

DERLEME REVIEW**İnkontinensia Pigmenti ve Norrie Hastalığı: Patogenez, Tanı ve Tedavi****Incontinentia Pigmenti and Norrie Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment**

* Ahmet EKİZOĞLU / **ORCID No:** 0000-0002-2502-5234

* Dr. Öğrt. Üyesi, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Geliş Tarihi/Received: 23.06.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.09.2022 **DOI:** 10.37783/CRJ-0360

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ahmet EKİZOĞLU, Karabük Üniversitesi Demir Çelik Kampüsü, Tıp Fakültesi, 78050, Karabük, Türkiye **Tel./Phone:** +90 505 557 27 60, **E-posta/E-mail:** dr.ahmetekizoglu@hotmail.com

ÖZ

İnkontinensia Pigmenti; cilt lezyonları, retina patolojileri, merkezi sinir sistemi anomalileri ve diş problemleri ile karakterize çok nadir görülen X'e bağlı dominant geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Norrie hastalığı ise doğum anında her iki gözde şiddetli vitreoretinal displazi ile karakterize çok nadir görülen X'e bağlı resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Her iki hastalıkta da erken yaşta hastalar nistagmus, lökokori, mikroftalmi ve retina dekolmanı ile kliniğe başvurabilmektedir. Bu derlemede, pediatrik retinal vasküler hastalıklardan olan İnkontinensia Pigmenti ve Norrie hastalığı ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Lökokori, Mikroftalmi, Nistagmus, Norrie hastalığı, İnkontinensia pigmenti, Retinal vasküler hastalık, Retina dekolmanı

ABSTRACT

Incontinentia pigmenti is a very rare X-linked dominant inherited disease characterized by skin lesions, retinal pathologies, central nervous system anomalies and dental problems. Norrie disease is a very rare X-linked recessive inherited disease characterized by severe vitreoretinal dysplasia in both eyes at birth. In both diseases, patients can apply to the clinic with nystagmus, leukocoria, microphthalmia and retinal detachment at an early age. In this review, Incontinentia pigmenti and Norrie disease, which are pediatric retinal vascular diseases, are investigated in detail.

Keywords: Leukocoria, Microphthalmia, Nystagmus, Norrie disease, Incontinentia pigmenti, Retinal vascular disease, Retinal detachment

GİRİŞ

Pediatrik vitreoretinal bozuklukların büyük bir kısmı retina-
nın vasküler patolojilerinden kaynaklanmaktadır. Çocukların retinal vasküler bozuklukları arasında prematüre retinopatisi (ROP), ailevi eksudatif vitreoretinopati (FEVR), coats hastalığı, persistant fetal vaskülopati, İnkontinensia pigmenti (IP) ve Norrie hastalığı (ND) gibi durumlar yer alır.^[1,2] Bu bozuklukların çoğu periferik retinal vasküler anormallikler ile kendini gösterir. Preterm bebeklerde görülen ROP, tedavi edilmez ise hastalarda şaşılık, lökokori, mikroftalmi ve görme azlığı semptomları oluşur. Bu semptomlar zamanında doğmuş bir bebekte görüldüğünde FEVR, persistant fetal vaskülopati, IP, ND ve osteoporozis psödoglioma gibi retinal vasküler hastalıklar akla getirilmelidir.^[3]

İnkontinensia Pigmenti

Bloch-Sulzberger sendromu olarak da bilinen IP; cilt, göz, merkezi sinir sistemi, saç, diş ve tırnakları içeren nadir görülen X'e bağlı dominant bir bozukluktur.^[4,5] Başlıca özelliği, ilk olarak

vezikülobüllöz lezyonlar olarak ortaya çıkan dört farklı aşamada pigmenter lezyonlara kadar ilerleyen karakteristik cilt lezyonlarıdır.^[6] İlk olarak 1906 yılında Garrod tarafından tanımlanmıştır.^[7] IP insidansı tipik olarak her 40.000'de bir olarak tahmin edilmektedir, ancak bazı çalışmalarda 140.000'de bir olarak belirtilmiştir.^[8]

Patogenez

IP, X kromozomu üzerinde q28 konumunda bulunan IKBKG geninin (B-hücrelerinde kappa hafif polipeptit gen geliştiricisinin inhibitörü, kinaz gama) bozulmasıyla oluşur.^[9,10] IKBKG, 23 kb genomik DNA'yı kapsar ve kodlama yapmayan üç ekzon olmak üzere on ekzondan oluşur. IKBKG'deki mutasyonlar, hücreleri intrinsik faktörlerden apoptoza duyarlı bırakabilen nükleer faktör-κB (NF-κB; aktive edilmiş B hücrelerinin nükleer faktör kappa hafif zincir geliştiricisi) aktivasyonunun bozulmasına neden olur. Buna bağlı olarak NF-κB 'den yoksun olan IP hücreleri, tümör nekrozis faktör-α gibi proapoptotik sinyallere karşı oldukça hassastır ve kolayca ölürler.^[5,9,11]

Genetik

IP'deki en yaygın genetik mutasyon, IKBKG geninde 4 ila 10 arasındaki ekzonları kaldıran yaklaşık 11.7 kb'lık bir delesyondur. Bu mutasyon IP olanların %80'inde meydana gelir.^[9,12-14]

IP, yüksek genetik penetrasyona ve değişken fenotipik ekspresyona sahiptir. Vakaların çoğu sporadiktir. IP, vakaların sadece %10 ile %25'i aileseldir ve aile öyküsü bilinen tek risk faktörüdür.^[12] Ekspresyondaki farklılıklar, dişilerde iyonizasyon ile açıklanabilir, bu da fonksiyonel mozaizim ile sonuçlanır.^[15] IP, X'e bağlı dominant bir hastalık olduğundan, etkilenen erkek fetüsler tipik olarak hayatta kalmaz, dolayısıyla IP'li yaşayan bireylerin büyük çoğunluğu (%90-97) kadındır.^[15,16] Yaşayan erkeklerde; ya Klinefelter sendromundaki gibi fazladan bir X kromozomu bulunur ya da somatik mozaizim vardır.^[13,15,17]

Nükleer Faktör-κB

IKBKG; NEMO (nükleer faktör κB esansiyel modülatör) proteinini kodlar.^[15] IKK-γ (NEMO); IK alfa ve beta ile trimerler oluşturarak IK kinaz enzim kompleksini oluşturur. NEMO, IK kinaz enziminin düzenleyici kompleksidir. IK kinaz, NF-κB'ye bağlı bir inhibitör protein kompleksi olan IκB'yi (B-hücrelerinde nükleer faktör kappa hafif polipeptit gen geliştiricisi inhibitörü) parçalar.^[9,10,14]

NF-κB, bağışıklık tepkisini düzenleyen ve ayrıca hücrel apoptozu önleyen karmaşık bir transkripsiyon faktörü proteini- dir. İnaktif durumda, hücre sitoplazmasında sekestre edilen NF-κB, IκB inhibitör kompleksi tarafından bağlanır. Bununla birlikte, çeşitli sitokinler tarafından aktive edilen IK kinaz (NEMO dahil), IκB inhibitör kompleksini NF-κB'den ayırarak NF-κB'nin çekirdeğe hareket etmesine ve hücrel apoptozu önleyen bağışıklık faktörlerinin transkripsiyonunu başlatmasına izin verir.^[10] Bundan dolayı, IKK-γ (NEMO), NF-κB yolunun aktivasyonu için gerekli bir proteindir. IK kinaz, tümör nekrozis faktörü gibi intrinsik faktörler tarafından aktive edilir.^[5,9,10,18]

Mutasyona uğramış IKBKG genlerinden dolayı, koruyucu NF-κB aktivitesi olmayan endotel hücreleri ve vücuttaki diğer hücrelerden eozinofillere özgü eotaksin gibi kemotaktik faktörler aşırı şekilde ekstrete edilebilir. Bu muhtemelen IP hastalarında serum eozinofilinin neden yaygın olduğunu ve epidermal deri lezyonları da eozinofillerin görüldüğünü açıklar.^[11,19] Eozinofiller, diğer faktörlerle birleştiğinde, deriyi ve endoteli etkileyen yaygın inflamasyonlara yol açar.^[19] Bu inflamasyon IP'de vazooklüzyona ve iskemiye yol açarak retinal, dermatolojik ve nörolojik belirtilere neden olabilir.^[20,21] Retinal belirtiler, retinal arterlerdeki vazooklüzyon ve yetersiz perfüzyon sonucu oluşan avasküler alanlar retinal iskemiye hızlandırır.^[20] İskemi ilerleyen süreçte neovaskülarizasyona ve dolayısıyla eksudatif ve traksiyonel retina dekolmanlarına yol açar.^[22]

KLİNİK TANI

Dermatolojik Bulgular

Doğumda veya doğumdan sonraki birkaç ay içerisinde ortaya çıkan cilt döküntüsü IP hastalığının en sık görülen belirtisidir. Deri lezyonları neredeyse tüm IP hastalarında görülür ve spesifik patern ve progresyon gösteriyorlarsa neredeyse patognomonik olarak kabul edilir.^[4,5] Deri lezyonlarının kendileri oldukça iyi huyludur ve tipik olarak sadece kozmetik sorunlara neden olur. Lezyonlar, genellikle yetişkinliğe kadar devam eden, dört evreden geçer. Bu evreler:

Evre 1 (Vezikülobüllöz evre): Lineer vezikül, bül ve püstüllerle birlikte eritem mevcuttur. Genellikle doğumda veya doğum-

dan hemen sonra ortaya çıkar.

Evre 2 (Verrüköz evre): Verrüköz plak ve hiperkeratotik papüller ile seyredir. Yaşamın ilk birkaç haftasında veya ayında ortaya çıkar.

Evre 3 (Hiperpigmente evre): Ciltte hiperpigmente lekeler bulunur. Bebeklik ve ergenlik arasında herhangi bir yerde ortaya çıkar, ancak genellikle erken yetişkinlik döneminde kaybolur.

Evre 4 (Atrofik/Hipopigmente evre): Ciltte hipopigmente lekeler bulunur, sıklıkla kutanöz atrofi ile birlikte. Genellikle erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar.^[4,5,23]

Bu cilt lezyonları, embriyogenez sırasında dermal gelişim paternleri olan Blaschko çizgileri boyunca spesifik bir dağılım paterni izler. Bu lezyonlar genellikle hastaların gövdelerinin yan taraflarında oluşur, yüzlerinde görülmez. Buna rağmen, cilt lezyonlarının olmaması IP hastalığını dışlamaz.^[24]

Oftalmik Bulgular

IP hastalığında işlevsel kayıp açısından en çok göz ve beyin etkilenir. IP olduğundan şüphelenilen hastalarda erken dönemde kapsamlı bir oftalmolojik muayene yapılmalıdır. IP hastalarının yaklaşık üçte birinde göz patolojisi bulunmaktadır.^[3,5,22,25,26] Oküler belirtiler genellikle retinal ve retinal olmayan bulgular olarak ikiye ayrılabilir. Retina bulguları sıktır ve avaskülarite, neovaskülarizasyon, kanamalar, persistant fetal vaskülatür, foveal atrofi, maküler vasküler anevrizmalar, arteriyovenöz anastomozlar ve eksudatif ve traksiyonel dekolmanları içerir. Bu retinal bulgularında vazooklüzyondan kaynaklandığı düşünülmektedir.^[20,22,27,28] Görmeyi tehdit edici bulguların çoğundan retina anomalileri sorumlu iken IP vakalarının yaklaşık %10'unda retina dekolmanı görülmektedir.^[16,29] Retina bulguları en sık yaşamın ilk yılında ortaya çıkar.^[30]

Retina bulguları periferik ve maküler bulgular olarak ikiye ayrılabilir. Avasküler periferik retina, IP'nin klasik retinal bulgusu olarak kabul edilir.^[22,29,31] ROP'a benzer şekilde tipik olarak retina neovaskülarizasyonu periferde daha belirgindir.^[32] Retina pigment epitelindeki iskemik hasara bağlı olarak bazen periferik diffüz benekli pigmentasyon mevcut olabilir.^[22,32] IP hastalığında, görme keskinliği üzerine önemli bir şekilde etkileyen maküler patolojilere de rastlanmaktadır. Maküla IP'a karakteristik olan, maküler gelişim sırasında oluşan vazooklüzyon ve yeniden şekillenmeden kaynaklanan normal parafoveal vasküler paternin yokluğu ve künt foveal çukur gözlenir.^[27,32]

Retinal vasküler anormallikler bazen sadece anjiyografik olarak saptanabilir ve erken teşhis ve tedavi için önemlidir.^[27] Floresein anjiyografi, şüpheli her IP vakasında yapılmalıdır.^[29,33] IP hastalarında maküler patolojinin gösterilmesinde de floresein anjiyografide oldukça yararlıdır.^[34,35] Son çalışmalarda IP hastalarındaki maküler patolojinin gösterilmesinde optik koherans anjiyografi ve elektoretinogramında yararlı olabildiğini göstermiştir.^[36,37] Retina bulguları tipik olarak 2 yaşından önce ortaya çıktığından anestezi altında fundus floresein anjiyografi ile muayene gerektirir. Bununla birlikte, bir ofis ortamında temassız ultra geniş alan retinal görüntüleme de kullanılarak anjiyografik bilgiler elde edilebilir.^[38] IP hastaların doğumdan hemen sonra yapılan göz muayeneleri dışında, kontrol amaçlı 4. aya kadar ayda bir, 4-12 ay arasında 3 ayda bir, 1-3 yaş arasında 6 ayda bir ve daha sonra yaşam boyunca yılda bir göz muayeneleri yapılmalıdır.^[39]

IP hastalarında şaşılık, nistagmus, optik atrofi, katarakt, üveit, konjonktival pigmentasyon, iris hipoplazisi, korneal epitelyal ve stromal keratit retina dışı ek oküler belirtiler olarak bildirilmiştir.^[16,23,29]

IP ile ROP tanı sırasında karışabilmektedir. Term bebeklerde görülmesi, sıklıkla sistemik hastalıkların tabloya eşlik etmesi ve genetik bir hastalık olduğu için pozitif aile öyküsünün olması IP'li bebekleri ROP'lu bebeklerden ayırır.^[3,40]

Nörolojik Bulgular

IP hastalarındaki en önemli ölüm nedeni nörolojik bozukluklardır. Nörolojik bulgular IP vakalarının %30'unda mevcuttur. Bu anormallikler tipik konvulsif bozukluklar, spastik felç, motor retardasyonu ve zeka geriliğini içerir. En sık görülen nörolojik bulgu da nöbetlerdir.^[41] Yenidoğanda belirgin merkezi sinir sistemi belirtilerin olması uzun süreli kötü bir prognoza yol açabilmektedir. Merkezi sinir sistemi semptomlarının %90'ından fazlası 2 yaşından önce ortaya çıkmaktadır.^[42] IP olan her hastada nörolojik konsültasyon ve manyetik rezonans beyin görüntüleme yapılmalıdır.^[5]

Diğer Bulgular

Diş problemleri, etkilenen bireylerin yaklaşık %54 ila %80'inde görülür.^[43] En yaygın diş anormallikleri diş yokluğu (%32-43) veya şekil anomalileridir (%36).^[43]

Genel muayenede ayrıca hastaların %38'inde saç dökülmesini ve hastaların %7 ila %40'ında tırnak anormalliklerini ortaya çıkarabilir.^[4,6] Meme anormallikleri de olabilir.^[4]

Teşhis Kriterleri

1993'te IP için tanı kriterleri Landy ve ark. tarafından belirlendi.^[6] Bu kriterler daha sonra 2014 yılında Minic ve ark. tarafından güncellenmiştir.^[4] IP hastalarında görülen bulgular, majör ve minör kriterler olarak ikiye ayrılmaktadır. Blaschko çizgileri boyunca uzanan cilt lezyonları (Vezikülobülöz evre, verrüköz evre, hiperpigmente evre ve atrofik/hipopigmente evre) majör kriter olarak kabul edilmektedir. Minör kriterler ise; diş anomalileri, oküler anomaliler, merkezi sinir sistemi anomalileri, alopesi, anormal saç (seyrek saç, yünlü saç, kaş ve kirpik anomalileri), anormal tırnak, damak anomalileri, meme başı ve meme anomalileri, çoklu erkek fetüs düşüklüğü öyküsü ve tipik histopatolojik cilt bulgularından oluşmaktadır. IP tanısı için;

- Birinci derece kadın akraba da IP öyküsü mevcutsa; bir majör ya da en az iki minör kriter
- Birinci derece kadın akraba da IP öyküsü yoksa ve IKBKG gen mutasyonu gösterilebilmiş ise herhangi bir majör veya minör kriter
- Birinci derece kadın akraba da IP öyküsü yoksa ve IKBKG gen mutasyonu gösterilememiş ise en az iki majör ya da bir majör ve bir minör kriter birlikte olmalıdır.^[4]

Eozinofili ve moleküler genetik testler ile mutasyonun gösterilmesi IP tanısını desteklemektedir.^[4]

Eozinofili özellikle evre 1 ve 2'de ortaya çıkar ve bazen lökositlerin %65'ine kadar ulaşabilir.^[19] Deri biyopsisi ile eozinofilik infiltrasyonun gösterilebilmesi, moleküler genetik testler ile mutasyonun gösterilemediği, sınırda veya şüpheli bulguları olan kişilerde tanıyı doğrulamada yardımcı olabilir.^[44] Deri biyopsisi, bir zamanlar tanının temel taşıyken, genetik testlerin mevcudiyeti ve duyarlılığı göz önüne alındığında, artık nadiren ihtiyaç duyulmaktadır.^[5]

TEDAVİ

IP'nin genetik bir temeli olduğu için tedavisi yoktur ve tedavi semptom yönetimi ile sınırlıdır. IP tanısı konulduktan sonra multidisipliner olarak göz doktoru, dermatolog, nörolog ve diş

hekimleri birimlerinin birlikte çalışması gerekmektedir.^[45,46] Nöbet varsa elektroansefalogram yapılmalıdır. Deri lezyonları, enfeksiyon veya aşırı skarlaşmayı önlemek için semptomatik olarak tedavi edilmelidir. Genetik tedaviler şu anda IP için mevcut değildir.^[5]

IP hastalarında gözdeki periferik avasküler retina lazer fotokoagülasyon veya kriyoterapi ile tedavi edilebilir.^[47-52] Retina dekolmanı açısından IP hastaları düzenli olarak oftalmolojik muayenelerle izlenmelidir. Retina dekolmanı gelişirse pars plana vitrektomi ile cerrahi onarım yapılabilir.^[53] Bu tedavilere rağmen çocukların %10'unda vitreus kanaması, eksudasyon, preretinal fibrozis ve traksiyonel retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonlar görülmektedir.^[29]

Lin ve ark. lazer fotokoagülasyonun etkili olmadığı IP'li bir hastada retina dekolmanı gelişmesi üzerine vitrektomi cerrahisi öncesi neovaskülarizasyonu geriletme amacıyla ilk kez intravitreal anti vasküler endotelial büyüme faktörünü (anti-VEGF) IP hastalarında kullanmıştır. İlk aşamada neovaskülarizasyonun gerilemesiyle başarılı bir vitrektomi operasyonu gerçekleştirilmesine rağmen ilerleyen süreçte hastada retina dekolmanı gelişmesiyle hastada başarılı sonuca ulaşamamıştır.^[54] Shah ve ark. proliferatif retinopatisi olan IP'li iki kardeşin birer gözüne tek doz intravitreal bevacizumab uyguladıktan sonra hastaların birinde 7. ayda nüks görülmemiştir. Diğer hastada başlangıçta neovaskülarizasyon gerilemesine rağmen ilerleyen süreçte nüks gelişmesi üzerine konvansiyonel lazer uygulanmıştır.^[55] Ni ve ark. iki tane IP'li hastayı intravitreal ranibizumab ile başarılı bir şekilde tedavi edebilmiştir.^[56] Dolayısıyla anti-VEGF ilaçlar lazer fotokoagülasyona alternatif olarak IP hastalarında yardımcı bir tedavi olarak kullanılabilir.

NORRİE HASTALIĞI

ND, gözlerde değişen derecelerde fibrovasküler değişikliklerle karakterize, X'e bağlı resesif geçiş gösteren nadir bir hastalıktır.^[57] ND, 1927'de ailesel doğuştan körlük vakalarını tanımlayan ilk araştırmacı olan Dr. Gordan Norrie'nin adını almıştır.^[58] 1960'larda Dr. Margarete Warburg klinik tanımı iştme kaybı ve zihinsel engelliliği içerecek şekilde genişletip, X'e bağlı kalıtsallığını tanımladı.^[59] ND'den sorumlu olan norrin proteinini kodlayan Norrie Hastalığı Proteini (NDP) geni (sitogenetik konum: Xp11.4) 1990'larda keşfedilmiştir.^[60] NDP'nin patojenik varyantları, ND ve daha hafif fenotiplerin ilgili vitreoretinopatileri ile ilişkilidir. Bugüne kadar, anormal bir gen ürününe yol açan 100'den fazla NDP mutasyonu (delesyon, missense, null, splice) tanımlanmıştır.^[61]

PATOGENEZ

ND'nin patolojik temeli NDP geninin mutasyonlarında bulunur.^[3,60,61] NDP, 28 kb genomik DNA'yı kapsar ve ilki kodlamaya katılmayan üç ekzondan oluşur. NDP, kanonik Wnt sinyal yolunu aktive eden bir ligand olan norrin proteinini kodlar.^[62] Norrin, retinal nöroproteksiyon ve retinal anjiyogenezde önemli olduğu düşünülen bir proteindir.^[63,64] Histopatolojik olarak mutasyona uğramış norrin nedeniyle oluşan displastik ve dezorganize retina dokusu, ND'de görülen karakteristik retrolental fibrovasküler kitle (psödoglioma) oluşumuna neden olur.^[3]

Genetik

ND, X'e bağlı resesif geçiş gösterdiği için erkekler etkilenmemektedir. Dişiler İki X kromozomuna sahip olduğu için taşıyıcı rolündedir.^[3] NDP genindeki mutasyonların spektrumu geniştir. En az üç bitişik geni de (MAOA, MAOB ve EFHC2) içeren NDP delesyonu olan hastalarda bulunmaktadır.^[65-67] Bu büyük delesyonlar daha fazla nörolojik anormalliklere ve diğer komplikasyonlara yol

açabilir.^[66,68] NDP'deki çoğu patojenik değişiklik missense, non-sense, insersiyon, delesyon ve splice gibi küçük mutasyonlardır.^[61]

Wnt Sinyal Yolu

Wnt sinyal yolu hem gelişim hem de hastalıklarda temel olarak önemlidir. Memelilerde yaklaşık 350-400 amino asitlik değişen uzunluklarda 19 farklı Wnt proteini vardır. Wnt'ler, FZD ve LRP5 ya da LRP6 gibi bir yardımcı reseptöre bağlanarak hücre içi sinyal yollarını aktive eder.^[69,70] Genel olarak, iki tür Wnt sinyal yolu vardır. Bunlar transkripsiyonel bir ko-aktivatör olarak β -katenin yoluyla etki eden kanonik Wnt/ β -katenin sinyal yolu ve β -kateninden bağımsız kanonik olmayan, Wnt sinyal yoludur. Kanonik Wnt/ β -katenin sinyal yolu gelişimsel ve patolojik oküler anjiyogenezde rol oynamaktadır.^[69] Kanonik Wnt/ β -katenin yolunda Wnt'ler FZD/LRP reseptörlerine bağlandığında Wnt sinyal yolu aktive olur. Aktivasyon sonrası hücre içi β -kateninin fosforilasyonu engellenerek proteozomlar tarafından inhibe edilmesi engellenir. Artan hücre içi β -kateninin hücre çekirdeğine girip Tcf/Lef DNA bağlayıcı proteinlerle etkileşime girip gen transkripsiyonunu sağlar.^[71,72] Wnt ligandı olarak görev yapan norrin'in keşfi ile Wnt sinyalinin retinal damar üzerindeki etkisi daha iyi anlaşılmıştır.^[71]

Norrin

Norrin proteini, stabil yapının korunması ve düzgün katlanma için önemli olan sistein düğüm motifi içerir.^[73] NDP'nin başlangıç ve bitiş kodonlarında ND'e neden olan sistein düğüm motifini içeren mutasyonlar tespit edilmiştir.^[74-76] Sistein dışı mutasyonlar ayrıca FEVR, Coats hastalığı ve ROP ile ilişkili olabilir.^[77] Norrin proteini, Wnt proteinlerine yapısal olarak benzer olmasına rağmen Wnt proteinlerinin reseptör tanıma özelliğini taklit eder.^[78] Norrin, FZD4 için yüksek bağlanma afinitesi gösterir ve kanonik Wnt sinyal yolunu LRP5'e bağımlı bir şekilde aktive etme yeteneğine sahiptir.^[62] Gelişmekte olan retinanın endotel hücrelerinde eksprese edilen norrin, oküler kılcal damarlar ve retina nöronları için koruma sağlar. Aynı zamanda retina nöronları Norrin'in normal ekspresyonu ve işlenmesinde de görev alır.^[79,80] Norrin, retinal vaskülarizasyonu düzenlemek için gelişen endotelial hücrelerde FZD4 ile ko-reseptörü olan LRP5 reseptörlerine bağlanıp Wnt/ β -katenin sinyal yolunu (kanonik yol) aktive eder.^[81,82] Bu yolun bozulması retinal disgenезis ile göz, kulak veya beyinde anormal anjiyogenez yol açabilir.^[81,82] Ayrıca Norrin/FZD4 tarafından oluşturulan Wnt sinyalinin kuvvetlendirilmesi için tetraspanin 12 (TSPAN 12) adlı başka bir zar proteinine daha ihtiyaç vardır.^[83] Norrin, FZD4, LRP5 ve TSPAN12 proteinleri birlikte retinal anjiyogenezde önemli bir rol almaktadır.^[83,84] Norrin koklea, merkezi sinir sistemi ve retinadan eksprese edilir. Bu durum NDP mutasyonu ile ilişkili olarak ortaya çıkan işitme kaybını, psikomotor geriliği ve periferik vasküler hastalığı açıklar.^[3,53,85]

KLİNİK TANI

Oftalmik Bulgular

ND'li hastanın klasik başvurusu konjenital körlük, ilerleyici işitme kaybı ve bilişsel-psikososyal rahatsızlıktır.^[85] ND'li bireyler görmeden doğarlar veya doğumdan kısa bir süre sonra her iki gözde lökokori olarak ortaya çıkan sekonder fibrovasküler proliferasyon nedeniyle görmelerini kaybederler. Retinoblastomayı simüle ettiği için başlangıçta ND "psödoglioma" olarak adlandırıldı.^[3,53,86] ND'de şiddetli sekonder oküler patoloji yaygındır. Totale yakın retina dekolmanları genellikle doğumdan sonraki ilk

haftalarda veya aylarda ortaya çıkar. Retrolental kitle ve subretinal kanamaya bağlı olarak ön kamara daralır. Bundan dolayı glokom, buftalmi, kornea opasitesi, sineşi ve iris atrofisine yol açabilir.^[3]

ND ile ROP tanı sırasında karışabilmektedir. Term bebeklerde görülmesi ve sıklıkla sistemik hastalıkların tabloya eşlik etmesi ND'li bebekleri ROP'lu bebeklerden ayırır.^[3,40]

İşitme Kaybı

ND'li bireylerde ilerleyici sensörinöral işitme kaybı görülebilmektedir.^[85,87] Smith ve ark. 56 ND'li üzerinde yaptığı çalışmada 3 yaş altı hiçbir hastada işitme kaybının olmadığını ve işitme kaybının başlangıç yaşının ortanca 12 olduğunu belirtmiştir. Ayrıca işitme kaybının zamanla yavaş ya da aralıklı (artan-azalan) olarak gerçekleştiğini bildirmiştir.^[85]

Nörolojik ve Psikolojik Bulgular

ND'li bireylerde bilişsel ve davranışsal bozukluk ile nöbetler de görülebilmektedir.^[67,88] Smith ve ark. yaptığı çalışmada diğer yayınlardan farklı olarak nöbet geçiren hastaların (%16) yarısından fazlasında kronik nöbet bozukluğuna rastlanılmıştır. Ayrıca bu hastaların %28'inde bilişsel bozukluğa ve %45'inde de davranışsal bozukluk olduğu tespit edilmiştir. Davranışsal bozukluklardan da en sık otizm görülmüştür.^[85]

Periferik Vasküler Hastalık

Smith ve ark. yaptığı çalışmada varisli damarları, periferik venöz staza bağlı ülserleri ve erektil disfonksiyonları periferik vasküler hastalık (PVD) olarak tanımlamıştır. Buna göre hastaların %38'inde PVD saptanırken, 15 yaşın altında hiçbir hastada ise PVD'ye rastlanmamıştır.^[85]

TEDAVİ

ND genetik bir mutasyondan kaynaklandığından, şu anda etkin bir tedavisi yoktur.^[3] Bununla birlikte hastalığı sınırlandırmak için yaklaşımlar bulunmaktadır. İlk olarak, taşıyıcılar, döllenme için etkilenmemiş yumurtaların preimplantasyon aşamasında seçimi konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca amniyosentez ile patolojik NDP geni gösterilerek, planlanmış erken doğum ve tedavi ile retina dekolmanı önlenmeye çalışılabilir.^[3] Ameliyat sonrası ışık hissinin varlığı bile başarı olarak kabul edilebilmektedir.

Walsh ve ark. tarafından 2010 yılında ND olan 14 erkek çocuğu içeren retrospektif çalışmasında; yaşamın ilk 3-4 ayında gerçekleştirilen erken vitrektomi sonucunda 7 hastanın en az bir gözünde ışık algısını koruduğunu, 3'ünde bilateral ışık algısının olmadığını ve 4 hastada görme keskinliği verilerinin mevcut olmadığını göstermiştir. Ayrıca, 24 gözden sadece 2'sinin fizik hale geldiğini belirtmiştir. Yazarlar, ND için retina üzerindeki traksiyonun vitrektomi ile düzeltilmesini önermişlerdir. Bununla birlikte, tam retina dekolmanı olan hastalarda fitizis bulbi gelişimini önlemek için de vitrektominin düşünülmesi gerektiğini vurgulamışlardır.^[53]

2010 yılında Chow ve ark. 23. gebelik haftasında bir anneye prenatal amniyosentez yaparak bebeğine ND teşhisi koymuştur. Bunun üzerine 37. haftada doğan yenidoğanın avasküler retinasına lazer fotokoagülasyon uygulamışlardır. Bu, aynı zamanda ND olan bir yenidoğana tedavi amaçlı uygulanan ilk lazer fotokoagülasyondur. Lazer tedavisinden 1 ay sonra ekstretil fibrovasküler proliferasyonda tam gerileme gözlenirken, 24. aya kadar hastada retina dekolmanı oluşmamıştır.^[89] Daha sonra Drenser ve ark. lazer fotokoagülasyon uygulanan bu olgunun FEVR olgusu olduğu yönünde görüş bildirmişlerdir.^[86] 2014 yılında Sisk ve ark.,

amniyosentez ile tanımlanan patojenik NDP mutasyonu olan bir hastanın planlanan ilk erken doğumunu bildirdiler. 34. haftada hızlı lazer fotokoagülasyon, neovaskülarizasyonun gerilemesi ve kanamanın düzelmesi ile sonuçlanmıştır.^[90]

Todorich ve ark. ND nedeniyle her iki gözünde kapalı huni retina dekolmanı olan bir infanta uyguladıkları tek aşamalı cerrahi (translimbal iridektomi, lensektomi, kapsülektomi, vitrektomi ve retrolental membranların diseksiyonu) ile anatomik başarı ve ışık takibi sonucuna ulaşabildiklerini göstermişlerdir.^[91]

ND ciddi ve yıkıcı bir hastalık olduğundan, bir bebeğe ND teşhisi konulduktan sonra kardeşleri ve ebeveynleri için genetik testler ve danışmanlık tavsiye edilmelidir.^[3] ND tanısı konulduktan sonra multidisipliner olarak göz doktoru, odyolog ve psikiyatri birimlerinin birlikte çalışması gerekmektedir.^[3]

SONUÇ

X'e bağlı dominant geçiş gösteren IP kadınlarda, X'e bağlı resesif geçiş gösteren ND ise erkeklerde daha sık görülmektedir. Oftalmolojik bulgulara ilave olarak IP'li bebeklerde dermatolojik, nörolojik, diş, saç, tırnak ve meme anormallikleri görülebilirken, ND'li bebeklerde işitme kaybı, periferik vasküler hastalık, nörolojik ve psikolojik anormallikler görülebilir.

Hem IP hem de ND retina dekolmanları ile sonuçlanabildiklerinden oftalmolojik açıdan önemli hastalıklardır. Genellikle IP'li bebeklerde doğumdan sonra 2 yıl içerisinde retina bulguları ortaya çıkarken, ND'li bebekler ya görmeden doğarlar ya da doğumdan kısa bir süre sonra görme yeteneklerini kaybederler.

IP ve ND genetik kalıtım gösteren ROP'un ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken pediatrik vasküler hastalıklardır. Her iki hastalık da genetik kalıtım gösterdiğinden ilerleyen süreçte gen tedavisi bir seçenek olarak düşünülebilir.

REFERANSLAR

- Feiner L, Prenner JL. Retinal Vascular Disease in Children. Available from: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/retinal-vascular-disease-in-children>.
- Lee TC, Chiang MF. Pediatric Retinal Vascular Diseases. In Retina Fifth Edition, Elsevier Inc.; 2012.
- Karth P, Kim B, Shapiro M. Differential Diagnosis and Atypical ROP. Azad R (Ed); In Textbook Retinopathy of Prematurity, Wolters Kluwer Health (India); 2011.
- Minić S, Trpinac D, Obradović M. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update. Clinical genetics. 2014;85(6):536–542.
- Swinney CC, Han DP, Karth PA. Incontinentia pigmenti: A comprehensive review and update. Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina. 2015;46(6):650–657.
- Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). Journal of medical genetics. 1993;30(1):53–59.
- Garrod AE. Peculiar pigmentation of the skin of an infant. Transactions of the Clinical Society of London. 1906;39:216.
- Carney RG. Incontinentia Pigmenti: A World Statistical Analysis. Archives of Dermatology. 1976;112(4).
- Smahi A, Courtols G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. Nature. 2000;405(6785):466–472.
- Nelson DL. NEMO, NFkB signaling and incontinentia pigmenti. Current Opinion in Genetics and Development. 2006;16(3):282–288.
- Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. Journal of

- the American Academy of Dermatology. 2002;47(2):169–190.
- Thakur S, Puri RD, Kohli S, Saxena R, Verma IC. Utility of molecular studies in incontinentia pigmenti patients. Indian Journal of Medical Research. 2011;133(4).
- Kenwrick S, Woffendin H, Jakins T, Shuttleworth SG, Mayer E, Greenhalgh L, et al. Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter syndrome. American journal of human genetics. 2001;69(6):1210–1217.
- Fusco F, Pescatore A, Bal E, Ghoul A, Paciolla M, Lioi MB, et al. Alterations of the IKBKG locus and diseases: an update and a report of 13 novel mutations. Human mutation. 2008;29(5):595–604.
- Scheuerle AE. Male cases of incontinentia pigmenti: Case report and review. American Journal of Medical Genetics. 1998;77(3).
- Minić S, Obradović M, Kovačević I, Trpinac D. Ocular anomalies in incontinentia pigmenti: Literature review and meta-analysis. Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo. 2010;138(7–8):408–413.
- Buinauskaite E, Buinauskiene J, Kucinskiene V, Strazdiene D, Valiukeviciene S. Incontinentia pigmenti in a male infant with Klinefelter syndrome: a case report and review of the literature. Pediatric dermatology. 2010;27(5):492–495.
- Li Y, Kang J, Friedman J, Tarassishin L, Ye J, Kovalenko A, et al. Identification of a cell protein (FIP-3) as a modulator of NF-kB activity and as a target of an adenovirus inhibitor of tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1999;96(3):1042–1047.
- Jean-Baptiste S, O'Toole EA, Chen M, Guitart J, Paller A, Chan LS. Expression of eotaxin, an eosinophil-selective chemokine, parallels eosinophil accumulation in the vesiculobullous stage of incontinentia pigmenti. Clinical and Experimental Immunology. 2002;127(3):470–478.
- Goldberg MF. The Skin Is Not the Predominant Problem in Incontinentia Pigmenti. Archives of Dermatology. June 2004;140(6):748–750.
- Nenci A, Huth M, Funteh A, Schmidt-Suppran M, Bloch W, Metzger D, et al. Skin lesion development in a mouse model of incontinentia pigmenti is triggered by NEMO deficiency in epidermal keratinocytes and requires TNF signaling. Human molecular genetics. 2006;15(4):531–542.
- Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. Acta ophthalmologica Scandinavica. 2000;78(3):348–353.
- Ehrenreich M, Tarlow MM, Godlewska-Janusz E, Schwartz RA. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): A systemic disorder. Cutis. 2007;79(5).
- Ardelean D, Pope E. Incontinentia pigmenti in boys: a series and review of the literature. Pediatric dermatology. 2006;23(6):523–527.
- O'Doherty M, Mc Creery K, Green AJ, Tuwir I, Brosnahan D. Incontinentia pigmenti--ophthalmological observation of a series of cases and review of the literature. The British journal of ophthalmology. 2011;95(1):11–16.
- Chen CJ, Han IC, Goldberg MF. Variable expression of retinopathy in a pedigree of patients with incontinentia pigmenti. Retina (Philadelphia, Pa). 2015;35(12):2627–2632.
- Goldberg MF. The blinding mechanisms of incontinentia pigmenti. Ophthalmic Genetics. 1994;15(2).
- Nix RR, Apple DJ. Proliferative retinopathy associated with incontinentia pigmenti. Retina. 1981;1(3).
- Goldberg MF, Custis PH. Retinal and other Manifestations of Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). Ophthalmology.

- logy. 1993;100(11).
30. Catalano RA. Incontinentia pigmenti. *American Journal of Ophthalmology*. 1990;110(6):696–700.
 31. Wald KJ, Mehta MC, Katsumi O, Sabates NR, Hirose T. Retinal Detachments in Incontinentia Pigmenti. *Archives of Ophthalmology*. 1993;111(5).
 32. Goldberg MF, Tasman W, Raab E, Green WR. Macular vasculopathy and its evolution in incontinentia pigmenti. In: *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 96. ; 1998.
 33. Shaikh S, Trese MT, Archer SM. Fluorescein angiographic findings in incontinentia pigmenti. *Retina*. 2004;24(4).
 34. Jain RB, Willetts GS. Fundus changes in incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a case report. *British Journal of Ophthalmology*. 1978;62(9):622–626.
 35. Watzke RC, Stevens TS, Carney RG. Retinal vascular changes of incontinentia pigmenti. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill : 1960). 1976;94(5):743–746.
 36. Liu TYA, Han IC, Goldberg MF, Linz MO, Chen CJ, Scott AW. Multimodal Retinal Imaging in Incontinentia Pigmenti Including Optical Coherence Tomography Angiography: Findings From an Older Cohort With Mild Phenotype. *JAMA Ophthalmology*. 2018;136(5):467–472.
 37. Cunha AM, Breda J, Rocha-Sousa A, Falcão-Reis F, Santos-Silva R. Child with a mild phenotype of Incontinentia Pigmenti and inner retinal dysfunction. *Documenta Ophthalmologica*. 2021;143(1):93–98.
 38. Acan D, Calan M, Er D, Arkan T, Kocak N, Bayraktar F, et al. The prevalence and systemic risk factors of diabetic macular edema: a cross-sectional study from Turkey. *BMC Ophthalmology*. 2018;18(1):91.
 39. Greene-Roethke C. Incontinentia Pigmenti: A Summary Review of This Rare Ectodermal Dysplasia With Neurologic Manifestations, Including Treatment Protocols. *Journal of Pediatric Health Care*. 2017;31(6):e45–e52.
 40. Acar U. Premature Retinopatisi Ayırıcı Tanısı Differential Diagnosis of Retinopathy of Prematurity. *Güncel Retina*. 2018;2(1):73–78.
 41. Minić S, Trpinac D, Obradović M. Systematic review of central nervous system anomalies in incontinentia pigmenti. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8(1).
 42. Pinheiro A, Mathew MC, Thomas M, Jacob M, Srivastava VM, Cherian R, et al. The clinical profile of children in India with pigmentary anomalies along the lines of Blaschko and central nervous system manifestations. *Pediatric Dermatology*. 2007;24(1).
 43. Minić S, Trpinac D, Gabriel H, Gencik M, Obradović M. Dental and oral anomalies in incontinentia pigmenti: A systematic review. *Clinical Oral Investigations*. 2013;17(1).
 44. Hadj-Rabia S, Rimella A, Smahi A, Fraitag S, Hamel-Teillac D, Bonnefont JP, et al. Clinical and histologic features of incontinentia pigmenti in adults with nuclear factor- κ B essential modulator gene mutations. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(3):508–515.
 45. Wong GAE, Willoughby CE, Parslew R, Kaye SB. The importance of screening for sight-threatening retinopathy in incontinentia pigmenti. *Pediatric Dermatology*. 2004;21(3).
 46. Bodemer C, Diociaiuti A, Hadj-Rabia S, Robert MP, Desguerre I, Manière MC, et al. Multidisciplinary consensus recommendations from a European network for the diagnosis and practical management of patients with incontinentia pigmenti. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(7):1415–1424.
 47. Chao AN, Lai CC, Kao LY, Hsu JF, Yang KJ, Chen TL. Incontinentia pigmenti: A florid case with a fulminant clinical course in a newborn. *Retina*. 2000;20(5).
 48. Nakao S, Nishina S, Tanaka S, Yoshida T, Yokoi T, Azuma N. Early laser photocoagulation for extensive retinal avascularity in infants with incontinentia pigmenti. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2020;64(6):613–620.
 49. Catalano RA, Lopatynsky M, Tasman WS. Treatment of proliferative retinopathy associated with incontinentia pigmenti. *American Journal of Ophthalmology*. 1990;110(6).
 50. Ranchod TM, Trese MT. Regression of retinal neovascularization after laser photocoagulation in incontinentia pigmenti. *Retina* (Philadelphia, Pa). April 2010;30(4):708–709.
 51. Yu YS, Cho BJ. Cryotherapy for retinopathy of incontinentia pigmenti. *Korean journal of ophthalmology : KJO*. 1991;5(1):47–50.
 52. Rahi J, Hungerford J. Early diagnosis of the retinopathy of incontinentia pigmenti: Successful treatment by cryotherapy. *British Journal of Ophthalmology*. 1990;74(6).
 53. Walsh MK, Drenser KA, Capone A, Trese MT. Early vitrectomy effective for norrie disease. *Archives of Ophthalmology*. 2010;128(4):456–460.
 54. Lin KL, Hirose T, Kroll AJ, Lou PL, Ryan EA. Prospects for Treatment of Pediatric Vitreoretinal Diseases with Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition. *Seminars in Ophthalmology*. 2009;24(2):70–76.
 55. Shah PK, Bachu S, Narendran V, Kalpana N, David J, Srinivas CR. Intravitreal bevacizumab for incontinentia pigmenti. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 2013;50 Online:e52–e54.
 56. Ni Y, Huang X, Ruan L, Xue K, Yu J, Peng J, et al. Intravitreal injection of ranibizumab in severe retinopathy of incontinentia pigmenti. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2018;22(4):325–327.e3.
 57. Warburg M. Norrie's disease--differential diagnosis and treatment. *Acta ophthalmologica*. 1975;53(2):217–236.
 58. Norrie G. Causes of blindness in children. *Acta Ophthalmol*. 1927;5:357–364.
 59. Andersen SR, Warburg M. Norrie's disease: congenital bilateral pseudotumor of the retina with recessive X-chromosomal inheritance; preliminary report. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill : 1960). 1961;66(5):614–618.
 60. Berger W, Meindl A, van de Pol TJ, Cremers FP, Ropers HH, Dörner C, et al. Isolation of a candidate gene for Norrie disease by positional cloning. *Nature genetics*. 1992;2(1):84.
 61. Sims KB, Pagon R, Adam M, Ardinger H. NDP-Related Retinopathies. In: *GeneReviews*. ; 2013.
 62. Xu Q, Wang Y, Dabdoub A, Smallwood PM, Williams J, Woods C, et al. Vascular development in the retina and inner ear: control by Norrin and Frizzled-4, a high-affinity ligand-receptor pair. *Cell*. 2004;116(6):883–895.
 63. Braunger BM, Tamm ER. The different functions of Norrin. *Advances in experimental medicine and biology*. 2012;723:679–683.
 64. Luhmann UFO, Lin J, Acar N, Lammel S, Feil S, Grimm C, et al. Role of the Norrie Disease Pseudoglioma Gene in Sprouting Angiogenesis during Development of the Retinal Vasculature. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46(9):3372–3382.
 65. Collins FA, Murphy DL, Reiss AL, Sims KB, Lewis JG, Freund L, et al. Clinical, biochemical, and neuropsychiatric evaluation of a patient with a contiguous gene syndrome due to a microdeletion Xp11.3 including the Norrie disease locus and monoamine oxidase (MAOA and MAOB) genes. *American journal of medical genetics*. 1992;42(1):127–134.
 66. Rodriguez-Revena L, Madrigal I, Alkhalidi LS, Armengol L, González E, Badenas C, et al. Contiguous deletion of the NDP,

- MAOA, MAOB, and EFHC2 genes in a patient with Norrie disease, severe psychomotor retardation and myoclonic epilepsy. *American journal of medical genetics Part A*. 2007;143A(9):916–920.
67. Sims KB, de la Chapelle A, Norio R, Sankila EM, Hsu YPP, Rinehart WB, et al. Monoamine oxidase deficiency in males with an X chromosome deletion. *Neuron*. 1989;2(1):1069–1076.
 68. Zhou Y, Shapiro MJ, Burton BK, Mets MB, Kurup SP. Case report: A case of Norrie disease due to deletion of the entire coding region of NDP gene. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. 2021;23:101151.
 69. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Developmental cell*. 2009;17(1):9–26.
 70. Nusse R, Varmus HE. Wnt genes. *Cell*. June 1992;69(7):1073–1087.
 71. Wang Z, Liu CH, Huang S, Chen J. Wnt Signaling in vascular eye diseases. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2019;70:110–133.
 72. Warden SM, Andreoli CM, Mukai S. The Wnt signaling pathway in familial exudative vitreoretinopathy and norrie disease. *Seminars in Ophthalmology*. 2007;22(4):211–217.
 73. Sims KB, Lebo R V, Benson G, Shalish C, Schuback D, Chen ZY, et al. The Norrie disease gene maps to a 150 kb region on chromosome Xp11.3. *Human molecular genetics*. 1992;1(2):83–89.
 74. Zhang XY, Jiang WY, Chen LM, Chen SQ. A novel Norrie disease pseudoglioma gene mutation, c.-1_2delAAT, responsible for Norrie disease in a Chinese family. *International journal of ophthalmology*. 2013;6(6):739–743.
 75. Riveiro-Alvarez R, Trujillo-Tiebas MJ, Gimenez-Pardo A, Garcia-Hoyos M, Cantalapiedra D, Lorda-Sanchez I, et al. Genotype-phenotype variations in five Spanish families with Norrie disease or X-linked FEVR. *Molecular Vision*. 2005;11.
 76. Drenser KA, Fecko A, Dailey W, Trese MT. A characteristic phenotypic retinal appearance in Norrie disease. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2007;27(2):243–246.
 77. Chow CC, Kiernan DF, Chau FY, Blair MP, Ticho BH, Galasso JM, et al. Laser photocoagulation at birth prevents blindness in Norrie's disease diagnosed using amniocentesis. *Ophthalmology*. 2010;117(12):2402–2406.
 78. Chang TH, Hsieh FL, Zebisch M, Harlos K, Elegheert J, Jones EY. Structure and functional properties of norrin mimic wnt for signalling with Frizzled4, Lrp5/6, and proteoglycan. *eLife*. 2015;4(JULY 2015):1–27.
 79. Lee H, Jo DH, Kim JH, Kim JH. Norrin expression in endothelial cells in the developing mouse retina. *Acta histochemica*. 2013;115(5):447–451.
 80. Seitz R, Hackl S, Seibuchner T, Tamm ER, Ohlmann A. Norrin Mediates Neuroprotective Effects on Retinal Ganglion Cells via Activation of the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway and the Induction of Neuroprotective Growth Factors in Müller Cells. *The Journal of Neuroscience*. 2010;30(17):5998.
 81. Ye X, Wang Y, Nathans J. The Norrin/Frizzled4 signaling pathway in retinal vascular development and disease. *Trends in molecular medicine*. 2010;16(9):417–425.
 82. Payabvash S, Anderson JS, Nascene DR. Bilateral persistent fetal vasculature due to a mutation in the Norrie disease protein gene. *The Neuroradiology Journal*. 2015;28(6):623.
 83. Junge HJ, Yang S, Burton JB, Paes K, Shu X, French DM, et al. TSPAN12 regulates retinal vascular development by promoting Norrin- but not Wnt-induced FZD4/beta-catenin signaling. *Cell*. 2009;139(2):299–311.
 84. Ohlmann A, Tamm ER. Norrin: Molecular and functional properties of an angiogenic and neuroprotective growth factor. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2012;31(3):243–257.
 85. Smith SE, Mullen TE, Graham D, Sims KB, Rehm HL. Norrie disease: Extraocular clinical manifestations in 56 patients. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2012;158 A(8):1909–1917.
 86. Drenser KA, Walsh MK, Capone A, Trese MT, Luo CK. Preterm treatment of Norrie disease. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1694–1695.
 87. Halpin C, Owen G, Gutiérrez-Espeleta GA, Sims K, Rehm HL. Audiologic features of Norrie disease. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2005;114(7):533–538.
 88. Lev D, Weigl Y, Hasan M, Gak E, Davidovich M, Vinkler C, et al. A novel missense mutation in the NDP gene in a child with Norrie disease and severe neurological involvement including infantile spasms. *American journal of medical genetics Part A*. 2007;143A(9):921–924.
 89. Chow CC, Kiernan DF, Chau FY, Blair MP, Ticho BH, Galasso JM, et al. Laser photocoagulation at birth prevents blindness in Norrie's disease Diagnosed using amniocentesis. *Ophthalmology*. 2010;117(12):2402–2406.
 90. Sisk RA, Hufnagel RB, Bandi S, Polzin WJ, Ahmed ZM. Planned preterm delivery and treatment of retinal neovascularization in norrie disease. *Ophthalmology*. 2014;121(6):1312–1313.
 91. Todorich B, Thanos A, Yonekawa Y, Capone A. Repair of total tractional retinal detachment in Norrie disease: Report of technique and successful surgical outcome. *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina*. 2017;48(3):260–262.



Dr. Öğr. Üyesi Ahmet EKİZOĞLU

2005 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olup 2006 yılında S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Göz Hastalıkları ihtisasına başladı. 2011 yılında Göz hastalıkları uzmanı olarak Karabük Devlet hastanesinde çalışmaya başladı. 2015 yılından itibaren Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Doktor Öğretim Üyesi olarak çalışmaktadır. Evli ve üç çocuk babasıdır.