

DERLEME REVIEW

Konjenital X'e Bağlı Retinoskizis ve Familyal Eksudatif Vitreoretinopati: Patogenez, Tanı ve Tedavi

Congenital X-linked Retinoschisis and Familial Exudative Vitreoretinopathy: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment

* Şehnaz ÖZÇALIŞKAN / ORCID No: 0000-0002-3783-3570, *Merve ÖZBEK / ORCID No: 00000-0002-4280-5718

* Doç. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

**Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 19.07.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 25.09.2022 DOI: 10.37783/CRJ-0359

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Şehnaz Özçalışkan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bereketzade Mah. Bereketzade Cami Sok No: 8 Beyoğlu, İstanbul Tel./Phone: +90 505 400 80 81, E-posta/E-mail: drshehnaz@yahoo.com

ÖZ

Konjenital X'e bağlı retinoskizis (KXR), genellikle yaşamın ilk on yılında başlayan ve erkekleri etkileyen, simetrik bilateral makula tutulumu ile karakterizedir. Fundus muayenesinde, makulada skizis alanlarına bağlı gelişen tekerlek paterni izlenir. Hastalığın erken dönemlerinde tanıda fundus muayenesi ve optik koherens tomografi (OKT) tartışmasız büyük önem taşımakta ve karakteristik bulgular göstermektedir. Periferik retinoskizis, genellikle alt temporalde, olguların yaklaşık %50'sinde görülür. Görme keskinliği genellikle yaşamın birinci ve ikinci dekadında bozulur, ancak daha sonra beşinci veya altıncı dekada kadar nispeten sabit kalır. Şimdiye kadar KXR için etkinliği kanıtlanmış bir tedavi mevcut değildir, gen tedavisi çalışmaları sürdürülmektedir.

Ailesel eksudatif vitreoretinopati (FEVR), periferik retinanın anormal veya yetersiz vaskülarizasyonu ile karakterize, nadir görülen kalıtsal bir vitreoretinal bozukluktur. Hastalık sıklıkla otozomal dominant ve daha az sıklıkta otozomal resesif veya X'e bağlı resesif geçiş göstermektedir. FEVR, asimetrik olabilen bilateral tutulumla kendini gösterir. Belirgin özellikleri arasında avasküler periferik retina ve periferik iskemi, retinal neovaskülarizasyon, subretinal eksüstasyon yer alır. Bazı olgularda epiretinal membran ve traksiyonel retina dekolmanı gelişimi izlenebilir. Periferik retina iskemisi ve neovaskülarizasyonu olan olgularda lazer fotokoagülasyon tedavisi önerilir. Bu derlemede KXR ve FEVR hastalığında patogenez, klinik özellikler ile tedavi yöntemleri anlatılacaktır

Anahtar Kelimeler: Distrofi, familyal eksudatif vitreoretinopati, retinoskizis, X geçişli.

ABSTRACT

Congenital X-linked retinoschisis (CXLRS) is characterized by symmetric bilateral macular involvement, usually beginning in the first decade of life and affecting males. In the fundus examination, a wheel pattern developing due to schisis areas is observed in the macula. Fundus examination and optical coherence tomography (OCT) are essential for diagnosis in the early stages of the disease and exhibit characteristic findings. Peripheral retinoschisis occurs in approximately 50% of cases, usually in the inferior temporal quadrant. Visual acuity usually deteriorates in the first and second decades of life, but then remains relatively stable until the fifth or sixth decade. There is no proven treatment for CXLRS so far, gene therapy studies are ongoing.

Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is a rare inherited vitreoretinal disorder characterized by abnormal or incomplete vascularization of the peripheral retina. The disease is frequently inherited as autosomal dominant and less frequently autosomal recessive or X-linked recessive. FEVR is manifested by bilateral involvement, which may be asymmetrical. Its distinctive features include the avascular peripheral retina and peripheral ischemia, retinal neovascularization, and subretinal exudation. Epiretinal membrane and tractional retinal detachment may also develop in some patients. Laser photocoagulation therapy is effective in patients with peripheral retinal ischemia and neovascularization. In this review, the pathogenesis, clinical features, and treatment methods in CXLRS and FEVR disease will be discussed

Keywords: Dystrophy, familial exudative vitreoretinopathy, retinoschisis, X-linked

Giriş

Konjenital X geçişli retinoskizis (KXR), retina katmanlarında ayrışma ile karakterize olan ve X'e bağlı resesif geçiş gösteren genetik bir hastalıktır.^[1] Adolesan çağ ve genç erişkin yaştaki erkeklerde görülen hastalığın en tipik klasik bulgusu olguların tamamında görülen foveal skizis ve etkilenen olguların yarısında görülen

periferik retinal skizistir. Hastalık doğumdan itibaren izlenebilir. Yakınmalar genellikle okul çağında görme azlığı ile ortaya çıkar.^[2] Hastalığın erken dönemlerinde tanıda fundus muayenesi ve optik koherans tomografi (OKT) tartışmasız büyük önem taşımakta ve karakteristik bulgular göstermektedir.^[3] KXR için şimdiye kadar etkinliği kanıtlanmış bir tedavi mevcut değildir. Gen tedavisi çalışmaları sürdürülmektedir.^[2]

Famlyal eksudatif vitreoretinopati (FEVR) olarak bilinen eksudatif vitreoretinopati, prematüre retinopatisine (ROP) benzer özellikler gösteren kalıtsal bir retina hastalığıdır.^[4] FEVR, sıklıkla otozomal dominant ve daha az sıklıkta otozomal resesif veya X'e bağlı resesif geçiş göstermektedir.^[5] Olgularda klinik ve anjiyografik bulgular vasküler gelişimde bir anormallik olduğunu düşündürmektedir. Periferik temporal retinanın avaskülaritesi, ekvator bölgesinde retinal vasküler yapının aniden kesilmesi önemli bir bulgudur. Avasküler bölge genellikle temporal bölgede kama veya V şeklinde bir yapıya sahiptir. Sıklıkla retina damarlarının periferde doğru çekilmesi ve düzleşmesi izlenebilir.^[6]

Periferik subretinal ve intraretinal eksudasyon ve fibrovasküler proliferasyon nedeni ile traksiyonel retina dekolmanı riski artmıştır. Periferik retina iskemisi ve neovaskülarizasyonu olan hastalar profilaktik lazer fotokoagülasyondan fayda görebilir ve aşırı epiretinal membran veya traksiyonel retina dekolmanını tedavi etmek için cerrahi müdahale gerekebilir.^[7,8] Bu derlemede KXR ve FEVR hastalığında patogenezi, klinik özellikler ile tedavi yöntemleri anlatılacaktır.

Konjenital X'e bağlı Retinoskizis

Konjenital X'e bağlı retinoskizis juvenil çağda en sık görülen maküler dejenerasyonlardan biridir. Hastalığın sıklığı popülasyonda 5000'de 1 ile 20.000'de 1 arasında değişmektedir.^[9]

Konjenital X'e bağlı retinoskizis yalnızca erkeklerde görülmekle birlikte kadın taşıyıcılar genellikle fundus değişiklikleri göstermezler. İlk tanı genellikle okul çağında, görme bozukluğunun hastaların günlük aktivitelerini, özellikle de okumasını engellediği zaman fark edilmesiyle konur.^[10,11] KXR'li hastalarda klinik fenotipler değişse de, tüm KXR hastalarında saptanan ayırıcı bulgu foveoskizisdir. Foveoskizis, foveada yıldız şeklinde veya ince radyal çizgilenmeler şeklinde düzenlenmiş küçük kistoid boşluklardan oluşan bir tekerlek paterni ile karakterizedir.^[12] Olgularda retinada tabakalarındaki ayrılma esas olarak iç retina katmanlarıyla sınırlıdır.

Olguların birçoğunda görme keskinliği 20/100 düzeyindedir. Daha sonraki yıllarda görme keskinliği çoğunlukla değişmezken bazı hastalarda görme kaybı izlenebilir.^[2] Hastalığın seyri boyunca, etkilenen tüm olguların yaklaşık %5'inde vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir.^[13]

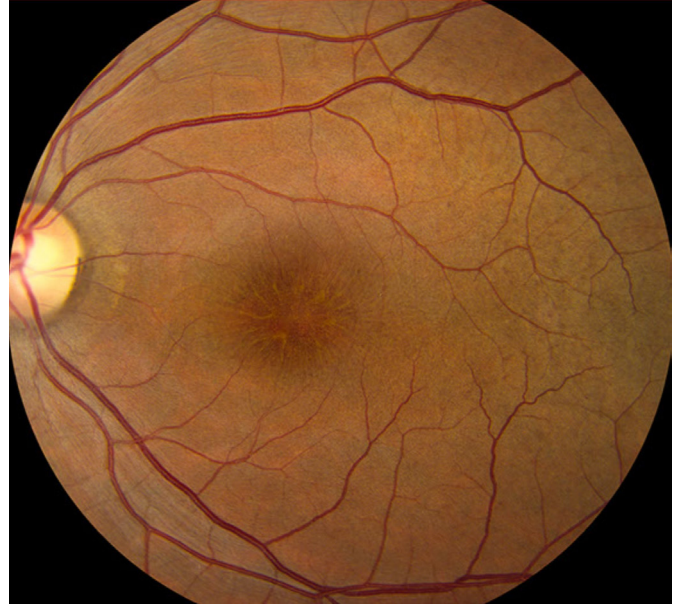
Patogenezi

KXR, tam penetrasyon ve değişken ekspresiviteye sahip X'e bağlı resesif bir hastalıktır. KXR, X kromozomunun (Xp22.1-p22.3) distal kısa kolundaki retinoskizis 1 (RS1) genindeki mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir. RS1 geni, retinanın tüm katmanlarında ekprese edilen ve retinanın yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün korunmasında rol alan retinoskizis proteinini kodlar.

Retinoskizis, 224 amino asitten oluşan ve hücre-hücre adhezyonunda rol oynayan, fotoreseptörlerde, ganglion hücreleri, amakrin hücreleri ve bipolar hücreler dahil olmak üzere iç ve dış retinanın diğer bileşenlerince ekprese edilen bir proteindir. Retinoskizis proteininin işlevi halen tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, retina mimarisinin ve fotoreseptör-bipolar sinapsının korunmasına katkıda bulunan bir hücre yapışma proteinini olduğu bilinmektedir. Ayrıca retinoskizisin fotoreseptör ve bipolar hücre katmanları içinde sıvı homeostazının düzenleyicisi olarak işlev görebileceği üzerinde durulmaktadır.^[2]

Klinik Prezantasyon ve Tanı

Hastalığın tanısında klinik muayene esas olup, görüntüleme



Resim 1. Konjenital X geçişli retinoskizisli bir olgunun renkli fundusunda tekerlek paterni görünümü izleniyor.

ve diğer tanı testleri, hastalığın ciddiyetini ve progresyonunu değerlendirmede önemli bir role sahiptir. KXR'li hastalarda klinik spektrum oldukça genişken tüm olgularda saptanan esas bulgu foveoskizis. Foveoskizis, klinik muayenede tekerlek paterni olarak görünebilir (Resim 1).

KXR'li hastaların elektoretinogramı (ERG) anormallikler gösterir, ancak bu değişiklikler tek başına hastalığı belirleyici değer taşımaz. Elektoretinografide tipik olarak iç retinal katlardaki bozukluğa işaret eden normal a dalgası ile beraber b dalgasında azalma görülür.^[12]

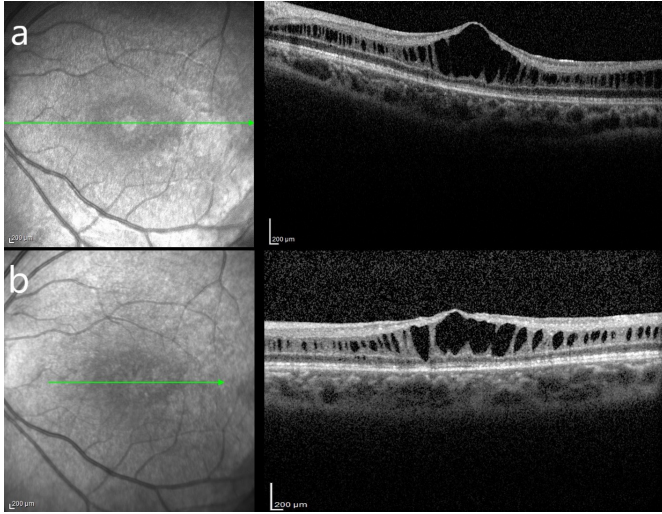
Fluoresein anjiyografide, diyabetik makula ödemi veya klasik kistoid makula ödeminin aksine kistoid boşlukla ilişkili hiperfloresans veya sızıntı yoktur. Hastalarda bazen yaygın pigmenter değişikliklere veya periferik skizis içindeki damarlardan sızıntıya bağlı olarak hiperfloresans izlenebilir. Ek olarak, bazı hastalar hem skizis alanlarında hem de skizis olmayan alanlarda nonperfüzyon gösterebilir.^[2]

Klinik muayenede normal görünen olgularda dahi OKT retina tabakalarındaki ayrışmayı saptayabilir (Resim 2). KXR muayene ve OKT özelliklerine göre tip 1 foveal; tip 2 foveolamellar; tip 3 kompleks; ve tip 4 foveoperiferal olmak üzere 4 fenotipte sınıflandırılmıştır.^[14]

Tip 1 foveoskizisi olan ve periferik skizisi olmayan hastaları ifade eder. Tip 2, periferde retinoskizis olmaksızın hem foveal hem de lameller skizisdir. Tip 3 KXR hastaları foveal, lameller ve periferik retinoskizis sergiler. Son olarak, tip 4'de foveoskizis ve periferik retinoskizis izlenir. Yapılan bir çalışmada, hastaların %71'inde baskın fenotip olarak tip 3 kompleks KXR saptanmıştır.^[14] Ancak bu fenotiplerinin prognostik önemini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bazı olgularda retinoskizise sert eksuda da eşlik edebilmektedir. Bu hastalardaki lipidin rezorbe olan hemorajiye, vasküler yetmezliğe, ya da her ikisine birden mi bağlı olarak geliştiği net olarak bilinmemektedir.^[13]

İç retinada, retina delikleri veya yırtıklar geliştirebilir ve zamanla parçalanarak membranöz kalıntılar bırakabilir. Vitreus tülleri olarak tanımlanan bu yapılar sadece vitreus kaynaklı değil retinal veya hem retinal hem vitrealdir. Hastalarda ayrıca optik



Resim 2. Konjenital X geçişli retinoskizisli bir olgunun tanı anında (a) ve tanıdan 4 yıl sonrasında (b) çekilen OKT görüntüleri

diskte ve retina neovaskülarizasyon gelişebilir.^[15] Gelişen neovaskülarizasyonlar veya daha sıklıkla vitre içinde serbestleşen damarların yırtılması nedeniyle olgular vitreus kanaması ile başvurulabilir.^[16] Retina, muhtemelen sinir lifi tabakasının geçici ayrılmasına ikincil olarak nazale doğru çekilebilir.^[15] Ek olarak, bazı hastalarda periferik retina metalik refle, retina beyaz benekler, retina damarlarında incelleme, periferik retina dendrit görünümü, vasküler kılflanma izlenebilir.^[9]

Tedavi

Hastalığın yönetim sürecinde şiddeti, retinoskizisin konumu ve konfigürasyonu, görme keskinliği ve diğer gözün durumu dahil olmak üzere çeşitli faktörler rol alır.

Karbonik anhidraz inhibitörlerinden dorzolamid ve asetazolamid gibi bazı ilaca dayalı stratejilerin skizis boşluklarını azalttığı bildirilse de görme fonksiyonları üzerine olumlu etkileri saptanmamıştır.^[17,18]

Progresyon oranları düşük olduğu için, ilerlemeyen veya makulayı etkilemeyen periferik retinoskizis lezyonları genellikle tedavisiz takip edilir. Hinds ve ark.^[19], periferik retinoskizis ile ilişkili lokalize traksiyonel dekolmanı %11 oranında, retinoskizis ilişkili regmatojen retina dekolmanını %10-22 arasında bildirmişlerdir.^[20]

Retinoskizis boşluklarının spontan regresyonu gelişebileceğinden, periferik retinoskizisin profilaktik tedavisi tartışmalıdır.^[9] Stabil seyreden periferik retinoskizis için profilaktik baraj lazer, iyatrojenik retina yırtığı gelişme riski ve regmatojen retina dekolmanına ilerleme ihtimali nedeniyle önerilmez.^[21]

Literatürde tedavide profilaktik iç duvar retinektomisi veya drenajı da bildirilmiştir.^[22] Bununla birlikte, progresyonun da olmadığı bir olguda bu işlem yüksek proliferatif vitreoretinopati (PVR) gelişim riski taşır.^[22,23] Bu nedenle, stabil periferik retinoskizis için profilaktik tedavi önerilmez.

Foveal veya periferik retinoskizis ve KXR ile ilişkili retina dekolmanlarında cerrahi kararı birçok faktör etkiler. Retina dekolmanı yokluğunda, monoküler durum, ilerleyici görme kaybı ve retinoskizis konfigürasyonu cerrahi karar vermede kilit rol oynar.

Bu olguların genç olması itibarıyla vitrektomide arka hyaloid ayrıştırılması kritiktir. Pedyatrik hastalarda arka hyaloid retinaya sıkı bir şekilde yapışmıştır. Tam olmayan hyaloidal ayrışma, PVR ve posterior hyaloidal kontraksiyon ile ilişkili retina dekolmanı

riskini artırır. Bu nedenle, uygun olgularda öncelikli olarak skleral çökertme cerrahisi düşünülebilir.

Resesif özellikte bir hastalık olan KXR, gen replasman tedavileri için potansiyel taşıyıcı. Adeno-ilişkili virüsler ile deneysel intravitreal gen tedavisi, fare modellerinde OKT'de anatomik iyileşme ve ERG'de fonksiyonel iyileşme ile sonuçlanmıştır.^[24,25] Ancak insanlarda yapılan iki intravitreal adeno-ilişkili virüs bazlı gen tedavisi denemesi, benzer etkileri göstermemiştir.^[26] Buna rağmen, monogenetik ve nispeten yaygın bir retina distrofisi olan KXR, gen tedavileri için ilgi çekici bir odak olmaya devam etmektedir.

Familiyal Eksudatif Vitreoretinopati

Familiyal eksudatif vitreoretinopati anormal periferik retinal vaskülarizasyonla karakterize kalıtsal bir vitreoretinopatidir. İlk olarak 1969 yılında Criswick ve Schepens tarafından tanımlanmıştır.^[27] En önemli bulgu avasküler periferik retinadır. Periferik retinadaki vasküler değişiklikler ve iskemik; sekonder retinal neovaskülarizasyon, fibrozis, subretinal eksudasyon, retinal fold, makular ektopi, vitreoretinal traksiyon, vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı gibi körlüğe kadar gidebilen çeşitli komplikasyonlara yol açabilir.^[28]

Ailevi geçişli olmasına rağmen değişken bir kalıtım ve ekspresyon paternine sahiptir. Hastalığın ortaya çıkışı ve seyri aynı aile içinde bile büyük farklılıklar gösterebilir. Patofizyolojisinde, retinal vasküler gelişim, hücrel göç ve hücrel farklılaşmayı düzenleyen Wnt sinyal yolağındaki anormalliklerin rol oynadığı düşünülmektedir.^[29]

Hastalığın hafif formları genellikle asemptomatiktir ve yalnızca avasküler periferik retina, venöz-venöz anastomozlar, vitreoretinal adezyonlar gibi periferik vasküler anormallikler izlenir. Bu evrenin klinik muayenede tanınması oldukça zordur. Çocukluk ve ergenlik döneminde mevcut olan belirtiler genellikle ilerleyicidir. Ancak ileri yaşlarda da hastalık ilerleyebilir ve görme azalmasına neden olabilen komplikasyonlar gelişebilir.^[7]

Bu nedenle geniş açılı fluoresein anjiyografi (FA), hastalığın tanınması ve evrenlenmesi ve asemptomatik hastaların takibi açısından çok önemlidir. 1976 yılında Canny ve Oliver, standart FA kullanarak periferik vasküler anormallikleri ve periferik nonperfüzyonu göstermişlerdir.^[30] 1998 yılında Pendergast ve Trese'nin önerdiği sınıflandırma şemasını 2014 yılında Kashani ve ark.^[7] geniş açılı FA bulgularını da dahil ederek güncellemişlerdir.

Patogenez

FEVR'in otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı resesif kalıtım paterni ile genetik geçiş gösterdiği bilinmektedir. Kalıtım paterni kısmen ilgili genlere bağlı olarak farklılık gösterebilir. Otozomal dominant form, Frizzled-4 (FZD4), düşük dansiteli lipoprotein reseptörü ilişkili protein 5 (LRP5) ve tetraspanin-12'deki (TSPAN12) genetik mutasyonlarla ilişkili en yaygın formdur. Otozomal resesif formdaki mutasyonlar çoğunlukla LRP5 genini içeren bölgede meydana gelir. X'e bağlı resesif hastalık ise, Norrie hastalığına benzer şekilde Norrin hastalığı proteini (NDP) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır.^[5] Bu genlerdeki mutasyonlar, Wnt sinyal yolağının anormal aktivasyonuna neden olur. Retinada, Wnt sinyal yolağının, fetal retinal anjiyogenez ve vaskülogenezin düzenlenmesinde kritik bir önemi bulunmaktadır.^[31] FEVR patogenezinde sorumlu olduğu tespit edilen en yeni gen ise zinc finger protein 408 (ZNF408)'dir. Bu gendeki mutasyonların otozomal dominant FEVR'e neden olduğu tespit edilmiştir.^[32] Bu beş gendeki mutasyonlar, FEVR vakalarının yaklaşık %50'sini açıklayabilir.^[6]

ROP genetik olarak heterojen ve multifaktöryel bir hastalıktır. ROP hastalığının klinik belirtileri FEVR ile birçok benzerliğe sahiptir. Her iki hastalıkta da periferik avasküler alanlar, neovaskülarizasyon, vitreus hemorajisi, subretinal eksüstasyon, vasküler çekinti, retinal fold ve traksiyonel retina dekolmanları izlenebilir. Son zamanlarda yapılan birçok genetik analiz çalışmasında ROP'lu çocuklarda FEVR ile ilişkili mutasyonların mevcut olduğu gösterilmiştir.^[33]

NDP geni; işitme kaybı, mental retardasyon ve konjenital ciddi retina dekolmanı ile karakterize olan Norrie hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Klasik olarak, bebeklik döneminde başvuru sırasında bilateral traksiyonel/eksüdatif retina dekolmanı mevcut olan hastalar Norrie Hastalığı olarak değerlendirilmiştir. Son yıllarda yapılan genetik incelemeler sonunda ROP, FEVR ve Norrie hastalığı; NDP geninin farklı ekspresyonu ile ortaya çıkan varyantlar olarak kabul edilmiştir. NDP geninin ekspresyon düzeyi düşük olduğunda yalnızca prematüre mevcudiyetinde ROP gelişimi olduğu; orta düzey ekspresyon mevcudiyetinde FEVR, ekspresyon düzeyi yüksek olduğunda ise Norrie hastalığına neden olduğu öne sürülmüştür.^[34]

LRP5 mutasyonu, günümüzde FEVR ile aynı spektrumda olduğu bilinen azalmış kemik yoğunluğu ile karakterize Osteoporosis-pseudoglioma sendromu (OPPG) ile ilişkilidir. LRP5 mutasyonunun saptandığı FEVR hastaları osteoporoz açısından değerlendirilmelidir.^[35]

Klinik Prezantasyon-Tanı

FEVR'in temel özelliği periferik retinanın inkomplet vaskülarizasyonu ve bu durumun zemin oluşturduğu retinal iskemiyeye bağlı gelişen fibrovasküler membranlardır.^[29] Bu hastalığın en önemli patolojik bulgusu, çoğunlukla V-şekilli bir paterne sahip olan temporal retinada gözlenen periferik retinal avaskülarizasyondur (Resim 3). İlerleyen evrelerde vasküler ve avasküler retina sınırında retinal neovaskülarizasyon ve fibrozis gözlenir. Bu da makula ve retina damarlarının traksiyonuna yol açarak maküler ektopi ve traksiyonel retina dekolmanına neden olabilir.^[4,6,29]

FEVR'de etkilenen bireylerin %21-64'ünde regmatojen, trak-

siyonel veya seröz retina dekolmanı gelişebilir.^[4,6] Periferik subretinal ve intraretinal eksüstasyon ve fibrovasküler proliferasyon traksiyonel retina dekolmanı riskini arttırabilir.^[7] İlerlemiş traksiyonel retina dekolmanı radyal retinal katlantılar oluşturabilir. Bu retinal katlantılar ileri evre FEVR'in klasik özelliklerinden biridir. Daha ağır vakalarda traksiyonel çekinti total retina dekolmanına yol açabilir.^[36]

Telanjiektaziler genellikle vasküler-avasküler bileşkedeki damarların terminal uçlarında gözlenirse de makulada veya periferik retinada da bulunabilir. Bu lezyonlardan sızıntı aktif progresif hastalığı gösterir. Ekstraretinal neovaskülarizasyon da sıklıkla vasküler-avasküler bileşkede gözlenir.^[29]

Daha az görülen bulgular sekonder epiretinal membran oluşumu, periferik retinoskizis, sekonder glokom (neovasküler veya fakomorfik), fakolitik üveit ve hyaloid arter kalıntılarıdır.^[6]

Aile hikayesinin pozitif olması FEVR tanısını destekler ancak FEVR'li birçok hastanın asemptomatik olması nedeniyle negatif aile öyküsü tanıyı dışlamak için yeterli değildir.^[4]

FEVR çoğunlukla çocukluk ve ergenlik döneminde progresif bir seyir izlese de 20'li yaşlardan sonra ilerleme beklenmez. Ancak literatürde; belli bir sessiz periyod sonrasında hastalığın tekrar aktif hale gelerek neovaskülarizasyon, vitreus kanaması ve retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonlar gelişebildiği belirtilmiştir.^[29,37]

Pendergast ve Trese, hastalığı 5 evreye ayıran bir sınıflandırma önermişlerdir (Tablo 1). Hastalığın en erken ve en sık bulgusu olan avasküler periferik retinal alanların fundus muayenesinde tanınması zordur. Klinikte doğru tanı için detaylı oftalmolojik muayene ve fundus muayenesine ek olarak geniş açılı FA gereklidir.^[7] Kashani ve ark.^[37] FEVR hastalarının asemptomatik aile üyelerinin %58'inde geniş açılı FA'da FEVR ile uyumlu retinal nonperfüzyon ve vasküler anomaliler tespit etmişlerdir. Ayrıca Kashani ve ark.^[7], klinik muayenede eksüstasyon izlenmese bile geniş açılı FA ile tespit edilen sızıntının; doğrudan seröz retina dekolmanının geliştiği eksüdatif fazın öncüsü olabileceğini belirtmişlerdir. Fundus FA bulguları; makula veya periferde telanjiektaziler, optik diskten sızıntı, venöz-venöz anastomozlar, arterlerde kıvrımlanma artışı, periferik avasküler alanlar, neovaskülarizasyon ve geç dönemde fluoresein sızıntısı (LAPPEL belirtisi (Late-phase Angiographic Posterior and Peripheral vascular Leakage) olarak tanımlanabilir.^[7,38]

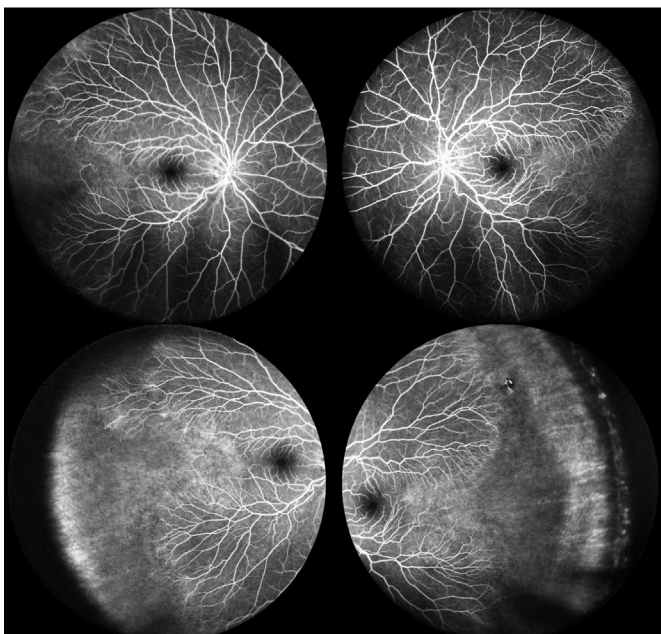
Ayırıcı Tanı

Familiyal eksüdatif vitreoretinopati nispeten nadir görülen bir hastalıktır ve belirtileri kolaylıkla diğer oküler hastalıklarla karıştırılabilir. Klinikte ayırıcı tanıda Norrie hastalığı, ROP ve Coats hastalığı düşünülmelidir.

Bulguların birçoğu ROP ile uyumludur. ROP'dan farklı olarak FEVR ailesel geçişlidir ve doğumdan sonraki yıllarda ilerler. Ayrıca bu hastalarda prematürite veya oksijen alımı öyküsü mevcut değildir.^[4,29] Ayrıca ROP'ta arteriyovenöz şant oluşumunu gösteren vasküler bir kabarıklık (ridge) mevcuttur.^[27]

Coats hastalığı, herhangi bir sistemik hastalıkla ilişkili olmayan retinal telanjiektaziler, intraretinal eksüstasyon ve eksüdatif retina dekolmanı ile karakterize sporadik bir vaskülopatidir. Çoğunlukla genç erkekleri etkiler.^[39] FEVR asimmetrik olsa da bilateral tutulum gösterirken Coats Hastalığı %90 unilateraldir.^[6] FEVR'den neovaskülarizasyon ve traksiyonel membranların görülmemesi ile de ayırdedilebilir.^[40]

Bebeklikte bilateral traksiyonel dekolman, lökokori ve katarakt gibi ciddi oküler bulguları mevcut olan; işitme kaybı ve mental retardasyon ile başvuran hastalarda öncelikle Norrie Hastalığı düşünülmelidir.^[41]



Resim 3. Familiyal eksüdatif vitreoretinopatili bir olgunun geniş açılı floresein anjiyografisinde temporalde kama şekilli avasküler bölge izlenmekte

Tablo 1. FEVR için güncel klinik sınıflandırma.

Evre 1A	Eksüdasyon veya fluoresein sızıntısı olmaksızın avasküler periferal retina veya anormal retinal vaskülarizasyon
Evre 1B	Eksüdasyon veya fluoresein sızıntısı varlığında avasküler periferal retina veya anormal retinal vaskülarizasyon
Evre 2A	Eksüdasyon veya fluoresein sızıntısı olmaksızın neovaskülarizasyonun eşlik ettiği avasküler periferal retina
Evre 2B	Eksüdasyon veya fluoresein sızıntısı varlığında neovaskülarizasyonun eşlik ettiği avasküler periferal retina
Evre 3	Makülayı etkilemeyen traksiyonel veya eksüdatif retina dekolmanı
Evre 4	Makülayı etkileyen traksiyonel veya eksüdatif retina dekolmanı
Evre 5	Total retina dekolmanı açık (5A) veya kapalı (5B)

Tedavi

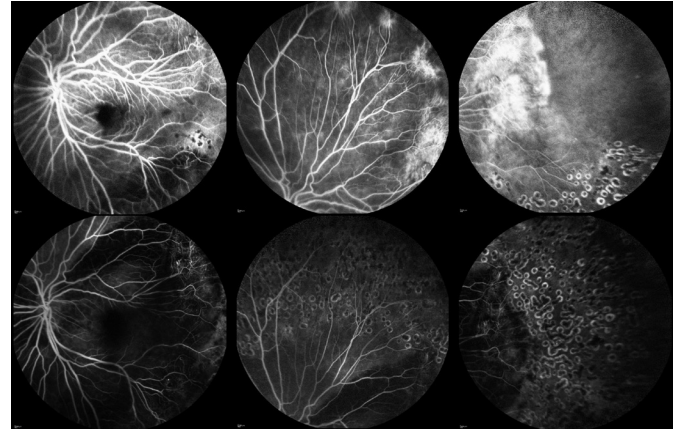
Familiyal eksüdatif vitreoretinopatide çoğunlukla evreler sırasıyla birbirini takip eder ancak bazı durumlarda evreler birbirini takip etmeden ileri evreye progresyon olabilir. FEVR'de görmeyi tehdit eden ciddi komplikasyonları yönetmenin yanı sıra progresyonu engellemek de tedavinin önemli bir parçasıdır (Resim 4). Asemptomatik ve erken evrede avasküler alanların lazer fotokoagülasyonu, eksüdasyon ve retina dekolmanını gelişimini önleyerek görme kaybı riskini azaltabilir.^[7]

Eksüdasyon mevcudiyeti lazer fotokoagülasyon uygulanmasını zorlaştırabilir. Bu nedenle geniş açılı FA ile sızıntı tespiti, hastalığın zamanında ve etkili tedavisi için önemlidir. Kashani ve ark.^[7] evre 1B veya 2B olarak sınıflandırılmış hastalardaki sızıntı alanlarına ve perifer avasküler retinal alanlara beklenmeden lazer fotokoagülasyon uygulanmasını önermişlerdir.

FEVR ömür boyu süren bir hastalıktır ve yaşamın herhangi bir döneminde progresyon gösterebilir. Bu nedenle asemptomatik de olsa bu hastaların hayat boyu düzenli takibi önemlidir.^[29] Hastalık aktivitesinin olduğu semptomatik hastalar yakın takip edilmelidir.

Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (Anti-VEGF), FEVR'de eksüdasyonu ve neovaskülarizasyonu geriletmeye yardımcı olabilir ancak çalışmalar eksüdasyonun hızlı gerilemesinin vitreoretinal traksiyonu arttırabileceğini belirtmektedir.^[8] Lazer fotokoagülasyon hem etkilerinin kalıcı olması hem de daha az vitreoretinal traksiyon yapma potansiyeli nedeniyle halen FEVR'de primer tedavi olarak kabul edilmektedir. Anti-VEGF ajanlar kanama riski fazla olan gözlerde VEGF yükünü azaltmak amacıyla preoperatif olarak kullanılabilir.^[6]

FEVR'de cerrahi müdahalenin amacı traksiyonel kuvvetleri skleral çökertme veya vitrektomi ile rahatlatmaktır. Cerrahi endikasyonu retinadaki patolojinin durumuna ve diğer göze göre belirlenir. Örneğin diğer gözün normal görme keskinliğine sahip olduğu kronik total retina dekolmanı olan bir hastada takip öne-



Resim 4. Familiyal eksüdatif retinopati tanısıyla lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanan bir olgunun lazer öncesi (ilk satır) ve sonrası (ikinci satır) fluoresein anjiyografi görüntülemesi

rilebilirken; genç bir hastada erken evrede tespit edilen progresif bilateral retina dekolmanı için cerrahi önerilmelidir.^[8] Skleral çökertme cerrahisi traksiyonel retina dekolmanında traksiyonel alanı destekleyerek traksiyonu azaltmak için kullanılabilecek daha az invaziv bir cerrahidir. Ancak total retina dekolmanı, proliferatif vitreoretinopati, arka yerleşimli veya dev retinal yırtık oluşmuşsa, traksiyonel membranların temizlenmesi planlanıyorsa vitrektomi endikedir.^[29] FEVR'de, ileri evrelerde cerrahi sonrası nükslerin görülme sıklığı ve çoklu cerrahi gereksinimi artmaktadır. Vitrektomi çoğunlukla görme seviyesini korumaya yardımcı olsa da uzun dönemde görsel prognoz kötüdür.^[42,43] Bu nedenle etkilenen hastaların ve aile üyelerinin düzenli takibi ve gerektiğinde erken tedavi faydalı görünmektedir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar ile FEVR hastalığına neden olan NDP, FZD4, LRP5, TSPAN12, ZNF408 ve KIF11 gen mutasyonlarının spektrumunun ve genotip-fenotip ilişkisinin daha iyi tanımlanması amaçlanmıştır. Bu bulguların FEVR için doğru tanı, genetik danışmalık ve gelecekte mümkün olabilecek gen tedavileri için yararlı olacağını düşünmekteyiz.^[44,45]

Sonuç

KXR klinik ve OKT görüntüleme ile tanı konulabilen ancak günümüzde etkin tedavisi olmayan bir kalıtsal fundus distrofisidir. Stabil seyreden ve makulaya ilerlemeyen periferik skizis bulunan olguların takibi önerilmekle birlikte, retina dekolmanı ve vitreus hemorajisi gibi komplikasyon gelişen olgular vitrektomiden fayda görebilir.

FEVR klinik ve genetik olarak heterojen bir kalıtsal vitreoretinopatidir. Tanı ve takipte geniş açılı FA altın standarttır. Erken evrede yapılan lazer fotokoagülasyon hastalığın ilerlemesini önlemeye yardımcı olurken retina dekolmanı gelişen hastalarda dikkatle planlanmış vitreoretinal girişimler uygulanabilir.

Kaynaklar

- Mann I, MacRae A. Congenital vascular veils in the vitreous. *Br J Ophthalmol* 1938;22(1):1-10.
- Molday RS, Kellner U, Weber BH. X-linked juvenile retinoschisis: clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(3):195-212.
- Dhingra S, Patel CK. Diagnosis and pathogenesis of congenital X-linked retinoschisis with optical coherence tomography. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2010;47(2):105-107.
- Ranchod TM, Ho LY, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118(10):2070-2075.
- Wang Z, Liu CH, Huang S, Chen J. Wnt Signaling in vascular eye diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2019;70:110-133.
- Gilmour DF. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye (Lond)*. 2015;29(1):1-14.
- Kashani AH, Brown KT, Chang E, Drenser KA, Capone A, Trese MT. Diversity of retinal vascular anomalies in patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2220-2227.
- Yamane T, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Surgical outcomes of progressive tractional retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(5):1049-1055.
- George ND, Yates JR, Moore AT. X-linked retinoschisis. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(7):697-702.
- Gieser EP, Falls HF. Hereditary retinoschisis. *Am J Ophthalmol*. 1961;51:1193-1200.
- Wu G, Cotlier E, Braudie S. A carrier state of X-linked juvenile retinoschisis. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1985;5(1-2):13-17.
- Tsui I, Song BJ, Lin CS, Tsang SH. A practical approach to retinal dystrophies. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1085:245-259.
- Rao P, Dedania VS, Drenser KA. Congenital X-linked retinoschisis: an updated clinical review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018;7(3):169-175.
- Prenner JL, Capone A Jr, Ciaccia S, Takada Y, Sieving PA, Trese MT. Congenital X-linked retinoschisis classification system. *Retina*. 2006;26(7 Suppl):S61-S64.
- Joshi MM, Drenser K, Hartzer M, Dailey W, Capone A Jr, Trese MT. Intrachisis cavity fluid composition in congenital X-linked retinoschisis. *Retina*. 2006; 26(7 Suppl):S57-S60.
- Regillo CD, Tasman WS, Brown GC. Surgical management of complications associated with X-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(8):1080-1086.
- Verbakel SK, van de Ven JP, Le Blanc LM, Groenewoud JM, de Jong EK, Klevering BJ, et al. Carbonic Anhydrase Inhibitors for the Treatment of Cystic Macular Lesions in Children With X-Linked Juvenile Retinoschisis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(13):5143-5147.
- Apushkin MA, Fishman GA. Use of dorzolamide for patients with X-linked retinoschisis. *Retina*. 2006;26(7):741-745.
- Hinds AM, Fahim A, Moore AT, Wong SC, Michaelides M. Bullous X linked retinoschisis: clinical features and prognosis. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(5):622-624.
- Ferrone PJ, Trese MT, Lewis H. Vitreoretinal surgery for complications of congenital retinoschisis. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(6):742-747.
- Brockhurst R. Photocoagulation in congenital retinoschisis. *Arch Ophthalmol*. 1970; 84(2): 158-165.
- Turut P, François P, Castier P, Milazzo S. Analysis of results in the treatment of peripheral retinoschisis in sex-linked congenital retinoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1989;227(4):328-331.
- Sobrin L, Berrocal AM, Murray TG. Retinal detachment 7 years after prophylactic schisis cavity excision in juvenile X-linked retinoschisis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2003;34(5):401-402.
- Bush RA, Zeng Y, Colosi P, Kjellstrom S, Hiriyantha S, Vijayarathy C, et al. Preclinical Dose-Escalation Study of Intravitreal AAV-RS1 Gene Therapy in a Mouse Model of X-linked Retinoschisis: Dose-Dependent Expression and Improved Retinal Structure and Function. *Hum Gene Ther*. 2016;27(5):376-389.
- Ye GJ, Conlon T, Erger K, Sonnentag P, Sharma AK, Howard K, et al. Safety and Biodistribution Evaluation of rAAV2t-YF-CB-hRS1, a Recombinant Adeno-Associated Virus Vector Expressing Retinoschisin, in RS1-Deficient Mice. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2015;26(3):177-184.
- Turiff A, Blain D, Similuk M, Biesecker B, Wiley H, Cukras C, et al. Motivations and Decision Making Processes of Men With X-linked Retinoschisis Considering Participation in an Ocular Gene Therapy Trial. *Am J Ophthalmol*. 2019;204:90-96.
- Criswick V, Schepens CL. Familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1969; 68(4): 578-594.
- Xiao H, Tong Y, Zhu Y, Peng M. Familial Exudative Vitreoretinopathy-Related Disease-Causing Genes and Norrin/ β -Catenin Signal Pathway: Structure, Function, and Mutation Spectrums. *J Ophthalmol*. 2019 Nov 16;2019:5782536.
- Tauqeer Z, Yonekawa Y. Familial Exudative Vitreoretinopathy: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018;7(3):176-182.
- Canny CL, Oliver GL. Fluorescein angiographic findings in familial exudative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1976;94(7):1114-1120.
- Yemanyi F, Bora K, Blomfield AK, Wang Z, Chen J. Wnt Signaling in Inner Blood-Retinal Barrier Maintenance. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(21): 11877.
- Collin RW, Nikopoulos K, Dona M, Gilissen C, Hoischen A, Boonstra FN, et al. ZNF408 is mutated in familial exudative vitreoretinopathy and is crucial for the development of zebrafish retinal vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(24):9856-9861.
- Li Y, Li J, Zhang X, Peng J, Li J, Zhao P. Identification of Gene Mutations in Atypical Retinopathy of Prematurity Cases. *J Ophthalmol*. 2020 Aug 20;2020:4212158.
- Wawrzynski J, Patel A, Badran A, Dowell I, Henderson R, Sowden JC. Spectrum of Mutations in NDP Resulting in Ocular Disease; a Systematic Review. *Front Genet*. 2022 May 16;13:884722.
- Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001;107(4):513-523.
- Takahashi M, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida-Uemura T, Nishina S, Azuma N. Surgical treatments for fibrous tissue extending to the posterior retina in eyes with familial exudative vitreoretinopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2018;62(1):63-67.
- Kashani AH, Learned D, Nudleman E, Drenser KA, Capone A, Trese MT. High prevalence of peripheral retinal vascular anomalies in family members of patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. 2014;121(1):262-268.
- Thanos A, Todorich B, Trese MT. A Novel approach to un-

- derstanding pathogenesis and treatment of capillary dropout in retinal vascular diseases. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47(3):288-292.
39. Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2001;131(5):561-571.
 40. Benson WE. Familial exudative vitreoretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1995;93:473-521.
 41. Nikopoulos K, Venselaar H, Collin RW, Riveiro-Alvarez R, Boonstra FN, Hooymans JM, et al. Overview of the mutation spectrum in familial exudative vitreoretinopathy and Norrie disease with identification of 21 novel variants in FZD4, LRP5, and NDP. *Hum Mutat*. 2010;31(6):656-666.
 42. Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy. Results of surgical management. *Ophthalmology*. 1998;105(6):1015-1023.
 43. Shukla D, Singh J, Sudheer G, Soman M, John RK, Ramasamy K, et al. Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). Clinical profile and management. *Indian J Ophthalmol*. 2003;51(4):323-328.
 44. Dan H, Wang D, Huang Z, Shi Q, Zheng M, Xiao Y et al. Whole exome sequencing revealed 14 variants in NDP, FZD4, LRP5, and TSPAN12 genes for 20 families with familial exudative vitreoretinopathy. *BMC Med Genomics*. 2022;15(1):54.
 45. Tao T, Xu N, Li J, Li H, Qu J, Yin H et al. Ocular Features and Mutation Spectrum of Patients with Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(15):4



Doç. Dr. Şehnaz ÖZÇALIŞKAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2007'de mezun olduktan sonra 2009'da Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde asistan olarak göreve başlamış, 2013 yılında uzmanlık eğitimini tamamlamıştır. 2014 yılında Van Başkale Devlet Hastanesi'nde devlet hizmet yükümlülüğü görevini tamamladıktan sonra, 2015 yılında atandığı Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde bir yıl süreyle görev yapmıştır. 2016-2018 yılları arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Başasistan olarak görev yapmış, 2018 yılında Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne atanmıştır. Halen aynı hastanenin retina biriminde görevini sürdürmekte olup, 2021 yılında doçent olmuştur. Uzmanlık eğitimi sonrasında ulusal ve uluslararası yeterlilik sınavlarını başarıyla tamamlayarak FICO, FEBO ve TOYET unvanlarını almıştır.