

DERLEME

REVIEW

Fakomatozlara Eşlik Eden Retinal Tümörler ve İzole Retinal Hamartom

Retinal Tumors Associated with Phacomatoses and Isolated Retinal Hamartoma

¹ Seher KÖKSALDI / ORCID No: 0000-0001-8235-4088¹ Mustafa KAYABAŞI / ORCID No: 0000-0003-2059-0696² Ali Osman SAATCİ / ORCID No: 0000-0001-6848-7239¹ Uzman Doktor, Göz Hastalıkları, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye² Profesör Doktor, Göz Hastalıkları, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 31/05/2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31/08/2023 **DOI:** 10. 37783/CRJ-0386**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları, Mithatpaşa Caddesi, No: 1606, Balçova, 35340 İzmir, Türkiye**Tel./Phone:** +90 (232) 412 3069 **E-posta/E-mail:** seherkoksaldi@gmail.com

ÖZ

Fakomatozlar veya nörokutanöz sendromlar embriyonik ektodermden kaynaklanan deri, göz ve merkezi sinir sistemi gibi yapıları etkileyen çoklu konjenital anomalilerle karakterize heterojen genetik hastalık grubudur. Fakomatozlar arasında en sık görülen iki grup nörofibromatozis ve tuberosklerozis olup bu iki hastalıkta da retina tutulumu görülebilmektedir. Retinal astrositik hamartomlar, retina sinir lifi tabakasındaki astrositlerden köken alan, iyi huylu glial tümörlerdir. Klasik olarak tuberosklerozis kompleksi ve nörofibromatozis gibi sistemik fakomatozlarla ilişkilendirilen bu lezyonlar, sağlıklı bireylerde tesadüfi olarak da ortaya çıkabilir. Fakomatozlara retina tutulumunun eşlik edebileceği akılda tutulmalı ve bu hastalara detaylı oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Fakomatozlar, izole retinal hamartom, retinal tümörler

Abstract

The phacomatoses or neurocutaneous syndromes are a heterogeneous group of genetic disorders arising from the embryonic ectoderm, characterized by multiple congenital anomalies affecting the eye, skin, and central nervous system. Two of the most common phacomatoses are neurofibromatosis and tuberous sclerosis, and retinal manifestations may be seen in both these entities. Retinal astrocytic hamartomas are benign glial tumors that originate from astrocytes in the retinal nerve fiber layer. While they are classically associated with systemic phacomatoses such as tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis, these lesions can also present as incidental findings in otherwise healthy individuals. It should be kept in mind that retinal involvement may accompany phacomatoses and detailed ophthalmological evaluation should be performed in these patients.

Keywords: Phacomatoses, isolated retinal hamartoma, retinal tumors

Giriş

Fakomatozlar merkezi ve periferik sinir sistemi, göz, deri ve iç organların çoklu hamartomları ile karakterize, kalıtsal ve/veya gelişimsel anormallikleri içeren bir grup hastalıktan oluşmaktadır. Çoğu Mendelian kalıtım modeline sahip olup tek bir gendeki mutasyon sonucu meydana gelmektedir; ancak bazılarının net bir kalıtım modeli belirlenememiştir. Fakomatozlar, ‘nörokutanöz’ sendromlar olarak da isimlendirilebilmektedir ancak bazı alt tiplerinde cilt bulguları eşlik etmeyebilir.¹

2020 yılında yayınlanan bir derlemede fakomatozlar klinik fenotipe dayalı olarak altı alt gruba ayrılmıştır: (1) tümör gelişimine predispozisyon yaratan sendromlar (örn. tuberosklerozis, schwannomatozis ve Cowden sendromu), (2) vasküler malformasyon ile seyredenler (örn. Sturge-Weber ve Klippel-Trenaunay-Weber sendromları, herediter hemorajik telenjektazi, Wyburn-Mason sendromu ve Blue rubber bleb sendromu), (3) vasküler tümörlerle prezente olanlar (örn. Von Hippel-Lindau sendromu ve PHACE sendromu), (4) pigmentasyonla/bağ dokusu mozaizmi ile seyredenler (örn. Ito’nun hipomelanozisi, incontinentia pigmenti ve

nörokutanöz melanozis), (5) dermal displazi ile seyredenler (örn. serebellotrigeminal dermal displazi), (6) ikiz beneklenme (twin spotting)/benzerlik fenomeni ile prezente olanlar (örn. fakomatozis pigmentovaskülaris).²

Bu yazıda, retina tutulumu olan fakomatozlara eşlik eden retinal tümörlerin ve izole retinal hamartomların, güncel literatür desteği ile vurgulanması amaçlanmıştır.

Nörofibromatozis Tip-1 (von Recklinghausen Hastalığı)

Nörofibromatozis tip-1 (NF-1), nörofibromatozis tip-2 (NF-2) ve schwannomatozisi içeren nörofibromatozlar, artmış tümör gelişme riski ile ilişkili heterojen genetik bozukluklardır.³ İnkomplet penetrasyonlu otozomal dominant olarak kalıtılan ve 1/3000'lük insidans ile daha sık görülen NF-1; 1882'de patolog Friedrich Daniel von Recklinghausen tarafından tanımlanmıştır ve çoklu sütü kahve (café-au-lait) makülleri, lentiginöz maküller, iriste Lisch nodülleri (melanositik hamartomlar), kemik lezyonları, ve sinir sistemi tümörleri ile karakterizedir.⁴⁻⁶ Hücre büyümesinin kontrolünde önemli bir sinyal molekülü olan Ras proto-onkogeninin negatif regülatörü olarak işlev gören sitoplazmik bir protein olan nörofibromini kodlayan ve 17q11.2 kromozomunda lokalize olan NF1 geninde meydana gelen mutasyonlara bağlı olarak normal hücre döngüsünün düzenlenmesi bozulmaktadır.⁷ Nörofibromatozis tip-1 olgularında malign periferik sinir kılıfı tümörleri, beyin tümörleri ve özellikle 50 yaş altı kadınlarda meme tümörü gelişme riski artmıştır.⁴

Nörofibromatozis tip-1 hastalarında ön segment ve oküler adneksiyel yapılar sıklıkla tutulmakta olup retina tutulumu daha nadirdir. Retinal astrositik hamartomlar (RAH), kapiller hemanjiyomlar, vazoproliferatif tümörler ve retina ile retina pigment epitelinin kombine hamartomları NF-1 hastalarında görülen retinal tümörler arasındadır.⁸⁻¹⁰ Nörofibromatozis tip-1'li olgularda ayrıca iyi sınırlı, küçük, tirbüşon görünümünde retinal venlerin küçük dallarından köken alan retinal vasküler anormallikler bildirilmiştir. Bu anormalliklerin Parrozzani ve arkadaşlarının³ 294 hasta ile yaptıkları çalışmalarında görülme sıklığı %6.1, Moramarco ve arkadaşlarının⁶ 334 hasta ile yaptıkları çalışmalarında ise görülme sıklığı %31.4 olarak bildirilmiştir.⁵ Nörofibromatozis tip-1'deki retinal vasküler anormalliklerin konjenital olduğu ve vazomotor sinir hücrelerinin nöral krestten göçü sırasında meydana gelen hata ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Retinal vasküler anormallikler; basit tortuoze artışı şeklinde olabileceği gibi tirbüşon görünümünde ya da tortuoze damarların uçlarının tüten sigara dumanı (puff of smoke) şeklinde olduğu moyamoya benzeri konfigürasyonda da olabilmektedir. Tirbüşon retina paterni ve moyamoya benzeri konfigürasyonun tanıda yüksek özgüllüğe

(%100) ve pozitif prediktif değere sahip olması, bu iki bulguyu NF-1 tanısıyla yüksek oranda ilişkilendirebilir hale getirmektedir.⁶ Bu bulgular iyi huylu olup retinal iskemi, eksüdasyon, kanama, vasküler sızıntı, görmede azalma gibi durumlara neden olmamaktadır.¹¹

Lu ve arkadaşları¹² NF-1 tanılı bir hastada tirbüşon benzeri retinal damarların ve retinal arteriyel makroanevrizmanın birlikte izlendiğini bildirmişlerdir. Nörofibromin proteininde meydana gelen fonksiyon kaybının NF-1'li hastalarda; endotelial proliferasyonda bozulma, endotel dejenerasyonu, arteriyel stenoza, düz kas kaybı ve anevrizma gelişimine yol açan fibrozis ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Retinal arteriyel makroanevrizma oluşumunun esas olarak hastada NF-1'in bir başka komplikasyonu olan sistemik hipertansiyonun varlığına bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir.¹²

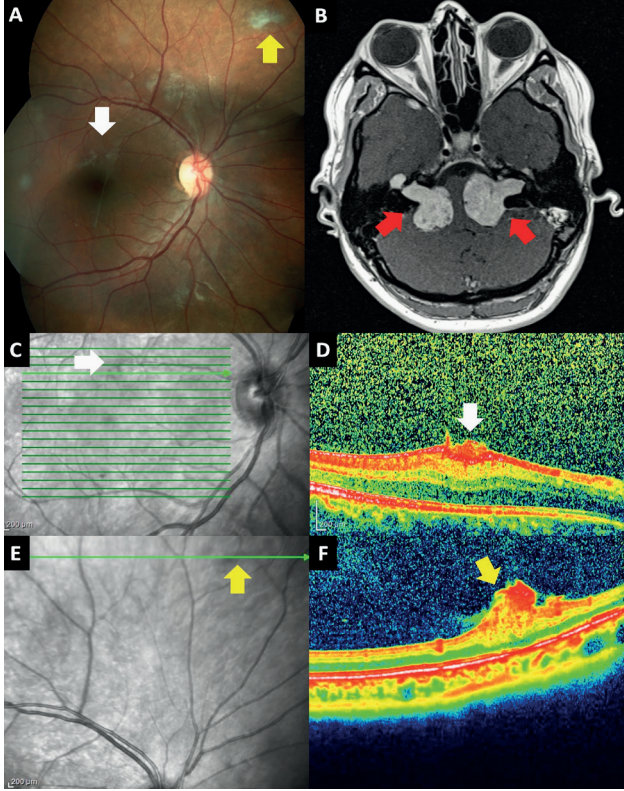
Nörofibromatozis Tip-2

Nörofibromatozis tip-2 bilateral vestibüler schwannomlar, çoklu merkezi sinir sistemi tümörleri (meningiomlar, gliomlar ve spinal ependimomlar vb.), deri tümörleri ve juvenil katarakt ile karakterize, Schwann hücrelerinin büyümesinden sorumlu olan 22q kromozomundaki merlin geninin mutasyonu sonucu ortaya çıkan otozomal dominant bir hastalıktır.^{13,14} Tahmini insidansı 33.000 canlı doğumda bir ile 87.410 canlı doğumda bir arasındadır.¹³ Nörofibromatozis tip-2 hastalarında görülebilecek retinal bulgular arasında epiretinal membran, retinal hamartom, retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomları yer almaktadır (**Şekil 1**).¹⁵

Retinal kombine hamartomlar ve epiretinal membranlar, NF-2'nin en yaygın retinal bulguları olarak öne çıkmaktadır.¹⁶ Retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomları; nörosensöriyel retinada, bazıları gliozis ile lipid eksüdasyonuna sebep olabilen anormal tortuoze damarları içeren ve komşu damarlarda da tortuoze artışına sebep olabilen pigmentli, eleve, iyi huylu, konjenital tümörlerdir. Genellikle epiretinal membran ile birlikte izlenmektedir.¹⁴ Retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomu genel popülasyonda sporadik ve tek taraflı olarak görülürken; NF-2 hastalarında daha sıklıkla bilateral görülmektedir.^{14,17} Nörofibromatozis tip-2 hastalarında görülen retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomu genellikle çocukluk yaş döneminde de-novo mutasyonlar ile ilişkili olarak ortaya çıkmakta ve bu olgularda klinik seyir daha şiddetli olmaktadır.¹⁸

Nörofibromatozis tip-2 hastalarında idiyopatik epiretinal membran oluşumu da literatürde bildirilmiştir.^{18,19} Feucht ve arkadaşları;²⁰ NF-2 tanılı 48 hastayı inceledikleri çalışmalarında retina anormalliklerinin (epiretinal membranlar veya retinal mikroanevrizmalar) 25 hastada (%52) izlendiğini bildir-

mişlerdir. Nörofibromatozis 2 geninin embriyolojik gelişimin erken evrelerinde vitreusun, lens arka kutbunun ve retinanın gelişiminde etkili olduğu; ileri evrelerde ise özellikle vitreoretinal arayüzeyde glial proliferasyonu kontrol ettiği bilinmektedir.¹⁸



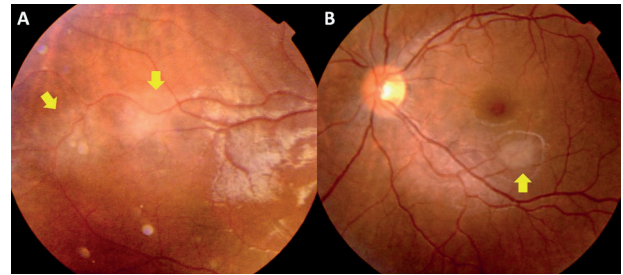
Şekil 1: Nörofibromatozis tip-2 tanılı 15 yaşında kadın hastanın sağ gözüne ait renkli fundus fotoğraflarında (A); fovea superiorunda (beyaz ok) ve üst nazal midperifer retinada (sarı ok) rölatif olarak düzensiz sınırlı, kabarık olmayan, grimsi saydam görünümde retinal astrositik hamartomlar izlenmektedir. (B) Aksiyel post-kontrast T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme kesitinde bilateral yedinci ve sekizinci kraniyal sinir kompleksinden kaynaklanan schwannom (kırmızı oklar) görülmektedir. Fovea superiorundaki (C) ve üst nazal midperifer retinadaki (E) lezyonlardan geçen spektral-domain optik koherens tomografi kesitlerinde (D ve F) esas olarak retina sinir lifi tabakasını tutulduğu lezyonların retina yüzeyinden hafif kabarık olduğu ve hiperreflektif özellik gösterdiği izlenmektedir.

Tuberosklerozis (Bourneville Hastalığı)

Tuberosklerozis çoklu sistemik hamartomlarla (deri, beyin, akciğerler, gözler, kalp, böbrekler ve kemikler dahil) karakterize, yüksek penetrasyon ve değişken fenotipik ekspresyon ile otozomal dominant kalıtılan, ilk defa 1880’de Bourneville tarafından tanımlanan bir fakomatozudur.²¹⁻²³ Sıklığı 1/6000 olarak bildirilen tuberosklerozis, tümör büyümesini inhibe eden hamartin ve tuberini kodlayan sırasıyla TSC1 (kromozom 9q34) ve TSC2 (kromozom 16p13) genlerinin mutasyonlarından kaynaklanmaktadır.

dır.²⁴⁻²⁶ TSC2 mutasyonları (%75-80), TSC1’den (%10-30) daha sık görülmekte ve daha şiddetli hastalığa neden olmaktadır.²⁷ Hastaların yaklaşık %50’sinde retina ve optik sinirde hamartomlar ortaya çıkmaktadır ve RAH varlığı, tuberosklerozis tanısı için majör kriterlerden biridir.²⁸ Tuberosklerozis hastalarındaki en sık göz bulgusu RAH’tır.²⁹ Retinal astrositik hamartomların çoğu asemptomatik olsa da veya yaşam boyunca kademeli olarak gelişse de, bazı istisnai vakalarda makula ödemi, lipid eksüdatları, seröz retina dekolmanı veya vitreus kanaması gibi semptomatik değişiklikler meydana gelebilmektedir.³⁰

Retinal astrositik hamartomların oftalmolojik görünümüne göre üç morfolojik tipi tanımlanmış olup bunlar (1) pürüzsüz, rölatif olarak düz, kalsifiye olmayan, grimsi saydam lezyonlar (Şekil 2); (2) multinodüler, kabarık, kalsifiye, dut benzeri, opak lezyonlar ve (3) her ikisinin özelliklerini taşıyan kombine lezyonlardır. Retinal astrositik hamartomların çapları 0.5 ila 5.0 mm arasında değişebilmekte olup RAH varlığı hastalık seyrini açısından iyi prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.³¹



Şekil 2: Tuberosklerozis tanılı 14 yaşında kadın hastanın sağ (A) ve sol (B) gözüne ait renkli fundus fotoğraflarında pürüzsüz, rölatif olarak düz, kalsifiye olmayan, grimsi saydam görünümde retinal astrositik hamartomlar (sarı oklar) izlenmektedir.

Pichi ve arkadaşları³² 2016 yılında RAH izlenen 43 tuberosklerozis hastasını incelemişler ve optik koherens tomografi (OKT) bulgularına göre RAH’ı dört tipe ayırmışlardır. Bu sınıflandırma daha sonra Mutolo ve arkadaşları³³ tarafından tip 2’nin tip 2a ve tip 2b olarak alt gruplara ayrılması şeklinde modifiye edilmiştir (Tablo 1).³³ Kato ve arkadaşları,²⁸ yedi tuberosklerozis hastasının 10 gözündeki 23 RAH’ın 22’sini Pichi’nin önerdiği sınıflamaya göre dört gruba ayırmışlar ve RAH lezyonlarındaki OKT bulgularını incelemişlerdir. Bu inceleme sonucunda; RAH sınıflamasında zorluk yaşadıklarını, aynı grup içerisindeki lezyonlarda bile tutulan retina derinliğinin benzer olmadığını, tümörün maksimal kalınlığı ile tümör içi homojen/heterojen refleksivitenin yapılan tanımlama ile uyuşmadığını, vitreusta seeding’in sık görüldüğünü ancak sınıflamada olmadığını, Pichi’nin sınıflamasındaki gruplarda görülen sistemik birlikteliklerin kendi hastalarındaki sistemik birliktelikler ile örtüşmediğini bildirmişlerdir.²⁸

Tablo 2: Retinal astrositik hamartomların OKT tabanlı sınıflaması ve sistemik birliktelikleri

Tip	OKT Karakteristikleri	Sistemik Birliktelikler
Tip 1	Rölatif olarak düz, içi yarı şeffaf, açık gri ve parlak görünümde olan tümör, esas olarak retina lifi tabakasını tutar. Dış retina tabakaları normaldir. Retinada traksiyon yoktur.	-
Tip 2	Eleve ve kubbe şeklindeki tümör nedeniyle retinada kısmi veya tam kat dezorganizasyon görülebilir. Dış retina katmanları tümörün gölgeleme etkisi ile maskelenir. Retinada hafif traksiyon mevcuttur.	Kutanöz fibröz plaklar
a	Rölatif olarak düz, içi homojen yapıda olan tümör.	
b	Protrüde, içi heterojen yapıda, küçük boşluklar/kistler ve vasküler kalsifikasyon içeren tümör.	
Tip 3	Mantar şeklindeki tümörün içinde kalsifikasyona işaret eden güve yeniği şeklinde, optik olarak boş alanlar mevcuttur. Tümörün arkasında optik gölgelenme izlenir.	Subependimal dev hücreli astrositler
Tip 4	Eleve, kubbe şeklinde olan tümör tek ve geniş bir boşluk içerir. Tümörün arkasında optik gölgelenme izlenir.	Pulmoner lenfanjiyomatozis

OKT: Optik koherens tomografi

Tuberosklerozis hastalarındaki RAH'ların çoğu stabil seyretmekle birlikte ilerleyici büyüme gösteren agresif hamartomlar da görülebilmektedir. Bu tümörler genellikle peripapiller yerleşimlidir, progresif olarak büyür ve eksüdatif retina dekolmanı, vitreus kanaması ile neovasküler glom gibi komplikasyonlara yol açabilir.^{27,34}

Semptomatik RAH'ların tedavisinde, nörosensöriyel retinada termal hasar oluşturma amacıyla argon lazer tedavisi uygulanabilmektedir. Tekrarlayan lazer tedavilerinin makula neovaskülarizasyonu gelişimine yol açabildiği gösterilmiştir. Fotodinamik tedavi, komplikasyon riski daha az olan, etkili bir alternatiftir. mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibisyonu mekanizması ile etki gösteren sirolimus ve everolimus gibi ilaçlar, tuberosklerozis ile ilişkili RAH'ların boyutunu azaltmada etkili bulunmuştur.^{35,36} Bunun dışında intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü uygulanması, vitreoretinal cerrahi ve mikropulse lazer uygulanması literatürdeki diğer tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.^{29,37,38} Agresif lezyonlar nadirdir ve lazer tedavisine veya cerrahi tedaviye (vitreoretinal cerrahi) iyi yanıt vermeyebilirler. Görmeyen,

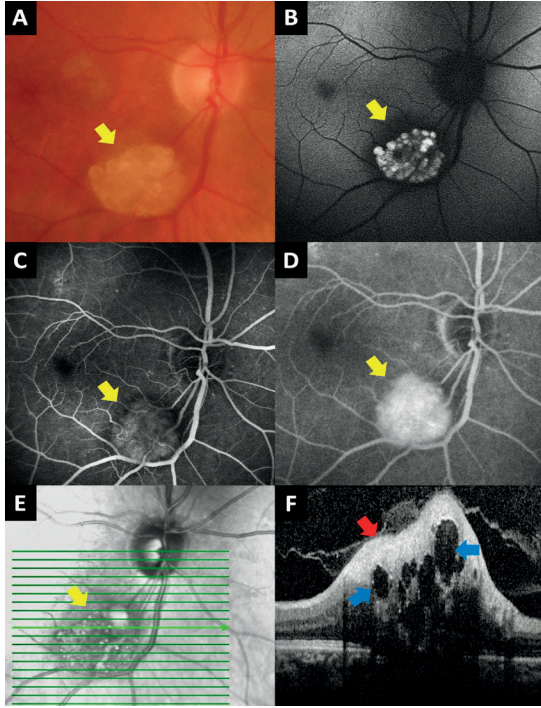
ağrılı gözler için enükleasyon gerekebilmektedir.^{27,30}

İzole Retinal Hamartom

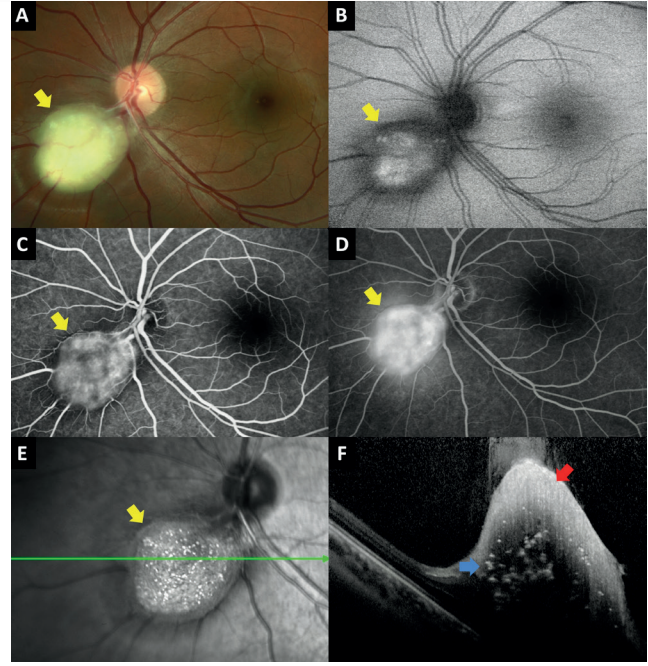
İzole retinal hamartomlar (retinal astrositik hamartom); retina sinir lifi tabakasındaki astrositlerden köken alan, nispeten nadir görülen, iyi huylu, minimal büyüme gösterebilen veya hiç büyüme göstermeyen glial tümörlerdir. Histopatolojik olarak lezyonların fibröz astrositlerden, büyük gemistositik astrositlerden veya Müller hücreleri de dahil olmak üzere birkaç tip glial hücreden oluşabileceği gösterilmiştir.³⁹⁻⁴¹ Astrositlerin histolojik görünümünden dolayı bu şekilde adlandırılan astrositik hamartomlar, normalde orijinal yerinde bulunan bir dokunun anormal proliferasyonu olarak kabul edilmektedir.⁴² Klasik olarak tuberosklerozis ve nörofibromatozis gibi sistemik fakomatozlarla ilişkili olmakla birlikte, bu lezyonlar sağlıklı bireylerde rastlantısal olarak da saptanabilir. Sistemik hastalıklarla ilişkili lezyonlar multifokal ve bilateral özellik gösterebilirken; izole olanlar tek ve unilateral olma eğilimindedir (**Şekil 3**).⁴³ Sinir lifi tabakası astrositlerinin hamartomları, optik diskten perifer retinaya kadar herhangi bir yerde görülebilir.⁴²

İzole retinal hamartom sıklıkla tek taraflıdır ve optik disk komşuluğunda, arka kutupta yerleşme eğilimindedir. İzole retinal hamartomun ortalama görülme yaşı 27 iken sistemik hastalıklarla birlikte olan retinal hamartomlarda ortalama görülme yaşı 14.5 olarak bildirilmiştir.⁴² Bu nedenle, retinal hamartomla başvuran daha genç hastalarda sistemik bir hastalığa sahip olma olasılığı daha yüksektir. Bununla birlikte, sistemik bulgularla ilişkili olmayan spontan lezyonlarla başvuran çocuk hastalar bildirilmiştir (**Şekil 4**).⁴⁴ İzole retinal hamartomlar erkeklerde kadınlara göre iki kat daha sık izlenmektedir.⁴²

Tanı için OKT, multimodal görüntüleme ve fundus floresan anjiyografi gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanılması esastır. Optik koherens tomografide multifokal, yuvarlak, güve yeniği görünümünde lezyonlar ve intraretinal kalsifikasyonlar karakteristiktir.⁴¹ Nadir durumlarda, retinoblastomdan ayırt etmek için ince iğne aspirasyon biyopsisi gerekebilmektedir.⁴⁵ İzole retinal hamartom nadiren büyüyerek retinada eksüstasyona, maküler ödeme, epiretinal membran formasyonuna, vitreus kanamasına, maküler neovaskülarizasyona, vitreusta seeding'e, iris neovaskülarizasyonuna, neovasküler glom ve retina dekolmanına neden olabilmektedir.⁴⁶



Şekil 3: Yetmiş yaşında erkek hastanın sağ gözünde ait renkli fundus fotoğrafında (A); optik disk inferotemporalinde etrafı rölatif olarak düzgün sınırlı, multinodüler, kalsifiye, kabarık görünümde izole retinal astrositik hamartom izlenmektedir. Lezyon fundus otofloresan görüntülemeye (B) hiperotofloresan; erken (C) ve geç (D) faz fundus floresean anjiyografide hiperfloresan özellik göstermektedir. Lezyon reflektans görüntülemeye hiperreflektan karakterdedir (E). Spektral-domain optik koherens tomografide (F) retina sinir lifi tabakasında kalınlaşma ve hiperreflektivite (kırmızı ok) ile kalsifikasyona işaret eden güve yeniği şeklinde optik olarak boş alanlar (mavi oklar) izlenmektedir. Dış retina tabakalarının detayı, lezyona bağlı gölgelenme etkisi nedeniyle seçilememektedir.



Şekil 4: On beş yaşında kadın hastanın sol gözünde ait renkli fundus fotoğrafında (A); optik disk inferonazalinde etrafı rölatif olarak düzgün sınırlı, multinodüler, kalsifiye, kabarık görünümde izole retinal astrositik hamartom izlenmektedir. Lezyon fundus otofloresan görüntülemeye (B) hiperotofloresan; erken (C) ve geç (D) faz floresean anjiyografide hiperfloresan özellik göstermektedir. Lezyon reflektans görüntülemeye hiperreflektan karakterde (E); spektral-domain optik koherens tomografide (F) retina sinir lifi tabakasında kalınlaşma ve hiperreflektivite (kırmızı ok) ile, kalsifikasyona işaret eden güve yeniği şeklinde hiporeflektif zeminde hiperreflektif noktalar (mavi ok) şeklinde izlenmektedir. Dış retina tabakalarının detayı, lezyona bağlı gölgelenme etkisi nedeniyle seçilememektedir.

Sonuç

Fakomatozlarda görülebilen retina tümörleri arasında retinal astrositik hamartomlar, kapiller hemanjiyomlar, vazoproliferatif tümörler ve retina ile retina pigment epitelinin kombine hamartomları bulunmaktadır. Retinal astrositik hamartomlar tuberoklerozis hastalarının yaklaşık yarısında görülebilmektedir ve hastalık seyri açısından iyi prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. İzole retinal hamartomlar ise sistemik birliktelik göstermeyip; çoğunlukla tek ve unilateral görülme eğiliminde olup, optik disk komşuluğunda ve arka kutupta yerleşebilmektedir. Fakomatoz hastalarında retinal tümör olasılığı akılda tutulmalı ve hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir.

Açıklama

Tüm yazarlar, makalenin tasarımına, yürütülmesine ve analizine katıldıklarını ve son halini onayladıklarını beyan etmektedir. Ek olarak, bu makale ile bağlantılı olarak herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- Joshi L, Taylor SR, Lightman S. The eye and phacomatoses. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2011;72(12):677-681.
- Ruggieri M, Polizzi A, Marceca GP, Catanzaro S, Praticò AD, Di Rocco C. Introduction to phacomatoses (neurocutaneous disorders) in childhood. *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10):2229-2268.
- Parrozzani R, Pilotto E, Clementi M, et al. Retinal Vascular Abnormalities in a Large Cohort of Patients Affected by Neurofibromatosis Type 1: A Study Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2018; 38(3): 585-593.
- Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021;23(8):1506-1513.
- Kinori M, Hodgson N, Zeid JL. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(4):518-533.
- Moramarco A, Miraglia E, Mallone F, et al. Retinal microvascular abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(11):1590-1594.
- Gutmann DH, Parada LF, Silva AJ, Ratner N. Neurofibromatosis type 1: modeling CNS dysfunction. *J Neurosci*. 2012;32(41):14087-14093.

8. Destro M, D'Amico DJ, Gragoudas ES, et al. Retinal manifestations of neurofibromatosis. Diagnosis and management. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(5):662-666.
9. Shields JA, Pellegrini M, Kaliki S, Mashayekhi A, Shields CL. Retinal vasoproliferative tumors in 6 patients with neurofibromatosis type 1. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(2):190-196.
10. Saatci AO, Saylam GS, Yasti ZO, et al. Neurofibromatosis type I and unilateral ophthalmic artery occlusion. *Ophthalmic Genet*. 1998;19(2):87-91.
11. Battiston AJ, Dalvin LA, Shields CL. Neurofibromatosis type-I with retinal microvascular corkscrew tortuosity. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(12):2054-2055.
12. Lu J, Liu H, Zhang L, Ma L, Zhou H. Corkscrew retinal vessels and retinal arterial macroaneurysm in a patient with neurofibromatosis type 1: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(30):e11497.
13. Waisberg V, Rodrigues LO, Nehemy MB, Frasson M, de Miranda DM. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Findings in Neurofibromatosis Type 2. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):Oct262-267.
14. Sprenger F, Hokazono K, de Souza Crippa AC, de Almeida Teixeira BC. Bilateral Combined Hamartoma of the Retina and Retinal Pigment Epithelium in Neurofibromatosis Type 2. *J Neuroophthalmol*. 2022;42(4):e591-e592.
15. Lueder GT, Doll JT. Pseudopapilledema in neurofibromatosis type 2. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(3):405-407.
16. Grant EA, Trzupek KM, Reiss J, Crow K, Messiaen L, Weleber RG. Combined retinal hamartomas leading to the diagnosis of neurofibromatosis type 2. *Ophthalmic Genet*. 2008;29(3):133-138.
17. Yassin SA, Al-Tamimi ER. Familial bilateral combined hamartoma of retina and retinal pigment epithelium associated with neurofibromatosis 1. *Saudi J Ophthalmol*. 2012;26(2):229-234.
18. Ragge NK, Baser ME, Riccardi VM, Falk RE. The ocular presentation of neurofibromatosis 2. *Eye (Lond)*. 1997;11(Pt 1):12-18.
19. Landau K, Yaşargil GM. Ocular fundus in neurofibromatosis type 2. *Br J Ophthalmol*. 1993;77(10):646-649.
20. Feucht M, Kluwe L, Mautner VF, Richard G. Correlation of nonsense and frameshift mutations with severity of retinal abnormalities in neurofibromatosis 2. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(10):1376-1380.
21. Koak N, Saatci AO, Kaynak S, Ergin MH, Ingil GC. Indocyanine green angiography of retinal astrocytomas associated with tuberous sclerosis. *Korean J Ophthalmol*. 2003;17(2):145-148.
22. Qin X, Tao Y, Zhang Z. Retinal astrocytic hamartoma in tuberous sclerosis complex in an elderly person: a case report. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):319.
23. Coppola M, Cavallotti B, Suzani M, Marchese A, Bandello F. Atypical unilateral exudative retinal detachment in a child affected by tuberous sclerosis. *Eur J Ophthalmol*. 2022;32(1):Np181-np184.
24. Bai DY, Wang X, Zhao JY, Li L, Gao J, Wang NL. Comparison of Color Fundus Photography, Infrared Fundus Photography, and Optical Coherence Tomography in Detecting Retinal Hamartoma in Patients with Tuberous Sclerosis Complex. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(10):1229-1235.
25. Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):255-265.
26. Mennel S, Meyer CH, Peter S, Schmidt JC, Kroll P. Current treatment modalities for exudative retinal hamartomas secondary to tuberous sclerosis: review of the literature. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(2):127-132.
27. Hodgson N, Kinori M, Goldbaum MH, Robbins SL. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45(1):81-86.
28. Kato A, Obana A, Gohto Y, Seto T, Sasano H. Optic coherence tomography appearances of retinal astrocytic hamartoma and systemic features in tuberous sclerosis of Japanese patients. *Eur J Ophthalmol*. 2019;29(3):330-337.
29. Yan S, Chen Y, Chen R, Tian B, Li Z. Subthreshold micropulse laser photocoagulation therapy in a case of bilateral retinal astrocytic hamartomas with tuberous sclerosis complex: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(50):e13265.
30. Mennel S, Hausmann N, Meyer CH, Peter S. Photodynamic therapy for exudative hamartoma in tuberous sclerosis. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(4):597-599.
31. Radhakrishnan DM, Jose A, Kumar N, Warriar AR, Shree R. Retinal astrocytic hamartoma-ophthalmologic marker of tuberous sclerosis. *Qjm*. 2019;112(6):451-452.
32. Pichi F, Massaro D, Serafino M, et al. RETINAL ASTROCYTIC HAMARTOMA: Optical Coherence Tomography Classification and Correlation With Tuberous Sclerosis Complex. *Retina*. 2016;36(6):1199-1208.
33. Mutolo MG, Marciano S, Benassi F, Pardini M, Curatolo P, Emberti Gialloreti L. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AND INFRARED IMAGES OF ASTROCYTIC HAMARTOMAS NOT REVEALED BY FUNDUSCOPY IN TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX. *Retina*. 2017;37(7):1383-1392.
34. Tomida M, Mitamura Y, Katome T, Eguchi H, Naito T, Harada T. Aggressive retinal astrocytoma associated with tuberous sclerosis. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:715-720.
35. Zhang CX, Xu KF, Long Q, et al. Long-term efficacy and safety of sirolimus for retinal astrocytic hamartoma associated with tuberous sclerosis complex. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:973845.
36. Zipori AB, Tehrani NN, Ali A. Retinal astrocytoma regression in tuberous sclerosis patients treated with everolimus. *J aapos*. 2018;22(1):76-79.
37. Saito W, Kase S, Ohgami K, Mori S, Ohno S. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with bevacizumab for tuberous sclerosis with macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(3):377-380.
38. Nakayama M, Keino H, Hirakata A, Okada AA, Terado Y. Exudative retinal astrocytic hamartoma diagnosed and treated with pars plana vitrectomy and intravitreal bevacizumab. *Eye (Lond)*. 2012;26(9):1272-1273.
39. Shields JA, Shields CL, Ehya H, Buckley E, De Potter P. Atypical retinal astrocytic hamartoma diagnosed by fine-needle biopsy. *Ophthalmology*. 1996;103(6):949-952.
40. Liberski PP. The ultrastructure of glial tumors of astrocytic lineage: a review. *Folia Neuropathol*. 1998;36(3):161-177.
41. Cuadros Sánchez C, de Luis Eguileor B, Sacristán Eguén C, Arce Soto A, Martínez Alday N. Epiretinal Membrane Peeling as the Treatment for Macular Edema Associated with Isolated Retinal Astrocytic Hamartoma. *J Curr Ophthalmol*. 2021;33(4):496-498.

42. Martin K, Rossi V, Ferrucci S, Pian D. Retinal astrocytic hamartoma. *Optometry*. 2010;81(5):221-233.
43. Bennett LW. Isolated retinal astrocytic hamartoma. *Clin Exp Optom*. 2020;103(3):382-383.
44. Reeser FH, Aaberg TM, Van Horn DL. Astrocytic hamartoma of the retina not associated with tuberous sclerosis. *Am J Ophthalmol*. 1978;86(5):688-698.
45. Shields CL, Benevides R, Materin MA, Shields JA. Optical coherence tomography of retinal astrocytic hamartoma in 15 cases. *Ophthalmology*. 2006;113(9):1553-1557.
46. Şekeroğlu MA, Kıratlı H. Spontaneous regression of presumed peripapillary retinal astrocytic hamartoma. *J Fr Ophtalmol*. 2021;44(5):e255-e257.

**Op. Dr. Seher KÖKSALDI**

1992 yılında Giresun'da doğdu. Lise eğitimini İstanbul Rotary 100. Yıl Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2017 yılında On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2018-2023 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasını tamamladı. Şu anda Muş Devlet Hastanesi'nde uzman doktor olarak görev yapmaktadır.