

Konjenital Retina Pigment Epiteli Hipertrofisi ve Retinokoroidal Kolobomun Nadir Bir Birlikteliği

A Rare Coexistence of Congenital Hypertrophy of Retinal Pigment Epithelium with Retinochoroidal Coloboma

^{ID} Ali Mert KOÇER^a, ^{ID} Mehmet Yasin TEKE^a

^aUlucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Bilinen bir hastalığı ve travma öyküsü olmayan 34 yaşındaki kadın olgu, çocukluktan itibaren mevcut olan görme azlığı şikâyeti ile hastanemize başvurdu. Dilate fundus muayenesinde sol gözde optik disk ve retinokoroidal kolobom, sağ gözde ise kutup ayısı izleri ve retinokoroidal kolobom izlendi. Fundus otofloresans görüntülemeye, kutup ayısı izlerinin hipo-otofloresans özellik gösterdiği görüldü. Ayrıca, fundus fluoresein anjiyografide kutup ayısı izleri hiperfloresans izlendi. Olgunun sistemik incelemesinde herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi ve kolobom birlikteliği nadir olarak beraber görülebilmektedir. Araştırmamıza göre; bu olgu sunumu; herhangi bir sistemik patoloji saptanmayan, kolobom ve retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi birlikteliğinin görüldüğü ilk vaka sunumu özelliği taşımaktadır.

ABSTRACT A 34-year-old female patient with no history of known trauma and disease was admitted to our hospital with the complaint of low vision since her childhood. Optic disc and retinochoroidal coloboma in the left eye; polar bear tracks and retinochoroidal coloboma in the right eye were observed on dilated fundus examination. Polar bear tracks were observed hypo-autofluorescent foci in fundus autofluorescence and hyperfluorescence in fundus fluorescein angiography. No pathology was found in the systemic examination of the patient. Coexistence of coloboma with congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium is rare finding in retina. To the best of our knowledge; this case report is the first article that shows this unity without systemic disease.

Anahtar Kelimeler: Kolobom; optik disk kolobomu; retina pigment epiteli

Keywords: Coloboma; optic disc coloboma; retina pigment epithelium

Kolobom; iris, siliyer cisim, retina, koroid ve optik diski etkileyebilen ve bunun sonucunda görme azalmasına yol açabilen konjenital bir malformasyondur. Bilateral veya unilaterale, parsiyel veya komplet şekilde görülebilmektedir. Embriyonik fissürün defektif olarak kapanması kolobom oluşumuna neden olmaktadır.¹ Optik disk kolobomu, genellikle tek başına görülse de CHARGE sendromu veya renal kolobom sendromuna eşlik edebilmektedir.^{2,3}

Retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi (RPEKH), retinada görülen benign bir lezyondur. Tipik ve atipik olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

Tipik grup içerisinde yer alan tek RPEKH; genellikle retinanın ekvator bölgesi yerleşimli, iyi sınırlı, yuvarlak veya oval lezyon görünümünde iken, gruplu RPEKH genellikle retinanın bir kısmını tutmakta ve hayvan ayak izine benzeyen lezyonlar periferde doğru sıklaşmaktadır. Retina pigment epiteli (RPE)'nin atipik konjenital hipertrofisi, sistemik hastalıklara eşlik edebildiği için, tipik ve atipik grubun birbirinden ayrılması önem taşımaktadır. Kutup ayısı izleri veya konjenital gruplu albinoid noktalar, tipik ve gruplu RPEKH alt grubu başlığı altında incelenmektedir. Çok sayıda, değişken boyutlarda, plakoid ve beyaz

Correspondence: Ali Mert KOÇER

Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: alimertkocer@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology.

Received: 09 Aug 2019

Received in revised form: 21 Oct 2019

Accepted: 23 Oct 2019

Available online: 31 Oct 2019

2146-9008 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

lezyonlar hâlinde görülebilmektedir. Lezyonlar her iki gözde de olabilir ve genellikle perifer retinada daha fazla ve daha büyük görülürler.⁴ Beyaz görünümünün RPE'de melanin granülleri yerine melanin öncüllerinin birikmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.^{5,6}

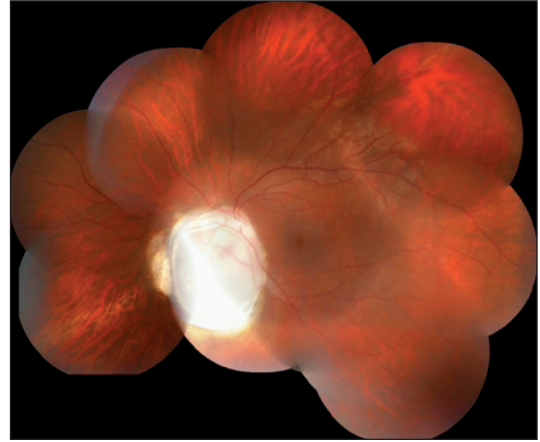
Bu çalışmada, RPEKH ve kolobom birlikteliği olan olgumuzu sunmayı amaçlamaktayız.

OLGU SUNUMU

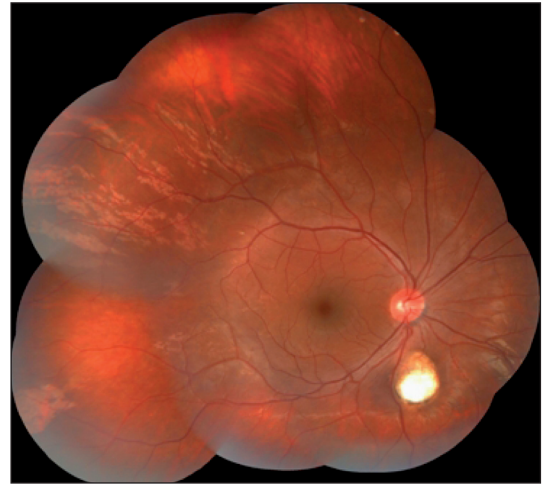
Bilinen bir hastalığı ve travma öyküsü olmayan 34 yaşındaki kadın olgu, çocukluktan itibaren olan görme azlığı şikâyeti ile hastanemize başvurdu. Aile öyküsünde akraba evliliği veya aile bireylerinde görme azalmasına neden olan hastalık öyküsü yoktu. Olgudan yapılan muayene ve tetkikler için bilgilendirilmiş onam formu alındı. Her iki gözde miyopik refraksiyon kusuru saptanan olgunun en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), Snellen eşeline göre sağda 1,0, solda ise 0,3 düzeyinde idi. Ön segment incelemesinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Dilate fundus incelemesinde, sol gözde optik disk ve retinokoroidal kolobom (Resim 1), sağ gözde ise kutup ayısı izleri ile retinokoroidal kolobom izlendi (Resim 2). Kutup ayısı izleri, perifer retinada ve süperotemporal bölgede görüldü. Ayrıca, optik disk yakınında, boyutları yaklaşık bir optik disk boyutunda olan retinokoroidal kolobom izlendi. Sol göz retinasında izlenen optik disk ve retinokoroidal kolobom ise yaklaşık 10 optik disk boyutundaydı. Ayrıca; bu gözde herhangi bir kutup ayısı izi bulgusu görülmedi. Fundus otofloresans (FOF) (HRA2, Heidelberg Engineering, Almanya) görüntüleme, kutup ayısı izlerinin hipo-otofloresans özellik gösterdiği görüldü (Resim 3). Fundus fluorescein anjiyografide RPE'de pigment olmayışı nedeni ile koroid floresansının bloke edilememesi sonucu kutup ayısı izleri hiperfloresans izlenirken, lezyonlarda herhangi bir sızıntı görülmedi (Resim 4 A-B). Olgunun sistemik incelenmesi ise normal olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Konjenital gruplu albinoid noktalar veya kutup ayısı izleri, nadir görülen RPE hipertrofidir. Kutup ayısı izleri, beyaz görünüm ve hayvan ayak izine benzer şekilde dağılım göstermesi ile karakterizedir. Her



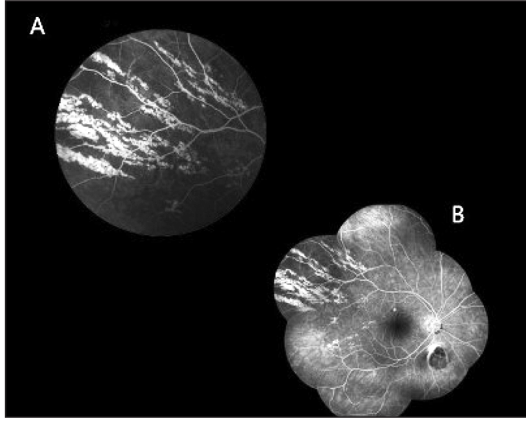
RESİM 1: Renkli fundus fotoğrafında, sol gözde optik disk ve retinokoroidal kolobom izlenmektedir.



RESİM 2: Renkli fundus fotoğrafında, sağ gözde retinokoroidal kolobom ve perifer doğru sayı ve büyüklüğü artan kutup ayısı izleri görülmektedir.



RESİM 3: Fundus otofloresans görüntüleme, kutup ayısı izleri depigmente özelliğinden dolayı hipo-otofloresans olarak izlenmektedir.



RESİM 4: Fundus fluoresein anjiyografide, kutup ayısı izleri geç dönemde sızıntı olmadan hiperfluoresans izlenmektedir (4 A). Birleştirilmiş görüntüde hiperfluoresans odakların periferde doğru arttığı, ayrıca kolobom kenarında da boyanma olduğu görülmektedir (4 B).

grupta yaklaşık 3-30 nonpigmente lezyon olabilmekte ve çapları 0,1-3 mm arasında değişebilmektedir. Bu lezyonlar her iki gözde görülebilmekle beraber, genellikle stabil olup makulayı tutmamaktadır. Beyaz görünümüne, melanin depozitlerinin yerine prekürsörlerinin birikmesinin neden olduğu düşünülmektedir.^{5,6} RPEKH; herhangi bir görme azalması, görme alanı defekti, renkli görme defekti veya elektrofizyolojik testlerde anormallığe yol açmamaktadır.⁷ Fakat bu lezyonların sistemik hastalıklarla görülebilen atipik RPEKH'den ayrımı kesinlikle önem taşımaktadır. Atipik RPEKH; sıklıkla oval, geniş aralıklı ve bilateral görülmeye eğilimindedir. Lezyonlar rastgele dağılım göstermekle beraber; hiperpigmente, depigmente veya heterojen olabilmektedir. Atipik RPEKH; familial adenomatöz polipozis (FAP), Gardner ve Turcot sendromu ile beraberlik gösterebilmektedir.^{8,9} FAP sendromunda, rektum ve kolon boyunca adenomatöz polipler görülmekte ve APC, MUTHY, NTHL1 gibi gen mutasyonları ile otozomal geçiş görülmektedir.¹⁰ Gardner sendromunda poliplere ek olarak, osteom gibi yumuşak doku tümörleri, Turcot sendromunda ise medullablastom ve gliom gibi santral sinir sistemi tümörleri bulunmaktadır. Kutup ayısı izlerinin içinde olduğu tipik RPEKH grubunda malignite potansiyeli yoktur ve toplumda %1,2-4,4 oranında görülmektedir.^{11,12} Elektron mikroskopu ile tipik RPEKH alanlarında, pigment granüllerinin normal yapısını koruduğu ve hiperplazinin izlenmediği gösterilmiştir.¹³

Kolobom, embriyonik fissürün defektif kapanması sonucu oluşmaktadır.¹ Parsiyel veya komplet olabilmekte, ayrıca gözün ön ve arka segmentlerini etkileyebilmektedir. Retina ve koroid dokusunun etkilendiği retinokoroidal kolobomda seröz retina dekolmanı ve koroid neovasküler membran gelişebilmektedir.¹⁴ Her 100.000 doğumda 5-7 kişide görülebilen kolobomun oküler birlikteliklerini şaşılık, ambliyopi ve mikroftalmi oluşturmaktadır.¹⁵ Morning glory sendromu, optik pit ve optik disk hipoplazisi optik disk kolobomunun ayırıcı tanısında yer almaktadır. Optik disk kolobomu, genellikle tek başına görülse de CHARGE sendromu veya renal kolobom sendromuna eşlik edebilmektedir.^{2,3} CHARGE sendromu, gözde kolobom, kardiyak anomaliler, koana atrezisi, gelişme geriliği, genital hipoplazi ve kulak anomalileri ile kendini gösteren ve CHD7 geninde mutasyonla oluşan otozomal dominant bir sendromdur. Renal kolobom sendromu ise optik disk hipoplazisi ile renal hipodisplazi birlikteliği ve PAX2 mutasyonu ile ilişkilidir.¹⁶ Ayrıca; SOX2, PAX6, STRA6, ALDH1A3, RARB, VSX2, RAX, ABCB6 gibi çok sayıdaki gen mutasyonunun ise mikroftalmi, anoftalmi ve kolobom birlikteliğine yol açtığı saptanmıştır.¹⁷

RPEKH, kolobom ve FAP birlikteliği önceden bildirilmiştir.¹⁸ Olgumuzda ise aynı gözde retinokoroidal kolobom ve RPEKH birlikteliği görülmekle beraber, diğer gözde herhangi bir RPEKH olmaksızın optik disk ve retinokoroidal kolobom birlikteliği izlenmektedir. Literatürde, kolobom ve RPEKH arasındaki ilişkiyi kesin olarak gösteren herhangi bir çalışma bulunmamakta olup, bu birlikteliğin insidental olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca, RPEKH ile koloboma eşlik eden hastalıklara bakıldığında; ortak bir gen, anomali veya tümör oluşumu görülmemektedir. Ek olarak, tipik RPEKH'sinin herhangi bir fundus değişikliği veya göz hastalığı ile ilişkili görülmemesi düşüncemizi destekler niteliktedir.¹⁹

Sonuç olarak; kolobom ve RPEKH nadir olarak birlikte görülebilen bulgular olabilmekle beraber, aralarındaki ilişki net olarak gösterilememiştir. Bu çalışma, RPEKH ile kolobom birlikteliğine sistemik bir hastalığın eşlik etmediği ilk vaka sunumu olma özelliği taşımaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üye-

liği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Mehmet Yasin Teke; **Tasarım:** Mehmet Yasin Teke, Ali Mert Koçer; **Denetleme/Danışmanlık:** Mehmet Yasin Teke; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ali Mert Koçer; **Analiz ve/veya Yorum:** Ali Mert Koçer, Mehmet Yasin Teke; **Kaynak Taraması:** Mehmet Yasin Teke, Ali Mert Koçer; **Makalenin Yazımı:** Ali Mert Koçer, Mehmet Yasin Teke; **Eleştirel İnceleme:** Mehmet Yasin Teke.

KAYNAKLAR

- Apple DJ, Rabb MF, Walsh PM. Congenital anomalies of the optic disc. *Surv Ophthalmol.* 1982;27(1):3-41. [Crossref] [PubMed]
- Eccles MR, Schimmenti LA. Renalcoloboma syndrome: a multi-system developmental disorder caused by PAX2 mutations. *Clin Genet.* 1999;56(1):1-9. [Crossref] [PubMed]
- Zentner GE, Layman WS, Martin DM, Scacheri PC. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(3):674-86. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Turell ME, Leonardy NJ, Singh AD. A unique presentation of grouped congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Ophthalmic Genet.* 2011;32(3):162-4. [Crossref] [PubMed]
- Kadoi C, Hayasaka S, Hayasaka Y, Matsumoto M, Nagaki Y. Bilateral congenital grouped pigmentation of the retina in one girl and bilateral congenital albinotic spots of the retina in her sister. *Retina.* 1999;19(6):571-2. [Crossref] [PubMed]
- Nakamura N, Hayasaka S, Nagaki Y, Matsumoto M, Hara Y, Hayasaka Y. Bilateral congenital grouped retinal pigment epithelial albinotic nevi. *Ann Ophthalmol.* 2000;32(4):333-5. [Crossref]
- Kim DY, Hwang JC, Moore AT, Bird AC, Tsang SH. Fundus autofluorescence and optical coherence tomography of congenital grouped albinotic spots. *Retina.* 2010;30(8):1217-22. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Baker RH, Heinemann MH, Miller MH, De-Cosse JJ. Hyperpigment lesions of the retinal pigment epithelium in familial adenomatous polyposis. *Am J Med Genet.* 2005;31(2):427-35. [Crossref] [PubMed]
- Traboulsi ET, Maumenee IH, Krush AJ, Alcorn D, Giardiello FM, Burt RW, et al. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium predicts colorectal polyps in Gardner's syndrome. *BMJ.* 1989;298:353. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Talseth-Palmer BA. The genetic basis of colonic adenomatous polyposis syndromes. *Hered Cancer Clin Pract.* 2017;15:5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Touriño R, Conde-Freire R, Cabezas-Agricola JM, Rodríguez-Aves T, López-Valladares MJ, Otero-Cepeda JL, et al. Value of the congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in the diagnosis of familial adenomatous polyposis. *Int Ophthalmol.* 2004;25(2):101-12. [Crossref] [PubMed]
- Coleman P, Barnard NA. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium: prevalence and ocular features in the optometric population. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2007;27(6):547-55. [Crossref] [PubMed]
- Laqua H. Tumors and tumor-like lesions of the retinal pigment epithelium. *Ophthalmologica.* 1981;183(1):34-8. [Crossref] [PubMed]
- Hussain RM, Abbey AM, Shah AR, Dresner KA, Trese MT, Capone A Jr. Choroidretinal coloboma complications: retinal detachment and choroidal neovascular membrane. *J Ophthalmic Vis Res.* 2017;12(1):3-10. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Huang XF, Xiang L, Cheng W, Cheng FF, He KW, Zhang BW, et al. Mutation of IPO13 causes recessive ocular coloboma, microphthalmia, and cataract. *Exp Mol Med.* 2018;50(4):53. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Schimmenti LA, Pierpont ME, Carpenter BL, Kashtan CE, Johnson MR, Dobyns WB. Autosomal dominant optic nerve colobomas, vesicoureteral reflux, and renal anomalies. *Am J Med Genet.* 1995;59(2):204-8. [Crossref] [PubMed]
- Williamson KA, FitzPatrick DR. The genetic architecture of microphthalmia, anophthalmia and coloboma. *Eur J Med Genet.* 2014;57(8):369-80. [Crossref] [PubMed]
- Kermene A, Tachfouti S, El Moussaif H, Mochine Z. [Association of choroidal coloboma, congenital hypertrophy of retinal pigmented epithelium and familial adenomatous polyposis: case report]. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 2004;(292):59-64. [PubMed]
- Blake EM. Congenital grouped pigmentation of the retina. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1926;24:223-33. [PubMed]