

Fakomatozlar

THE PHAKOMATOSES

Umut ARSLAN*, Kudret DÜRÜK**

* Dr. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,

**Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, ANKARA

Özet

Fakomatozlar deri, göz ve merkezi sinir sisteminde hamartomlarla karakterize bir grup hastalıktır. Phakos Yunanca'da doğum lekesi, benek anlamına gelir. Bu hastalıkların göz bulguları, tanı doğrulanması ya da potansiyel göz komplikasyonlarının tespit ve tedavisi yönünden göz hekimlerince bilinmelidir.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis, Tuberoz Skleroz, Sturge Weber Sendromu, Von Hippel Lindau Hastalığı, Ataksi Telenjektazi, Wyburn Mason Sendromu

T Klin Oftalmoloji 2003, 12:170-180

Summary

The phakomatoses (from the Greek phakos, for 'mother spot') are a group of disorders characterized by hamartomas of the skin, eye and central nervous system. Ophthalmologic assessment of patients with suspected phakomatoses is important in order to confirm the diagnosis and to detect and treat potential ophthalmic complications.

Key Words: Neurofibromatosis, Tuberos Sclerosis, Sturge Weber Syndrome, Von Hippel Lindau Disease, Ataxia Telangiectasia, Wyburn Mason's Syndrome

T Klin Ophthalmol 2003, 12:170-180

A) Nörofibromatozis

Genel olarak 4 tipi vardır:

1. Von Recklinghausen Hastalığı = Nörofibromatozis Tip-1 (NF-1) veya Periferik Nörofibromatozis
2. Bilateral Akustik Nörofibromatozis = Nörofibromatozis Tip-2 (NF-2) veya Santral Nörofibromatozis
3. Segmental Nörofibromatozis
4. Kutanöz Nörofibromatozis

Bu klasik 4 tip dışında mikst tip veya Tip-3, varyant veya Tip-4 ve geç başlangıçlı veya Tip-5 de tanımlanmıştır.

1) Von Recklinghausen Hastalığı (Nf-1)

Von Recklinghausen hastalığı, tüm nörofibromatozis olgularının %90'ını oluşturan, en yaygın görülen formudur. Otozomal dominant kalıtımla iletilir. Prevalansı 1/3000-5000'dir ve insanlarda sık

larda sık görülen otozomal dominant hastalıklardandır. NF-1 geninin penetransı %100'dür. Yani bu geni taşıyanlarda klinik bulguların ortaya çıkması kaçınılmazdır; ancak yine de olguların yarısı yeni mutasyonlarla meydana gelmektedir. NF-1 geni **17. kromozomun uzun kolunda** bulunur (1-13).

Tanı Kriterleri

NF-1 tanısı için, aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin olması gereklidir:

a) Puberta öncesi hastalarda 5 veya daha fazla sayıda ve 5 mm'den daha büyük çapta **cafe-au-lait lekeleri**; puberta sonrası hastalarda 6 veya daha fazla sayıda ve 15 mm'den daha büyük çapta **cafe-au-lait lekeleri**

b) Herhangi bir tipte 2 veya daha fazla sayıda **nörofibrom** veya bir **pleksiform nörofibrom** varlığı (Pleksiform nörofibrom, NF-1 için patognomoniktir.)

- c) Aksiller veya inguinal çillenme
- d) Optik gliom
- e) İki veya daha fazla sayıda **Lisch nodülü**

f) Sfenoid kanat displazisi veya tibia psödoartrozisi gibi karakteristik kemik lezyonları

İlk muayenede bu kriterlere göre %90 oranında doğru tanı ve sınıflama yapılmış olur.

Oftalmik Özellikler

NF-1 şüphesinde göz bulguları, tanıyı doğrulayabilmesi ve potansiyel göz komplikasyonlarının tespit ve tedavisi açısından önemlidir (12-13).

Orbita Tutulumu: Optik sinir gliomu, meningiomu, orbita nörofibromu gibi orbita tümörleri veya intrakraniyal dokuların orbitaya fıtıklaşmasına yol açabilecek orbita kemik defektleri; propitozis ve diplopiye neden olabilirler. Orbita kemiklerinden en sık sfenoid kemik etkilenir; ya konjenital yokluğu ya da orbita tümörlerinin, kemiği erozyona uğratması söz konusudur. İntrakraniyal pulsasyonun orbitaya iletilmesiyle pulsatil propitozis veya daha nadiren pulsatil enoftalmus görülebilir (10). Orbita yumuşak doku tümörlerinin çoğunluğunu nörofibromlar oluşturur ve herhangi bir orbital sinirden kaynaklanabilirler; çocuklarda yavaş büyüme eğilimindedirler. Schwannom ve meningiomlar daha nadirdir. Orbita kitleleri: propitozis, papil ödem, optik atrofi, özellikle optik sinir meningiomunda optikosilyer şant damarları, koroid katlantıları ve okülomotor anomalilere neden olabilirler. Nadiren bazı bakış pozisyonlarında, oftalmik arter akımının kesintiye uğramasıyla geçici amarozis tablosu oluşabilir (9). Propitozis sebeplerinin ayırımında BT ve MR görüntüleme kullanılır.

Göz Kapağı Tutulumu: Orbita pleksiform nörofibromları, trigeminal sinirin orbita dallarından köken alma eğilimindedir. Sıklıkla üst göz kapağını etkiler ve kapak kenarında karakteristik sinüzoidal deformiteye yol açar. Tümörün glob deplasmanına yol açması veya pitozis, çocuklarda ambliyopiye neden olabilir. Orbita pleksiform nöroması, konjenital sfenoid kanat yokluğu veya sella turcicada genişleme ve etkilenen tarafta glokom gelişimiyle ilişkilidir (11). NF-1'de herhangi

bir orbita veya optik sinir tutulumu olmadan da iki veya tek taraflı konjenital pitoz görülebilir.

Lisch Nodülü: İrisin melanositik hamartomudur. Nörofibromatozis **Tip-1 için spesifiktir**. Tip-2'de görülmez, bazen segmental nörofibromatoziste tek taraflı olarak görülebilir. Görülme prevalansı yaşla birlikte artar. Nörofibromlardan önce görülmeğe başlar bu da erken tanı için yarar sağlar. 20 yaşından sonra hastaların tümünde görülür (8).

Optik Sinir Gliomu: Çok yavaş mitoz gösteren glia hücrelerinden olan pilositik astrositlerden oluşur. Hamartomdan, gerçek neoplaziye kadar değişik spektrumlarda olabilir. Optik sinir gliomu, çocukluk çağı merkezi sinir sistemi tümörlerinin %2-5'ini oluşturmakta olup, olguların %70'ini NF-1 hastaları oluşturur. Tümör sıklıkla asemptomatiktir ve görmeyi etkilemez. Bu da insidans tespitini güçleştirir. NF-1 olgularının tümünde yapılan BT taraması ile 6 yaş ve 20 yaş civarında da insidans %15 olarak belirlenmiş, bu da tümörün sıklıkla ilerleyici olmadığını göstermektedir. Gliom %30 tek taraflı, %30 iki taraflı, %40 kiazma yerleşimli olmasına karşın sadece %20 olguda görme bozukluğuna yol açar. Tümör nadir de olsa hızlı büyüme paterni gösterebilir. Büyüme genellikle gerçek tümörden çok, içeriğindeki müsinoz komponentin artışına bağlıdır. Bu durumda propitozis, görme bozukluğu ve nadiren de glob sublüksasyonu görülür. Etkilenen tarafta optik disk normal, ödemli, atrofik veya tümörle infiltre durumda olabilir.

Kiazma Gliomu: Kiazma gliomlu hastalarda endokrinolojik bozukluklar, hidrosefali, görme bozuklukları, nistagmus görülebilir; ancak yine de olguların büyük çoğunluğu asemptomatiktir (5). Tümörün hipofiz ve hipotalamusa doğru büyümesiyle, büyüme duraksaması, obezite veya kaşeksi, erken veya gecikmiş puberta görülebilir. Tümör sıklıkla bir veya her iki optik sinire yayılır ve değişken görme alanı defektlerine yol açabilir. Nistagmus vertikal, rotatuar veya asimetrik olabilir. Spasmus nutans denilen, baş sallama ile birlikte nistagmus görülebilir veya testere dişi-tahtaravalli nistagmus denilen formda, bir göz elevasyon-

intorsiyonda iken diğer gözün depresyon-ekstorsiyonda olması şeklinde dönüşümlü bir halde görülebilir. Bu tür nistagmusta kiazma patolojileri özellikle araştırılmalıdır.

Oküler Özellikler: Nadiren limbal konjonktivada nörofibrom görülebilir. **Korneal sinirlerde kalınlaşma ve nörofibrom** NF-1'de görülür. Ancak bu tablo daha çok multiple endokrin neoplazi sendromunda görülür. İristeki Lisch nodülüne benzer pigment hamartomlar, koroidte görülebilir. NF-1'de anjiyografik olarak % 35 olguda düz koroid nevusu ayrıca glokoma yol açabilen, tüm uveada kalınlaşma ile görülen diffüz hamartomlar izlenebilir (4). NF-1 de retina tutulumu çok nadirdir, tutulursa değişik hamartomlar izlenebilir (6). NF-1'li olgularda koroid melanomu görülme sıklığı artmıştır.

Tetkikler

Beyin ve orbita Bilgisayarlı Tomografisi (BT) ile Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme, en önemli tetkiklerdir. Görsel Uyarı Potansiyelleri (VEP), özellikle kiazma gliomlarında klinik bulgu olmadan, kiazma tutulumu hakkında bilgi verir. Seri patern VEP monitörizasyonu, kiazma gliomlarının progresyon veya regresyonu hakkında oldukça yararlıdır.

Tedavi

Genetik danışma, nörofibromatozis tedavisinin en önemli basamağını oluşturur. Aile bireyleri tek tek araştırılmalıdır. NF-1 hastalarında %90 ve üzerinde Lisch nodülü saptanması, aile taramasında göz muayenesinin önemini vurgular.

Orbita ve kapak pleksiform nöromalarının tedavisi güçtür, çünkü tümör benign olmasına rağmen orbita dokularına infiltre durumdadır. Cerrahi tedavi çevre dokulara zarar vermekte ve başarısız olmaktadır. Tümör yavaş büyüdüğünden radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT)'ye duyarlı değildir.

Pitoz veya strabismus bağlı ambliyopi gelişmesi durumunda ambliyopiye yönelik gerekli tedavi yapılmalıdır. Glokom gelişimi de takip ve tedavi edilmelidir.

Optik sinir ve kiazma gliomlarının tedavisinde: tümör küçük veya görme kaybına yol açmıyorsa

ya da görme kaybı var fakat belirgin propitozis yoksa konservatif kalınmalıdır. Görme azlığında radyoterapi denenebilir ancak göz ve beyine olan zararlı etkileri tartışmalıdır. Belirgin propitoziste kozmetik amaçlı cerrahi yapılabilir ancak cerrahi sonrası görme kaybı gelişebilir (3). Kiazma gliomlarının cerrahi eksizyonu mümkün değildir ancak belirgin kistik komponent içeriyorsa, kist içeriğinin boşaltılması yararlı olabilir. Tümör kiazmada sınırlı ise konservatif kalınmalı ve seri MR takipleriyle tedavi seçeneği belirlenmelidir. Tümörün hipotalamus veya hipofize doğru genişlemesi durumunda tedavi gerekir. Hastaların %50'sinde RT'ye cevap alınır ve bu hastaların tümüne özellikle de 3 yaş öncesi çocuklara büyüme hormonu replasmanı yapılmalıdır. Daha büyük tümörlerde KT de %50 oranında yarar sağlar.

2) Bilateral Akustik Nörofibromatozis (Nf-2)

Prevalansı 1/1.000.000 olan ciddi bir otozomal dominant hastalıktır. Özellikle akustik nörinom olmak üzere çok tipte merkezi sinir sistemi tümörüyle karakterizedir. NF-2 geni **22. kromozomun uzun kolunda** bulunur (22q11) ve genin ürünü schwannomin veya merlin olarak bilinen tümör baskılayıcı bir proteindir.

Sistemik Özellikler

Cafe-au-lait lekeleri %60 olguda bulunur ve sayıları 1 ile 6 arasında; gövdede sınırlı kalma eğilimindedir. %30 olguda kutanöz nörofibromlar görülür, pleksiform nörofibromlar çok nadirdir.

Merkezi Sinir Sistemi Özellikleri

NF-2'nin belirleyici özelliği, **bilateral akustik nörinomlardır**. Hastaların tipik başvuru şekli, hayatın 2. veya 3. on yılında giderek artan işitme kaybı, denge bozukluğu ve tinnitus (kulak çınlaması)'tur. 8. kranial sinirle komşuluk gösteren kafa çiftlerinde disfonksiyon ve paraliziler (5,6, ve 7. sinirler), ayrıca gliom, meningiom, ve schwannom gibi diğer beyin ve spinal kord tümörleri görülebilir.

Oftalmik Özellikler

NF-2'de Lisch nodülü bulunmaz; Lisch

nodülü Tip-1 için ayırıcıdır. NF-2 'de yaygın olarak jüvenil arka subkapsüler lens kesafeti görülür ancak görmeyi fazla etkilemez.

Fundusta, kombine pigment epitel ve retina hamartomları görülebilir. Epiretinal membran, nadiren optik sinir başı gliomu görülür. 6. sinir paralizisine bağlı diplopi ve paralitık şaşılık izlenebilir.

3) Segmental Ve Kutanöz Nörofibromatozis

Nadiren nörofibromatozis bulguları vücudun sadece bir segmentinde özellikle de gövdede görülebilir. Cafe-au-lait lekeleri ve kutanöz nörofibromlar sıklıkla gövdenin üst bölümlerinde izlenir; Lisch nodülü çok nadir de olsa tek taraflı olarak izlenebilir. Genetik geçişi nadirdir. Soy ağacında birkaç kuşakta bir olabilen ve penetransı tam olmayan NF-1'e bağlı olarak gelişebildiği düşünülmektedir. (1-14, 37-40)

B) Tuberoz Skleroz (Bourneville Hastalığı)

Çok sayıda gelişimsel tümörle karakterize otosomal dominant bir hastalıktır. Mental retardasyon ve prematür ölümler nedeniyle, gen kalıtımı ile hastalığın aktarımı nadir olup, olguların %75'i spontan mutasyonlarla meydana gelmektedir. Hastalığa neden olabilecek iki gen tariflenmiştir; biri **9q34** ve diğeri **11q14**. Ayrıca 12. kromozomda da olabileceğine dair yayınlar mevcuttur (17). Görülme sıklığı 10 yaş öncesi grupta 1/12.000 dir. Hastalığın klasik triadı; mental retardasyon, epilepsi ve adenoma sebaceumdur.

Tanı Kriterleri

Erken teşhis için güncel olarak kabul edilen kriterler:

Birincil özellikler: Tanı için en az birinin olması gerekli özelliklerdir. Bunlar:

Ungual fibrom, retina hamartomları (birden fazla sayıda), fasiyal anjiofibrom, subependimal glial nodül (BT ve MR'la tespit), kortekste tuberküller (çok sayıda), bilateral renal anjiyomyolipomlardır.

*** Aile öyküsüyle birlikte anlamlı birincil özellikler ise:

Shagreen yamaları, alında fibröz plak, kardiyak rhabdomyom (çok sayıda), dev hücreli astrositom, izole retinal fakoma, izole kortikal tüberkül'dür.

İkincil özellikler: Birincil özellikler yüksek oranda tanıyı desteklese de, kesin tanı için iki tane de sekonder özelliğe ihtiyaç vardır. Bunlar:

Hipomelanotik cilt makülleri, bilateral polikistik böbrek, izole kardiyak rhabdomyom, izole renal anjiyomyolipom, pulmoner lenfanjiyomyomatozis, çok sayıda kortikal veya subkortikal hipomyelinize lezyonlardır.

Cilt bulguları

Anjiyofibromlar: Burun ve yanaklar üzerinde klasik kelebek manzarası şeklinde görülen, önceleri adenoma sebaceum ismiyle anılan lezyonlardır.

Hipomelanotik maküller: Olguların %80'inde görülür. Sıklıkla kül rengi, dişbudak ağacı yaprağı şeklindedir. ***Yaşamın ilk yılında ortaya çıkması sebebiyle, tuberoz skleroz tanısını düşündüren **en önemli bulgudur.**

Shagreen yamaları: Sıklıkla lomber bölgede, renk değişimi gösteren, kalınlaşmış deri görünümünde; %40 olguda görülen lezyonlardır.

Alında fibröz plak: Olguların %25'inde görülür, sıklıkla doğumda vardır ve **patognomoniktir.**

Fibromlar: Olguların %50'sinde görülürler. Sıklıkla el ve ayak parmaklarında subungual ve periungual olarak, daha az sıklıkla da gingivada gelişebilirler.

Organ tutulumları

Böbrek, kalp, akciğer ve diğer organlar tutulabilir. %75 olguda böbreklerde çok sayıda anjiyomyolipom görülür.

En sık kardiyak lezyon, çok sayıda olabilen rhabdomyomlardır, nadiren semptom verirler.

Akciğerlerde fibröz doku matriksinden oluşan düz kas lifleri ve kan damarları içeren küçük subplevral kistler görülür. Bunlar amfizem, nadiren de pnömotoraksa yol açabilirler.

Nörolojik bulgular

Epilepsi: Tuberoz sklerozda en yaygın özelliklerden biridir ve infantil spazm halini alabilir. %90

olguda spazmlar grand mal epilepsiye döner.

Mental retardasyon: Olguların %60'ında görülür.

Intrakraniyal lezyonlar: Astrositik hamartomlar görülür. Bunlar iki lokalizasyonda

- 1) Yüzeysel serebral kortikal tüberküller
- 2) Derin subependimal nodüller: Tipik olarak lateral ventrikül duvarı boyunca izlenirler.

BT ve MR ile her iki hamartom da tespit edilir; kalsifikasyonun görülmesi ile tanı büyük olasılıkla desteklenir. Subependimal nodüller %10-15 olguda dev hücreli astrositom şeklinde malign transformasyon gösterebilir ve %25 olguda erken ölümlere neden olurlar.

Oftalmolojik Bulgular

Gözde esas etkilediği yer retinadır. Retina dışı bazı tutulumlar da olabilir.

Retina Hamartomları: Bunlar klasik olarak astrositomlardır. Retina hamartomlarına fakomata da denir. Olguların %50'sinde görülür ve bunların da yarısı iki taraflıdır. Bu hamartomlar morfolojik olarak 3 grup halinde incelenirler:

1. Kabarık olmayan, düzgün yüzeysel, kısmi şeffaf lezyonlar. Anormal ışık refleksi alınması dışında görülmeleri oldukça zordur.
2. Kabarık, kalsifiye, multinodüler, dut benzeri lezyonlar. Bunlar sıklıkla disk kenarına yakın yerleşimde ve 0.5 ile 4 disk çapında olabilirler.
3. İki tipin de özelliklerini gösteren ara form.

Bu hamartomların tümü çocuk ve yetişkinlerde görülebilmekte, genellikle durağan bir seyir göstermektedir. Nadiren kabarık olmayan hamartomlar, kabarık forma çok uzun yıllar içinde dönüşebilir. Çok nadir olarak ta malign dönüşüm gösterebilirler (18). Bu tümörler komşu damarlarda anevrizmal genişlemelere veya primer arteriyovenöz malformasyonlara yol açarak, vitreus hemorajisine neden olabilirler.

Pigment anomalileri: Orta perifer yerleşimli daha nadir de arka kutupta, zımbayla delinmiş

görünümde depigmente lezyonlar izlenebilir.

Optik disk anomalileri: İki taraflı olabilen ve optik atrofiyle sonuçlanan disk ödemi görülebilir. Eğik disk ve kolobom da nadiren izlenebilir.

Retina dışı özellikler ise:

Göz kapakları nadiren etkilenir ancak anjiyofibrom, vitiligo, poliozis, pitozis ve epikanthus katlantıları görülebilir. Megalokornea, keratokonus ve posterior embriyotokson izlenebilir. İriste sektöryel depigmente kolobom; nadiren glokom izlenebilir (15). Konkomitan şaşılık, 3. ve 6. sinir parezileri, nistagmus gibi oküler motilite bozuklukları izlenebilir. Katarakt sık görülür. (1-2,14-19,37-40)

C) Sturge-Weber Sendromu

Diğer adıyla ensefalotrigeminal anjiomatozis; nadir bir nöro-okülokutanöz hastalıktır. Cilt bulgusu; trigeminal sinir trasesine uyan bölgede klasik porto şarabı lekesi olarak bilinen nevus flammeusdur. Nörolojik bulgular; epilepsi, mental retardasyon ve hemiplejidir. Ana göz bulgusu glokomdur. Kalıtım paterni halen açık değildir ancak erken embriyonik gelişim sırasında meydana gelen somatik mutasyonlarla oluştuğu düşünülmektedir.

Tanı kriterleri: Hastalık şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

- 1) Komplet Trisemptomatik Struge-Weber Sendromu: Leptomeningeal anjiomatozis, göz tutulumu, kutanöz anjiomatozis birlikte.
- 2) İnkomplet Bisemptomatik Struge-Weber Sendromu: Cilt tutulumuyla birlikte ya göz ya da leptomeninks tutulumu vardır.
- 3) İnkomplet Monosemptomatik Struge-Weber Sendromu: İzole leptomeningeal anjiomatozis veya izole trigeminal kutanöz anjiomatozis söz konusudur.
- 4) Diğer nörokutanöz sendromlarla ilişkili Struge-Weber Sendromu: Klippel Trenaunay Weber sendromu, Okülodermal melanozis (Ota nevusu), Nörofibromatozis, Tuberoz skleroz, Von Hippel Lindau hastalığı, Wyburn Mason sen-

sendromu, Konjenital telenjektazik kutis marmoratus, Fakomatozis pigmentovaskularis, Nörokutanöz melanozis ile ilişkili olabilir.

Sistemik Özellikleri

Struge-Weber sendromunun en karakteristik özelliği, trigeminal sinir trasesine uyan cilt bölgesinde porto şarabı lekesi olarak bilinen fasiyal damarsal lezyonlardır. Sıklıkla tek taraflı, plethorik görünümde, deoksijene kan içeren ince duvarlı cilt damarlarından oluşur. İntrakraniyal lezyon ise leptomeninks vasküler malformasyonudur. Sıklıkla cilt lezyonuyla aynı taraftadır ancak bilateral veya kontrolateral de olabilir. Sıklıkla oksipital kortekste, beyin dokusu yüzeyinde, subaraknoid mesafede anormal damarlar şeklindedir. Venöz drenaj bozuktur ve artan metabolik aktivite sonucu serebral korteks giderek artan bir şekilde disfonksiyonel bir hal alır. Etkilenen korteks kısmı atrofiye uğrar ve sonuçta kalsifikasyon gelişir. Tedaviye dirençli epilepsi görülür ve infantil spazm halini alabilir.

Oftalmolojik Özellikler

-Konjonktiva ve episklere hemanjiomları:

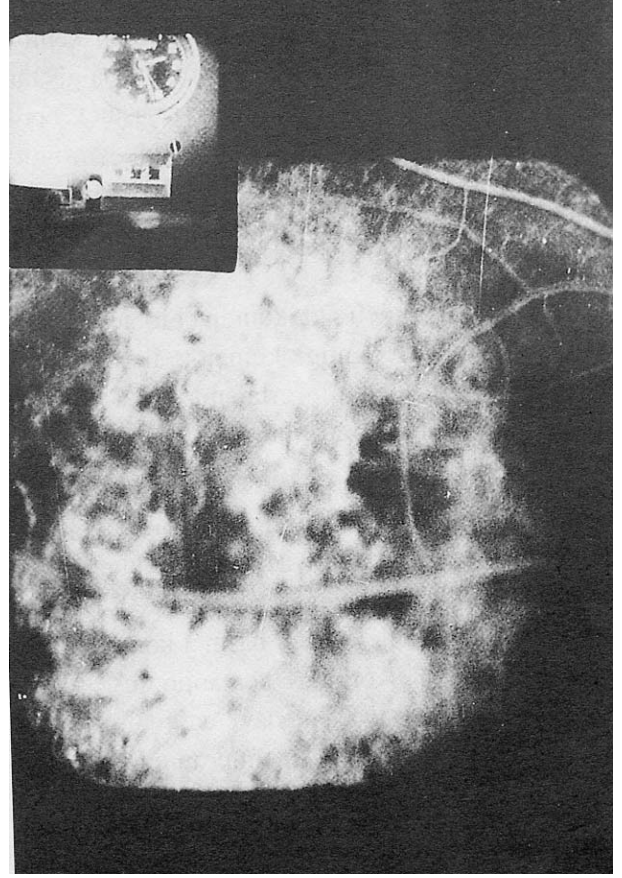
Olguların %70'inde konjonktiva veya episklere tutulumu görülür. Bu grupta glokom sıklığı çok yüksektir.

GLOKOM: Olguların %30-70'inde görülür. Glokom başlangıç yaşı bimodal bir özellik gösterir. Olguların %50'sinde başlangıç yaşı 2 yaş öncesi; %20'sinde ise 4 yaş sonrasıdır. 20'li yaşlarda olguların tümünde glokom geliştiğini gösteren yayınlar da vardır. Glokom gelişme mekanizması olarak iki hipotez üzerinde durulmaktadır:

- 1) 2 yaş öncesi yani erken başlangıçlı glokomda primer trabeküler ağ disgenezisi;
- 2) Geç başlangıçlı grupta ise, giderek artan episkleral venöz basınç sorumlu tutulmaktadır.

Erken başlangıçlı glokomda saptanan açı anomalileri, %70 olguda primer infantil glokomdaki ile benzerdir.

Koroid Hemanjiomları: Olguların %50'sinde görülür. Hemen daima, erken veya geç başlangıçlı



Resim 1. Koroid hemanjiomunun anjiyografik görünümü (Dr. Leyla S. Atmaca'nın arşivinden alınmıştır.)

glokomla ilişkilidir. Hemanjiom oldukça büyüktür ve en azından fundusun bir yarısını tutma eğilimindedir (21). Hemanjiom, kavernöz nitelikte olup, eksüdasyon ve kistoid maküla ödemeine neden olabilir. Florescein anjiyografinin geç evresinde yaygın, kistik alanların izlendiği hiperfloresans görünüm verir (**Resim 1**) (22). *** Özellikle glokom drenaj cerrahisi sonrası, seröz retina dekolmanı gelişimine neden olabilir. Bu sebeple glokom cerrahisi öncesi, koroid hemanjiomunun tedavisi önerilmektedir. Radyoterapiye iyi cevap verir.

Diğer oküler özellikler: İris heterokromisi %10 olguda görülür ve nevus flammeus tarafındaki iris hiperpigmentedir. Okuler melanozis veya ota nevusu ile ilişkili olabilir (26). Bazı olgularda

retinitis pigmentosa da izlenebilir (20).

Tedavi

Struge-Weber sendromunda glokomun kontrol altına alınması günümüzde de halen oldukça güçtür. Tanı konduğu andan itibaren göz içi basıncı, optik disk ve kornea kurvatürleri düzenli aralıklara muayene edilmelidir. Bu hastalarda glokom herhangi bir zamanda gelişebileceğinden hastalar oldukça uzun süreli takibe alınmalıdır.

Erken başlangıçlı glokomda birkaç yerden goniotomi ve ilave antiglokomatöz ilaç tedavisi önerilmekte; bu yöntemle ortalama 9 yıl gibi bir süre göz içi basıncı kontrol altında tutulabilmektedir.

Geç başlangıçlı glokomlu olguların büyük çoğunluğunda cerrahiye ihtiyaç duyulmakta, ancak filtrasyon cerrahisine ilave ilaç tedavisiyle bile olguların ancak %50'sinde göz içi basıncı kontrol altına alınabilmektedir. Koroid hemanjiomu varsa, filtrasyon cerrahisi öncesi tedavi edilmelidir veya penetran olmayan cerrahi yöntemler tercih edilmelidir (25). (1-2, 20-27, 37-40)

D) Von Hippel–Lindau Hastalığı

Majör özellikleri :

-Retinada anjiomatozis, serebellum, medulla ve spinal kord hemanjioblastomları, renal hücreli karsinom ve feokromasitoma olan otozomal dominant kalıtım paternine sahip bir hastalıktır.

Hastalık, gen ürünü tümör baskılayıcı bir protein olan, **3. kromozomun kısa kolunda lokalize 3p25-26** mutasyonuna bağlıdır. Hastalığın insidansı 36.000 canlı doğumda 1 olmasına karşın, hastalık herhangi bir yaşta, çoğunlukla da 2. veya 3. on yılda kendini gösterir. **Retina anjiomatozisi en sık ve en erken bulgudur.** Bu da erken teşhis-tedavide göz hekiminin önemini vurgular.

Sistemik Bulgular

-Nörolojik tutulum: Merkezi sinir sistemi lezyonları hemen daima tentoryumun altındadır. **En yaygın bulgu, serebellum hemanjioblastomu** olup; %20 olguda görülür.

-Organ tutulumları: Böbrekte, böbrek

yetmezliği veya metastatik hastalıkla sonuçlanan **renal hücreli karsinom** (clear cell) veya hemanjioblastom görülebilir. *Pankreasta* hemanjiom görülebilir. %10 olguda **feokromasitoma** izlenir ancak, hastalık belirtileri olmayan aile bireylerinde de feokromasitoma riski artmıştır. Epididimiste paraganglioma da görülebilir.

Göz Bulguları

Retina anjiomatozisi 2/3 olguda görülmekte olup, olguların büyük çoğunluğunda ilk bulgudur. Retina anjiomatozisi olan olgular %80 olasılıkla von Hippel Lindau hastalığıyla ilişkilidir. Çok sayıda retina anjiomu varlığı veya aile öyküsüyle birlikte ya da sistemik bulgularla birlikte tek sayıda retina anjiomu, hastalık için tanısaldır. Retina anjiomları sıklıkla orta periferik yerleşimlidir, daha az sıklıkla peripapiller, eksüdayona yol açan derin lokalizasyondadır (30). Retina lezyonlarının doğal gelişimi 5 evreden oluşur :

Evre-1: Küçük kapiller salkım şeklinde, boyutları diabetik mikroanevrizmalara benzeyen, oftalmoskopik olarak güç ancak florescein anjiografi ile görülebilen evredir.

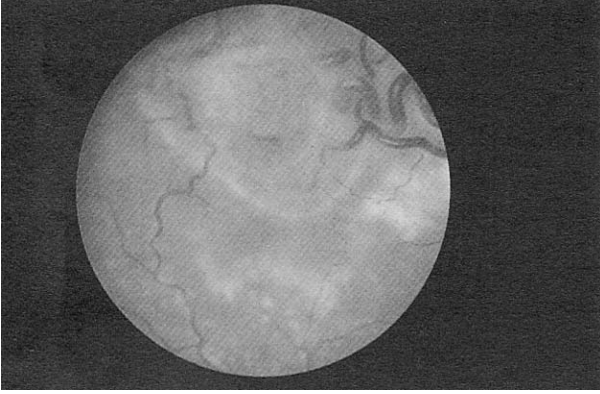
Evre-2: Klasik retina anjiomlarının görüldüğü evredir.

Evre-3: Eksüdayon evresidir. Tümör damarlarından sızıntı sonucu sıklıkla 1 disk çapından daha büyük eksüdayon oluşur.

Evre-4: Eksüdatif veya traksiyonel retina dekolmanının geliştiği evredir.

Evre-5: Retina dekolmanı, üveit, glokom ve fitizisin birlikte görülebildiği son evredir.

Klasik retina anjiomu, vitreus kavitesi içine bir nodül şeklinde büyüyen, bir arter ve bir venle beslenen **kapiller anjiomdur (Resim 2-3)**. Tümör büyüdükçe, ven arteryalize olur ve florescein anjiografide geç evrede sızıntı gözlenir (**Resim 4**) (29). Tümörlerin büyük çoğunluğu büyüme eğiliminde olup, 3 disk çapına kadar büyüyebilir. Çok nadiren spontan regresyon gösterebilir. Histolojik olarak retina lezyonları, merkezi sinir sistemi hemanjioblastomları ile benzer yapıdadır. Köpüksü ve iğsi glia hücrelerinden oluşan bir stroma içinde

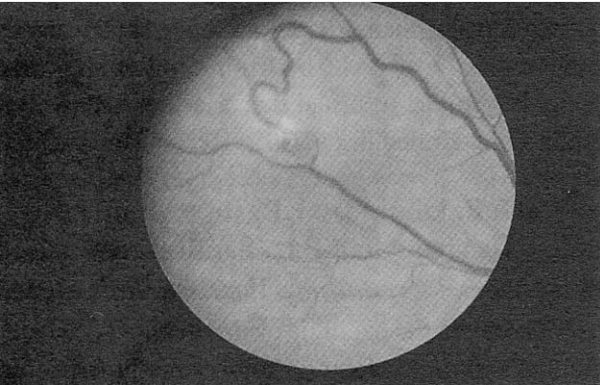


Resim 2. Kapiller hemanjiom
(Dr. Leyla S. Atmaca'nın arşivinden alınmıştır.)

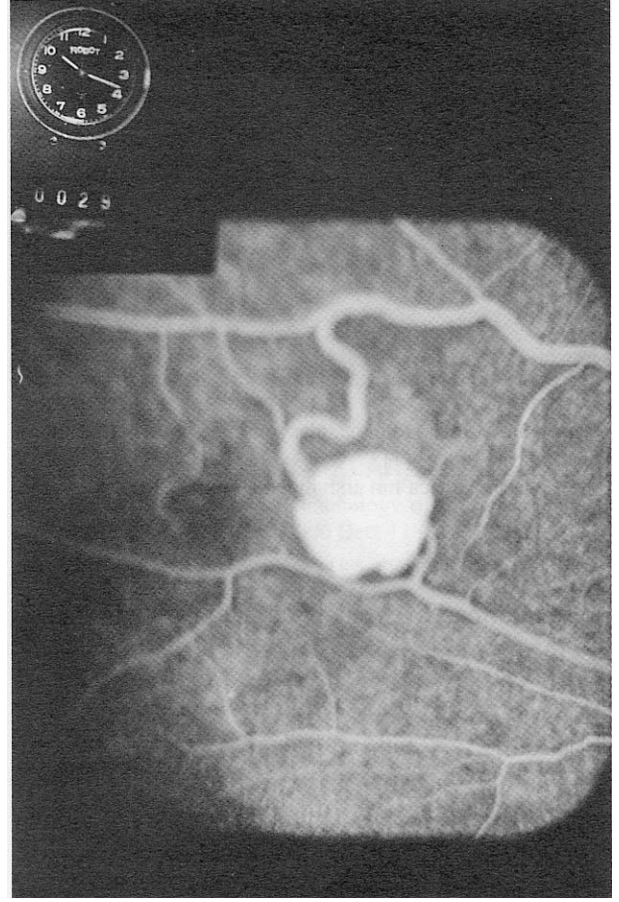
vasküler yapılardan meydana gelirler.

Tedavi

Retina anjiomlarındaki değişkenlikler, klasik bir tedavi protokolünü güçleştirmektedir. **Kriyoterapi**, özellikle büyük lezyonlarda masif retina altı eksüdasyon ve vitreus hemorajisine neden olabilmektedir. Bu komplikasyonlar, anjiomun doğal sürecinden daha kötü olabilmektedir. Bu riski azaltabilmek amacıyla, kriyoterapi birkaç seansa bölünerek uygulanmalıdır. Küçük periferik lezyonlarda yine birkaç seans halinde uygulanan **argon, sarı dye laser veya transpupiller termoterapi** oldukça başarılıdır. Laser fotokoagülasyonda öncelikle besleyici damar, daha sonra kapiller hemanjiom kapatılır (29,31,32,34) (**Resim**



Resim 3. Kapiller hemanjiom
(Dr. Leyla S. Atmaca'nın arşivinden alınmıştır.)

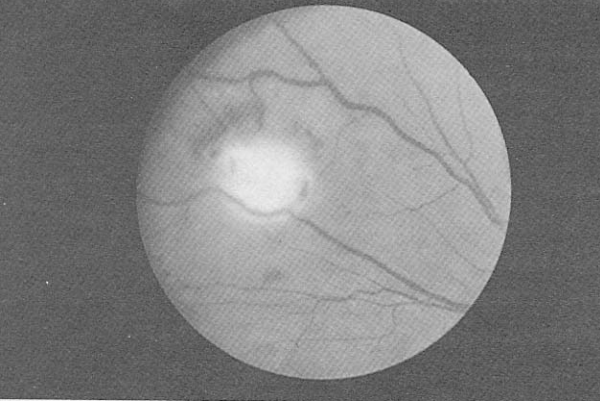


Resim 4. Kapiller hemanjiomun anjiografik görünümü
(Dr. Leyla S. Atmaca'nın arşivinden alınmıştır.)

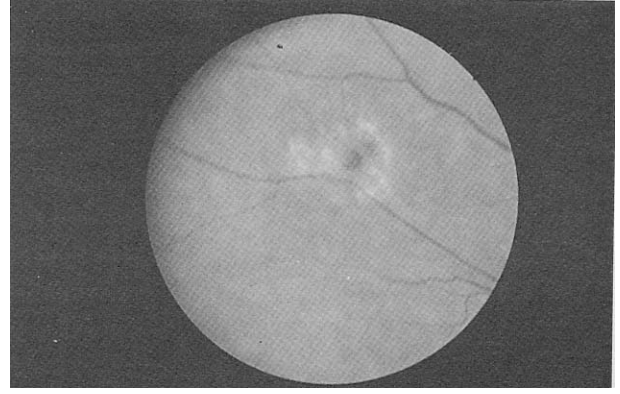
5a-5b). Büyük lezyonlarda radyoterapi veya cerrahi eksizyon da uygulanabilir. Küçük lezyonların başarılı ve düşük riskle tedavi edilebilme imkanlarından dolayı erken teşhis önemlidir. Son yıllarda uygulanan antivasküler büyüme faktörü reseptör tedavileri de araştırma safhasındadır (33).

Takip ve Araştırma

Von Hippel Lindau hastalığı olan olgularda çok tipte tümör gelişim riski kümülatif olarak artar ve 60 yaşında bir olguda %70-84 oranında retina, serebellum hemanjioblastomu ve renal hücreli karsinom gelişir. **Renal hücreli karsinom en sık ölüm sebebidir.** Bu sebeple hastalar en az yılda bir izlenmeli, nefroloji ve nöroloji kliniklerine yönlendirilmelidir. VHL geninin izole edilmesinden son-



Resim 5a. Laser fotokoagülasyon ile besleyici damarın kapatılması
(Dr. Leyla S. Atmaca'nın arşivinden alınmıştır.)



Resim 5b. Laser fotokoagülasyon ile kapiller hemanjiomun kapatılması sonrası lezyonun gerilemiş hali
(Dr. Leyla S. Atmaca'nın arşivinden alınmıştır.)

ra, aile öyküsü olan gen taşıyıcı olgularda, hastalık presemptomatik evrede tanınabilmektedir. (1-2, 28-34, 37-40).

E) Ataksi Telenjektazi

Louis-Bar sendromu olarak ta bilinen hastalık **otozomal resesif** kalıtım paternine sahip, serebellar ataksi, okülökutanöz telenjektazi, immün yetmezlikle karakterize bir hastalıktır. Erken gelişim genellikle normal olup, yürümede gecikme olabilir. Ataksi gelişimi sıklıkla hayatın ilk on yılının ortalarında olur. Büyüme geriliği ile birlikte tekrarlayan enfeksiyonlar veya malign tümörler nedeniyle sıklıkla 3. veya 4. on yılda ölüm meydana gelir. AT geni **11.kromozomun uzun kolunda lokalizedir. (11q22-23)** Genin normal görevi, DNA rekombinasyonu ve stabilitesi olup, bu hastalarda kromozomal instabilite söz konusudur. Özellikle iyonize radyasyondan etkilenirler.

Göz Bulguları

4-5 yaş civarı **konjonktivada telenjektaziler** görülür. İki taraflıdır ve anormal damarlar, limbustan medial ve lateral kanthusa doğru horizontal yayılım gösterir. Retina muayenesi normaldir. **Oküler motor anomaliler** de görülebilir. En erken bulgu olarak okülomotor apraksidedikine benzer şekilde, baş hareketleriyle birlikte veya baş hareketleri olmadan volunter sakkadlarda yetersizlik görülür. Bu sakkadlardaki yetersizlik, vestibüler nistagmusun hızlı fazının yavaşlamasından kaynaklanır. Daha geç olarak pursuit hareket-

ler de etkilenir ve çok sayıda küçük sakkadın birleşmesi şeklinde görülür. Nistagmus ta görülebilir. Sonuç olarak göz hareketlerinde komplet supranükleer paralizi görülebilir (35-40).

F) Wyburn-Mason Sendromu

Retinada çok ciddi anormal anastomatik arteriovenöz damarlarla birlikte, orta beyin ve serebellumda anormal arteriovenöz vasküler komplekslerle karakterizedir. Bu lezyonların oksipital korteksi etkilemesi halinde, hemianopik görme alanı defektleri meydana gelebilir.

Retina damarları, **rasemöz (salkımsı) hemanjiom** olarak bilinen, venlerin direkt olarak arterlerle anastomozu şeklinde olan, aşırı dilate ve torsiyone bir şekilde görülürler. Görme keskinliği sıklıkla azalır. Florescein anjiyografide rasemöz hemanjiom, diskten kaynaklanan arteriyel bölümün direkt olarak venlere akımı nedeniyle, **belirgin kapiller silinmesi** şeklinde görülür. Anormal damarlar konjonktiva ve orbitada da görülebilir (37-39).

G) Fakomatozlar Başlığı Altında İncelenebilen Bazı Sendromlar

1) Klippel-Trenaunay-Weber Sendromu

Karakteristik özelliği; ekstremiteler ve yüzde, altındaki yumuşak doku ve kemiklerde hipertrofiye yol açan variköz kutanöz hemanjiomlardır. Oftalmik özellikler nadiren görülmektedir. Bunlar: retinada variköz damarlar, koroid anjiomları, orbita

içerisinde bölgesel hipertrofi, iris heterokromisi, orbita varisleri ve glokom olarak sayılabilir. Glokom insidansı, Struge-Weber sendromundakinden daha düşüktür (39).

2) Lineer Sebace Nevus Sendromu

Saçlı deri ve yüze sınırlı sebace nevus ile karakterizedir. Nevus; bazal hücreli epitelyoma, adenoma ve nadiren de yassı hücreli veya sebace hücreli karsinoma %35 oranında dönüşür. Çeşitli oftalmik, serebral, iskeletal, kardiovasküler ve ürolojik anomaliler eşlik edebilir. Göz tutulumu 2/3 olguda görülür. Bunlar: konjonktiva dermolipomu, konjonktiva ve sklera koristoması, kornea vaskülarizasyonu ve kesafeti, uvea, retina, optik disk veya kapak kolobomları, optik sinir hipoplazisi, mikroftalmus veya anoftalmus, sklera ve konjonktiva hemanjiomları olarak sayılabilir.

Hastalığın genetik paterni belli değildir (39).

3) Rendu-Osler-Weber Sendromu

Hereditör hemorajik telenjektazi sendromu olarak ta bilinir. Pek çok organda yaygın olarak ince duvarlı venül ve kapiller içeren telenjektazik damarlar ve bunlara sekonder hemorajilerle karakterize, nadir bir hereditör hastalıktır. Otozomal dominant kalıtım paternine sahiptir. Lezyonlar genellikle puberta sonrası bulgu vermeye başlar ve yaşla birlikte sayı ile boyutlarda artış gözlenir. En sık semptom, nazal ve gastrointestinal mukozadaki telenjektazik damarlardan kaynaklanan tekrarlayıcı epistaksis ve gastrointestinal hemorajidir. Ekzersiz dispnesi, çomak parmak ve siyanoz, aşırı pulmoner fistül ve şantlar nedeniyle görülebilir. Tekrarlayan kanamalara ve telenjektazik damarlardaki hemolize bağlı olarak ciddi demir eksikliği anemisi görülebilir. Göz bulguları olarak, konjonktiva telenjektazileri ve retina vasküler malformasyonları görülür. Ara sıra konjonktiva telenjektazilerinden kaynaklanan kanlı gözyaşı izlenebilir. Oküler vasküler anomaliler %45 olguda görülür (39).

4) Bazal Hücreli Nevus Sendromu

Yaşamın ilk veya ikinci on yılında, çok sayıda bazal hücreli epitelyomaların ortaya çıkmasıyla

karakterize, nadir bir hastalıktır. Değişken penetransa sahip, otozomal dominant kalıtım paterni gösterir. Çok sayıda bazal hücreli epitelyoma, karakteristik olarak göz kapakları ve yüzde, daha az sıklıkta da gövde ve boyunda ortaya çıkar. Histolojik olarak bu epitelyomalar, bazal hücreli karsinoma benzese de, daha az lokal invazyon gösterirler ancak yine de tedavileri gerekir. Göz bulguları %30 olguda görülür ve değişiklidir; orbitanın tümörle invazyonu; belirgin hipertelorizm, strabismus, katarakt, kolobomlar ve glokoma yol açabilir (39).

KAYNAKLAR

1. Kerrison JB. Neuro-ophthalmology of the phacomatoses. *Curr Opin Ophthalmol* 2000 Dec; 11 (6) 413-20.
2. Kerrison JB, Newman NJ. The phacomatoses. *Neurosurg Clin N Am* 1999 Oct; 10 (4) 775-87.
3. Gayre GS, Scott IU, Feuer W, Saunders TG, Siatkowski RM. Long term visual outcome in patients with anterior visual pathway gliomas. *J Neuroophthalmol* 2001 Mar; 21 (1): 1-7.
4. Yasunari T, Shiraki K, Hattori H, Miki T. Frequency of choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Lancet* 2000 Sep 16; 356 (9234): 988-92.
5. Hamelin N, Becquet F, Dureau P, Pierre-Kahn A, Dufier JL. Clinical features of gliomas of the chiasma. *J Fr Ophthalmol* 2000 Sep; 23(7): 694-8.
6. Tsai P, O'Brien JM. Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium as the presenting sign of neurofibromatosis-1. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000 Mar-Apr; 31 (2): 145-7.
7. Lueder GT, Doll JT: Pseudopapilledema in neurofibromatosis type 2. *Am J Ophthalmol* 2000 Mar; 129 (3): 405-7.
8. Bursztyn J, Rodriguez D. Importance of multidisciplinary consultations for children with neurofibromatosis. *J Fr Ophthalmol* 1998 Nov; 22 (9): 959-62.
9. Saatçi AO, Saylam GS, Yasti ZO, Söylev M, Saatçi I, Kavukçu S, Memişoğlu B. Neurofibromatosis type 1 and unilateral ophthalmic artery occlusion. *Ophthalmic Genet* 1998 Jun; 19 (2):87-91.
10. Clauser L, Carinci F, Galie M. Neurofibromatosis of the orbit and skull base. *J Craniofac Syrg* 1998 May; 9(3): 280-4.
11. Tada M, Sawamura Y, Ishii N, Chin S, Abe H. Massive pleksiform neurofibroma in the orbit in a child with von Recklinghausen's disease. *Childs Nerv Syst* 1998 Apr-May 14 (4-5):210-2.
12. Benckroun O, Lamari H, Moutawakkil A. Ophthalmological manifestations of Von Recklinghausen disease. *J Fr Ophthalmol* 1997; 20 (10): 753-7.
13. Korf BR. Ophthalmological issues in the neurofibromatoses. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996 Jul-Aug; 33(4):255-9.
14. Bilgiç S. Optik sinir tümörleri. 8.Ulusal Oftalmoloji Kursu 1988 Nisan; 123-9.

15. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol* 2001 Apr;85(4): 420-3.
16. Eagle RC Jr, Shields JA, Shields CL, Wood MG. Hamartomas of the iris and ciliary epithelium in tuberous sclerosis complex. *Arch Ophthalmol* 2000 May; 118(5): 711-5.
17. Crino PB, Henske EP. New developments in the neurobiology of the tuberous sclerosis complex. *Neurology* 1999 Oct 22; 53(7): 1384-90.
18. Gündüz K, Eagle RC Jr, Shields CL, Shields JA, Augsburger JJ. Invasive giant cell astrocytoma of the retina in a patient with tuberous sclerosis. *Ophthalmol* 1999 Mar; 106(3): 639-42; *Ophthalmol* 2000 Mar; 107(3): 413.
19. Mullaney PB, Jacquemin C, Abboud E, Karcioğlu ZA. Tuberous sclerosis in infancy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997 Nov-Dec; 34(6):372-5.
20. Çelebi S, Alagöz G, Aykan U. Ocular findings in Struge Weber syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2000 Jul-Sep; 10(3) : 239-43.
21. Wen F, Wu D. Indocyanine green angiographic findings in diffuse choroidal hemangioma associated with Struge Weber syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000 Jul; 238(7):625-7.
22. Atmaca LS, Kanpolat A. Diagnosis and treatment of cavernous hemangiomas of the choroid and the retina. *Ann Ophthalmol* 1983 Mar; 15(3) : 210-12.
23. Van Emelen C, Goethals M, Dralands L, Casteels I. Treatment of glaucoma in children with Struge Weber syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000Jan-Feb; 37(1): 29-34.
24. Mandal AK. Primary combined trabeculotomy-trabeculectomy for early onset glaucoma in Struge Weber syndrome. *Ophthalmology* 2000 Apr; 107(4):624-5.
25. İrkeç M, Kıratlı H, Bilgiç S. Results of trabeculotomy and guarded filtration procedure for glaucoma associated with Struge Weber syndrome. *Eur J Ophthalmol* 1999 Apr-Jun; 9(2) :99-102.
26. Awad AH, Mullaney PB, Al-Mesfer S, Zwaan JT. Glaucoma in Struge Weber syndrome. *J AAPOS* 1999 Feb; 3(1):40-5.
27. Recupero SM, Abdolrahimzadeh S, De Dominics M, Mollo R. Struge Weber syndrome associated with naevus of Ota. *Eye* 1998; 12 (pt 2):212-3.
28. Kreusel KM, Bechrakis NE, Heinichen T. Retinal anjiomatosis and von Hippel Lindau disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000 Nov; 238(11): 916-21.
29. Emüler Ü, Atmaca LS. Anjiomatosis Retina'nın ayırıcı teşhisinde önemli noktalar. *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 1973 Nisan-Haziran; 3(2): 47-9.
30. McCabe CM, Flynn HW Jr, Shields CL, Shields JA. Juxtapapillary capillary hemangiomas. *Ophthalmology* 2000 Dec; 107(12):2240-8.
31. Parmar DN, Mireskandari K, Mchugh D. Transpupillary thermotherapy for retinal capillary hemangioma in von Hippel Lindau disease. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000 Jul-Aug; 31(4):334-6.
32. Kıratlı H. Göz içi tümörlerinin tedavisinde laser uygulamaları. 22.Ulusal Oftalmoloji Kursu 2002 Nisan; 183-90.
33. Harris AL. von Hippel Lindau syndrome: target for anti-vascular endothelial growth factor receptor therapy. *Oncologist* 2000; 5 Suppl 1: 32-6.
34. Schmidt D, Natt E, Neumann HP. Long term results of laser treatment for retinal angiomatosis in von Hippel Lindau disease. *Eur J Med Res* 2000 Feb 28; 5(2):47-58.
35. Lewis RF, Lederman HM, Crawford TO. Ocular motor abnormalities in ataxia telangiectasia. *Ann Neurol* 1999 Sep; 46(3):287-95.
36. Spang S, Lindemuth R, Kassmann B, Ruprecht KW: Clinical aspects of ataxia teleangiectatica (Louis Bar syndrome). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1995 Apr; 206(4):273-6.
37. Jack J. Kanski: Intraocular tumours. *Clinical ophthalmology fourth edition Chapter 8* : 321-52.
38. Vivian A, Taylor D. The phakomatoses. *Duane's ophthalmology on CD-ROM*.
39. Albert D, Jakobiec F. Phakomatoses. *Chapter 270, Volume 5, 3298-323*.
40. Dürük K. Fakomatozlar. *AÜTF Göz Kliniği Yıllığı 42-1989, 98-103*.

Geliş Tarihi: 19.06.2002

Yazışma Adresi: Dr.Umut ARSLAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD, ANKARA
drumutarslan@hotmail.com