

BÖLÜM 61

NÖROKÜTAN HASTALIKLARIN GÖZ BULGULARI VE YÖNETİMİ

Duygu GÜLMEZ SEVİM¹

GİRİŞ

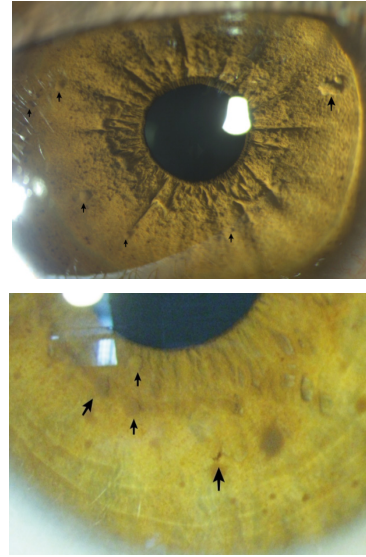
Nörokütanöz sendromlar olarak da bilinen fakomatozlar, cilt ve santral ve periferik sinir sistemi hamartamoz lezyonları ile karakterize konjenital hastalık grubudur. Embriyonik ektodermden köken alan nöral krest hücreleri, ektodermal (dorsal kök ganglionları, periferik sinir sistemi Schwann hücreleri vb.) ve mezodermal (melanositler, adipoz doku, bağ doku vb.) kökenli yapıları içeren çeşitli hücre topluluklarını oluşturur. Bu nöral krest hücrelerinin anormal oluşumu, göçü veya farklılaşmasının bu sendromlardan sorumlu esas patogeneze olduğu düşünülmektedir.¹

GÖZ BULGULARI VE YÖNETİMİ

Nörofibromatozis tip 1

Lisch nodülleri (Resim 1), nörofibromatozis tip 1 (NF1) de en sık görülen göz bulgusudur, ve genellikle NF2'de görülmez. İriste görülen Lisch nodülleri asemptomatik melanositik hamartomlardır ve geç çocukluk döneminde ortaya çıkar. Sıklıkla irisin alt yarısında yerleşim gösteren küçük (<1-2 mm), kubbe-şekilli, ten rengi-koyu kahverengi arası tonlarda olabilen nodüller oluşumlar şeklinde görülürler. Lisch

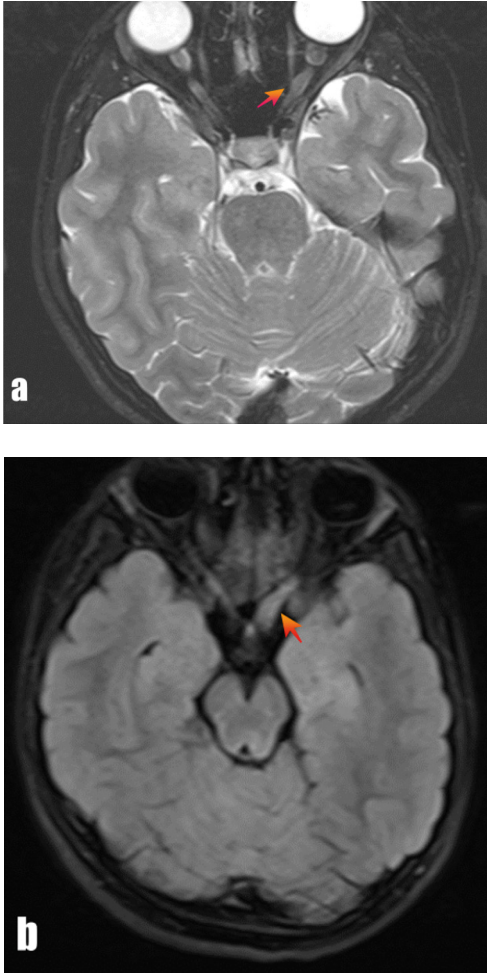
nodülü prevalansı 3 yaş altı NF1'li çocuklarda %5 iken, 3-4 yaşlarında %42, 5-6 yaşta %55, 21 yaş üzeri erişkinlerde ise %100'e ulaşmaktadır.²



Resim 1. Nörofibromatozis tip 1 hastalarına ait Lisch nodüllerinin biyomikroskopik görüntüleri

Optik yolak tümörleri (gliomlar vb) NF1'in sık görülen göz bulgularındandır ve hastaların %5-25'inde görülürler.³ Bunlar sıklıkla optik siniri içine alan düşük-gradeli pilositik astroitomlardır. Unilateral olabileceği gibi, bilateral olup optik kiazmayı da etkileyebilirler (Resim 2).

¹ Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD., duyugulmez@erciyes.edu.tr



Resim 2. Nörofibromatozis tip 1 tanılı iki ayrı pediatrik olguda optik gliom manyetik rezonans görüntüleme görüntüsü. a) Sol intraorbital optik sinir belirgin kalın izlenmekte, ancak belirgin kontrast tutulumu mevcut değil. b) Sol optik sinir trasesinde optik kiazma anterior komşuluğunda optik gliom ile uyumlu kalınlık artışı.

Bu gliomlar görme yollarının dışında (beyin sapı vb.) da bulunup, NF1'li çocuklarda kranial nöropati, baş ağrısı ve ek nörolojik bulgulara sebep olabilirler. Optik yolak tümörlerinin sık bulguları, azalmış görme keskinliği, renkli görme kaybı ve görme alanı defektidir, ancak görme defekti hastaların %50'sinden daha azında görülmektedir. ⁴ Orbital tutulumu olan hastalarda proptozis ve/veya şaşılık da görülebilir.

Nörofibromatozis tip 1 olgularında bir başka bulgu pleksiform nörofibromlardır. Olguların %10'undan daha azında görülebilen benign cilt tümörleridir. ³ Yerleşim yeri sıklıkla kaş, kapak, orbita ve şakak bölgesidir. Bu nörofibromlar yumuşak kıvamlıdır, palpasyonla bir "solucan kesesi" hissi verir ve kapakta klasik "S-şeklinde deformite" yapar. Pleksiform nörofibromlar proptozis, şaşılık, ambliyopi, konjenital glokom ve kafatası deformitelerine sebep olabilir. Lezyonlar benign olsa da, masif büyüklüklerde olup kozmetik bozukluklara yol açabilir. Büyük sfenoid kanadın incilmesi veya yokluğuna sebep olan bir kemik anomalisi olan sfenoid kanat displazisi, orbitayı etkileyen pleksiform nörofibromlar ile ilişkili olabilir. ³

Nörofibromatozis tip 1 olgularının yalnızca %1-2'sinde görülen nadir bir bulgu olsa da, bu olgularda glokom gelişimi açısından da artmış risk vardır. ³ Glokomlu olguların çoğu üst kapak pleksiform nörofibromu ile ilişkilidir. ⁵

Göz Bulgularının Tanısı

Lisch nodülü biyomikroskop muayenesi ile konabilir, ancak küçük yaş grubunda muayene uyumda zorluk, küçük ve yassı lezyonlar veya lezyonların iris kriptlerinin arasında yerleşebilmesi nedeni ile tanı koymak zor olabilir. Lisch nodüllerinin tespitinde ön segment optik koherens tomografi (OKT) ve ultrason biyomikroskopiden de faydalanılabilir.

Optik yolak gliomları görme kaybı, renkli görme bozukluğu ve görme alanı defektlerine sebep olabilir, bu nedenle bu tümörlerin taranmasında görme alanı testi yapmak önemlidir. Ancak bu tetkiki küçük hasta grubunda uyum zorluğu nedeni ile uygulamak zordur ve görme azlığı hastaların %50'sinden daha azında ortaya çıkar. ⁶ Bunlar göz önüne alındığında optik yolak tümörlerinin tanısında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) en iyi tanı yöntemidir. Çalışmalarda optik yolak tümörü olan olgularda retina sinir lifi tabakasında incelleme de gösterilmiştir. ⁷

Tedavi

Lisch nodülleri tedavi gerektirmeyen ve görme keskinliğini etkilemeyen benign lezyonlardır. NF1 tanılı çocuklar göz hekimleri tarafından görme keskinliği, görme alanı ve renkli görme muayenesi ile olası optik yolak tümörlerinin tanı ve takibi açısından yıllık takip edilmelidir. Bazı yazarlar beyin ve orbita MRG tetkikini bu tarama tetkiklerinde bir bozulma olduğunda önerse de, rutin tarama öneren yazarlar da mevcuttur.⁸ Görme kaybına sebep olan ilerleyici optik yolak tümörleri kemoterapi ile tedavi edilebilir, radyoterapi de bir seçenek olmasına rağmen olası nörolojik komplikasyonlar ve radyasyona ikincil gelişebilecek olası maligniteler nedeniyle çok küçük yaş çocuklarda genellikle önerilmez.⁹ Eşlik eden hidrosefali varlığında beyin omurilik sıvısı şant cerrahileri gerekli olabilir.

Tümörün yerleşimi ve vasküler yapısı nedeni ile benign pleksiform nörofibromların cerrahi eksizyonu çok zorlu olabilmektedir. Yüzdeki tümörlerin hayati kanama riski yüksektir.³ Fibroblast inhibitörleri, MAPK yolağındaki kinaz inhibitörleri ve mTOR inhibitörleri gibi ajanlarla tedavilere yönelik çalışmalar devam etmektedir.^{8,10,11}

Nörofibromatozis tip 2

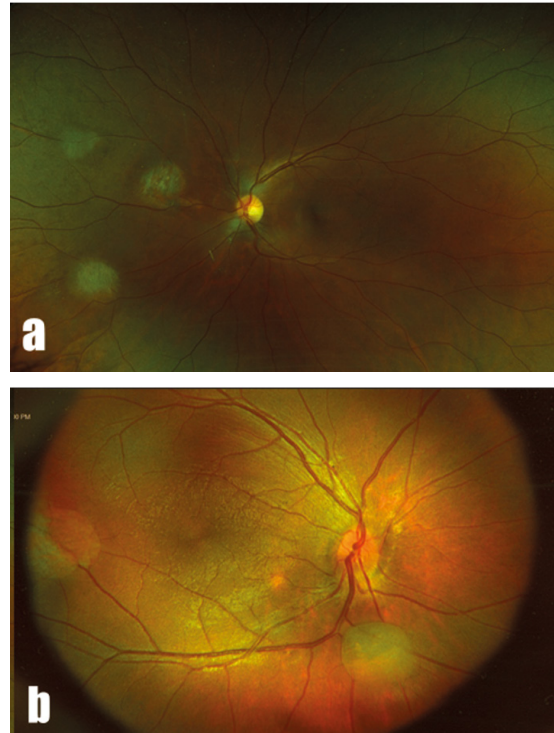
Oküler bulgular NF2'de, NF1'den çok daha nadirdir. NF1'de sık görülen optik gliomların aksine, NF2'de görülen tipik tümör tipi optik sinir kılıf menenjiomlarıdır. Manyetik rezonans görüntülerde optik gliomlarda görülen optik sinirdeki fuziform genişlemenin aksine, kılıf menenjiomlarında görülen kontrast tutmayan optik sinirin komşuluğunda kontrast tutan optik sinir kılıfına ait "tram track sign (tramvay hattı görünümü)" tipiktir. Diğer sık görülen bulgular, katarakt, retina ve retina pigment epitel hamartomları, şaşılık, ambliyopi ve ekstraoküler hareket anomalileridir. NF2'de bilateral vestibüler Schwannom'lar tipiktir. Sekizinci kranial sinirdeki bu lezyonlar komşuluğundaki beşinci, altıncı ve yedinci sinirde disfonksiyon

da yaparak oküler bulgu ve belirtilere yol açabilir (yüzde his kaybı, ağrı, diplopi, açıkta kalma keratopatisi vb.)

Tuberoz skleroz

Tuberoz skleroz (TS) klasik intraoküler bulgusu retinal astrositik hamartomlardır (Resim 3). Olguların %50'sinde görülebilen benign lezyonlardır ve makula ve optik diski etkilemedikçe görme keskinliği etkilemezler.¹² Bu lezyonlar üç farklı morfolojik tipte görülebilir: a) yassı, yüzeyi düzgün, kalsifikasyon içermeyen, yarı-saydam lezyonlar b) opak, eleve, multinodüler, kalsifikasyon içeren "dut" lezyonlar c) her iki özelliği de gösteren transizyonel lezyonlar¹³

Diğer oküler bulgular ise, retinal güve yeniği depigmentasyon sahaları, palpebral anjiyofibromlar (Resim 4), kolobomlar ve sektörel iris depigmentasyonudur.



Resim 3. Tuberosklerozlu pediatrik olgulara ait fundus görüntüleri a) 15 yaşında bir kız tuberoskleroz olgusuna ait retinal güve yeniği depigmentasyon alanları b) 6 yaşında bir erkek tuberoskleroz olgusuna ait multiple retinal astrositik hamartomlar



Resim 4. Tuberoskleroza sahip 16 yaşında medikal tedavi ile kontrol altında glokomu da olan bir kız hastanın yüz bölgesinde yaygın anjiyofibrom görünümü

Göz Bulgularının Tanısı

Retinal astrositik hamartomlar fundus muayenesi, floresein anjiyografi veya OKT ile tanı alabilir. Saydam olan, yassı, yüzeyi düzgün lezyonlar fundus muayenesi sırasında gözden kaçabilir. Yassı lezyonlar sıklıkla bir damar kenarında lokalize iken, opak, eleve lezyonlar peri- veya epipapiller yerleşim gösterir.¹⁴ Floresein anjiyografi ve OKT yassı lezyonları, eleve lezyonlardan ayırmada ve vaskülarizasyonu göstermede yardımcı olur. Retinal pigment değişiklikleri fundus muayenesi ile, kapak anjiyofibromları ise muayene veya eksizyonel biyopsi ile tanı alır.

Tedavi

Retinal astrositik hamartomlar sıklıkla görme kaybına yol açmaz ve yıllık takip edilebilir. Tuberoskleroza bağlı nöbetlerin tedavisi için vigabatrin kullanan olgularda, vigabatrine bağlı olası retinal hasar ve görme kaybı açısından sıkı oftalmolojik takip yapılmalıdır.

Sturge-Weber Sendromu

Sturge-Weber sendromunun (SWS) en sık karşılaşılan oküler bulgusu %30-70 görülme sıklığı ile glokomdur.¹⁵ Glokom bilateral ola-

bileceği gibi, unilateral de olabilir ve unilateral glokom tipik olarak ipsilateral porto-şarabı lekesi ile ilişkilidir (Resim 5). Konjenital veya yaşamın ilk 2 yılında gelişen glokom buftalmus, korneal bulanıklık ve megalokornea gibi korneal değişiklikler ile sıklıkla ilişkilidir. Ancak çocukluk çağının daha ileri dönemlerinde gelişen glokom sıklıkla yalnızca ağrısız, ilerleyici görme alanı kaybına sebep olur.

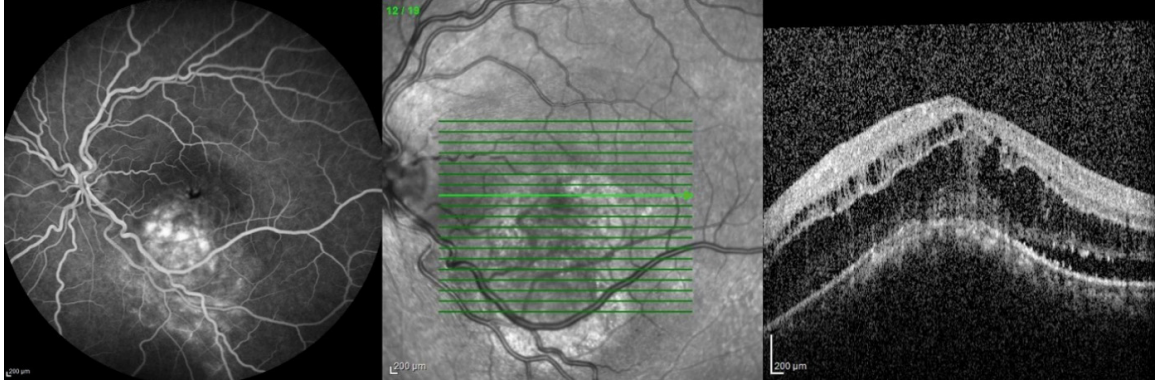


Resim 5. Sturge-Weber sendromlu 11 yaşında bir erkek olguda ipsilateral porto-şarabı lekesi görünümü ve aynı gözde konjonktival damarlarda belirginlik ve tıbbi tedavi ile kontrol altında olan glokom varlığı mevcut.

Koroid hemanjiomları %20-70 SWS olgusunda görülür ve bu sendromun sık karşılaşılan oküler bulgularındandır (Resim 6).¹⁵ Koroid hemanjiomları diffüz veya lokalize olabilir, SWS'de en sık görüleni ise diffüz koroid hemanjiomlarıdır. Bu koroid hemanjiomları genellikle tek taraflı ve porto-şarabı lekesi olan tarafta ipsilateral olarak izlenir. Sıklıkla arka kutupta bulunur ve periferde doğru yoğunluğu azalır, ancak tüm fundusu da kapsayabilir. Bazı koroid hemanjiomları retinal komplikasyonlara ve olası görme kaybına yol açabilir (retina pigment epitel atrofisi, subretinal hemoraji, seröz retina dekolmanı, kistoid makula ödemi vb (Resim 6)).

Göz Bulgularının Tanısı

Glokom progresyonu göz içi basınç ölçümleri, optik sinir değerlendirmesi ve görme alanı testi ile takip edilir. Fundus muayenesi ile koroid hemanjiomlarının klasik "domates ketça-



Resim 6. Makula inferiorunda lokalize koroid hemanjionu olan pediatrik olgunun fundus floresein anjiografi ve optik koherens tomografi görüntüsü. Anjiografide koroidal hiperfloresans ile beraber, optik koherens tomografide koroiddeki ekskavasyon ve hem intraretinal kistoid makula ödemi, hem de subretinal sıvının eşlik etmesi dikkati çekmekte.

bı” görünümü yakalanabilir. Enhanced depth imaging (EDI)-OKT ve MRG okkült koroid hemanjiomlarının tanısında kullanışlı olabilir.

Tedavi

Erken dönem glokomda medikal tedavi seçenekleri kullanılsa da, trabekülotomi ve gon-yotomi gibi ileri cerrahi müdahalelere ihtiyaç duyulabilmektedir.

Yüzdeki porto-şarabı lekeleri genellikle tedavi gerektirmese de, rekonstrüktif veya kozmetik sebeplerle lazer ile tedavi edilebilir.

Makula ödemi veya eksudatif retina dekolmanı gibi görme kaybına yol açan semptomatik koroid hemanjiomu olgularında fotodinamik tedavi, lazer fotokoagülasyon, eksternal-beam radyoterapi, brakiterapi ve anti-vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) tedavi yöntemleri kullanılabilir.

Von Hippel-Lindau Hastalığı

Retinal kapiller hemanjioblastom (RKH), (Resim 7) Von Hippel-Lindau (VHL) hastalığının karakteristik intraoküler bulgusudur. Retinal kapiller hemanjioblastomlar dilate ve kıvrımlı damarları içeren yuvarlak, kırmızı lezyonlardır. Şekil ve boyutu farklılık gösterebilir ve retina periferinde, makula veya optik diskte yerleşim gösterebilir. VHL hastalığında multifokal

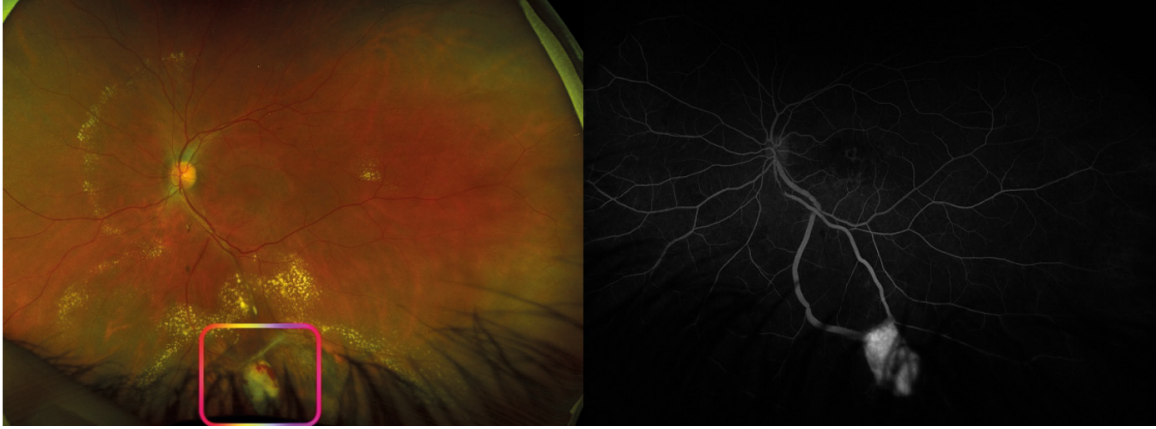
ve/veya bilateral görülebilir.¹⁶ Hastalarda RKH görülme ortalama yaşı 25'tir ve bu bulgu VHL hastalığının en erken bulgularından biridir.¹⁶ Çoğu RKH başlangıçta semptom vermese de, zaman içerisinde progresyon gösterip, görme kaybı yapabilir. Diğer olası RKH komplikasyonları retinal eksudasyon (Resim 7), neovasküler glokom ve traksiyonel retina dekolmanıdır.

Göz Bulgularının Tanısı

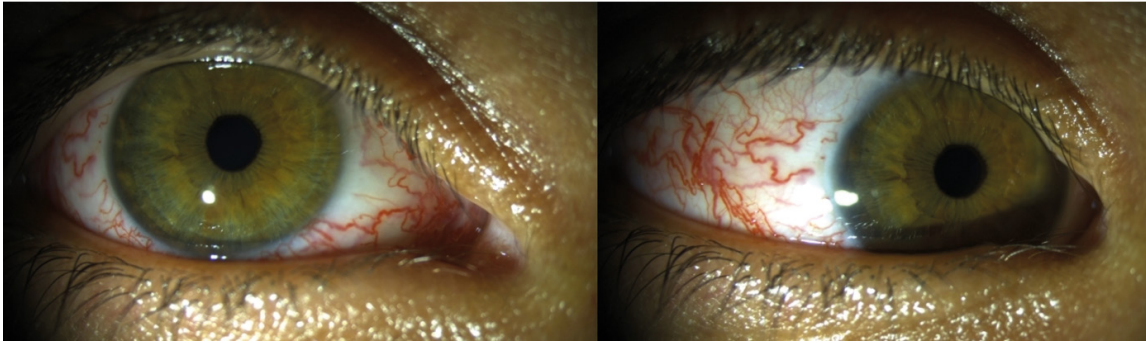
Dilate fundus muayenesi RKH'lerin bir çoğunun tespitinde yeterlidir. Bu muayene 1 yaştan itibaren yıllık olarak düzenli yapılmalıdır.¹⁶ Oftalmoskop ile görülmesi zor küçük perifer yerleşimli RKH'lerin tanısında fundus floresein anjiografi yardımcı olabilir.

Tedavi

Görme kaybının ve olası körlüğün önlenmesi için RKH'lerin erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Periferik lezyonların tedavisinde lazer fotokoagülasyon ve kriyoterapi sıklıkla kullanılmaktadır. Optik disk lezyonları ise lazer fotokoagülasyonun yol açabileceği olası hasarlar sebebi ile tedavisiz takip edilebilir.¹⁶ Optik sinir tümörleri için anti-VEGF tedaviler dene-gelse de ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.¹⁷



Resim 7. Retina inferior periferinde yerleşimli retinal kapiller hemanjioblastoma ait fundus fotoğrafı (renkli çerçeve içerisinde) ve fundus floresein anjiografi görüntüsü. Renkli fundus fotoğrafında özellikle lezyon çevresinde ve retinada dağınık retinal eksudasyonlar görünmekte ve fundus floresein anjiografide hemanjiomun yoğun kontrast madde tutuşu ve besleyici damarların dilate ve kıvrımlı görünümü dikkati çekmektedir.



Resim 8. Ataksi telenjiektazi tanısı olan 10 yaşında bir erkek olguya ait konjonktiva telenjiektazilerinin fotoğrafı.

Ataksi Telenjiektazi

Ataksi telenjiektazinin en sık oküler bulgusu konjonktival telenjiektazilerdir. ¹⁸ (Resim 8) Konjonktival telenjiektaziler sıklıkla 5-8 yaş arasında ortaya çıkar. ¹⁹ Ataksi-telenjiektazili olgularda görme düzeyi sıklıkla etkilenmez, ancak göz hareket kontrol anomalileri bu olgularda sık görülür (nistagmus, okülomotor apraksi, konverjans ve akomodasyon anomalileri, şaşılık ve sakkadlarda bozulma vb)

Tedavi

Konjonktival telenjiektaziler kozmetik açıdan rahatsızlık verebilse de, görme kaybına yol açmaz ve tedavi edilmezler. Şaşılık için cerrahi

yapılabilir. Bu olgularda eşlik eden göz hareket bozuklukları için 4-aminopiridin gibi ilaçlar denense de, ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. ²⁰

KAYNAKLAR

1. Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Embryology of the neural crest: its inductive role in the neurocutaneous syndromes. *J Child Neurol.* 2005;20(8):637-43.
2. Lubs ML, Bauer MS, Formas ME, et al. Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. *N Engl J Med.* 1991;324(18):1264-6.
3. Kinori M, Hodgson N, Zeid JL. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(4):518-33.
4. Avery RA, Mansoor A, Idrees R, et al. Optic pathway glioma volume predicts retinal axon degeneration in neurofibromatosis type 1. *Neurology.* 2016;87(23):2403-7.

5. Greenwald MJ, Weiss A. Ocular manifestations of the neurocutaneous syndromes. *Pediatr Dermatol.* 1984;2(2):98-117.
6. Ashwini Kini M, Sydney Wendt. Ocular Manifestations of Phakomatoses (Neurocutaneous Syndromes) [updated April 8, 2021.27.04.2021]. Available from: [https://eyewiki.aao.org/Ocular_Manifestations_of_Phakomatoses_\(Neurocutaneous_Syndromes\)](https://eyewiki.aao.org/Ocular_Manifestations_of_Phakomatoses_(Neurocutaneous_Syndromes))
7. Parrozzani R, Clementi M, Kotsafti O, et al. Optical coherence tomography in the diagnosis of optic pathway gliomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(13):8112-8.
8. Chernoff KA, Schaffer JV. Cutaneous and ocular manifestations of neurocutaneous syndromes. *Clin Dermatol.* 2016;34(2):183-204.
9. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007;44(2):81-8.
10. Packer RJ, Gutmann DH, Rubenstein A, et al. Plexiform neurofibromas in NF1: toward biologic-based therapy. *Neurology.* 2002;58(10):1461-70.
11. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2550-60.
12. Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatr Ann.* 2017;46(4):e166-e71.
13. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(4):420-3.
14. Abdolrahimzadeh S, Plateroti AM, Recupero SM, et al. An Update on the Ophthalmologic Features in the Phakomatoses. *J Ophthalmol.* 2016;2016:3043026.
15. Mantelli F, Bruscolini A, La Cava M, et al. Ocular manifestations of Sturge-Weber syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:871-8.
16. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003;361(9374):2059-67.
17. Wong WT, Liang KJ, Hammel K, et al. Intravitreal ranibizumab therapy for retinal capillary hemangioblastoma related to von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmology.* 2008;115(11):1957-64.
18. Farr AK, Shalev B, Crawford TO, et al. Ocular manifestations of ataxia-telangiectasia. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(6):891-6.
19. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, et al. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):159.
20. Shaikh AG, Marti S, Tarnutzer AA, et al. Effects of 4-aminopyridine on nystagmus and vestibulo-ocular reflex in ataxia-telangiectasia. *J Neurol.* 2013;260(11):2728-35.