



Bir Hastada Tüm Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansı Tipleri

All Types of Age-related Macular Degeneration in One Patient

Zafer Cebeci, Nur Kır

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Aynı gözde tanı anında retinal anjiyomatöz proliferasyon (RAP) ve polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) saptanan neovasküler yaşa bağlı maküla dejeneresansı hastası tanımlanmaktadır. Elli beş yaşındaki kadın hasta sol gözde görme azalması şikayeti ile başvurdu. İlk tanı anında funduskopi, floresein ve indosiyanin yeşili anjiyografisi ve optik koherens tomografi ile sol gözde RAP ve PKV lezyonları saptandı. Hastaya intravitreal ranibizumab tedavisi verildi, fakat ardışık 3 aylık doz verilmesine karşın ilk dozdan sonra taşıflaksi gözlenmiştir. Olgumuzda intravitreal aflibersept enjeksiyonuna geçilmesi ile anatomik ve fonksiyonel açıdan iyileşme sağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı maküla dejeneresansı, retinal anjiyomatöz proliferasyon, polipoidal koroidal vaskülopati

Abstract

Herein, we describe a neovascular age-related macular degeneration patient with retinal angiomas proliferation (RAP) and polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) coexisting in the same eye at the time of diagnosis. A 55-year-old woman presented with a history of decreased vision in her left eye. Fundoscopy, fluorescein and indocyanine green angiography, and optical coherence tomography imaging revealed RAP and PCV lesions in her left eye at first diagnosis. The patient received intravitreal ranibizumab therapy but developed tachyphylaxis after the first dose despite having three monthly doses. Switching to intravitreal aflibercept injection in our case resulted in anatomic and functional improvement.

Keywords: Age-related macular degeneration, retinal angiomas proliferation, polypoidal choroidal vasculopathy

Giriş

“Yaş” veya “eksudatif” yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) olarak da bilinen neovasküler YBMD (nYBMD), retinal pigment epiteli (RPE) altında veya subretinal boşluklarda yeni koroid damarlarının anormal oluşumu ile karakterizedir ve ciddi görme kaybına neden olur.¹ Polipoidal koroidal vaskülopati (PKV), RPE altında anormal koroidal damarların dilatasyonu ile oluşan, klinik olarak turuncu-kırmızımsı görülebilen lezyonlardır. PKV, ilk kez 1990’da Yannuzzi ve ark.² tarafından bildirilmiştir, ancak halen PKV’nin nYBMD’nin bir alt tipi mi olduğu veya tamamen farklı bir oluşum mu olduğu hakkında tartışmalar devam etmektedir. nYBMD’nin bir alt tipi olan retinal anjiyomatöz proliferasyonda (RAP), neovaskülarizasyonun vazojenik süreci retinadan başlayarak koroidal neovaskülarizasyonu oluşturur

ve maküladaki yumuşak drusen veya retiküler psödodrusen ile kuvvetle ilişkili bir patolojidir.³ RAP, genellikle bilateral tutulum gösterir ve yaşlı hastalarda daha sıktır.³ Literatürde PKV ile tipik nYBMD’nin birlikteliği bildirilmiştir. Ayrıca tip 1 ve tip 3 YBMD birlikteliği bildirilmiş olsa da, yazarlar bu olgu hakkında ayrıntılı bilgi sunmamıştır.^{4,5,6,7,8}

Bu olgu sunumunda, ranibizumab tedavisine taşıflaksi gelişen, daha sonra aflibersept tedavisine yanıt veren ve farklı lezyon tiplerinin birlikte görüldüğü bir nYBMD olgusu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Elli beş yaşındaki kadın hasta (beyaz ırk), kliniğimize ilk kez bir ay önce farkettiği sol gözde ilerleyen görme kaybı şikayeti

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Zafer Cebeci, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

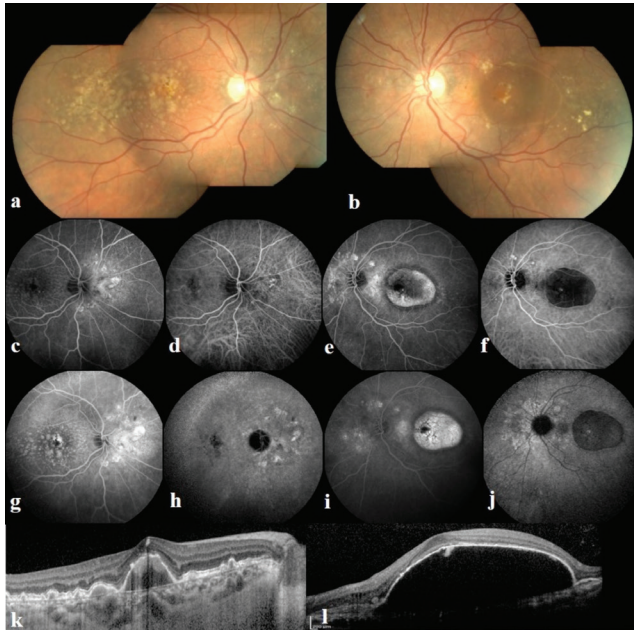
Tel.: +90 212 414 20 00/31381 E-posta:zapherman@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-5949-4082

Geliş Tarihi/Received: 21.02.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31.03.2017

©Telif Hakkı 2017 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

ile başvurdu. Oküler ve sistemik öyküsünde özellik yoktu. Aile öyküsünde, ebeveynlerinin YBMD tanısı aldığı ancak herhangi bir tedavi görmediği öğrenildi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği sağ gözde 20/25 ve sol gözde 20/32 seviyesindeydi. Ön segmentler her iki gözde normaldi. Fundoskopik değerlendirmede makülada yumuşak drusen ve peripapiller kırmızımsı-turuncu lezyonlar görüldü. Sağ gözde drusenoid retina pigment epiteli dekolmanı (PED), sol gözde seröz PED mevcuttu (Resim 1a, b). Floresein anjiyografide (FA) her iki gözde geç fazda artan peripapiller hiperfloresans ve sol makülada geç fazda seröz PED'ye bağlı hiperfloresans saptandı (Resim 1c, e, g, i). İndosiyanın yeşili anjiyografide (İSYA), bilateral peripapiller polipoidal hiperfloresan lezyonlar ve sol gözde hipofloresan PED'nin merkezinde hiperfloresan sıcak nokta görüldü. Bu bulgular sol gözde RAP tanısını desteklemekteydi (Resim 1d, f, h, j). Spektral domain optik koherens tomografi (OKT) taramasında makülada sağ gözde drusen ve drusenoid PED ve sol gözde seröz PED ile birlikte hiperreflektif lezyon ve eşlik eden subretinal sıvı birikimi izlendi (Resim 1k, l). Muayene ve görüntüleme bulgularına dayanarak, hastaya farklı lezyon tiplerinden oluşan bilateral YBMD tanısı kondu.

Tanıdan sonra sol göze üç aylık yükleme dozu ile intravitreal ranibizumab (0,5 mg/0,05 mL) enjeksiyonu planlandı. İlk dozdan bir ay sonra seröz PED tamamen geriledi (Resim 2a) ancak ikinci dozdan sonra yeniden ortaya çıktı (Resim 2b) ve üçüncü doza rağmen ilerledi (Resim 2c). Üçüncü dozdan bir

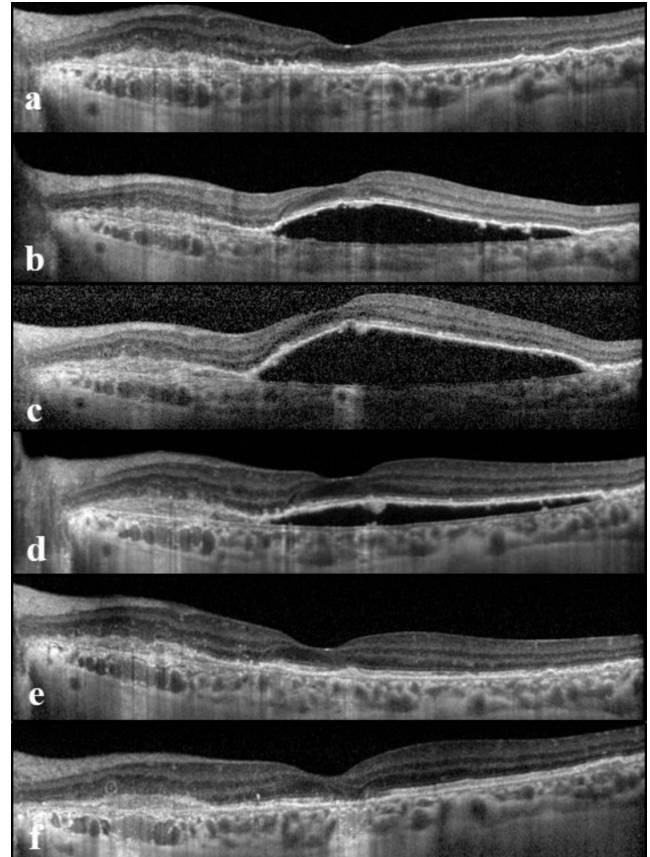


Resim 1. Sağ (a) ve sol (b) gözde bilateral drusen ve peripapiller turuncu-kırmızı lezyonları ve sol gözde seröz pigment epiteli dekolmanı (PED) gösteren fundus görüntüleri. Sağ (c, d, g, h) ve sol (e, f, i, j) gözün erken ve geç dönem floresein anjiyografi ve indosiyanın yeşil anjiyografi (İSYA) görüntüleri. İSYA'da bilateral peripapiller polipoidal hiperfloresan lezyonlar ve sol gözde RAP ile uyumlu hipofloresan PED'nin merkezinde hiperfloresan sıcak nokta izlendi. Spektral domain optik koherens tomografide sağ makülada (k) drusen ve drusenoid PED ve sol makülada (l) pigment epitelinin altında hiperreflektif lezyon ve subretinal sıvı ile birlikte seröz PED izlendi

ay sonra, tedavi ranibizumabtan afliberseptte (2 mg/0,05 mL) değiştirildi. Seröz PED, ilk aflibersept enjeksiyonundan bir ay sonra azaldı ve ikinci enjeksiyondan sonra tamamen düzeldi (Resim 2d, e). Hastaya üç aylık yükleme dozu verildi ve tedaviye gerektikçe (pro re nata) yapılan enjeksiyonlar ile devam edildi. Hastaya aflibersept kullanmaya başladıktan sonraki dokuz aylık izlem boyunca toplam beş kez enjeksiyon yapıldı. Son izleminde sol gözde görme keskinliği 20/25 olarak ölçüldü ve OKT'de PED veya intra- veya subretinal sıvı yoktu. İSYA'da PKV lezyonlarının tamamen gerilediği görüldü, ancak izlem döneminde küçük bir subfoveal atrofi alanı gelişti (Resim 2f).

Tartışma

Literatürde, PKV ve tipik nYBMD lezyonlarının aynı gözde veya bir hastanın iki ayrı gözünde geliştiği bildirilmiştir.^{4,5,6,7,8} Bununla birlikte, tanı sırasında PKV ve RAP birlikteliği daha önce bildirilmemiştir. Liu ve ark.⁴ tarafından yapılan bir çalışmada yeni tanı alan 155 nYBMD hastasının %3,2'sinde farklı lezyonların birlikte bulunduğu bildirilmiştir ve bu hastaların tamamı aynı gözde PKV ve tipik koroid neovaskülarizasyonu (KNV) göstermektedirler. Yazarlar bu birlikteliği, nYBMD'nin üçüncü bir alt kategorisi olarak değerlendirmiştir. Maruko ve



Resim 2. Sol gözün birinci (a), ikinci (b) ve üçüncü (c) intravitreal ranibizumab enjeksiyonlarından bir ay sonra çekilen spektral domain optik koherens tomografi görüntüleri. Afliberseptte geçildikten sonra; birinci enjeksiyondan (d), ikinci enjeksiyondan (e) bir ay sonraki ve 9. aydaki (f) görünüm

ark.⁵, 289 Japon PKV, RAP ve tipik YBMD hastasını içeren serilerinde %5,5'inde karışık lezyonlar bulunduğunu ve bu hastaların tamamında hastanın bir gözünde PKV ve diğer gözünde tipik YBMD lezyonları olduğunu bildirmiştir. Ancak, bu olgulardan hiçbirinde RAP ve PKV birlikteliği tespit edilmemiştir. Pereira ve ark.⁶, çalışmalarına dahil ettikleri Brezilyalı nYBMD hastalarının %5,3'ünün aynı gözlerinde farklı tiplerde lezyonları olduğunu bildirmişlerdir ancak RAP ile PKV birlikteliğine rastlanmamıştır. Yalnız FA ve FA + OKT görüntülerine bakılarak nYBMD alt tiplerinin yeni tanısının konulduğu bir çalışmada, yazarlar alt tipleri tip 1 (subRPE), tip 2 (subretinal), tip 3 (intraretinal) ve karışık olarak belirlemişlerdir.⁷ PKV tip 1 kabul edilirken RAP tip 3 olarak sınıflandırılmıştır. FA + OKT kullanılarak, 266 gözün %16,9'unda karışık tip lezyon olduğu tespit edilmiş ve bunların %15,5'inde tip 1 ve tip 3'ün birlikte olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, PKV ve RAP lezyonlarının aynı hastada veya aynı gözde bulunup bulunmadığı hakkında bilgi verilmemiştir. Tek taraflı RAP tanısı olan 86 yaşındaki kadın hastada, ilk tanıdan üç yıl sonra diğer gözde PKV geliştiği bildirilmiştir.⁸ Hastamızın da tanısında aynı gözde RAP ve PKV kombinasyonu vardı. Hastanın erken evrede başvurmuş olması RAP lezyonunu tanımlamamıza olanak sağlamış olabilir. Hasta tarafımıza daha geç başvurmuş olsaydı hastalık daha ilerlemiş olabilirdi ve bizde RAP yerine KNV tanısı koyabilirdik.

Olgumuzda vurgulanması gereken bir diğer konu da taşiflaksi gelişimidir. Binder⁹ taşiflaksi ile toleransın birbirinden farklı olduğunu ve taşiflaksinin ilaçların tekrarlayan kullanımında kısa sürede ortaya çıkabileceğini vurgulamıştır. nYBMD'de taşiflaksin gelişimi ile ilgili potansiyel mekanizmalar arasında Anti-VEGF'ye karşı antikörlerin gelişimi, lezyon tipi veya neovasküler membran yapısında değişiklikler ve anti-VEGF ilaçların etki için başka yolları kullanması sayılabilir.⁹ Diğer bir olası neden, VEGF-A dışındaki pro-anjijyojenik faktörlerin reseptörlerinin artışı olabilir.⁹

nYBMD tedavisinde taşiflaksi gelişen hastalarda diğer anti-VEGF ilaçlarına geçiş yapmak bir seçenektir. Bevasizumab ve ranibizumabın protein yapısı ve etki ettikleri bölgeler benzerlikler göstermektedir. Aflibersept'in, birden çok sayıda bevacizumab ve ranibizumab enjeksiyonuna yanıt vermeyen büyük PED'li hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Aflibersept'in daha yüksek bağlanma afinitesi nedeniyle, ranibizumab yerine aflibersept'e geçmeye karar verdik ve anatomik açıdan olumlu sonuç elde ettik.

Sonuç olarak, bu olgu sunumunda farklı lezyon tiplerinin, sadece nYBMD'nin seyri sırasında değil, ilk tanı sırasında da bir arada görülebileceği bildirilmektedir. Klinik olarak

şüphelendiğinde birliktelik gösteren lezyonların tanısı için İSYA ve OKT en önemli görüntüleme araçlarıdır.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Zafer Cebeci, Nur Kır, **Konsept:** Zafer Cebeci, Nur Kır, **Dizayn:** Zafer Cebeci, Nur Kır, **Veri Toplama veya İşleme:** Zafer Cebeci, Nur Kır, **Analiz veya Yorumlama:** Zafer Cebeci, Nur Kır, **Literatür Arama:** Zafer Cebeci, Nur Kır, **Yazan:** Zafer Cebeci, Nur Kır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Cook HL, Patel PJ, Tufail A. Age-related macular degeneration: diagnosis and management. *Br Med Bull.* 2008;85:127-149.
2. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPC). *Retina.* 1990;10:1-8.
3. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, Freund KB, Sorenson J, Orlock D, Borodoker N. Retinal angiomatic proliferation in age related macular degeneration. *Retina.* 2001;21:416-434.
4. Liu Y, Wen F, Huang S, Luo G, Yan H, Sun Z, Wu D. Subtype lesions of neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245:1441-1445.
5. Maruko I, Iida T, Saito M, Nagayama D, Saito K. Clinical characteristics of exudative age-related macular degeneration in Japanese patients. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:15-22.
6. Pereira FB, Veloso CE, Kokame GT, Nehemy MB. Characteristics of Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Brazilian Patients. *Ophthalmologica.* 2015;234:233-242.
7. Jung JJ, Chen CY, Mrejen S, Gallego-Pinazo R, Xu L, Marsiglia M, Boddu S, Freund KB. The incidence of neovascular subtypes in newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2014;158:769-779.
8. Sawa M, Ueno C, Gomi F, Nishida K. Incidence and characteristics of neovascularization in fellow eyes of Japanese patients with unilateral retinal angiomatic proliferation. *Retina.* 2014;34:761-767.
9. Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *Br J Ophthalmol.* 2012;96:1-2.
10. Patel KH, Chow CC, Rathod R, Mieler WF, Lim JI, Ulanski LJ, Leiderman YI, Arun V, Chau FY. Rapid response of retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to bevacizumab and ranibizumab. *Eye (Lond).* 2013;27:663-667.