

Noktasal İç Koroidopati'ye Bağlı Koroidal Neovaskülarizasyon Gelişen Bir Olguda Vitre İçi Bevacizumab Tedavisi

Intravitreal Bevacizumab in a Case of Choroidal Neovascularization Associated with Punctate Inner Choroidopathy

Fehmi Cem KÜÇÜKERDÖNMEZ¹, Yonca AKOVA², Sibel AKSOY³, Yüksel SÜLLÜ⁴

Olgu Sunumu

Case Report

ÖZ

Noktasal iç koroidopati; retina pigment epiteli ve iç koroid seviyesinde birden çok sarımsı beyaz noktasal lezyon ile karakterize, seyrinde yüksek oranda koroidal neovaskülarizasyon (KNV) gelişebilen, sebebi bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır. Görme kaybı genellikle gelişen KNV'ya bağlı olup, tedavide sistemik steroidler, laser fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi, interferon $\beta 1\alpha$ ve submaküler cerrahi uygulanabilmektedir. Bu çalışmamızda, noktasal iç koroidopatiye bağlı KNV gelişen bir olguda vitre içi bevacizumab tedavisinin sonuçları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: bevacizumab, koroidal neovaskülarizasyon noktasal iç koroidopati.

ABSTRACT

Punctate inner choroidopathy is an idiopathic, inflammatory disorder that is characterized by yellowish white spots at the level of retina pigment epithelium and inner choroid. It is associated with a high incidence of choroidal neovascularization (CNV). Vision loss occurs mainly due to CNV development, and treatment options include systemic steroids, laser photocoagulation, interferon $\beta 1\alpha$, and submacular surgery. We report a case of punctate inner choroidopathy and discuss the results of intravitreal bevacizumab treatment for CNV.

Key Words: bevacizumab, choroidal neovascularization, punctate inner choroidopathy.

Ret-Vit 2010;18:163-166

GİRİŞ

Noktasal iç koroidopati, nadir rastlanan, sebebi bilinmeyen bir inflamatuvar hastalık olup, tipik olarak miyopik genç bireylerde gözlenir. Genellikle aynı anda olmamakla birlikte bilateral tutulum görülür ve hastaların %90'ını kadınlar oluşturur. Foveayı tutan koroid neovaskülarizasyonu (KNV) veya retina altı fibrozis gelişmediği sürece görme prognozu iyi seyredir. Klinik muayenede arka kutupta birden fazla sarı-beyaz renkte noktasal lezyonun görülmesi ile karakterize olup, beraberinde ön kamera ve vitreusta hücrel reaksiyon izlenmez. Hastalığın seyrinde KNV görülme sıklığı %27-40 olarak bildirilmiştir.¹⁻³ Noktasal iç koroidopatinin ayırıcı tanısında düşünülmeleri gereken infeksiyöz, inflamatuvar ve neoplastik hastalıklar Tablo 1'de verilmiştir.

Noktasal iç koroidopati'ye bağlı gelişen KNV tedavisinde oral steroidler^{4,5} interferon $\beta 1\alpha$ ⁶ ve fotodinamik tedavi⁷ uygulamaları ile literatürde başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Bu olguların tedavisinde submaküler cerrahi de uygulanmış, ancak sonuçlar yüz güldürücü olmakla beraber nüks gelişiminin sık olduğu gözlenmiştir.⁸ Tüm bu tedavi seçeneklerine rağmen, bu hastalığın nadir görülmesi nedeniyle konuyla ilgili geniş vaka serileri veya randomize klinik çalışma sonuçları bulunmamaktadır. Etkilenen bireylerin genellikle genç ve sağlıklı olması da görmede ciddi kayba yol açabilen bu hastalığın önemini arttırmaktadır. Bu olgu sunumunda, noktasal iç koroidopati tanısıyla hastanemizde takip edilen bir hastada gelişen KNV'nun, vitre içi bevacizumab enjeksiyonu ile tedavisi ve sonuçlarını tartıştık.

Geliş Tarihi : 08/01/2009

Kabul Tarihi : 17/03/2009

Received : January 08, 2009

Accepted : March 17, 2009

- 1- Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Uzm. Dr.
- 2- Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Prof. Dr.
- 3- Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Asist. Dr.
- 4- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Samsun, Prof. Dr.

- 1- M.D., Başkent University School of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara / TURKEY KUCUKERDONMEZ F.C., drcem@hotmail.com
- 2- M.D., Başkent University School of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara / TURKEY AKOVA Y.,
- 3- M.D., Başkent University School of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara / TURKEY AKSOY S.,
- 4- M.D. Professor, 19 May University School of Medicine, Department of Ophthalmology Samsun / TURKEY SULLU Y., yuksellsullu@gmail.com

Correspondence: M.D., Fehmi Cem KÜÇÜKERDÖNMEZ
Başkent University School of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara / TURKEY

OLGU SUNUMU

Yirmi yaşında kadın hasta sol gözde birkaç gündür devam eden bulanık görme ve ışık parlamaları şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Yapılan göz muayenesinde görme keskinliği tashihle sağ gözde tam (-7.0 diyoptri), sol gözde 0.6 (-7.0 diyoptri) olarak saptandı. Biyomikroskopik muayenesi ve göziçi basınç ölçümleri normal sınırlarda tespit edilen hastanın fundus muayenesinde, sol göz arka kutbunda birkaç adet küçük, sınırları belirgin sarı-beyaz renkli noktasal subretinal lezyon mevcuttu. Aynı gözde foveanın nazal komşuluğunda, diğer noktasal lezyonlara göre daha büyük olan kabarık bir lezyon saptandı. Vitreusta herhangi bir inflamatuvar hücre mevcut değildi. Ayrıca her iki gözde peripapiller atrofi ve sağ gözde orta periferik retinaya yayılmış pigmente atrofik skar lezyonları gözlemlendi (Resim 1). Floresein anjiyografide sol gözde jukstafoveal bölgede erken fazda sınırları belirgin, geç fazda ise sızıdırma gösteren ¼ disk çapında aktif KNV ile uyumlu lezyon saptandı. Diğer noktasal lezyonlar ise hiperfloresan odaklar şeklinde izlenmekteydi. İndosiyanın yeşili anjiyografide ise sol gözdeki noktasal subretinal lezyonlara uyan bölgelerde erken ve geç fazlarda hipofloresan odaklar saptanırken, KNV'nun erken fazda hipofloresans, geç fazda ise hiperfloresans gösterdiği izlendi (Resim 2). Optik koherens tomografisi (OKT) ile sol gözdeki KNV lezyonunun varlığı ve yerleşimi belirlendi (Resim 3).

Tam kan sayımı ve biyokimyasal testler, akciğer grafisi, sifiliz serolojisi, toksoplazma IgG ve IgM sonucu herhangi bir pozitif bulgu saptanmadı. Paterji ve PPD deri testleri normal bulundu. Bu bulgularla ayırıcı tanıdaki infeksiyöz nedenlerden toksoplazmozis, mikobakteri ve sifiliz'e bağlı koryoretinitler düşünülmezken, olgunun klinik bulgularında peripapiller atrofi ve "zımba deliği" tarzında koryoretinal lezyonların olmaması ile oküler histoplazmozis'ten; öyküsünde immünsüpresif bir durumun bulunmaması ve noktasal lezyonları çapının daha küçük olması nedeniyle Pneumocystis carinii koroiditi'nden uzaklaşıldı. Bu tabloyla karışabilecek diğer inflamatuvar nedenlerin ayırıcı tanısı ise Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Noktasal iç koroidopati ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar.

İnfeksiyöz hastalıklar

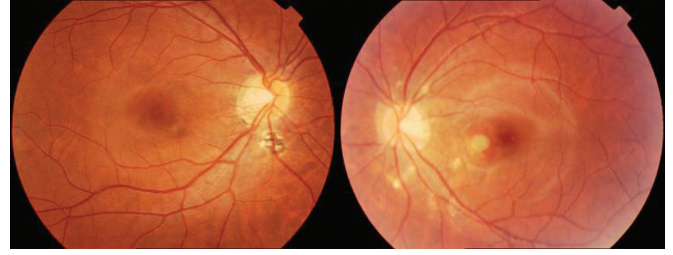
- Varsayılan oküler histoplazmozis sendromu
- Pneumocystis carinii koroiditi
- Mikobakteriyel koroidit
- Sifilitik koroidit
- Toksoplazma koryoretinit

İnflamatuvar hastalıklar

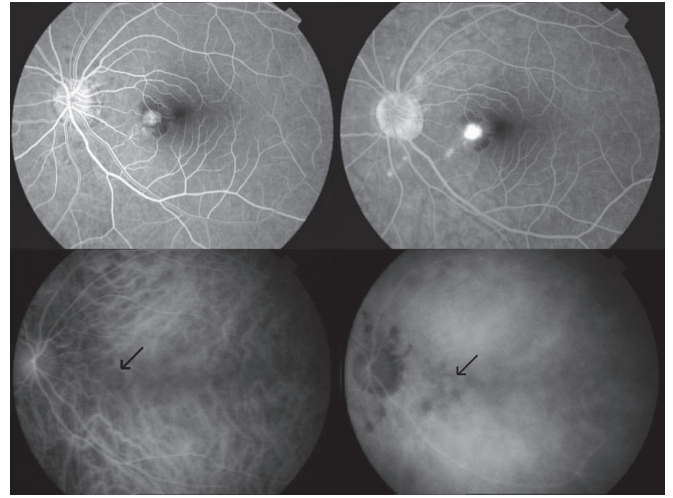
- Multifokal koroidit ve panüveit
- Birdshot retinokoroiditi
- Sarkoid koroidopatisi
- Sempatik oftalmi
- Akut posterior multifokal plakoid pigment epitelyopati
- Multipl kaybolan beyaz nokta sendromu
- Subretinal fibrozis ve uveit sendromu

Neoplastik nedenler

- Koroid metastazları



Resim 1: Hastanın ilk muayenesindeki fundus görünümü. Sağ gözde orta periferik retina ve disk komşuluğunda pigmente atrofik skar lezyonları izlenirken (sağda), diğer gözde küçük, sınırları belirgin sarı-beyaz renkli noktasal subretinal lezyonlar görülmektedir (solda). Fovea nazalinde diğer lezyonlara göre daha büyük olan lezyon kabarık olarak izlenmekteydi.



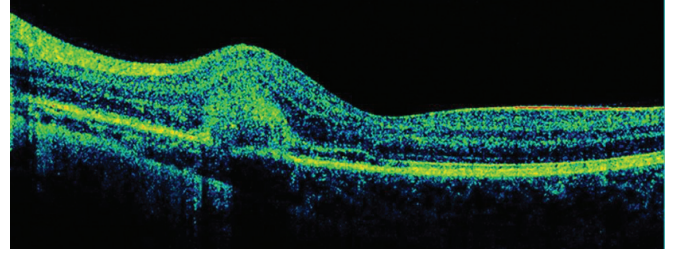
Resim 2: Hastanın başvurduğunda çekilen floresein anjiyografisinde sol gözde fovea komşuluğunda erken fazda sınırları belirgin (sol üstte), geç fazda ise sızıdırma gösteren ¼ aktif koroidal neovaskülarizasyon (KNV) ile uyumlu lezyon saptandı (sağ üstte). Diğer noktasal lezyonlar ise geç fazda belirginleşen hiperfloresans göstermektedir. İndosiyanın yeşili anjiyografide KNV, erken fazda hipofloresan (sol altta, ok) geç fazda ise hiperfloresan (sağ altta, ok) odak şeklinde izlenmekte; diğer lezyonlar ise geç fazda hipofloresans göstermektedir (sağ altta).

Hastaya noktasal iç koroidopatiye bağlı KNV tanısı konuldu ve tedavi planlandı. Hastanın sol gözüne vitre içi bevacizumab enjeksiyonu uygulanmasına karar verildi ve hasta tedavi konusunda bilgilendirilerek gerekli onam formu alındı. Ardından hastaya 1 ay arayla 2 kez 1.25 mg (0.05 ml) vitre içi bevacizumab (100 mg/4 ml Altuzan, Genentech, San Francisco, ABD) enjeksiyonu uygulandı. İlk enjeksiyondan 1 ay sonra görme keskinliği sol gözde tashihle tam olarak saptandı. Floresein anjiyografide KNV büyüklüğü ve sızdırmasında azalma gözlemlendi. İkinci enjeksiyondan 1 ay sonra yapılan muayenesinde de görme keskinliği tam düzeyindeydi ve floresein anjiyografide herhangi bir sızıntı olmadığı saptandı. 4 aylık izlem boyunca hastada herhangi bir nüks veya yan etki gözlenmedi (Resim 4).

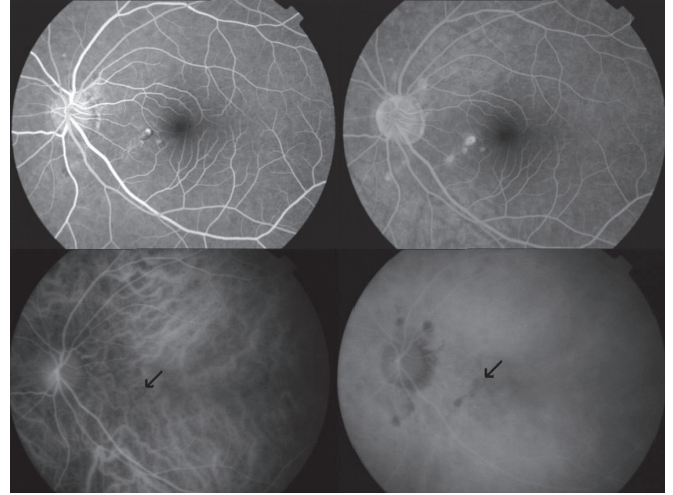
TARTIŞMA

Geçmişte noktasal iç koroidopati'de gözlenen fundus değişikliklerine benzer bulguların gözleendiği farklı hastalıklar tarif edilmiştir. Bunlar arasında varsayılan oküler histoplazmozis, multifokal koroidit ve panüveit, multifokal koroidit ve tekrarlayan multifokal koroidit yer almaktadır.³ Noktasal iç koroidopati ilk olarak Watzke¹ tarafından tanımlanmış olup, inflamatuvar bulguların olmaması ile karakterizedir. Multipl kaybolan beyaz nokta sendromu veya akut posterior multifokal plakoid pigment epitelyopati gibi nadir rastlanan durumlar da ayırıcı tanıda yer almakla birlikte, lezyonların büyüklüğü ve yerleşimi, KNV gelişmemesi ve kendiliğinden düzelme gibi özelliklerle noktasal iç koroidopatiden ayrılmaktadır. Ayırıcı tanıdaki daha nadir görülen, fakat tabloyla karışabilecek diğer inflamatuvar, infeksiyöz ve neoplastik nedenlerde göz önünde bulundurulmalı ve gerekli serolojik testler birlikte klinik muayene, floresein ve indosiyenin yeşili anjiyografi bulguları ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.^{10,11} Floresein anjiyografide hiperfloresan odaklar şeklinde gözlenen tipik lezyonlar, indosiyenin yeşili anjiyografide hipofloresan olarak izlenmektedir. Bizim olgumuzda da vitre içi inflamasyonun bulunmaması, lezyonların karakteristik olarak arka kutupta yer alması, floresein ve indosiyenin anjiyografide hastalıkla uyumlu lezyonları gözlenmesi ve diğer gözde de eski atağa ait skarlaşmış lezyonların varlığı tanının doğruluğunu güçlendirmektedir.

Noktasal iç koroidopati seyrinde gelişebilen KNV'nun çapının 100µm'den az olması durumunda kendiliğinden çözülebildiği bildirilmiştir.² Ancak, daha büyük veya sub-



Resim 3: Hastanın optik koherens tomografisinde sol gözdeki koroidal neovasküler membran görülmektedir.



Resim 4: Hastanın 2 kez vitre içi bevacizumab enjeksiyonu uygulamasından sonra izleminde çekilen floresein anjiyografisinde, KNV'nun gerilediği ve geç dönemde sızıntının oldukça azaldığı izlenmektedir (üstte). İndosiyenin yeşili anjiyografide ise erken ve geç fazda KNV hipofloresan (altta, ok) odak şeklinde görülmektedir.

Tablo 2: Noktasal iç koroidopatinin ayırıcı tanısında yer alan inflamatuvar durumlar ve bulguları.

Ayırıcı tanı	Bulgular
Multipl koroidit ve panüveit	Ön kamara ve vitreusta hücre varlığı Multipl koroidit odağı Lezyonların nüks etmesi
Birdshot retinokoroiditi	Sıklıkla 40 yaş üzerinde kadınlarda gözlenir Lezyonlar optik sinirden radyal şekilde yayılmaya eğilimlidir Mum damlası şeklinde perivenüler nodüller
Sarkoid koroidopatisi	Ön segment tutulumu Venöz kılflanma ve vaskülit Akciğer grafisine hiler lenfadenopati ve paterji testlerinde pozitifliği Serum ACE yüksekliği
Sempatik oftalmi	Geçirilmiş travma veya cerrahi öyküsü Koyu sarı subretinal lezyonlar (Dalen Fuchs nodülleri) Vitrin varlığı "koyun yağı" keratik presipitatlar
Akut posterior multifokal plakoid pigment epitelyopati	Sınırları daha az belirgin krem renkli "plakoid" lezyonlar Lezyonlar birleşmeye eğilimli olup, genellikle arka kutupta kümelenirler Lezyonların FFA'da orta fazda hipofloresan, geç fazda hiperfloresan görünümü
Multipl kaybolan beyaz nokta sendromu	Sıklıkla tek taraflı görme kaybı Dış retina seviyesinde küçük sarı lezyonlar Görme keskinliğinin artması ile birlikte kendiliğinden düzelme
Subretinal fibrozis ve uveit sendromu	Seröz veya hemorajik sıvı olmadığı halde fibrozis gelişir Daha ciddi derecede vitrin Daha hızlı progresyon Kötü prognoz

foveal yerleşimli KNV lezyonları tedavi gerektirmektedir. Klasik termal lazerler ile yapılan fotokoagülasyon, foveaya çok yakın veya papillomaküler demet üzerinde yer alan KNV lezyonlarında uygulanamamaktadır. Literatürde, noktasal iç koroidopatinin tedavisinde sistemik steroid kullanımı ile lezyonlarda küçülme ve KNV'de gerileme bildirilen olgular mevcuttur.^{4,5} Chatterjee ve ark. oral steroid tedavisine rağmen bulguların gerilemediği bir olguda fotodinamik tedavi ile görme keskinliğinde artış ve KNV lezyonunda gerileme bildirmişlerdir.⁷ Fotodinamik tedavi, inflamatuvar hastalıklara bağlı jukstafoveal KNV lezyonlarında güvenli ve etkili bir tedavi şeklidir.¹² Ancak, hem sistemik steroid, hem de fotodinamik tedavi sonrasında nüksler görülebilmektedir.^{4,13} Ayrıca, steroid kullanımına bağlı potansiyel yan etkiler ve fotodinamik tedavinin maliyetinin yüksek olması, uzun dönemde tekrarlayan uygulamalarda gözönünde bulundurulmalıdır.

Son yıllarda değişik etyolojilere bağlı KNV'nun tedavisinde vitre içi bevacizumab enjeksiyonu ile çok başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Literatürde noktasal iç koroidopatiye bağlı KNV'nun tedavisinde kullanımı ile ilgili az sayıda makale mevcuttur. Vossmerbaeumer ve ark. 25 yaşındaki miyopik bir kadın hastada noktasal iç koroidopati tanısıyla 6 haftalık arayla 3 kez vitre içi bevacizumab uygulamışlar ve jukstafoveal KNV lezyonunda küçülme ve fibrozis saptamışlardır.¹⁴ Chan ve ark. ise idiyopatik ve santral seröz koroidopati ve noktasal iç koroidopatiye bağlı KNV tedavisinde vitre içi bevacizumab uygulamasının etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmışlardır.¹⁵ Bu prospektif çalışmada, 15 hastanın hepsinde görme keskinliğinde artış elde edilmiş olup, 6 aylık izlemde herhangi bir nüks gelişimi gözlemediklerini bildirmişlerdir. Rosen ve ark. karakteristik noktasal iç koroidopati bulguları saptanan bir kadın hastada fotodinamik tedavi uygulamışlardır.¹⁶ Araştırmacılar izlemde hastanın uygulama esnasında 2 haftalık gebe olduğunun belirlenmesi ve nüks gelişmesi üzerine tek doz vitre içi bevacizumab enjeksiyonu uyguladıklarını bildirmişlerdir. Hastada doğum sonrası 3 aylık izlemde herhangi bir nüks gelişimi gözlenmemiş olup, bebeğin sağlığında da bir anomali saptamamışlardır.

Biz de literatürdeki bilimsel makaleler ışığında, bevacizumab'ın genellikle yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda kabul gören ve uygulanan standart dozu olan aylık aralarla 3 kez 1.25 mg enjeksiyon planladık. Ancak, ikinci enjeksiyondan 1 ay sonraki takip muayenesinde KNV'nun gerilemesi ve anjiyografide sızıntının kaybolması nedeniyle 3. enjeksiyonu uygulamadık. Bu tedavi sonrası hastada 4 aylık izlem boyunca herhangi bir nüks veya komplikasyon gözlenmedi. Nadir görülen bu hastalığa bağlı foveaya yakın KNV gelişen hastalarda bevacizumab tedavisinin etkin ve güvenilir olduğunu

düşünmekteyiz. Uygulama kolaylığı ve maliyetinin düşük olmasının yanısıra, KNV tedavisinde diğer seçeneklere göre daha etkili bir tedavi olan bevacizumab enjeksiyonu uygulamasında, tekrarlanan enjeksiyonlara bağlı artan enfeksiyon riski de gözönünde bulundurulmalı ve hastalara tüm tedavi seçenekleri ve olası yan etkileri konusunda gerekli bilgiler ayrıntılı olarak verilmelidir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Watzke RC, Packer AJ, Folk JC, et al.: Punctate inner choroidopathy. *Am J Ophthalmol.* 1984;98:572-584.
2. Brown J Jr, Folk JC, Reddy CV, et al.: Visual prognosis of multifocal choroiditis, punctate inner choroidopathy, and the diffuse subretinal fibrosis syndrome. *Ophthalmology.* 1996;103:1100-1105.
3. Folk JC, Gehrs KM.: Multifocal choroiditis with panuveitis, diffuse subretinal fibrosis, and punctate inner choroidopathy. In: Schachar AP: *Retina The CV Mosby Co. St. Louis.* 2001;1709-1720.
4. Levy J, Shneck M, Klemperer I, et al.: Punctate inner choroidopathy: resolution after oral steroid treatment and review of the literature. *Can J Ophthalmol.* 2005;40:605-608.
5. Brueggeman RM, Noffke AS, Jampol LM.: Resolution of punctate inner choroidopathy lesions with oral prednisone therapy. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:996.
6. Cirino AC, Mathura JR Jr, Jampol LM.: Resolution of activity (choroiditis and choroidal neovascularization) of chronic recurrent punctate inner choroidopathy after treatment with interferon B-1A. *Retina.* 2006;26:1091-1092.
7. Chatterjee S, Gibson JM.: Photodynamic therapy: a treatment option in choroidal neovascularisation secondary to punctate inner choroidopathy. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:925-927.
8. Lim JJ, Flaxel CJ, LaBree L.: Photodynamic therapy for choroidal neovascularisation secondary to inflammatory chorioretinal disease. *Ann Acad Med Singapore.* 2006;35:198-202.
9. Olsen TW, Capone A Jr, Sternberg P Jr, et al.: Subfoveal choroidal neovascularization in punctate inner choroidopathy. Surgical management and pathologic findings. *Ophthalmology.* 1996;103:2061-2069.
10. Akman A, Kadayifçılar S, Aydın P.: Indocyanine green angiographic findings in a case of punctate inner choroidopathy. *Eur J Ophthalmol.* 1998;8:191-194.
11. Tiffin PA, Maini R, Roxburgh ST, et al.: Indocyanine green angiography in a case of punctate inner choroidopathy. *Br J Ophthalmol.* 1996;80:90-91.
12. Wachtlin J, Heimann H, Behme T, et al.: Long-term results after photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularizations secondary to inflammatory chorioretinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;241:899-906.
13. Coco RM, de Souza CF, Sanabria MR.: Photodynamic therapy for subfoveal and juxtafoveal choroidal neovascularization associated with punctate inner choroidopathy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007;15:27-29.
14. Vossmerbaeumer U, Spandau UH, V Baltz S, et al.: Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularisation secondary to punctate inner choroidopathy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2008;36:292-294.
15. Chan WM, Lai TY, Liu DT, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for myopic choroidal neovascularization: 1-year results of a prospective pilot study. *Br J Ophthalmol.* 2008;18.
16. Rosen E, Rubowitz A, Ferencz JR.: Exposure to verteporfin and bevacizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to punctate inner choroidopathy during pregnancy. *Eye.* 2008;7.