

# Juvenil Retinoskizisli İki Olguda Fundus Flurosein Angiografi ve Spektral Domain Optik Koherens Tomografi Bulgularının Değerlendirilmesi

## Assessment of Fundus Fluorescein Angiography and Spectral Domain Optical Coherence Tomography Findings in Two Cases with Juvenile Retinoschisis

*Erdinç AYDIN<sup>1</sup>, Levent KAZANCI<sup>2</sup>, Seda GÜRAKAR ÖZÇİFT<sup>3</sup>*

### ÖZ

Juvenil retinoskizis (JRS), X'e bağlı resesif geçen ve retina tabakalarında ayrılma ile tanımlanmıştır. İlk hastanın foveaları satelit patern gibi bilateral kistik değişiklikler göstermekteydi. İkinci hastanın sağ göz foveasının üç tabakasında belirgin kistik alanlar ve sol gözde subfoveal alanda tek bir büyük kist, sızıntı olmaksızın mevcuttu. Her iki olgunun değişkenlik gösteren karakterize özellikleri karşılaştırmalı olarak fundus flurosein anjiyografi ve spektral domain optik koherens tomografi ile değerlendirmek mümkün olmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Fundus flurosein anjiyografi, X'e bağlı juvenil retinoskizis, spektral domain optik koherens tomografi.

### ABSTRACT

Juvenile retinoschisis (JRS) is inherited as X-linked recessive trait and defined by splitting of retinal layers. First patient demonstrated bilateral cystoids changes as satellite patterns in fovea. Second patient showed remarkable cystic space in three layers of right eye in fovea and a huge cyst at subfoveal area in the left eye without any leakage. Variable characterizations of features in both cases were managed to be comparatively analyzed by fundus fluorescein angiography and spectral domain optical coherence tomography.

**Key Words:** Fundus fluorescein angiography, X-linked juvenile retinoschisis, spectral domain optical coherence tomography.

### GİRİŞ

Juvenil retinoskizis (JRS), her iki gözü de tutan retina tabakalarında ayrılma ile karakterize genellikle X kromozomuna bağlı resesif geçiş gösteren kalıtsal bir retina distrofidir. X kromozomunun kısa kolunda (Xp22) lokalize olan XLR1S1 genindeki mutasyon ile ilişkili olup, erkek çocuklarda hayatın ilk yıllarında itibaren neural retinada ayrılmaya sebep olarak görmede azalma oluşturur.<sup>1</sup> X'e bağlı retinoskizis terimi ilk defa 1953 yılında kullanılmış olup, juvenil retinoskizis terimi ile birlikte kullanımı kabul görmüştür.<sup>2,3</sup> Bu çalışmada retinoskizisli iki olgu fundus flurosein anjiyografi (FFA) ve spektral domain optik koherens tomografi (SD-OCT) bulgularındaki farklılıklar incelenerek tartışılmıştır.

- 1- M.D. Professor, İzmir Katip Çelebi University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İzmir/TURKEY  
AYDIN E., erdincaydin@yahoo.com
- 2- M.D., İzmir Atatürk Training and Research Hospital, Eye Clinic, İzmir/TURKEY  
KAZANCI L., leventkazanci@hotmail.com
- 3- M.D. Asistant, İzmir Atatürk Training and Research Hospital, Eye Clinic, İzmir/TURKEY  
GÜRAKAR S., sgurakar@hotmail.com

**Geliş Tarihi - Received:** 26.12.2013  
**Kabul Tarihi - Accepted:** 26.03.2014  
**Ret-Vit 2015;23:80-84**

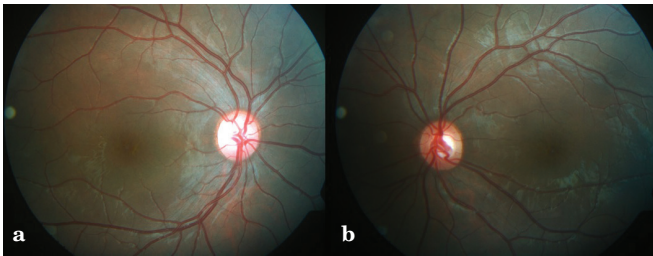
**Yazışma Adresi / Correspondence Adress:** M.D., Erdinç AYDIN  
İzmir Katip Çelebi University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İzmir/TURKEY

**Phone:** +90 232 244 44 44  
**E-Mail:** erdincaydin@yahoo.com

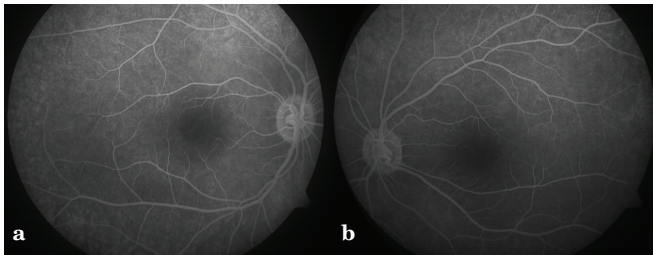
## OLGU SUNUMU

### Olgu 1

On üç yaşında erkek hasta, her iki gözünde 2 yıldan beri devam eden görme azlığı yakınması ile göz polikliniğine başvurdu. Aile hikayesinde erkek kardeşinde de erken yaşlarda başlayan ve ilerleyen görme azalması olduğunu gece ve gündüz farklılık göstermediğini belirtti. Sistemik hastalığı yoktu. Muayenesinde, görme keskinliği sağda +2.25 +1x165 ile 0,2, solda +2.25 +0.75 x160 ile 0.4 idi. Göz içi basıncı 14/14 mmHg ve ön segment muayenesi doğaldı. Fundus muayenesinde, her iki gözde makülada bisiklet tekerleği görünümü veren, fovea merkezli radyal katlantılar izlendi (Resim 1a,b). FFA incelemesinde, her iki gözde maküladaki lezyon bölgesi de dahil olmak üzere retinada herhangi bir sızıntı izlenmedi (Resim 2a,b). SD-OKT (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss, Meditec) ile incelenmesinde her iki gözde foveada daha belirgin olmak üzere makülada kistler olduğu, kistik yapıların birleşerek retinada skizis oluşturduğu ve bunun foveadan periferine doğru azalarak devam ettiği görüldü. Her iki gözde maküla kalınlığı en çok fovea merkezinde olmak üzere artmıştı. Kistik boşluklar en çok iç nükleer tabakada idi, daha az olmak üzere dış nükleer tabakadaydı.

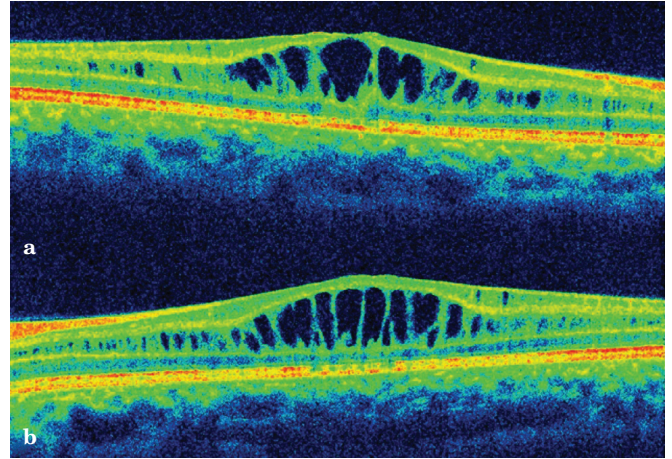


**Resim 1a,b:** Bilateral makülada bisiklet tekerleği görünümü veren, fovea merkezli radial katlantılar.



**Resim 2a,b:** Bilateral maküladaki lezyon bölgesi de dahil olmak üzere retinada herhangi bir sızıntı mevcut değildir.

Ayrıca her iki gözde parafoveal bölgede gangliyon hücre tabakasında küçük kistik boşluklar vardı ve bunlar skizis boşluğu ile ilişkili değildi. Her iki gözde fovea bölgesinde IS/OS bandı kesintiliydi (Resim 3a,b). Hastaya bu bulgularla X'e bağlı retinoskizis tanısı konularak topikal %1 brinzolamid 3x1 başlandı ve takibe alındı.

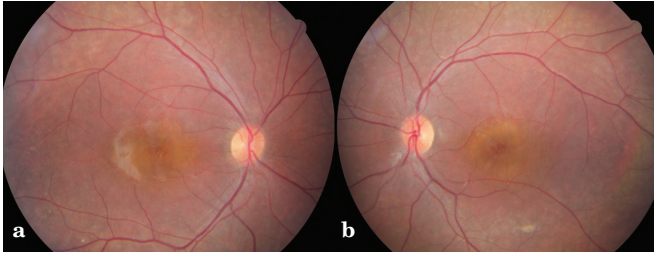


**Resim 3a,b:** Bilateral foveada daha belirgin olmak üzere makülada kistler olduğu, kistik yapıların birleşerek retinada skizis oluşturduğu ve bunun foveadan periferine doğru azalarak devam ettiği görüldü.

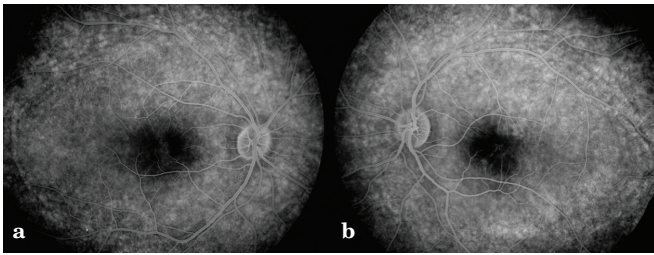
### Olgu 2

Yirmi altı yaşında erkek hasta, her iki gözde yavaş ilerleyen az görme yakınması ile göz polikliniğine başvurdu, bilinen sistemik hastalığı yoktu. Erkek kardeşlerinde de ilerleyen görme azalması olduğunu gece ve gündüz değişiklik göstermediğini belirtti. Muayenesinde görme keskinliği sağda +0.50 ile 0.4, solda +0.75 ile 0.4 idi. Göz içi basıncı 16/14 mmHg ve ön segment muayenesi doğaldı. Fundus muayenesinde her iki makülada fovea reflesi silik ve RPE atrofisi vardı, sol gözde parafoveal bölgede sarı renkli birikintilerin olduğu izlendi (Resim 4a,b). FFA incelemesinde her iki gözde, foveada RPE atrofisinin olduğu bölgelerde pencere defekti ile uyumlu erken faz hiperflöresansı izlendi, yine sol gözde parafoveal lezyonların olduğu bölgelerde pencere defekti ile uyumlu hiperflöresans görüldü (Resim 5a,b). SD-OKT incelemesinde her iki gözde foveal kontur'un kaybolduğu, fovea ve parafoveal bölgede daha çok olmak üzere makülanın kalınlaştığı görüldü. Sağda nörosensoriyal retinanın fovea alanda daha belirgin olmak üzere kistik boşluklarla üç tabakaya ayrılmış olduğu izlendi, boşluklar iç nükleer, dış pleksiform ve dış nükleer tabaka şeklinde sıralanmıştı. Boşlukların en belirgin olduğu yer dış pleksiform, en az olduğu yer dış nükleer tabakaydı. Sol gözde makülada sağdakine benzer şekilde üç tabakaya ayrıldığı, ancak fovea altında kistik boşlukların birleşerek tek büyük boşluk şeklini aldığı izlendi (Resim 6a,b). Hastaya JRS tanısı konuldu, topikal %1 brinzolamid 3x1 başlanarak takibe alındı.

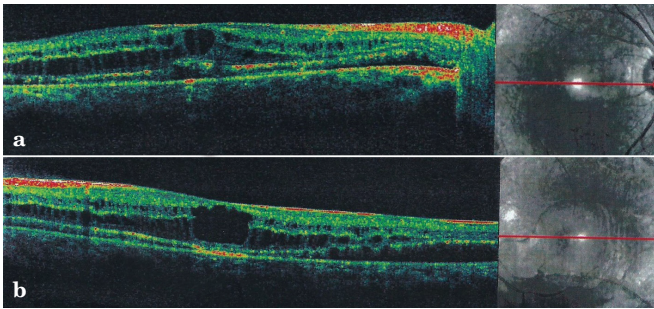
Her iki hastanın 3 ay sonraki kontrol muayenelerinde SD-OKT'de belirgin değişiklik izlenmemiş olup görme düzeyleri stabil seyretmiş ve sübjektif olarak görmelerinin daha iyi olduklarını ifade etmişlerdir.



**Resim 4a,b:** Makülada fovea reflesi silik ve retina pigment epitel atrofisi vardı, sol gözde parafoveal bölgede sarı renkli birikintilerin olduğu izlendi.



**Resim 5a,b:** Fundus flurosein anjiyografide her iki gözde, foveada retina pigment epitel atrofisinin olduğu bölgelerde pencere defekti ile uyumlu erken faz hiperflöresansı izlendi.



**Resim 6a,b:** Sağ nörosensöriyel retinanın foveal alanda daha belirgin olmak üzere kistik boşluklarla üç tabakaya ayrılmış olduğu izlendi, boşluklar iç nükleer, dış pleksiform ve dış nükleer tabaka şeklinde sıralanmıştı. Boşlukların en belirgin olduğu yer dış pleksiform, en az olduğu yer dış nükleer tabakaydı. Sol gözde makülada sağdakine benzer şekilde üç tabakaya ayrıldığı, ancak fovea altında kistik boşlukların birleşerek tek büyük boşluk şeklini aldığı izlendi.

## TARTIŞMA

JRS, nörosensöriyel retinanın tabakalara ayrılması ile karakterli, genellikle X'e bağlı resesif geçiş gösteren ve erkekleri etkileyen bir retina distrofidir. Hastalığın nedeni X kromozomunun kısa kolunun p 22 bölgesinde bulunan RS1 geninde oluşan mutasyonlardır. Bu gen, 224 aminoasitli bir protein olan retinoskizin proteinini kodlar. Bu protein hücreden hücreye adezyonda görev alır. Mutasyon sonucu retinoskizin sentez edilememekte veya anormal ya da yetersiz sentez edilmektedir, sonucunda retina tabakaları arasında boşluklar oluşmaktadır.<sup>4</sup> Juvenil retinoskizis nadir monogenik herediter retinal dist-

rofi olup, prevalansı 1/15000 - 1/30 000 arasındadır.<sup>5</sup> Hastalar genellikle 5-10 yaşlarında görme azlığı yakınması ile başvururlar, bebeklik döneminde şaşılık, nistagmus gibi bulgularla da görülebilir. Başvuru esnasında görme düzeyi 0.2-0.4 arasındadır, hipermetrop ve astigmatizma siktir. Olguların hepsinde makülada, foveola merkezli karakteristik bisiklet tekerleği görünümünde radyal strialar şeklinde dizilmiş küçük kistoid boşluklar şeklinde görülen foveoskizis bulunur. Zamanla bu klasik görünüm kaybolur, strialar daha az belirgin hale gelir ve fovea refle silinir. Hastaların yarısında özellikle alt temporal kadranda periferik retinoskizis görülür. Yaşlı hastalarda iç tabakaların yıkılmasıyla yuvarlak defektler meydana gelir, vitreus içinde yüzen kan damarları (vitreus tülleri), periferde dendritik yapılar ve pigmente alanlar görülebilir.<sup>4,6</sup> Vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı gibi komplikasyonlar gelişebilir. FFA'da fovea skizisinde fluorosein sızıntısı eşlik etmez, bu bulgu da Goldman-Favre sendromu, Retinitis Pigmentosa gibi kistoid maküla ödemi görülen hastalıklardan ayırmada önemlidir. SD-OKT'de nörosensöriyel retinanın makülada daha belirgin olmak üzere tabakalara ayrıldığı görülür. ERG'de özellikle periferik skizisli olgularda tipik olarak b dalgası selektif olarak kaybolmuştur, b dalgasının a dalgasına oranı 1'in altındadır (A negatif ERG). A negatif ERG çeşitli retina hastalıkları ile ilişkili olup, genç erkek olgularda konjenital stationary gece körlüğü ayrıncı tanıda düşünülmelidir. Bizim olgularımızda periferik skizis mevcut değildi. Yapılan çalışmalarda 'a negatif ERG' ve a dalgasının b dalgasından büyük olmasının olguların yalnızca yaklaşık %50'sinde görülebileceği, normal ERG bulgusunun olması hastalığın tanısını etkilemeyeceği belirtilmektedir. Ancak ERG nin özellikle yaşlı hastalarda açıklanamayan görme kayıplarının ayrıncı tanısında değerli olduğu bildirilmiştir.<sup>7-9</sup>

Ayrıca son çalışmalar RS1 mutasyonu taşıyan olgularda ERG bulgularının beklenenden çok farklılık gösterdiği rapor edilmiştir.<sup>10-12</sup> İki olgumuz da erkekti ve bilateral tutulum mevcuttu. Her iki olgumuzun erkek kardeşlerinde erken yaşlardan beri görmelerinde azalma hikayesi mevcuttu. On üç yaşındaki birinci olgumuzda makülada klasik bisiklet tekerleği görünümü varken, yirmi altı yaşındaki ikinci olgumuzda maküla merkezinde atrofi vardı. X'e bağlı retinoskizide yaş ilerledikçe fovea skizisin atrofik makülopatiye dönüştüğü bilinmektedir.<sup>4</sup> Birinci olgumuzun FFA'sinde herhangi bir hiperflöresans veya kistoid maküla ödemi ile uyumlu sızıntı saptanmazken ikinci olgumuzda FFA'nin erken evresinde foveada pencere

defektine uygun hiperfloresans görüldü, buna neden olarak da yaşı daha ileri olan ikinci olgumuzda makülada atrofik alanların gelişmesidir. JRS'in ayırıcı tanısında edinsel RS, dominant kistik maküla ödem, Goldman-Favre hastalığı, Wagner hastalığı, Stickler sendromu, fovea maküler distrofiler ve diğer periferik vitreoretinal anomaliler sayılabilir. Olgularımız bu hastalıklardan; görme azlığı, sistemik hastalıklarla birliktelik göstermemesi, tipik maküla lezyonları, SD-OKT, Otofloresans, FFA bulguları ve genetik özellikleri itibariyle ayrılmaktadır.

Retinanın *in vivo*, histolojik düzeye yakın yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüsünü veren girişimsel olmayan bir tetkik olan SD-OKT, X'e bağlı retinoskizis hastalarında kullanılmış, foveadaki ayrılmanın en çok iç nükleer tabakada, daha az olarak da dış nükleer dış pleksiform tabakalarda olduğu, sinir lifi-gangliyon hücre tabakasında küçük kistoid değişikliklerin olduğu bildirilmiştir. Yine benzeri çalışmalarda maküla dışındaki ayrılmanın sinir lifi tabakasına yakın olduğu görülmüştür.<sup>13</sup> Bizim iki olgumuzda da skizis sadece makülada olup ilk olgumuzda en çok iç nükleer tabakada, ikinci olgumuzda ise dış pleksiform ve iç nükleer tabakadaydı. Ayrıca ilk olgumuzda gangliyon hücre tabakasında küçük kistik boşlukların olması da daha önce yapılan OKT çalışmalarıyla uyumluydu. Son yıllarda SD-OKT çalışmalarında foveomaküler ayrılmanın daha çok iç nükleer ve dış nükleer-pleksiform tabakalarda olduğunun gösterilmesi, skizisin daha çok internal limitan membran, sinir lifi ve ganglion hücre tabakası gibi daha yüzeysel retina tabakalarında olduğunu gösteren daha önceki yıllara ait histopatolojik çalışmalardan farklılık göstermektedir.<sup>14,15</sup> Buna neden, eski çalışmaların postmortem histopatolojik çalışmalar olması, kadavralardan alınan gözlerin işlenmesindeki tekniklerin yetersizliği yanısıra makülanın büyük bir kistik boşluk şeklini aldığı ileri evredeki hastalarda ara retina tabakalarının görülememesi olabilir. Oysa *in vivo* bir tetkik olan SD-OKT çocuklarda da kullanılmakta, böylece hastalığın erken evrelerinde de tanınması mümkün olmakta ve skizisin tam olarak nerede olduğu görülmektedir.<sup>16</sup>

Juvenil retinoskizis hastalığının nedeni retinoskizis proteininin yapımındaki sorundur. Bu protein bütün retina tabakalarında bulunsa da en çok her iki pleksiform tabakada ve fotoreseptörlerin iç segmentleri civarında yoğunur, bu da skizis kavitesinin neden birçok tabakada birden görüldüğünü açıklamaktadır. Ayrıca parafoveolar bölgede gangliyon hücre tabakasında görülen küçük kistlerin oluşumu tam olarak açıklanamamıştır, muhtemelen bu tabakada normalde retinoskizis proteininin retinanın derin katlarına göre daha azdır,

dolayısıyla eksikliğinde de diğer katlara göre daha az etkilenmektedir. Vitreomaküler traksiyonun hastalığın gelişiminde rolü olduğu ileri sürülmüş ise de, 34 gözü içeren bir seride 3 gözde vitreoretinal traksiyon gösterilebilmiştir. Bizim iki olgumuzda da vitreoretinal traksiyon yoktu. Bu durumun hastalığın gelişiminin bir parçası mı yoksa tesadüfi bir bulgu mu olduğu açık değildir, bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Son yıllarda Topikal dorzolamid kullanımının X'e bağlı retinoskizis hastalarında maküladaki kistleri azalttığı gösterilmiştir.<sup>17,18</sup> Bu etkinin ilacın RPE'nin sıvı çekme gücünü artırarak retinal adeziviteyi artırmasıyla oluştuğu ileri sürülmüştür. Özellikle erken dönemde ilacın başlanmasıyla maküladaki kistlerin birbiriyle birleşerek bu hastalıkta geç evrede görülen maküla atrofisinin önlenilebileceği veya geciktirilebileceği bildirilmektedir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalarda hasta sayıları yetersizdir, ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Biz de bu amaçla hastalarımıza topikal dorzolamid başlamış olup, SD-OKT'de belirgin değişiklik izlenmemekle birlikte olguların görme düzeyleri stabil seyretmektedir ve subjektif olarak daha iyi olduklarını ifade etmektedirler. Karbonik anhidraz inhibitörlerinin tedavide kullanımından farklı olarak vitreus cerrahisi ilk kez 1995 yılında Trese ve Ferrone tarafından uygulanmış olup, iç tabakanın retinektomisi ile gerçekleştirilen vitrektominin oldukça iyi sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir.<sup>19,20</sup> 2008 yılında Garcia-Arumi ve ark., Retinoskizisli 8 aylık bir erkek çocuğunda, Ikeda ve ark. Retinoskizisli 3 hastanın 5 gözünde vitrektomi ile başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir. Bir olguda sekonder cerrahi gerektiği belirtilmiş, bunun sebebi olarak vitreus korteksinin tamamen alınmasına bağlı olup, vitreus traksiyonunun retinoskizisin gelişiminde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.<sup>21,22</sup> İlaç tedavisine cevap vermeyen, görmesinde azalması devam eden olgularda vitreoretinal cerrahi alternatif bir tedavi yöntemi olarak tercih edilebilir.

Sonuç olarak, JRS tanısı klinik ve oftalmoskopik muayene ile konmasına rağmen maküler bölgenin *in vivo* olarak yüksek çözünürlükte görüntülenebilmesine imkan veren SD-OKT, juvenil retinoskizis hastalığının erken tanısında ve retinada ayrılmanın nerede olduğunu göstermede faydalı bir yöntem olup ayırıcı tanı için FFA ile birlikte değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Son yıllarda SD-OKT nin kullanılması hastalığın fizyopatolojisinin anlaşılmasına yardımcı olup, yeni tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde de vazgeçilmez bir enstrüman olmuştur.

**KAYNAKLAR/REFERENCES**

1. Sauer CG, Gehrig A, Warneke-Wittstock R, et al. Positional cloning of the gene associated with X-linked juvenile retinoschisis. *Nat Genet* 1997;17:164-70.
2. Sieving PA, Bingham EL, Kemp J, et al. Juvenil X-linked retinoschisis from XLR1 Arg213Trp mutation with preservation of the electroretinogram scotopic b-wave. *Am J Ophthalmol* 1999;128:179-84.
3. Prenner JL, Capone A, Ciaccia S et al. Congenital X-linked retinoschisis classification system. *Retina* 2006;27:61-4.
4. X linked Juvenil Retinoschisis, Hereditary Vitreoretinopathies. Chapter 6.14. Yanoff & Duker: Ophthalmology, 3rd ed.2008 Mosby, Elsevier.
5. Chen JC, Firzke FW, Bird AC. Long-term effect of acetazolamide in a patient with retinitis pigmentosa *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:1914-8.
6. Juvenil X linked retinoschisis. *Clinical Ophthalmology: Systematic Approach* 7 ed. Kanski JJ, Bowling B, Chapter 15. Hereditary Fundus Dystrophies.
7. Koh AH, Hogg CR, Holder GE. The incidence of negative ERG in clinical practice. *Doc Ophthalmol* 2001;102:19-30.
8. Renner AB, Kellner U, Cropp E, et al. Dysfunction of transmission in the inner retina: incidence and clinical causes of negative electroretinogram. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1467-73.
9. Sobaci G, Erdem U, Uysal Y, et al. Negative electroretinogram in the differential diagnosis of malingering of night blindness in the military. *Mil Med* 2007;172:402-4.
10. Eksandh LC, Andreasson S, Abrahamson M. Juvenile X-linked retinoschisis with normal scotopic bwave in the electroretinogram at an early stage of the disease. *Ophthalmic Genetics* 2005;118:1098-104.
11. Renner AB, Kellner U, Fiebig B, Cropp E, Foerster MH, Weber BH. ERG variability in X-linked congenital retinoschisis patients with mutations in the RS1 gene and the diagnostic importance of fundus autofluorescence and OCT. *Doc Ophthalmol* 2008;116:97-109.
12. Salvatore S, Fishman GA, Genead MA. Treatment of cystic macular lesions in hereditary retinal dystrophies *Survey Ophthalmology* 2013;58:560-84.
13. Gerth C, Zawadzki RJ, Werner JS, et al. Retinal morphological changes of patients with X-linked retinoschisis evaluated by Fourier-Domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2008;126:807-11.
14. Gregori NZ, Berrocal AM, Gregori G, et al. Macular spectral domain optical coherence tomography in patients with X-linked retinoschisis. *Br J Ophthalmol* 2009;93:373-8.
15. Leng T. Two cases of X-linked retinoschisis with different spectral domain optical coherence tomography findings *Clinical Ophthalmology* 2012;6:1563-65.
16. Genead MA, Fishman GA, Walia S. Efficacy of sustained topical dorzolamide therapy for cystic macular lesions in patients with X-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 2010;128:190-7.
17. Collison FT, Genead MA, Fishman GA, Stone EM. Resolution of Mid-Peripheral Schisis in X-Linked Retinoschisis with the Use of Dorzolamide. *Ophthalmic Genet.* 2013 Mar 20.
18. Trese MT, Ferrone PJ. The role of inner wall retinectomy in the management of juvenile retinoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:706-8.
19. Ferrone PJ, Trese MT, Lewis H. Vitreoretinal surgery for complications of congenital retinoschisis *Am J Ophthalmol* 1997;123:742-7.
20. Garcia-Arumi J, Corcostegui IA, Navarro R et al. Vitreoretinal surgery without schisis cavity excision for the management of juvenile X linked retinoschisis *Br J Ophthalmol* 2008;92:1558-60.
21. Ikeda F, Lida T, Kishi S. Resolution of retinoschisis after vitreous surgery in X-linked retinoschisis. *Ophthalmology* 2008;115:718-22.