



Retinal Anjiyomatöz Proliferasyon: Öncü Lezyon Multimodal Görüntüleme Özellikleri ve “Eye-Tracked” Spektral Domain Optik Koherens Tomografi ile Takibi

Retinal Angiomatous Proliferation: Multimodal Imaging Characteristics and Follow-up with Eye-Tracked Spectral Domain Optical Coherence Tomography of Precursor Lesions

● Zafer Öztaş, ● Jale Menteş

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Öncü retinal anjiyomatöz proliferasyon (RAP) lezyonu olan gözlerin multimodal görüntüleme özellikleri ve “Eye-Tracked” mod spektral domain optik koherens tomografi (SD-OCT) ile takip sonuçlarını sunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif, gözlemsel olgu serisine öncü RAP lezyonu tanısı alan ve ortalama yaşları 77.5 ± 5.9 yıl olan 6 hastanın 6 gözü dahil edilmiştir. Olgularda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçümü ve tam oftalmolojik muayene yanı sıra fundus fotoğrafı (FF), fundus otofloresans (FOF), SD-OCT, florescein anjiyografi (FA), indosiyanın yeşili anjiyografi (İSYA) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) tetkikleri yapılarak tanınal özellikleri tanımlanmış ve uzun süreli takip sonuçları sunulmuştur.

Bulgular: Ortalama ondalık EİDGK 0.8 ± 0.16 seviyesinde ve ortalama izlem süresi 26.3 ± 14.8 ay olan gözlerde öncü RAP lezyonlarının FF ve FOF’de spesifik bulguya sahip olmadıkları, FA ve İSYA’da sızıntı yapmayan fokal hipofloresan odaklar olarak görüntülendikleri, kesit aralıkları sıklaştırılmış B-scan SD-OCT görüntülemesinde ise tipik olarak retinanın dış katlarında ektrafoveal, küçük, yuvarlak, iyi sınırlı, hiperreflektif odaklar olarak görüntülendikleri tespit edilmiştir. Üç gözde OKTA öncü lezyonları derin kapiller pleksus anormallikleri olarak göstermiştir. Takip süresinde 2 gözde öncü RAP lezyonlarının evre 1 RAP’ye progresyon gösterdikleri saptanmıştır.

Sonuç: Öncü RAP lezyonlarının multimodal görüntüleme ile tanınal özellikleri ve klinik seyirlerinin tanımlandığı bu çalışmada, tanı için kesit aralıkları sıklaştırılmış B-scan SD-OCT görüntülemenin önemi ve takip süresince çekimlerin “Eye-Tracked” modda yapılması gerekliliği vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Retinal anjiyomatöz proliferasyon, spektral domain optik koherens tomografi, tip 3 neovaskularizasyon

Abstract

Objectives: To present the multimodal imaging characteristics of precursor retinal angiomatous proliferation (RAP) lesions and follow-up results with eye-tracked spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT).

Materials and Methods: Six eyes of 6 patients aged 77.5 ± 5.9 years diagnosed with precursor RAP lesion were included in this prospective observational case series. Best corrected visual acuity (BCVA) measurement and complete ophthalmologic examination were performed for all subjects, as well as fundus photography (FP), fundus autofluorescence (FAF), SD-OCT, fluorescein angiography (FA), indocyanine green angiography (ICGA), optical coherence tomography angiography (OCTA), and their long-term follow-up results are presented.

Results: The mean BCVA was 0.8 ± 0.16 (0.6-1) Snellen and the mean follow-up was 26.3 ± 14.8 months. Images of the precursor RAP lesions demonstrated no specific findings on FP and FAF, showed focal hypofluorescent foci with no leakage on FA and IGA, and appeared as extrafoveal small, round, well-defined, hyperreflective foci typically located in the outer retinal layers on SD-OCT B-scans with high sampling density. OCTA demonstrated the precursor lesions as the deep capillary plexus abnormalities in 3 eyes. Two eyes progressed to stage 1 RAP during the follow-up period.

Conclusion: This study defined the diagnostic characteristics and clinical course of precursor RAP lesions. Our findings highlight the importance of B-scans with high sampling density for the diagnosis of precursor lesions and using eye-tracking mode SD-OCT during follow-up.

Keywords: Retinal angiomatous proliferation, spectral-domain optical coherence tomography, type 3 neovascularization

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Jale Menteş, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: jale.mentes@ege.edu.tr ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-3275-1127

Geliş Tarihi/Received: 27.03.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11.09.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

İlk kez 2001 yılında Yannuzzi tarafından kullanılmış olan “retinal anjiyomatöz proliferasyon” (RAP) terimi ile retinanın dış katlarından orjin alan neovaskülarizasyonlar (nv) ile karakterize yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun (YBMD) özel bir klinik formu ifade edilmektedir.¹ Tip 3 nv olarak da isimlendirilen RAP lezyonlarının başlangıç evresinde (öncü lezyon) retinanın derin kapiller ağından (DKA) orjin alan bir anjiyom (neovasküler kompleks) gelişimi söz konusu olup daha sonra yüksek bir vazojenik aktiviteye sahip bu anjiyomun proliferasyonu ve pigment epitel ve koroid tabakalarına doğru progresyonu ile hastalığın ileri evrelere ilerlediği (evre 1, 2, 3) ve görme kayıplarına neden olduğu bilinmektedir.^{1,2,3,4,5}

İleri evre RAP olgularının klinik seyirlerinin hızlı olması ve anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) tedavisi genellikle dirençli olmaları nedeni ile öncü lezyonların erken safhada identifiye edilmeleri ve progresyonlarının takibi önem taşımaktadır.^{2,3,4,5}

Bu makalede öncü RAP lezyonlarının optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) de dahil multimodal görüntüleme özellikleri tanımlanmış olup kesit aralıkları sıklaştırılmış, “Eye-Tracked” mod B-scan spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ile uzun süreli izlem sonuçları sunulmuştur.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif, gözlemsel 6 olguluk klinik seriye bilateral YBMD tanısı konulmuş, ortalama yaşları $77,5 \pm 5,9$ (71-87) yıl olan 4 kadın 2 erkek toplam 6 hastanın 6 gözü dahil edilmiştir. Diğer gözleri nv YBMD tanısı ile anti-VEGF tedavi almakta olan olguların hepsinde öncü=erken evre RAP lezyonları B-scan SD-OKT görüntülemeye tesadüfi olarak farkedilmiş olup en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçümü ve tam oftalmolojik muayenenin yanı sıra fundus fotoğrafı (FF), fundus otofloresans (FOF), SD-OKT, floresein anjiyografi (FA), indosiyenin yeşili anjiyografi (İSYA) ve OKTA tetkikleri yapılmış ve tanısal özellikler tanımlanmıştır. Klinik olarak hasta gözleri takip edilen bu olguların asemptomatik diğer gözleri de gözlemsel olarak dikkatlice incelenmiş olup tüm hastalardan onam alınmıştır.

Öncü RAP lezyonu tanısı, B-scan SD-OKT’de retinanın dış katlarında lokalize, DKA’dan kaynaklanan karakteristik olarak iyi sınırlı, yuvarlak ve retina pigment epitel (RPE) seviyesinde tipik olarak ardıl gölgelenme oluşturan hiperreflektif lezyonların görülmesi ile konulmuştur. Henüz retina içi ve/veya altı herhangi bir sıvı birikimi ve retina kalınlığında artışa sebep olmamış olan bu lezyonların zaman içindeki seyirleri ve progresyonları kesit aralıkları sıklaştırılmış, “Eye-Tracked” mod B-scan OKT kullanılarak bir ya da iki aylık aralar ile izlenmiştir.

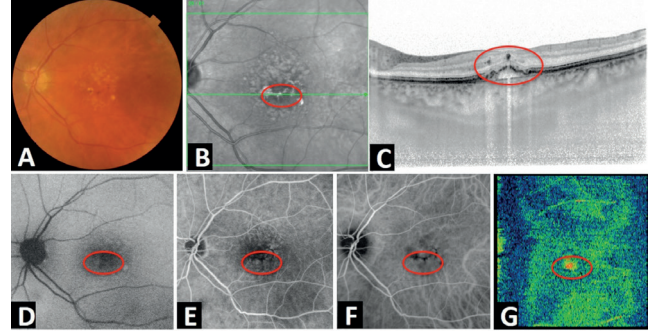
Her muayenede EİDGK, ön ve arka segment muayeneleri ile SD-OKT tetkikleri tekrarlanmıştır. FF, FOF, FA, İSYA, SD-OKT çekimlerinde Heidelberg Spectralis HRA-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) cihazı ile kesit aralıkları sıklaştırılmış “Eye-Tracked” modunda B-scan görüntülerin yanı sıra Topcon OCT-2000 (Topcon, Tokyo, Japan) cihazı ile renkli

fotoğraf, en face (C scan) ve 3 boyutlu (3B) görüntüler de kaydedilmiştir. OKTA çekimleri Heidelberg Spectralis HRA + OCT OCT 2 module (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) cihazında 3×3 mm alanda $11 \mu\text{m}$ B-scan aralıkları ile yapılmıştır.

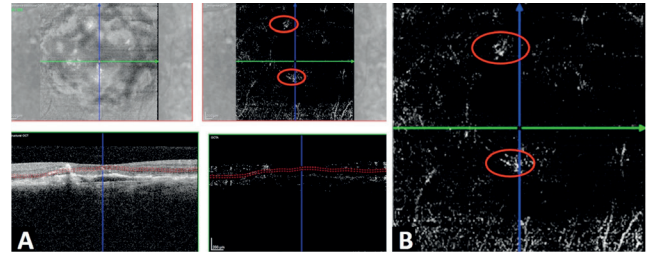
Bulgular

Gözlerin hepsi asemptomatik olup tanı anındaki EİDGK $0,8 \pm 0,16$ (0,6-1) Snellen ve ortalama izlem süresi $26,3 \pm 14,8$ aydır. Lezyonlara 4 gözde drusenoid pigment epitel dekolmanının (PED), 2 gözde drusenin eşlik ettiği, iki gözde ise birden fazla sayıda hiperreflektif lezyon bulunduğu tespit edilmiştir.

Öncü RAP lezyonları, klinik muayene ve renkli FF’de herhangi bir spesifik görünüme sahip değilken infrared FF’de ve FOF’de küçük, koyu renkli alanlar, FA ve İSYA’da ise sızıntı yapmayan fokal hipofloresan odaklar olarak görüntülenmişlerdir (Resim 1). SD-OKT’de ise hem B-scan hem de en Face ve 3B görüntülerde retinanın dış katlarında - dış pleksiform tabaka ve dış nükleer tabaka arasında - yer alan ekstrafoveal yerleşimli, küçük, yuvarlak, iyi sınırlı, hiperreflektif odaklar olarak tespit edilmişlerdir. Özellikle B-scan OKT’de lezyonların hepsinin RPE seviyesinde tipik olarak ardıl gölgelenme oluşturdıkları saptanmıştır (Resim 1). OKTA tetkikinde sadece 3 gözde (%50)



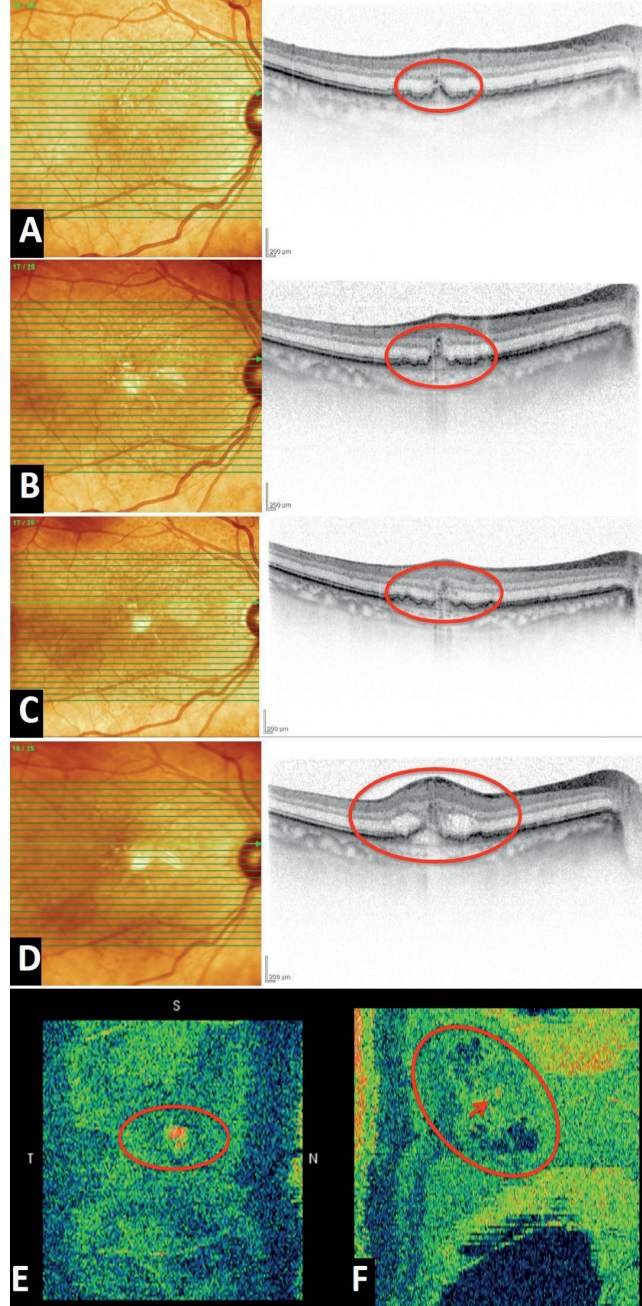
Resim 1. Öncü retinal anjiyomatöz proliferasyon lezyonu (kırmızı daire içinde) olgusunun multimodal görüntüleme özellikleri (olgu 1). A) Renkli fundus fotoğrafında drusen ve pigment birikimi, B) infrared fotoğrafta küçük koyu renkli alanlar, C) B-scan spektral domain optik koherens tomografide öncü lezyon ve tipik ardıl gölgelenme, D) fundus otofloresansta hipootofloresan küçük alan, E) floresein anjiyografide sızıntı yok, F) indosiyenin yeşili anjiyografide sızıntı yok, G) C-scan=en face spektral domain optik koherens tomografide retinanın dış katlarında ekstrafoveal yerleşimli, küçük, yuvarlak, iyi sınırlı, hiperreflektif odak.



Resim 2. Olgu 1'in optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) görüntülerinde öncü retinal anjiyomatöz proliferasyon lezyonu (kırmızı daire içinde) tipik olarak dış kapiller pleksus seviyesinde hiperreflektif, küçük, yuvarlak, iyi sınırlı mikrovasküler bir tuft olarak izlenmiştir, A) OKTA görüntüsü, B) OKTA kesitinin büyütülmüş görüntüsü

öncü RAP lezyonu görüntülenebilmiş olup tipik olarak dış kapiller plexus seviyesinde hiperreflektif, küçük, yuvarlak, iyi sınırlı mikrovasküler bir tuft olarak izlenmişlerdir (Resim 2).

Takip süresi boyunca öncü RAP lezyonlarının 4 gözde stabil kaldığı, 2 gözde ise tanıdan ortalama 21 ay (12. ve 30.



Resim 3. Öncü lezyonun evre 1 retinal anjiyomatöz proliferasyon (RAP) progresyonu (olgu 2). A) sağ gözde tipik ardıl gölgelenmesi olan öncü RAP lezyonu (kırmızı daire), B) 6 ay sonra aynı kesitte lezyonun şekil değiştirerek retina pigment epiteline yaklaştığı, C) bundan 1 ay sonra retina kalınlığının arttığı, D) 2 ay sonra ise retina içine kistoid sıvı biriktiği görüntülenmiştir. E) Öncü lezyonun en face spektral domain optik koherens tomografi görüntüsü, F) Evre 1 RAP'ye progresyon ve öncü lezyonun (kırmızı ok) etrafında oluşan kistoid boşluklar

aylar) sonra aktivasyon gösterdikleri saptanmıştır. Aktivasyon gösteren anjiyomaların OKT'de biraz büyüdükleri, boylarının uzadığı ve hafifçe aşağıya RPE tabakasına ve/veya drusenoid PED'ye doğru yer değiştirdikleri tespit edilmiştir (Resim 3). Bu hareketlenmeden 1-2 ay sonra 2 olguda da EİDGK'de hafif ve ani azalma (6-7/10 snellen) ile birlikte OKT'de retina kalınlığında artış ve intraretinal kistoid sıvı gelişimi ile evre 1 RAP'ye progresyon geliştiği saptanmıştır.

Tartışma

Bu makalede, öncü RAP lezyonu tanısı konulan 6 gözde multimodal görüntüleme özellikleri yanı sıra kesit aralıkları sıklaştırılmış, "Eye-Tracked" mod B-scan OKT ile ortalama $26,3 \pm 14,8$ (6-42) aylık izlem sonuçları sunulmuştur. Oldukça küçük boyutlarda olan RAP öncü lezyonlarının yani intraretinal neovasküler komplekslerin tanısında lezyonun tam üzerinden geçen kesit aralıkları sıklaştırılmış B-scan SD-OKT görüntülerinin kullanılması gerekliliği ve bunun yanı sıra hep aynı seviyede tekrar edilebilir kesitler sunan "Eye-Tracked" mod kullanılmasının önemi vurgulanmıştır.

FA ve İSYA'da sızıntı yapmayan, SD-OKT'de tipik özelliklere sahip olan öncü niteliğindeki RAP lezyonlarının asemptomatik olan en erken evrede yani retinal bir kalınlaşma, retina içi kistoid sıvı ve seröz PED gelişimi olmaksızın tanınmaları, ileri evre hastalığın agresif seyirli ve anti-VEGF tedaviye çoğu kez dirençli olması nedeniyle oldukça önem taşımaktadır.

Su ve ark.⁵, tip 3 nv lezyonlarını SD-OKT bulgularına göre yeniden evrelemişlerdir. Araştırmacılar dış retina katlarında isole punktata hiperreflektif odakların varlığını "öncü" lezyonlar olarak tanımlarken bu hiperreflektif odakların başka maküla hastalıklarında da ortaya çıkabileceğini ve tek başına tip 3 nv için spesifik bir bulgu olmadıklarını bildirmişlerdir. Öncü lezyonların büyümesi, daha aşağıya retina katlarına doğru yer değiştirmesi ve dış plexiform tabakanın kırılmasını aktivasyonun spesifik bir bulgusu olarak tanımlarken daha büyük bir öncü lezyon ile birlikte dış retina katlarında kırılma olmaksızın kistoid maküler ödemin de ortaya çıkmasını evre 1 RAP olarak isimlendirmişlerdir. Öncü lezyonun ortaya çıkışı ile evre 1 arasında uzun bir süre olabileceğini serilerindeki olgularda bu sürenin ortalama $3,6 \pm 3,3$ ay olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda en erken evre RAP lezyonu olarak belirlediğimiz, Su ve ark.⁵ tarafından öncü lezyon olarak isimlendirilen dış retina katlarında yerleşmiş oldukça küçük bu hiperreflektif lezyonların kesit aralıkları sıklaştırılmış SD-OKT ile kolaylıkla identifiye edilebildikleri gösterilmiştir. Olgularımızda takip süresince 2 (%33,2) gözde ve ilk tanıdan itibaren ortalama 21 ay sonra aktivasyon ve 1. evreye progresyon saptanmıştır. Progresyon gelişen gözlerde dış retina katlarında henüz kalıcı bir değişiklik oluşmadan erken safhada tanı konularak tedaviye başlanmıştır.

Querques ve ark.², öncü lezyonu olan tip 3 nv olguları içeren klinik serilerinde multimodal görüntüleme özelliklerini tanımlamışlardır. Tamamı bir drusenoid PED ya da bir druse üzerinde yer alan öncü lezyonların 1. evreye progresyon oranını %32, süreyi ise tanıdan sonra ortalama $19,6 \pm 9,5$ ay olarak

bildirmişlerdir. Bizim de tespit ettiğimiz gibi bu serideki olgularda da öncü lezyonların inaktif oldukları dönemde FA ve İSYA'da hipofloresans özelliğe sahip oldukları ancak aktivasyon bulguları ortaya çıktıktan ya da 1. evreye progresyon geliştikten sonra hiperfloresans özellik kazandıkları ya da sızıntı oluşturdıkları tespit edilmiştir.

Tan ve ark.⁶, aktif veya inaktif, erken evre tip 3 nv'li olgularda OKTA görüntülerini tanımlamışlardır. Öncü lezyonların dahil edilmediği çalışmada görüntülenme oranı %85 olarak bildirilmiştir.

Sonuç

Öncü RAP lezyonlarının multimodal görüntüleme ile tanınal özellikleri ve klinik seyirlerinin bildirildiği çalışmamızda tanı için kesit aralıkları sıklaştırılmış B-scan SD-OKT görüntülemenin önemi ve takip süresince olası bir aktivasyonun saptanabilmesi için çekimlerin "Eye-Tracked" modda yapılması gerekliliği vurgulanmıştır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu makale prospektif, gözlemsel, çalışma olduğu için etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkısı

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Zafer Öztaş, Jale Menteş, Konsept: Zafer Öztaş, Jale Menteş, Dizayn: Zafer Öztaş, Jale

Menteş, Veri Toplama veya İşleme: Zafer Öztaş, Jale Menteş, Analiz veya Yorumlama: Zafer Öztaş, Jale Menteş, Literatür Arama: Zafer Öztaş, Jale Menteş, Yazan: Zafer Öztaş, Jale Menteş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Allergan (C, L), Bayer C, Novartis (C, L), Thea Pharma (L); firmalarından finansal destek alınmıştır.

Kaynaklar

1. 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.
2. Querques G, Souied EH, Freund KB. Multimodal imaging of early stage 1 type 3 neovascularization with simultaneous eye-tracked spectral-domain optical coherence tomography and high-speed real-time angiography. *Retina*. 2013;33:1881-1887.
3. Querques G, Querques L, Forte R, Massamba N, Blanco R, Souied EH. Precursors of type 3 neovascularization: a multimodal imaging analysis. *Retina*. 2013;33:1241-1248.
4. Querques G, Souied EH, Freund KB. How has high-resolution multimodal imaging refined our understanding of the vasogenic process in type 3 neovascularization? *Retina*. 2015;35:603-613.
5. Su D, Lin S, Phasukkijwatana N, Chen X, Tan A, Freund KB, Sarraf D. An updated staging system of type 3 neovascularization using spectral domain optical coherence tomography. *Retina*. 2016;36:40-49.
6. Tan AC, Dansingani KK, Yannuzzi LA, Sarraf D, Freund KB. Type 3 neovascularization imaged with cross-sectional and en face optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2017;37:234-246.