



İnfanlarda Avasküler Periferik Retina

Avascular Peripheral Retina in Infants

İ Şengül Özdek*, İ Ece Özdemir Zeydanlı**, İ Caroline Bauman***, İ Sandra Hoyek****, İ Nimesh Patel****, İ Audina Berrocal****, İ Ashley Lopez-Cañizares****, İ Hasenin Al-Khersan****, İ Shunji Kusaka****, İ Fukutaro Mano****, İ Subhadra Jalali****, İ Domenico Lepore****, İ Solmaz Akar****

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Ankara Retina Klinik, Ankara, Türkiye

***Tufts Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Boston, Amerika Birleşik Devletleri

****Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi, Massachusetts Göz ve Kulak Hastalıkları, Boston, Amerika Birleşik Devletleri

*****Miami Miller Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bascom Palmer Göz Enstitüsü, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Miami, Amerika Birleşik Devletleri

*****Kindai Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Osaka, Japonya

*****LV Prasad Göz Enstitüsü, Anant Bajaj Retina Enstitüsü, Haydarabad, Hindistan

*****Katolik Kutsal Kalp Üniversitesi, A. Gemelli Vakfı IRCSS, Roma, İtalya

*****Acıbadem Bakırköy Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Bebeklerde avasküler periferik retina, birçok pediatrik retinal vasküler hastalığın ortak bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir ve tanısı sıklıkla güç olmaktadır. Bu derlemede, prematüre retinopatisinden, ailesel eksüdatif vitreoretinopati, Coats hastalığı, inkontinentia pigmenti, Norrie hastalığı ve persistan fetal damar sendromuna, diğer nadir hematolojik durumlara ve telomer bozukluklarına kadar ayırıcı tanıda yer alan her bir hastalığın temel özelliklerinin alanında deneyimli oftalmologlar tarafından tartışılması planlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Avasküler retina, prematüre retinopatisi, ailesel eksüdatif vitreoretinopati, Coats hastalığı, inkontinentia pigmenti, persistan fetal damar sendromu, Norrie hastalığı

Abstract

Avascular peripheral retina in an infant is a common characteristic of numerous pediatric retinal vascular disorders and often presents a diagnostic challenge to the clinician. In this review, key features of each disease in the differential diagnosis, from retinopathy of prematurity, familial exudative vitreoretinopathy, Coats disease, incontinentia pigmenti, Norrie disease, and persistent fetal vasculature, to other rare hematologic conditions and telomere disorders, will be discussed by expert ophthalmologists in the field.

Keywords: Avascular retina, retinopathy of prematurity, familial exudative vitreoretinopathy, Coats disease, incontinentia pigmenti, persistent fetal vasculature, Norrie disease

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Şengül Özdek, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: sengulozdek@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-7494-4106

Geliş Tarihi/Received: 08.11.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.11.2022

Cite this article as: Özdek Ş, Zeydanlı Özdemir E, Bauman C, Hoyek S, Patel N, Berrocal A, Lopez-Cañizares A, Al-Khersan H, Kusaka S, Mano F, Jalali S, Lepore D, Akar S. Avascular Peripheral Retina in Infants. Turk J Ophthalmol 2023;53:44-57

©Telif Hakkı 2023 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Pediyatrik retinal vasküler hastalıklar, tüm dünyada çocukluk çağında ortaya çıkan körlüğün önde gelen nedenleridir.¹ Bu nedenle retinal vasküler hastalık ile başvuran bir bebeğin doğru ve zamanında tanı alması büyük önem taşımaktadır. Ancak bu genellikle zor olabilir.

Avasküler periferik retina birçok pediyatrik retinal vasküler hastalığın ortak özelliğidir. Hekimler, bu şekilde ortaya çıkabilecek çeşitli hastalıkların ayırıcı tanısına yardımcı olacak temel özellikleri araştırmalıdır. Klinik değerlendirmeye, gebelik yaşı, kilo, doğum öyküsü, neonatal seyir ve sistemik bir bulgu olup olmadığının sorgulandığı ayrıntılı bir tıbbi öykü ile başlanmalıdır. Aile öyküsünde akraba evliliği ve yakın aile veya yakın akrabalarda bilinen oküler hastalık olup olmadığı sorgulanmalıdır. Daha sonra kapsamlı bir oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Ayrıca, aile bireylerinin muayene edilmesi genellikle doğru tanı için önemli ipuçları sağlar.

Bu derlemede, alanında deneyimli göz hekimleri, avasküler periferik retina ile başvuran bir çocuk hastanın ayırıcı tanısında yer alan hastalıkların anahtar özelliklerini gözden geçirecektir. Majör ayırıcı tanıda; prematüre retinopatisi (ROP), ailesel eksüdatif vitreoretinopati (AEVR), Coats hastalığı, inkontinentia pigmenti (İP), Norrie hastalığı ve persistan fetal damar sendromu (PFDS) yer alır. Ayrıca, hematolojik ve enflamatuvar hastalıklar ve telomer bozuklukları gibi avasküler periferik retina ile ortaya çıkabilecek diğer nadir hastalıklar da tartışılacaktır.

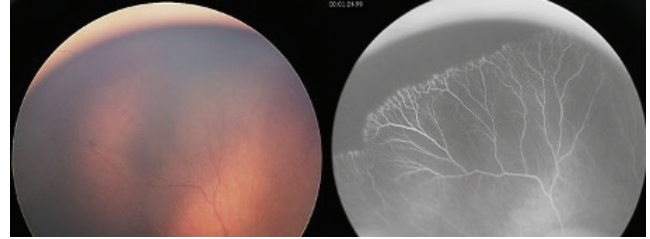
Prematür Retinopatisi (ROP)

Normal retinal vasküler ağın gelişiminin temel mekanizmaları hakkındaki bilgilerimiz, 1948'de Michaelson² ve daha sonra kedi yavrusuna mürekkep enjeksiyonu yapılarak hazırlanan düz retina preparatlarında doğumda periferik retinada vaskülerize olmayan büyük alanların varlığını gözlemleyen Flower ve ark.³ tarafından yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Michaelson,² Flower ve ark.³ Smith⁴ ve Chan-Ling⁵ tarafından yapılan çalışmalar, papillayı çevreleyen arka alanların vaskülogenezi, daha periferik damarların anjiyogenezi ve bunu takiben vasküler ağın periferik retinaya doğru ilerlemesi gibi vasküler ağın gelişiminin altında yatan mekanizmaların tanımlanmasına katkıda bulunmuştur. Retinal vasküler ağın oluşumu 14.-15. gebelik haftaları arasında optik disk çevresinde patent yüzeyel kapiller pleksus görünümü ile başlar ve gelişimine anjiyogenezi aracılık eder. İç vasküler pleksus hızla gelişir ve 32 haftada sınırlarına ulaşır, geriye küçük bir avasküler retina alanı kalır.⁶ Daha derin vasküler pleksus gelişimi, aktivitenin başlangıcına karşılık gelecek şekilde, gebeliğin yaklaşık 24. haftasında perifoveal bölgede başlar. Retinal derin pleksus anjiyogenezi fovea çevresinden başlar ve fotoreseptörlerin matürasyonu ve buna bağlı metabolik talepteki artış ile yönlendirilir. Derin pleksus doğumda sınırlarına ulaşır.⁵ Normal gelişim sırasında retinal vasküler yapı, retinanın metabolik gereksinimlerini karşılamak için kapiller damar yoğunluğunu artırarak sürekli yeniden modellenir.

Retinal vasküler gelişim hakkında bilgi sahibi olmak, hekimlerin erken doğumdan sonra ROP'un ilk fazını karakterize eden gecikmiş retinal vaskülarizasyonun (ekstansiyon, topografi,

damar dallanması, kapiller dansite) özelliklerini tanımlarına olanak sağlar.⁴ Bunu takiben, persistan avasküler retina, ROP'nin ikinci fazının dönüm noktası olan VEGF aracılı vazoproliferasyonu uyarır (Şekil 1).⁴ Lazer fotokoagülasyon, VEGF'nin üretildiği avasküler retinayı ortadan kaldırmak için yapılır. Diğer taraftan, faz 2'de vazoproliferasyonun inhibisyonu için anti-VEGF ilaçların kullanılması, avasküler retinanın anormal şekilde persistan kalmasına yol açar (Şekil 2). Persistan avasküler retina, şiddetli ROP nedeniyle bevacizumab ile tedavi edilen preterm bebekler ile yapılan çalışmalarda kanıtlandığı gibi, vazoproliferasyonun reaktivasyonunu veya nüksünü uyarabilir.⁷

Persistan periferik avasküler retina, yeni ICROP 3'te ("International Classification of Retinopathy of Prematurity") "PAR" olarak tanımlanmaktadır,⁸ ve akut fazdaki ROP şiddeti ile veya fotokoagülasyon (skip alanlar) veya anti-VEGF enjeksiyonundan sonra ROP'nin reaktivasyon ve nüks riski ile ilişkili olabilir. Ayrıca spontan gerileyen ROP'da akut fazdan sonra ve hatta ROP olmayan veya herhangi bir patolojik bulgusu olmayan prematüre doğan bebeklerde avasküler retinanın persistansını gözlemek mümkündür (Şekil 3). Bu gözlem, periferik avasküler retina alanlarının persistan olmasının



Şekil 1. Doğum ağırlığı 890 gram olan 27. gebelik haftasında doğan bir preterm bebekte, postmenstrüel 35. haftada periferik avasküler retinanın renkli fundus görüntüsü ve buna karşılık gelen floresein anjiyografi görüntüsü (Dr. Domenico Lepore'nin arşivinden)



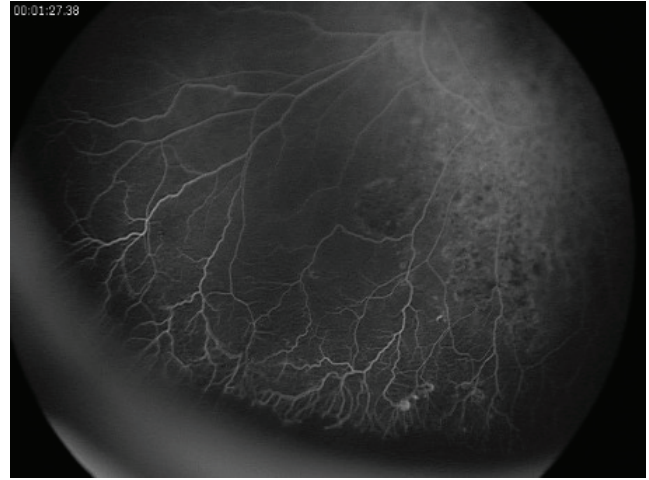
Şekil 2. Tip 1 prematüre retinopatisi nedeniyle postmenstrüel 34. haftada 0,2 mg/0,02 mL ranibizumab enjeksiyonu yapılan ve preterm (25. gebelik haftası, doğum ağırlığı 650 g) doğan 2 yaşındaki bir çocukta periferik avasküler retinayı gösteren floresein anjiyografi görüntüsü (Dr. Domenico Lepore'nin arşivinden)

patojenik bir durum değil, metabolik olarak iyi tolere edilen bir vasküler “anomali” olabileceğini düşündürmektedir. Bu anomaliyi karakterize eden özelliklerin daha iyi anlaşılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

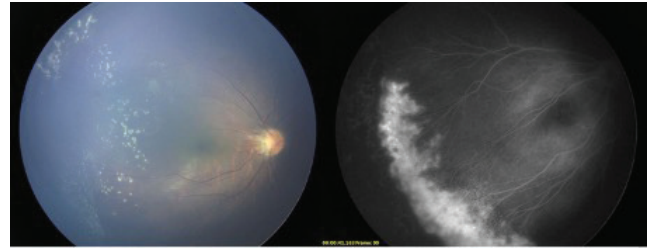
Ailesel Eksüdatif Vitreoretinopati (AEVR)

Bilateral periferik avasküler retina ve ilişkili vitreus değişiklikleri, ARVR olarak adlandırılan ve konjenital körlüğe neden olan nadir bir retina bozukluğunun ayırtedici özelliğidir.^{9,10} Genetik bozukluk, sıklıkla gebeliğin son trimesterinde, retinal anjiyogenezin durması olarak ortaya çıkar ve yaşam boyu devam eder (Şekil 4, 5). Avasküler retina, her bileşenin farklı şiddette görülebildiği çok çeşitli fenotipik varyasyonları tetikler.⁹ Bunlar arasında retina neovaskülarizasyonu, eksüdasyon, retina katlantıları ve takiben gelişen vitreus kanaması, lökokoriye neden olan retina dekolmanı (RD), iris neovaskülarizasyonu, neovasküler glokom, sekonder retinoskizis, maküla heterotropisi ve vazoproliferatif tümör benzeri periferik retinal lezyonlar sayılabilir. Ayrıca, retinal vasküler patolojinin yanı sıra duran anjiyogenezin kenarında vitreus kondansasyonu (Şekil 5), epiretinal membranlar, vitreoskizis, vitreomaküler traksiyon değişen düzeylerde izlenir.

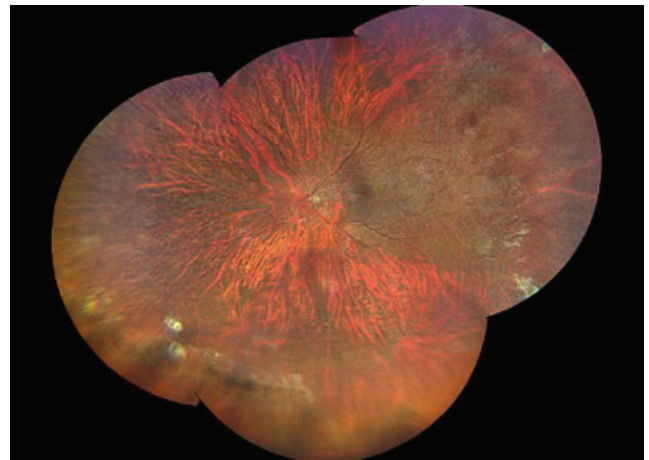
Klinik Tanı: Her iki cinsiyette de görülür. Semptomlar arasında şaşılık, parmağı ile gözünü dürtme davranışı (okülodijital refleks), az görme, lökokori, ani başlangıçlı görme kaybı, yenidoğanlarda, küçük çocuklarda veya genç yetişkinlerde hızlı katarakt veya glokom gelişimi bulunur. Asemptomatik olan bazı olgularda, miyopi, aile taraması, diğer gözde RD veya etiyolojisi bilinmeyen neovasküler glokom gelişmesi nedeniyle yapılan retina muayenesi sırasında lezyonlar saptanır. Daha şiddetli fenotipler, doğumdan kısa bir süre sonra ilişkili retinal displazi ile ortaya çıkar.⁹ Term doğan bir çocukta AEVR'nin klinik tanısı periferik retinal avasküler alanların varlığı ve kenarda minimal vitreus kondansasyonu ile konulabilir. Bir veya her iki gözde mevcut olabilir ve tanı sırasında ek retina değişiklikleri ile ilişkili olabilir veya olmayabilir (Şekil 4). Bununla birlikte, bu gözlerin bazılarında bu hastalığa özel olarak arka hyaloid sarı depozitleri görülebilir (Şekil 4). Hastalık seyri ROP ile uyumlu olmayan ancak benzer özellikler gösteren prematür bir çocuğa AEVR tanısı konabilir.^{9,10,11} John ve ark.¹¹ büyük ölçüde floresein anjiyografi (FA) bulgularına ve hastalık seyrine dayanarak, prematüre bebeklerde retina anomalilerinin ROP'tan daha ziyade AEVR'nin tipik özelliklerine benzediği durumlar için ROPER kavramını tanımlamışlardır. ROPER'in ayırt edici FA bulguları arasında vasküler/avasküler bileşkede düzensiz vaskülarizasyon filizleri (ROP'un daha uniform ilerleyen yapısına karşı), damarların olağandışı budanmış görüntüsü, noktasal hiperfloresan alanlar ve segmental vasküler kaçak alanları yer alır. ROPER tanısının tedaviye etkisi olabilir, çünkü AEVR gibi, bu hastalar da ROP'lu hastalara göre daha öngörülemeyen ve uzun vadeli bir seyir gösterebilmektedir. Bir diğer ipucu ise vaskülarizasyonun AEVR'de hiçbir zaman avasküler retinaya doğru ilerleme göstermemesidir. Bu, ROP'tan ayırıcı tanısında önemlidir çünkü ROP'ta ilk başta görülen avasküler retinada ilk birkaç hafta ile ilk aylarda vaskülarizasyon değişen



Şekil 3. Prematüre doğan (28 gebelik haftası, doğum ağırlığı 980 g) 32. haftada evre 2 zon 2 prematüre retinopatisi tanısı konan ve tamamen regrese olan 2 yaşındaki bir çocukta periferik avasküler retinayı gösteren floresein anjiyografi görüntüsü (Dr. Domenico Lepore'nin arşivinden)



Şekil 4. AEVR'li yenidoğan bir bebekte neovaskülarizasyon (NV) ve tipik arka hyaloid sarı depozitlerinin eşlik ettiği avasküler periferik retina. Karşılık gelen floresein anjiyografide damarların avasküler periferik retinaya doğru düzleştiği ve vasküler-avasküler retina bileşkesinde NV'den ciddi sızıntı olduğu görülmektedir (Dr. Şengül Özdek'in arşivinden)



Şekil 5. Yirmi yaşında bir kadın hastaya ait fundus fotoğrafı. AEVR'de periferik avasküler retina tüm yaşam boyunca asla ileriye doğru büyüme göstermez; kenarda ince ama yatışık vitreus yoğunlaşması vardır ve genellikle temporal rafe bir “çentik” gibi daha arkada tutulur. Avaskülarite her yerde görülür, ancak temporal bölgede daha belirgindir. Hayalet damarlar yoktur (Dr. Subhadra Jalali'nin arşivinden)

düzeylerde ilerleme göstermektedir. Tıkanmış/hayalet damarlar bu nedenle retinanın avasküler bölümünde görülmez (Şekil 4, 5). Benzer şekilde, AEVR'de tipik olarak koryoretinal skar görülmemesi vaskülit veya viral retinit gibi benzer görünüme sahip durumlardan ayırıcı tanıda yardımcıdır. Bilateral ileri hastalığı olan gözlerde retrolental fibroblastik proliferasyon ve RD'ye bağlı bilateral lökokori mevcut olup ROP'tan farklı değildir. Bununla birlikte, eksüdatif bileşen genellikle AEVR'de ROP'ta görülenden daha belirgindir.

Ailesel Tutulum: Kalıtsal bir retinopati olduğu için ailesel değerlendirme sonucunda en sık görülen otozomal dominant kalıtım paterni ile karşılaşmakla birlikte değişken penetrasyon gösteren X'e bağlı veya resesif kalıtım paternleri de görülebilir.^{9,10,12} Aile üyeleri farklı düzeylerde retina problemleri ile başvurabilir ve her zaman detaylı şekilde araştırılmalıdır.⁹ Şiddetli fenotipe sahip proband hastalar, doğumdan hemen sonra veya yenidoğan döneminde bilateral körlükle sonuçlanan RD ile başvurur. Daha önce Norrie hastalığı olarak sınıflandırılan NDP geninde bir mutasyona sahip olma olasılıkları yüksektir. Bununla birlikte, AEVR ve Norrie'nin benzer hastalıklar olduğu ve aynı Wnt sinyal yolağı mutasyonları spektrumunda yer aldıkları tespit edilmiştir.^{9,10,12} Bir sonraki gebelikte benzer mutasyonlar görülebilir ve bu nedenle bebek doğumsal RD nedeniyle kör doğabilir veya doğumdan çok kısa bir süre sonra RD gelişebilir. Retinopatiyi en erken şekilde teşhis ve tedavi etmek için doğumdan sonraki ilk bir veya iki gün içinde değerlendirme yapılabilir. Bazı hastalarda sistemik tutulum görülür; bu nedenle, bir yenidoğan uzmanı/çocuk hekimi tarafından kapsamlı sistemik değerlendirme yapılması gereklidir. İşitme kaybı, kognitif bozukluklar, osteogeneze bozulma, hipotoni, mikrosefali ve nadiren hematolojik bozukluklar yaygın sistemik bulgulardır.

Sınıflandırma: Hastalık şiddeti halen 1998 yılında Pendergast ve Trese¹³ tarafından tanımlanan evrelere göre yapılmaktadır (Tablo 1). Geniş alan fundus FA'nın geliştirilmesi ile ortaya çıkan AEVR'ye ilişkin yeni bilgiler 2014 yılında Kashani ve ark.¹⁴ tarafından yeni bir sınıflandırma oluşturulmasına olanak sağlamıştır (Tablo 2).

Tetikler: Retina değişikliklerinin düzenli olarak izlenmesi ve kaydedilmesi, yaşamın çeşitli aşamalarında değişim gösterebilen hastalık seyri ve progresyonunu takip edebilmek için gereklidir. İlk muayenede ve yıllık takiplerde periferik retina değişikliklerini görüntülemek için geniş alan fundus fotoğraflarının çekilmesinin yanı sıra mümkün oldukça geniş alan FA yapılması şiddetle önerilmektedir. Geniş alan optik koherens tomografi (OKT) ayrıca vitreoretinal adezyonlar, traksiyon, sığ RD, retinoskizis, maküla ödemi veya maküla deliği hakkında bilgiler verir ve cerrahi kararların verilmesine yardımcı olur. Aile bireylerinin mümkünse fundus fotoğrafları ve FA görüntülerinin değerlendirilmesi de önerilir. Mutasyonlar için genetik testlerin yapılması hastanın ve ailenin tanı ve tedavisinde çok yardımcıdır.

Hastalık Seyri: AEVR evresi her zaman bir evreden diğerine ilerlemez. Aksine, farklı başlangıç tablolarına sahip fenotipler ve her tablonun kendi doğal seyri vardır. Fenotipe göre bu doğal seyrinde hiç ilerleme görülmeyebileceği gibi progresif kötüleşme

Tablo 1. AEVR'nin Pendergast ve Trese'ye¹³ göre evreleri

Evre	Özellikler
1	Periferik avasküler retina*
2	A: Eksüdasız retina neovaskülarizasyonu B: Eksüdal retina neovaskülarizasyonu
3	A: Makülayı içine almayan eksüdasız retina dekolmanı B: Makülayı içine almayan eksüdal retina dekolmanı
4	A: Makülayı içine alan eksüdasız subtotal retina dekolmanı B: Makülayı içine alan eksüdal subtotal retina dekolmanı
5	Total retina dekolmanı

*AEVR'de periferik avasküler retina hemen hemen her zaman vaskülarize retinanın kenarında ince ama yapışık vitreus kondansasyonu ile ilişkilidir; sıklıkla temporal rafe "çentik" şeklinde daha arkada tutulur ve bu nedenle diğer periferik avasküler retina patolojilerinden ayırtedilebilir.

Tablo 2. Kashani ve ark.¹⁴ tarafından FA'dan yararlanılarak revize edilmiş AEVR evrelemesi

Evre	Özellikler
1	Avasküler perifer veya anormal intraretinal vaskülarizasyon 1A: Eksüda veya sızıntı yok 1B: Eksüda veya sızıntı var
2	Ekstraretinal vaskülarizasyonun eşlik ettiği avasküler retina periferi 2A: Eksüda veya sızıntı yok 2B: Eksüda veya sızıntı var
3	Makülayı içine almayan retina dekolmanı 3A: Eksüda veya sızıntı yok 3B: Eksüda veya sızıntı var
4	Makülayı içine alan retina dekolmanı 4A: Eksüda veya sızıntı yok 4B: Eksüda veya sızıntı var
5	Total retina dekolmanı 5A: Açık huni 5B: Kapalı huni

izlenebilir veya uzun bir süre sessiz kaldıktan sonra aktif hastalık ortaya çıkabilir. Eksüdasyon olan gözler genellikle daha kötü prognoza sahiptir. RD olguların %21-64'ünde görülebilmektedir ve cerrahi girişim için en sık endikasyondur.¹³ Traksiyonel, regmatojen, eksüdatif veya kombine olabilir. Retinal displazi görülen ve görülmeyen erken başlangıçlı AEVR'li gözlerde, tedavi edilmediğinde, genellikle ön kamarada progresif sığlaşma, korneolentiküler adezyonlar ve sonuçta kornea skarı ile ilişkili glokom veya fitizis bulbi gelişir. Bu evredeki bebeklerde genellikle çok güçlü ve durdurulması zor bir okülodijital refleks görülür.

Tedavi: Erken evreler, avasküler retinanın lazer fotokoagülasyonu ile tedavi edilir, ancak bu bazen epiretinal membran/traksiyonel dekolman/retina yırtıkları gibi istenmeyen yan etkilere yol açabilir veya progresif eksüdasıya hiçbir etkisi olmayabilir. İleri olgularda, tedavi ve daha ileri progresyona karşı profilaksi amacıyla skleral çökertme ile kombine veya çökertmesiz vitrektomi yapılması gerekebilir. Lazer ablasyonun sorunlara neden olma potansiyeli olan veya etkisiz kalma olasılığının yüksek olduğu düşünülen seçilmiş olgularda erken vitrektomi, profilaksi amacıyla da yapılabilir. Retinal displazi

görülen veya görülmeyen erken başlangıçlı şiddetli AEVR, cerrahi ile yönetilir; ancak, sonuçlar az sayıda olguda sadece minimal ambulator görme sağladığını göstermektedir.^{13,15}

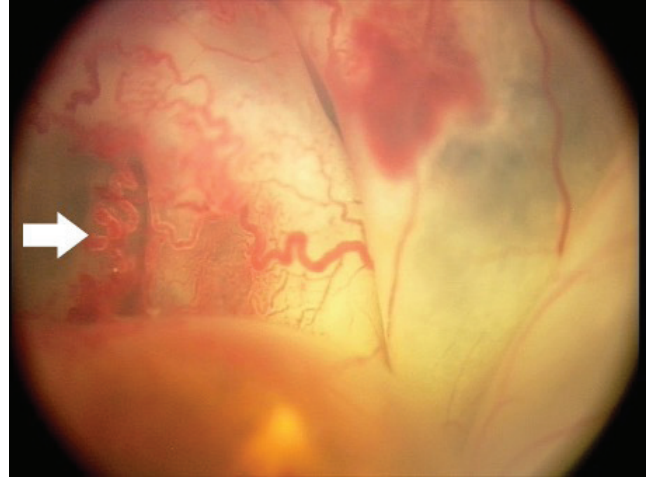
Özetle, AEVR'de sıklıkla ailesel, konjenital ve bilateral olan periferik avasküler retinanın karakteristik özellikleri arasında kenarlarda vitreus kondansasyonu, hayalet damarların yokluğu, anjiyogenezin durma süresi sayılabilir ve eksüdasyon görülen veya görülmeyen ve değişken progresyon potansiyeli olan farklı fenotipleri vardır.

Coats Hastalığı

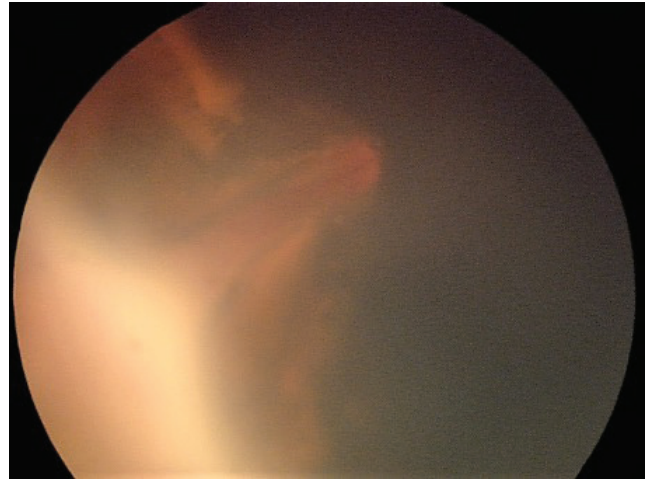
Coats hastalığı, intraretinal ve subretinal eksüdatif değişikliklere neden olan anormal retina damarlarının oluşumu ile karakterize kalıtsal olmayan bir hastalıktır. Ağırlıklı olarak 5 yaş civarındaki erkek çocuklarda tek taraflı tutulum izlenirken, nadiren kız çocuklarında veya bilateral tutulum da görülebilir.^{16,17} Hastalık, okul sağlık kontrollerinde minör görme kaybı veya görme alanı kayıpları ile tespit edilebilirken, erken çocukluk döneminde beyaz veya sarımsı pupilla ve/veya şaşılık ile tespit edildiğinde genellikle ileri evrededir. Coats hastalığı progresiftir ve uygun şekilde tedavi edilmezse, RD ve neovasküler glokom gelişebilir ve sonuçta gözün enükleasyonu gerekebilir. 2001 yılında Shields ve ark.¹⁶ tarafından önerilen sınıflamada eksüdatif değişiklikler olmaksızın retinal vasküler anevrizma oluşumu evre 1, eksüdatif değişikliklerin eşlik etmesi evre 2, parsiyel RD görülmesi evre 3A, total RD olması evre 3B, neovasküler glokom izlenmesi evre 4 ve fitizis bulbi gelişmesi evre 5 kabul edilmektedir. Retinal vasküler bozukluk esas olarak periferde meydana geldiği için geniş alan renkli fundus fotoğrafları ve FA son derece faydalıdır. Aşağıdaki paragraflarda, Coats hastalığının periferik avasküler retina görülen retinoblastom, ROP, AEVR, PFDS ve Norrie hastalığından ayırıcı tanısına odaklanılmıştır.

Coats hastalığı genellikle tek taraflı periferik retinal telanjiektaziler ve kapiller non-perfüzyon alanları ile çevrili ampul şeklindeki mikroanevrizmalar ile karakterizedir. Ancak, diğer gözde periferik vasküler değişiklikler olması nedeniyle Coats hastalığının aslında bilateral olduğunu savunanlar da vardır.¹⁸ Coats hastalığının en önemli ayırıcı tanısı retinoblastom ile yapılmalıdır. Yanlış tanı konması durumunda hayatı tehdit eder. Büllöz RD olan ileri Coats hastalığı, subretinal alanda kolesterol kristalleri birikimi nedeniyle beyaz yerine sarımsı pupilla (ksantokori) ile ortaya çıkabilir. Ayrıca Coats hastalığında retinal telanjiektaziler tipik olarak RD yüzeyinde görülebilmektedir (Şekil 6). Aksine retinoblastomda beyazımsı-gri pupilla görülebilir ve genellikle retinal telanjiektazi görülmez.

ROP'un aksine Coats hastalığında vasküler-avasküler sınır nadiren görülür. Ancak, agresif ROP veya eksüdatif değişiklikler görülen zon 1 plus hastalığı, Coats ile karışabilir (Şekil 7). Coats hastalığında ampul şeklindeki periferik vasküler değişiklikler, bu hastalıkların ayırıcı tanısı için önemli bileşenlerdir. Coats hastalığında RD tipik olarak eksüdatiftir, ancak bazen regmatojen veya traksiyonel olabilir. Traksiyonel RD görülen Coats hastalığında fibrovasküler membran görülebilir ve bu nedenle AEVR ve Norrie hastalığından ayırıcı tanısı gerekebilir (Şekil 8). Sürüklenmiş disk ve maküla AEVR'yi



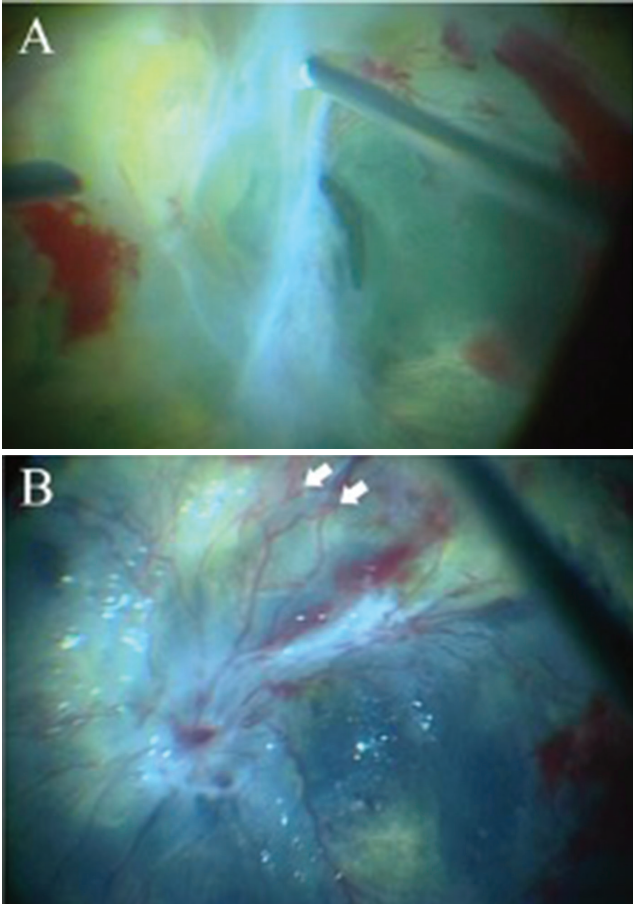
Şekil 6. Büllöz retina dekolmanını örten ampul şeklindeki retina telanjiektazisi (beyaz ok), retinoblastomdan ziyade Coats hastalığı tanısını düşündürmektedir (Dr. Shunji Kusaka'nın arşivinden)



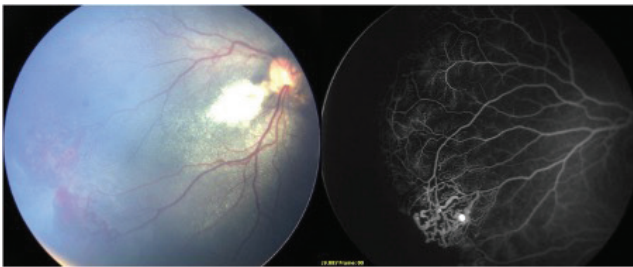
Şekil 7. Eksüdatif değişiklikler gösteren bir prematüre retinopatisi (ROP) olgusu. Evre 5A ROP'lu bir hastada subretinal eksüdasyonlu falsiform retina dekolmanı Coats hastalığını taklit edebilir (Dr. Shunji Kusaka'nın arşivinden)

düşündürürken, subretinal eksüdasyon ve ampul şeklindeki retina telanjiektazileri Coats hastalığını düşündürmektedir (Şekil 9). Hastalığa neden olan AEVR genlerinin (yani FZD4, NDP, LRP5 ve TSPAN12) saptanması ve bilateral olgular AEVR tanısını destekleyecektir. Temel olarak, eğer varsa, Coats hastalığında fibrovasküler membran posterior yerleşimliken AEVR'de temporal yerleşimlidir. Coats hastalığının ayırıcı tanısında PFDS'de yer alır. Ancak PFDS'de fibrovasküler membran genellikle retrolental ve daha çok nazal yerleşimlidir ve ampul şeklinde retina telanjiektazileri ile karışmaya çıkmaz.

Tedavi: Erken evrelerde, vasküler anevrizmaların dikkatli izlemi veya fotokoagülasyonu tedavinin temelini oluşturur. Ablasyona refrakter progresif RD olan olgularda (evre 3 veya üstü) sıklıkla cerrahi tedavi gerekir. Başlıca cerrahi yöntemler arasında vitrektomi ve subretinal sıvı drenajı yer alır.^{19,20} Coats hastalığında intraoküler VEGF konsantrasyonlarının son derece



Şekil 8. Fibrovasküler membranın eşlik ettiği Coats hastalığının operasyon sırasında çekilen görüntüsü. Coats hastalığı olan bir olguda arka yerleşimli fibrovasküler membran lokalize edildi (A). Fibrovasküler membran çıkarıldıktan sonra ampül şeklinde teranjektaziler (beyaz oklar) ve subretinal eksüda perflorokarbon sıvısı altında belirginleşti (B) (Dr. Shunji Kusaka'nın arşivinden)



Şekil 9. AEVR'yi taklit eden periferik avasküler retina izlenen bir Coats hastalığı olgusu. Coats hastalığının renkli fundus fotoğrafında periferik vasküler proliferasyon ve dallanmış damarlar ve arka kutupta eksüdatif değişiklikler görülmektedir. Aynı olgunun floresein anjiyografisinde ampül şeklinde telenjektazilerin izlendiği periferik avasküler retina görülmesi Coats hastalığı tanısını düşündürmektedir (Dr. Şengül Özdek'in arşivinden)

yüksek olduğu bilindiğinden,²¹ subretinal boşlukta bulunan büyük miktarda VEGF'yi göz dışına boşaltmak için cerrahi işlem yapılması mantıklıdır.²² Diğer yöntemler, vitrektomistiz teknikle trans-skleral drenaj ve lazer fotokoagülasyon veya

kombine skleral çökertme cerrahisidir.^{23,24} Anti-VEGF ajanların geliştirilmesi bize Coats hastalığı için çeşitli tedavi seçenekleri sunmuş olsa da, ileri Coats hastalığı olan hastalarda görme prognozu hala kötüdür.¹⁷ Coats hastalığının progresif olduğunun kabul edilmesi önemlidir ve uygun tedavi endikasyonunu belirlemek için sürekli izlem yapılmalıdır.

İnkontinentia Pigmenti (İP)

Bloch-Sulzberger sendromu olarak da adlandırılan İP, ektodermal dokuların yaygın ve retina ile merkezi sinir sisteminin değişen derecelerde tutulumu ile karakterize nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. İP, tipik olarak bilateral ancak asimetrik prezentasyon gösterir ve özellikle deri, göz, beyin ve dişleri tutar. İnsidansının 100,000 canlı doğumda 0,7 olgu olduğu tahmin edilmektedir.^{25,26,27,28,29,30}

İP, *Xq28* gen lokusunda bulunan *NEMO* genindeki (esansiyel modülatör gen) bir mutasyonun neden olduğu X'e bağlı dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır.^{25,26,27,28,29,30} Ortaya çıkan protein, NF-κB'nin aktivitesini düzenleyerek hücreleri apoptotik sinyallere daha duyarlı hale getirir ve endotel hücre ölümünün artmasına neden olur. Bazı nadir olgularda Xp11'de translokasyon izlenir. Hastalığın taşıyıcısı sadece kadınlardır, çünkü erkeklerde ölümcüldür. Ancak, sporadik erkek olgular da bildirilmiş olup, bu büyük olasılıkla de novo mutasyonların bir sonucudur.^{25,26,27,28,29,30}

Bu hastalığın ilk belirtileri, doğumdan hemen sonra bebeklerde gözlenen deride veziküllerdir.^{25,26,27} İP'nin progresyon aşamaları şunlardır:

Evre 1 veziküler veya veziküler-büllöz olarak adlandırılır. Doğumdan sonraki ilk iki ay boyunca ortaya çıkan ve yüzün göreceli olarak korunduğu lineer enflamatuvar büller ve veziküller ile karakterizedir. Bu aşama haftalar ile aylar arasında sürebilir.

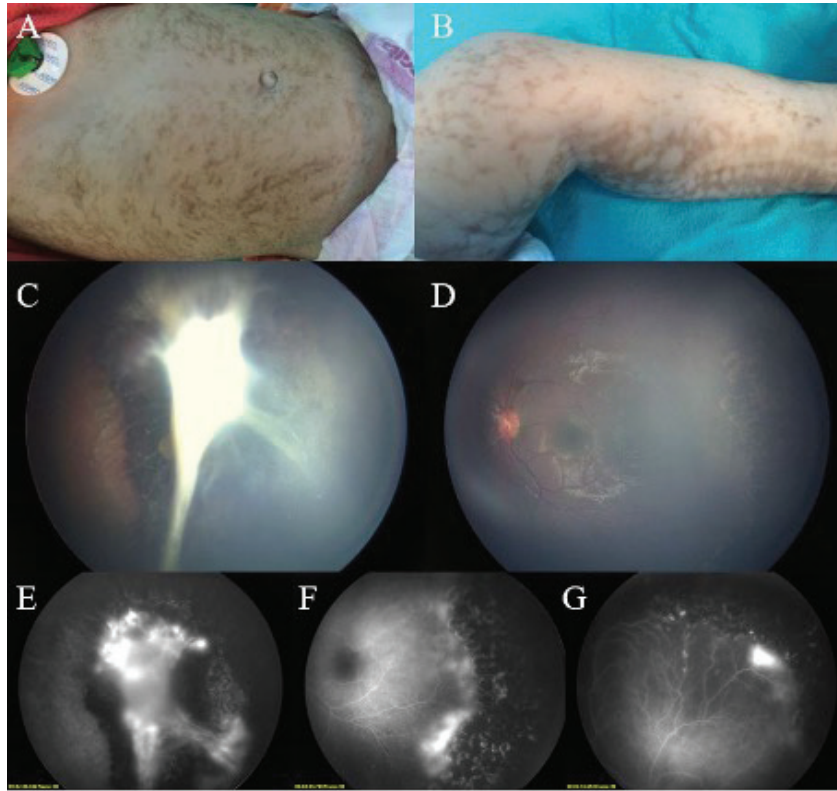
Evre 2 verrüköz olarak adlandırılır. Bu aşamada, distal ekstremitelerde ve kafa derisinde lineer hiperkeratotik papüller gelişir ve değişen süreler boyunca devam eder.

Evre 3 hiperpigmentasyon evresidir. Bebeklik döneminde lineer hiperpigmente çizgiler (Şekil 10) ile başlar ve yetişkinlik döneminde giderek kaybolur.

Evre 4 son aşamadır ve hipopigmente maküller ve tüsüz bölgeler ile karakterizedir. Bu hastaların deri biyopsilerinde diskeratoz, akantoz, pigment inkontinansı ve eozinofil infiltrasyonu görülmektedir.^{25,26,27}

Ekstrakutanöz bulgular yaygındır ve İP olgularında %80'e varan oranda görülür. Bunlar arasında:^{25,26,27,30,31,32}

- İP olgularının %77'sinde bildirilen göz hastalıkları (retina ve kornea hastalıkları, mikroftalmi, katarakt, iris hipoplazisi, üveit, nistagmus, şaşılık).
- Olguların %80'inde görülen diş hastalıkları (gecikmiş erüpsiyon, diş malformasyonları, hipodonti, anodonti, gecikmiş dentasyon).
- Tırnak bozuklukları (hafif tırnak distrofisi, çizgilenme veya bozulma).
- Saç tutulumu (alopesi ve kellik).



Şekil 10. İncontinentia pigmenti ve gövde ve alt ekstremitelerde hiperpigmente döküntüsü olan 2 aylık bir kız bebek (A,B). Sağ gözü fundus fotoğrafı, merkezde ön-arka traksiyona neden olan periferik avasküler retina ve fibrovasküler membranların eşlik ettiği total traksiyonel retina dekolmanını göstermektedir (C). Sol gözü fundus fotoğrafında arka kutbun yaklaşık normal olduğu ve lazer yapılan periferik avasküler alanları görülmektedir (D). Floresein anjiyografide normal olmayan damar yapısı izlenmektedir. Sağ gözde fibrovasküler membranlardan ve tamamen avasküler olan periferden ciddi sızıntı olduğu görülmektedir (E). Sol gözde avasküler-vasküler bileşkede, lazer skarlarının arkasında patolojik damarlardan sızıntı izlenmektedir (F,G). (Dr. Şengül Özdek'in arşivinden)

- Santral sinir sistemi tutulumu (konvülsiyonlar, nöbetler, mental retardasyon, iskemik inme, hidrosefali). İP hastalarının yaklaşık %30'unda nörolojik bozukluk görülür. Etkilenen çocuklarda hemipleji, zihinsel yetersizlik ve serebellar ataksi gelişebilir. Bu belirtiler, İP hastalarının normal yaşam beklentisi için önemli bir tehdit oluşturmaktadır.

- İskelet bozuklukları (sindaktili, kraniyal deformiteler, cücelik, kosta sayısının fazla olması, hemiatrofi ve kısa ekstremiteler).

- Meme anormallikleri (hipoplazi, tek taraflı aplazi, meme ucu sayısının fazla olması).

- Hatalı nötrofil kemotaksisi ve lenfosit fonksiyonuna bağlı immünolojik değişiklikler. Hematolojik neoplazmlar, Wilms tümörü ve retinoblastom gibi maligniteler de görülebilir.

Retina Bulguları: İP'de retina tutulumunun ayırt edici özelliği neovaskülarizasyon, vitreus kanaması ve traksiyonel RD'ye neden olan periferik retina iskemisidir. Traksiyonel RD, retrolental kitle oluşumunun eşlik ettiği kapalı huni RD'ye ilerleyebilir ve sonunda fitizis bulbi gelişebilir.^{26,27,33} Eksüdatif RD'de ortaya çıkabilir.

ROP ve AEVR'den farklı olarak iskemik, gelişimsel vasküler paterni takip etmez ve posteriordaki vaskülarize retina ile anteriordaki avasküler retina arasında net bir ayrım yoktur. Daha ziyade, periferik iskemiyi sıklıkla posterior vaskülarize

retinada iskemik eşlik eder. İkisi arasındaki bu sınırdaki epiretinal neovaskülarizasyon gelişerek vitreus kanaması, kontraksiyon ve traksiyona neden olabilir. Bazı olgularda foveal avasküler bölge progresif kapiller kayıp nedeniyle büyüyebilir veya düzensizleşebilir. İP'li yaklaşık dört çocukta birinde traksiyonel RD vardır ve bebeklik ile çocukluk döneminde risk en yüksektir.

İP'li hastalarda görmenin azalmasının bir diğer nedeni de foveal hipoplazi, RPE bozuklukları, maküla pigmentasyonunda artış, subretinal pigmenter değişiklikler, epiretinal membran, maküla iskemisi, anevrizmalar ve optik diskin neovaskülarizasyonu gibi maküler patolojilerdir. Ayrıca periferik retinadaki değişiklikler arka kutba doğru ilerleyebilir. Bunlar arasında periferik avasküler retina, anevrizma benzeri dilatasyonlar, arteriyovenöz anastomoz, agresif ROP'de görülenlere benzer vasküler anslar, retinal ve ekstraretinal yeni damar oluşumları, preretinal fibrovasküler proliferasyon, vitreus kanaması, RD (traksiyonel veya eksüdatif) ve eksüdatlar yer almaktadır.^{27,34,35,36}

Daha az görülen oküler bulgular arasında şaşılık, katarakt, konjonktival pigmentasyon, optik atrofi, retina pigment anormallikleri, foveal hipoplazi, foveal dezorganizasyon ve mikroftalmi bulunur. Görmede azalma da kortikal körlüğe yol açan serebral hastalıklar ile ilişkili olabilir.^{26,34}

Hastalığın Evreleri: Hastalığın seyri sırasında meydana gelen vitreoretinal değişiklikler beş aşamada sınıflandırılabilir:

Evre 1 retina pigment epiteli değişikliklerinden oluşur.

Evre 2 retinal vasküler bozuklukları (neovaskülarizasyon hariç) kapsar.

Evre 3, neovaskülarizasyonun eşlik ettiği retinopati veya retina eksüdasyonu, epiretinal membran/proliferasyon ve vitreus kanaması gibi retinal vaskülopatiye sekonder diğer patolojileri kapsar.

Evre 4, son evre değişikliklerin görülmediği RD'yi içerir. Alt evreleri 4a (kısmi RD) ve 4b'dir (total RD).

Evre 5, fitizis bulbi ve sekonder glokom gibi ciddi oküler komplikasyonların görüldüğü son evredir.

Tetkikler: El cihazları kullanılarak yapılan son OKT çalışmalarında İP'de iç ve dış retinada inceme, kistoid maküla ödemi, fovea çukurunda küntleşme ve foveanın temporalinde iç retinada incelmenin eşlik ettiği düzensiz dış pleksiform tabaka gibi maküla bozuklukları gösterilmiştir.^{35,36} Ultra geniş alan OKT eşzamanlı olarak maküler ve periferik vitreoretinal değişiklikleri gösterebilir. Kapiller perfüze olmayan alanlar ve retina neovaskülarizasyonunu saptamak için OKTA önemli bir araçtır.^{35,36}

Hastalığın Yönetimi: İP, çoklu organ sistemlerinin tutulumu nedeniyle multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Kütanöz lezyonlar için pediyatrik dermatolojiye, nöbetler ve nörolojik görüntüleme yönetimi için pediatrik nörolojiye danışılmalıdır. Genetik testler tanıyı doğrulayabilir. Olguların yaklaşık %25-35'i ailesel iken geri kalanı sporadiktir. Progresif periferik retinal non-perfüzyon alanları ve neovaskülarizasyon riski göz önüne alındığında, körlüğü önlemek için doğumdan itibaren yakın oftalmolojik izlem yapılmalıdır. Bu gözler yaşam boyu risk altındadır, çünkü retinopatinin ortaya çıkış zamanı değişkenlik göstermektedir. Retinal vasküler hastalık yaşamın ilk haftalarında hızla ilerleyebileceğinden, doğumdan 4. aya kadar her ay ve daha sonra 1 yaşına kadar her 3 ayda bir muayene edilmesi önerilir. Muayeneler, durum stabilse bu tarihten itibaren her 6 ayda bir yapılabilir. Herhangi bir iskemi izlenmesi durumunda, bu potansiyel olarak progresif olabileceğinden ve neovaskülarizasyona ve ardından dekolmana neden olabileceğinden dikkatle izlenmelidir.^{26,27,33} İP hastalarında avasküler retinanın belirlenmesi için erken FA yapılmasını ve terminal komplikasyonları önlemek için maküla dışındaki alanlara erken ve agresif lazer tedavisi yapılmasını öneriyoruz.³⁴ RD ve vitreus kanaması pars plana vitrektomi yapılmasını gerektirebilir.

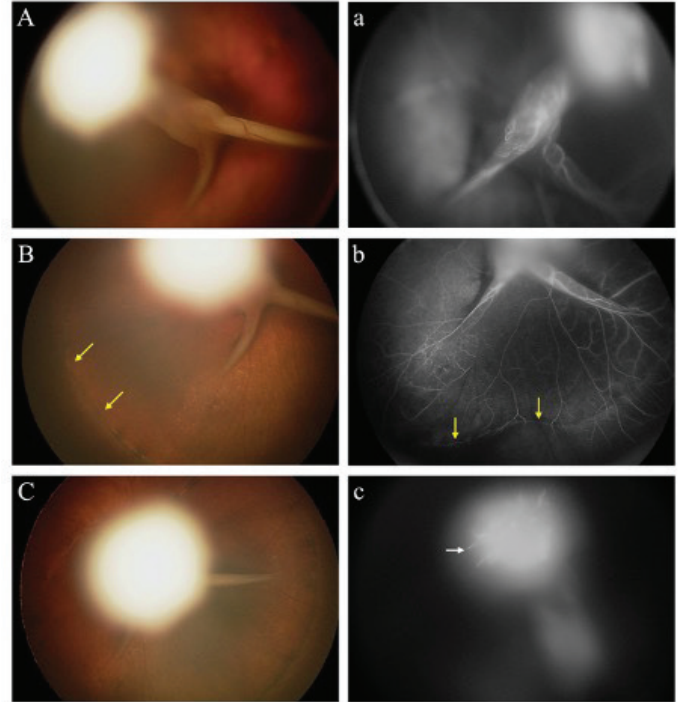
Prognoz deri ve organ tutulumunun derecesine bağlı olarak değişkendir. Önemli oftalmolojik veya nörolojik bozukluğu olmayan hastalar iyi prognoza ve normal yaşam beklentisine sahiptir.³⁷ Nöbet ve yapısal santral sinir sistemi tutulumu olan hastalar gelişimin gecikmesi ve hasar açısından en yüksek risk grubunu oluşturur.³⁷

Persistan Fetal Damar Sendromu

Daha önceleri persistan hiperplastik primer vitreus olarak bilinen PFDS, Amerika Birleşik Devletleri'nde %5'e varan oranlarda çocuklarda körlüğe yol açan konjenital bir göz

hastalığıdır.³⁸ Bu gelişimsel hastalık, fetal hayatta embriyonik hyaloid vasküler ağın involüsyonundaki başarısızlıktan kaynaklanır ve çeşitli derecelerde konjenital arka kutup belirtileri ile ortaya çıkar. İlk kez 1818'de Cloquet tarafından tanımlanan PFDS, çoğunlukla tek taraflı ve sporadiktir. Olguların en çok %10'unda bilateral tutulum dikkat çekebilir ve bu bulgu, alta yatan genetik etiolojinin yanı sıra ek oküler ve sistemik komorbiditelerin araştırılması gerektiğine işaret eder.

Persistan fetal damar sendromunda anatomik tutulum çeşitlidir ve yerleşimine göre ön, arka veya kombine olarak sınıflandırılabilir. Ön PFDS, tunika vasküloza lentsinin bir bölümünün persistan kalması ile karakterizedir. Bu nedenle retrolental opasite, katarakt, uzamış siliyer uzantılar, sıg ön kamara ve ayrıca bazı olgularda ön vitreus yüzeyinin membranöz dönüşümü ile birlikte periferik retinanın sekonder traksiyonu gibi bulguların bir kısmı veya tamamı görülebilir. Arka PFDS, bazı olgularda optik sinirden vitreusa ve retrolental bölgeye kadar uzanan fibrovasküler bir sap oluşturan hyaloid arter kalıntılarından kaynaklanır (Şekil 11). Bu, retina katlantılarına, retina veya optik sinir displazisine, traksiyona ve/veya fokal dekolmana ve ayrıca retina veya vitreus kanamasına neden olabilir. PFDS'nin intraoküler progresyonu, retina, lens ve siliyer uzantılarda traksiyonel değişikliklere neden olan göz büyümesinin devam etmesiyle ilişkilidir. Hem ön hem de arka



Şekil 11. Sağ gözde lökokori ve ekzotropiya ile başvuran 6 aylık bir erkek bebekte persistan fetal damar ağı.⁴⁰ Sağ gözün renkli fundus fotoğrafında optik sinirden arka lens kapsülüne uzanan fibrovasküler sap izlenmektedir (A, B, C). Sağ gözün florescein anjiyografisinde arka retina katlantılarında retina damarlarının önde sapın içine arkada lense kadar çekildiği (a, c) ve periferik retina kapiller damarlarının perfüze olmadığı görülmektedir (b). Pictures & Perspectives, 124/4, Jeng-Miller KW, Joseph A, Bauman CR, Fluorescein Angiography in Persistent Fetal Vasculature, Sayfa 455, Telif Hakkı (2016), Elsevier'den izin alınarak kullanılmıştır

Tablo 3. Persistan fetal damar ağının temel özellikleri

Ortak	Mikroftalmi, lökokori, katarakt, şaşılık
Ön	Persistan pupiller membran, dilate iris damarları, retrolental fibrovasküler membran, sıg ön kamara, uzamış siliyer uzantılar, ektropiyon üvea, kolobom, periferik traksiyonel retina dekolmanı, intralentiküler kanamalar, açığı kapanması glokomu, kornea opasifikasyonu
Arka	Vitreus membranı ve sapı, hipoplastik/displastik optik sinir, maküler pigmenter bozukluk veya hipoplastik maküla, retina katlantısı/dekolmanı, retina veya vitreus hemorajisi, periferik avasküler retina

PFDS'nin ek oküler bulguları arasında mikroftalmi, lökokori, şaşılık, ambliyopi, kornea opasifikasyonu, açığı kapanması glokomu ve ileri olgularda fitizis bulbi sayılabilir (Tablo 3).³⁹

PFDS tanısı genellikle klinikte ve önemli retina bulgularından biri periferik retinada perfüze olmayan alanlardır. Periferik kapiller perfüzyon yokluğu ilk kez FA'da, tek taraflı PFDS'li 6 aylık bir çocuk hastada tanımlanmıştır (Şekil 11).⁴⁰ Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, retinal vasküler bozukluğun tek taraflı PFDS'li hastaların sadece etkilenen gözlerinde değil, aynı zamanda funduskopik olarak normal diğer gözlerinde de mevcut olduğu görülmüştür.^{41,42} Diğer gözlerde FA ile ortaya konabilen hafif değişiklikler izlenmiştir.^{42,43} Spesifik olarak, periferik avaskülaritenin, tek taraflı PFDS'li hastaların diğer gözlerinin %67 ile %90'ında izlenen en sık bulgu olduğu bildirilmiştir.^{41,42} Ancak, bu anjiyografik bulgular PFDS'ye özgü değildir ve başta AEVR olmak üzere diğer pediatrik retinal vasküler hastalıklar ile benzerlik gösterebilir. Yakın tarihli bir olgu sunumunda, AEVR'li 13 aylık bir erkek hastada bilateral periferik avasküler retina ve PFDS'yi taklit eden tek taraflı fibrovasküler sap izlendiği bildirilmiştir.⁴⁴ Bununla birlikte, vasküler anomaliler AEVR'ye kıyasla PFDS'de daha az belirgindir, bu nedenle PFDS'de avasküler retina için tedavi eşiği daha yüksektir. PFDS'deki periferik avasküler retina ve anormal damar ağının altında yatan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Unutulmamalıdır ki, PFDS'den sorumlu düzenleyici mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmamıştır. Bilateral PFDS'de *ATOH7*, *NDP*, *CoX15*, *ZNF408* ve *FZD4* genlerinin patojenik varyantları bildirilmiştir ve kalıtım paternleri farklılık göstermektedir. PFDS ile ilişkili hücre defektlere yol açan bu patojenik varyantların retinal vaskülogenez ve anjiyogenez bozukluklarının ortaya çıkışında rol oynaması olasıdır.⁴³ Ayrıca, PFDS'nin AEVR ve diğer retinal vasküler hastalıklardan ayırıcı tanısına yardımcı olabilecek klinik özellikler arasında mikroftalmi, konjenital göz hastalıkları, aile öyküsü olmaması, lateralite ve genetik testler yer alır.

PFDS'de tedavi, hastalığın görme potansiyeline ve yerleşimine, özelliklerine ve ciddiyetine bağlı olarak izlem veya cerrahidir. Ayrıca, PFDS tipi, maküler ve optik sinir hastalıkları, mikroftalmi düzeyi, ambliyopi derecesi, santral lens opasifikasyonu varlığı ve izlemlere devam durumuna bağlı olan görme prognozu ve hasta yaşı dikkate alınmalıdır. Progresif olmayan ve görme eksenini etkilenmeyen hastaların yanı sıra görme potansiyeli düşük, ileri yaşta başvuran, aksiyel uzunluğu 15 mm'den küçük ileri mikroftalmuslu, aksiyel

uzunluk asimetri miktarı 3,5 mm'nin üzerinde olan,⁴⁵ ön ve arka kutupta yaygın konjenital anatomik tutulum görülen, kapalı huni şeklinde RD, retinal displazi ve kontralateral göz normalden şiddetli optik hipoplazi saptanan olgularda izlem düşünülebilir. Bu olgularda, cerrahi tedavi fayda sağlamayabilir ve vitreus kanaması veya progresif fitizisin eşlik ettiği RD'yi de içeren postoperatif komplikasyon riskini artırabilir. Bununla birlikte, müdahale edilmeyen PFDS'li bazı gözler, sonunda RD veya glokom nedeniyle görmeyi tamamen kaybedebildiği için cerrahi yaklaşım bir seçenek olabilmektedir (%27 ile %70 arasında görüldüğü bildirilmiştir).³⁹ Retrolental membrana bağlı opasite veya katarakt, sıg ön kamara, kontrolsüz glokom, siliyer cismin traksiyonuna bağlı oküler hipotoni, vitreus kanaması ve vitreoretinal traksiyona sekonder RD görülen olgularda cerrahi endikedir. Amaç, fibrovasküler sapı kesmek, aksiyel uzamaya izin vermek, arka kutup ve/veya siliyer uzantı traksiyonunu azaltmak ve traksiyonel RD, glokom, fitizis ve görme kaybı gelişmesini önlemektir.^{46,47} Endike olduğunda, görmeyi en üst düzeye çıkarmak ve glokomatöz komplikasyonları önlemek için erken müdahale yapılmalıdır.⁴⁸

Norrie Hastalığı

Norrie hastalığı, Norrie Hastalığı Psödoglioma (NDP) ile ilişkili retinopatiler spektrumundaki en ciddi fenotip olup, X'e bağlı olarak kalıtım gösteren ve NDP geni olarak da bilinen Norrin sistin düğüm büyüme faktörü genindeki mutasyonların neden olduğu bir hastalıktır.⁴⁹ Hastalığın karakteristik özellikleri Warburg⁵⁰ tarafından kapsamlı bir şekilde çalışılmış ve hastalık konjenital progresif okülo-akustiko-serebral dejenerasyon olarak adlandırılmıştır.⁵⁰ Oküler prezentasyon her zaman şiddetlidir. Retina dejenerasyonu doğumdan önce veya çok kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve tipik olarak bilateralidir.⁵¹ Etkilenen hastalar, X'e bağlı resesif kalıtımı nedeniyle erkek bebeklerdir. Hastalar sıklıkla bilateral lökokori ile başvururlar. Doğumda ışık algısı yoktur veya doğumdan hemen sonra kaybolur.⁵² Mikroftalmi, sıg ön kamara ve sineşi, iris atrofisi, katarakt ve uzun siliyer uzantılar sıklıkla görülür. Klasik fundus bulgusu, lensin arkasındaki fibrovasküler maddeden oluşan grimsi sarı renkli, vaskülarize, olgunlaşmamış retinal hücre kütesidir. Bu displastik retina kitleleri, görünüşleri nedeniyle "psödogliomlar" olarak isimlendirilmiştir.^{52,53,54} Kitle alanı dışındaki periferik retina genellikle tamamen avaskülerdir ve bazı pigmenter değişiklikler eşlik edebilir. Doku displazisi ve retrolental fibrovasküler proliferasyon ilerledikçe, retina üzerindeki traksiyon körüleşir ve bu da sonunda fitizis bulbi ve gözün kaybına yol açar. Tedavi stratejileri arasında bulbusu korumak ve mümkünse genellikle ışık algısı düzeyinde olan görmeyi yeniden kazanmak için erken lazer fotokoagülasyon ve vitrektomi yer alır.^{52,53}

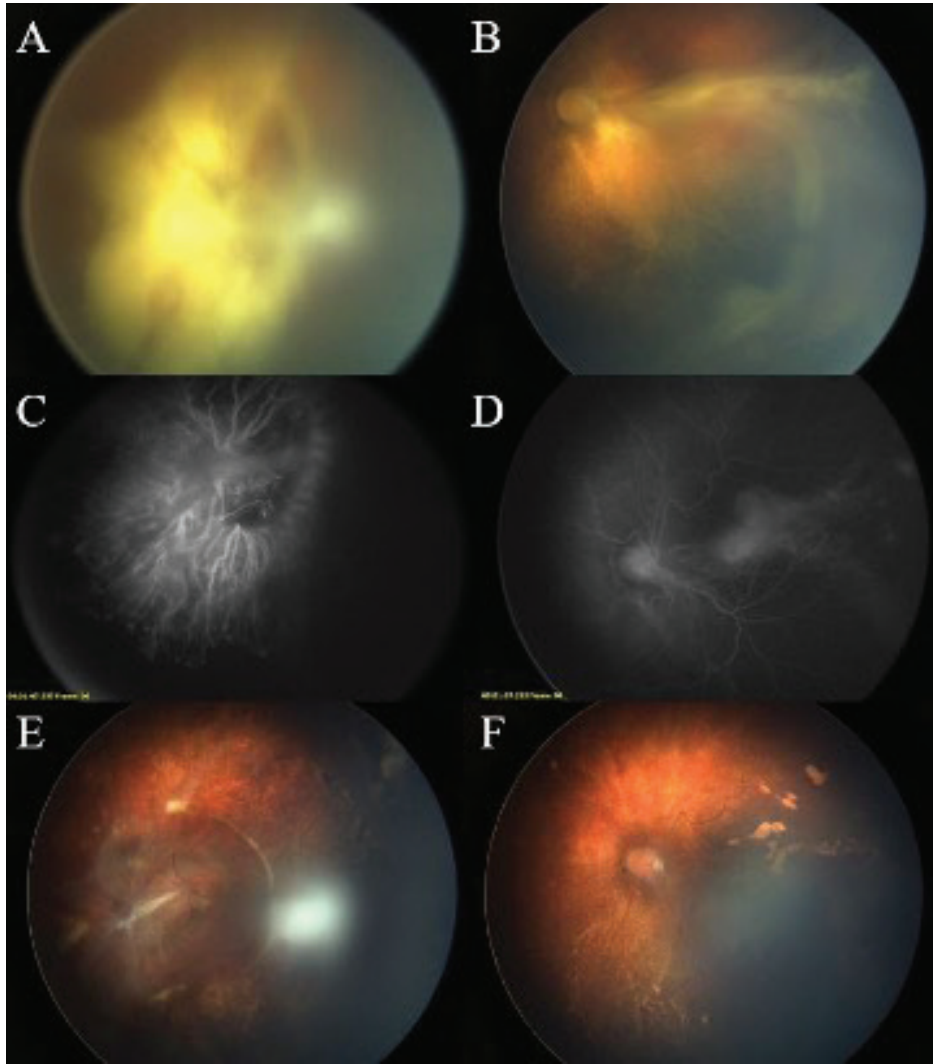
Norrie hastalığı periferik avasküler retina ayırıcı tanısında önemli bir hastalıktır. Hastalık fenotipi, NDP ile ilişkili retinopatilerle önemli ölçüde benzerlik gösterebilir. Bunlar içinde X'e bağlı AEVR, NDP'ye bağlı ileri ROP, bazı Coats hastalığı olguları ve özellikle şiddetli PFDS tipleri sayılabilir.^{47,55,56,57}

Norrie hastalığının önemli bir farkı, bilateral ve simetrik tutulum göstermeye yatkınlığıdır. Ayrıca, Norrie hastalığında

RD sıklıkla hemorajiktir ve vasküler lezyonlar daha belirgindir.⁵² Bir diğer ipucu ise ilişkili sistemik bulgulardır. Bilişsel-psikososyal bozukluklar %50'lere varan oranlarda bildirilmiştir.^{49,58} Genellikle ergenlik döneminde başlayan sensörinöral işitme kaybı, başlangıçta Norrie hastalığı olan hastaların %30'undan fazlasında bildirilmiştir;⁵⁰ ancak, daha yeni çalışmalarda, hastaların %100'ünde sonunda bir dereceye kadar işitme kaybı görüldüğü ileri sürülmektedir.^{58,59} Bununla birlikte, Norrie hastalığında meydana gelen retina displazisi, klinik olarak trizomi 13, Walker-Warburg sendromu ve huni şeklinde RD'nin eşlik ettiği şiddetli arka PFDS formlarından ayırtedilemeyebilir ve ayırıcı tanı genetik testler ile yapılmalıdır.

Avasküler Periferik Retina ile İlişkili Diğer Hastalıklar
Protein C eksikliği, otozomal kalıtım gösteren, doğal

antikoagülan protein C'nin eksikliğinden kaynaklanan nadir bir genetik hastalıktır.⁶⁰ Protein C, spesifik plazma faktörlerini inaktive etmek ve sonrasında protrombinin trombine dönüştürülmesini engellemek için K vitaminine bağımlıdır.⁶⁰ Hastalık PROC ("*Protein C, nactivator of Coagulation Factors Va And VIIIa*") genindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve hastalar ölümcül tromboembolik ataklara ve çeşitli oftalmolojik tutulumlara yatkın hale gelir.⁶⁰ Bu hastalıkla ilişkili olarak bildirilen yaygın oküler bulgular arasında ön ve arka segment disgenезisi, lökokori, mikroftalmi, katarakt, anormal retinal vasküler dallanma, amorozis fugaks, retina hemorajileri, santral retinal ven ve arter oklüzyonu, RD, periferik avasküler retina ve retina neovaskülarizasyonu sayılabilir.^{60,61} FA'da vasküler ve avasküler retina bileşkesinde sızıntı olduğu saptanmıştır.⁶¹



Şekil 12. Her iki gözde traksiyonel retina dekolmanı ile başvuran Adams Oliver sendromlu 40 günlük kız bebek hasta (A,B). Fundoskopik muayenesinde sağ gözde optik sinir ve arka kutbu tutan geniş fibrozis mevcuttu (A). Sol gözde maküladan temporal periferie uzanan radyal falsiform retinal katlantı izlendi (B). Floresein anjiyografide sağ gözde merkezde dilate sızıntıya neden olan damarlar ve orta periferde ampül şeklinde uçlarla aniden sonlanan damarlar görüldü (C). Sol gözde kıvrımlı damarlar ve kapiller perfüze olmayan alanlar izlendi. Temporal maküladan vaskülarizasyonun aniden sonlandığı, damarların düzleştiği ve posterior sızıntı olduğu görüldü (D). Hastanın her iki gözünde membran soyularak lensin korunduğu vitrektomi ve endolaser yapıldı ve bunun sonucunda retina yatıştı (E, F). Genetik testler *DOCK6* geninde homozigot mutasyon olduğunu gösterdi (Olgu ve şekil için Dr. Şengül Özdek'ten izin alınmıştır)

Homozigot bireylerde oküler bulgular bebeklik döneminde tek taraflı veya bilateral olabilirken ilk oftalmolojik bulgular arasında lökokori ve RD yer almaktadır.^{60,61} Tedaviye hemen başlanırsa ciddi vital organ komplikasyonları önlenir. Bu nedenle hastaların hayatını ve görme yetisini kurtarabileceğinden erken tanı çok önemlidir. Tedavi ekzojen protein C tedavisi ve semptom yönetimi üzerine odaklanmaktadır. Oftalmolojik tedavi, periferik avasküler retina için lazer fotokoagülasyon ve neovaskülarizasyon için intravitreal anti-vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) enjeksiyonudur.^{61,62}

Adams-Oliver Sendromu (AOS), aplazia kutis ve ekstremitte defektleri ile karakterize nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır.⁶³ Hastalar nörolojik, kardiyak, kütanöz ve oküler tutulum ile başvurabilir.⁶³ Hastalığa *ARHGAP31*, *DLL4*, *DOCK6*, *EOGT*, *NOTCH1* ve *RBPJ* genlerinde mutasyonlar neden olur.⁶⁴ Semptomlar mutasyon olan gene bağlıdır ve hastaların sadece yaklaşık %50'sinde bu genlerde mutasyon vardır.⁶⁴ *ARHGAP31* ("Rho GTPase Activating Protein 31") veya *DOCK6* ("Dedicator of cytokinesis 6") genlerindeki mutasyonlar, anjiyogenez için kritik bir yol olan Cdc42/Rac1 sinyal yolağında fonksiyon bozukluğuna neden olur.⁶⁵ Bozuklukların genetik kaynaklı vasküler yapıdaki stabilitenin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir, bu da perfüzyonu etkiler ve iskemi ile sonuçlanır.⁶⁵ Oküler defektler arasında mikroftalmi, mikrokornea, konjenital vaskülopati, iskemik-proliferatif retinopati, rubeozis iridis, gliozisin eşlik ettiği periferik avasküler retina ve intravitreal neovaskülarizasyon bulunmaktadır.^{63,66} Hastalar kısa veya hiç olmayan ekstremiteler ile başvurabilirler.^{63,66} AOS'li çocuklarda oftalmolojik muayene ve fundoskopi gereklidir. Bazı hastalarda ROP, AEVR veya Norrie hastalığı olan bebeklerdeki retina bulgularına benzer bulgular görüldüğü bildirilmiştir (Şekil 12).⁶⁶ Bu nedenle, AOS şüphesi olan hastalarda iskemik retinopatiyi tespit etmek ve mümkünse tedavi etmek için FA'yı da içeren oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır. AOS'nin tedavisi yoktur ve tedavide semptomların yönetimine odaklanılır. Bu amaçla deri grefti, deri lezyonlarını ve kafatası anormalilerini onarmak için cerrahi, ekstremitte malformasyonları için protezler, iskemiden neovaskülarizasyona ilerlemeyi durdurmak için avasküler retinaya lazer fotokoagülasyonu ve neovaskülarizasyon için intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılır.^{62,66}

Nadir görülen bir diskeratozis konjenita tipi olan **Revesz sendromu**, otozomal dominant kalıtım gösteren genetik bir hastalıktır.⁶⁷ Hastalığa, telomerlerin kısalmasına karşı koruma sağlayan telomer ilişkili sığınma kompleksinin bir bileşeni olan *TINF2* ("ERF1 Interacting Nuclear Factor 2") genindeki mutasyonlar neden olur.⁶⁸ Telomerler kısalduğunda, hücrel apoptoz deride, kemik iliğinde ve retinal damar ağında anormal büyüme yol açar.⁶⁹ Hastalık tırnak distrofisi, anormal deri pigmentasyonu ve oral lökoplazi ile karakterizedir.⁶⁷ Retina bulguları eksüdatif retinopatiye benzerdir ve periferik avasküler retina, telanjiektazik damarlar, neovaskülarizasyon ve traksiyonel RD görülebilir.^{67,68,69,70} Aşırı subretinal sıvı, intrakraniyal kalsifikasyonlar ve postural instabiliteye yol açan beyin anormalileri, Revesz sendromunu diğer diskeratozis konjenita tiplerinden ayırmak için önemli özelliklerdir.^{67,68,71} Subretinal sıvı sıklıkla küçük çocuklarda teşhis edilir çünkü hastalar lökokori ile başvururlar.⁶⁹ Retina hastalığının derecesine bağlı olarak ciddi görme kaybı ve körlük gelişebilir.⁷⁰ Revesz sendromunun yaygın doğası nedeniyle tanı ve tedavisi başta çocuk hekimleri, göz hekimleri, hematologlar, dermatologlar ve nörologlar olmak üzere multidisipliner bir ekip gerektirmektedir.^{67,68,70,71} Tedavi, spesifik semptomların tedavi edilmesinden oluşur. Oküler tedavi, avasküler retinaya lazer fotokoagülasyon, neovaskülarizasyon için intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu ve RD için pars plana vitrektomidir.^{62,70} Sistemik ve oküler hastalıkların ömür boyu izlenmesi gerekir.^{69,70}

Sonuç

Özetle, periferik avasküler retinanın en sık nedeni ROP'tur. Oftalmoskopik özellikler diğer retinal vasküler hastalıklarla benzerlik gösterse de ROP gelişen hastalar hemen hemen her zaman prematürdür ve doğum ağırlıkları düşüktür. Ayrıca, geç bebeklik döneminde aktif neovaskülarizasyon, anlamlı asimetri ve ailede hastalık öyküsü olması beklenmemektedir. Termde doğan veya belirgin asimetrisi, eşlik eden sistemik bulguları veya yakın akrabalarında benzer hastalık öyküsü olan bebeklerde ayırıcı tanıda benzer klinik gösteren daha nadir hastalıklar düşünülmelidir. Tablo 4'te bu hastalıkların ayırt edici temel özellikleri özetlenmiştir.

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

Tablo 4. Periferik avasküler retina görülen hastalıkların temel ayırt edici özellikleri

ROP	• Prematürite/düşük doğum ağırlığı/neonatal oksijen tedavisi öyküsü/aile öyküsü olmaması • Bilateral, hafif asimetrik olabilir • Tipik özellikleri arasında periferik avasküler retina, vasküler arkatların maküla ve optik disk sürüklenmesiyle düzleşmesi, yükselti oluşturacak şekilde vasküler proliferasyon, konkav yapıda traksiyonel RD sayılabilir. • Rutin hastalık evrelerinde eksüda beklenmez. • Hastalık seyri genellikle ilerleyicidir ve yaşamın ilk birkaç ayında kronolojik sırayla belirli evreler görülür. Spontan regresyon veya skatrizasyon sık görülür.
AEVR	• Çoğunlukla OD kalıtım. • Aile öyküsü sadece hastaların yarısında vardır. Asemptomatik aile üyelerinin muayene edilmesinde yarar vardır. • Bilateral ve sıklıkla asimetrik • Tipik özellikler arasında temporal periferik avasküler retina, maküler ve optik disk sürüklenmesi ve arkat damarların düzleşmesi (ROP benzeri görünüm ancak daha yavaş ve öngörülemeyen progresyon) bulunur ve retina katlantıları (falsiform retina katlantıları çoğunlukla temporal periferiye ve lensin arkasına uzanır) görülebilir veya görülmeyebilir. • Damarların düzleşmesi, görünür bir traksiyon olmadığında bile tipik bir bulgudur. • Pre -, intra - veya subretinal eksüdasyon sık görülür • Arka hyaloid sarı birikintileri ile birlikteliği AEVR'ye özel bir bulgudur. • Durmuş vaskülarizasyon, herhangi bir dönemde avasküler retinaya doğru ilerleme göstermez. • RD tipik olarak traksiyoneldir, ancak daha sonra eksüdatif ve/veya regmatojen bileşenler gelişebilir. • FA doğru tanı için gereklidir - periferik perfüze olmayan alanlar, damarların düzleşmesi ve anastomozlar, telanjiektaziler ve neovaskülarizasyon. ROP gözlerde yükseltide görülen daha homojen ve düzenli vaskülarizasyon paterninin aksine genellikle geçiş bölgesinin ötesinde düzensiz vasküler filizlenme izlenir. Foveal avasküler zon tipik olarak çok küçüktür. İnaktivite ve rekürrens dönemleri yaşam boyunca tipiktir.
Coats Hastalığı	• Sporadik, tek taraflı (%90), erkek (%80). • Pupiller beyazdan çok sarıdır (ksantokori). • Tipik özellikler arasında periferik retinal telenjiektaziler, ampul şeklinde mikroanevrizmalar, bol miktarda intra ve subretinal lipid eksüdatları, subfoveal nodül, subretinal fibrozis, FA'da periferik kapiller perfüze olmayan alanlar yer alır. • RD tipik olarak eksüdatiftir, ileri evre olgularda büllöz elevasyon görülür. • Son evre hastalıkta ağırlı kırmızı göz ile sonuçlanan rubeozis iridisin eşlik ettiği neovasküler glokom görülebilir
IP	• X'e bağlı dominant kalıtım, esas olarak kadınlarda görülür (erkeklerde ölümcül), annelerde aynı hastalık olabilir. • Multisistemik bir hastalıktır - Neonatal deri lezyonları tipiktir (genellikle geçicidir ve spontan geriler); dental hipoplazi, alopesi ve MSS tutulumu görülebilir. • Bilateral ve sıklıkla belirgin şekilde asimetrik. • Tipik özellikler arasında neovaskülarizasyona yol açan periferik avasküler retina, retina kanamaları, RD ve en sonunda retrolental fibrovasküler kitle gelişimi yer alır. • RD traksiyonel veya eksüdatif olabilir. • Fovea çukurunun düzleşmesi, normal bir parafoveal damar ağının olmaması ve optik atrofi yaygın olarak görülür.
PFDS	• Çoğunlukla sporadik ve tek taraflıdır (%90) • Mikroftalmi, mikrokornea • Tipik özellikler arasında belirgin iris damarları, uzun siliyer uzantılar, retrolental fibrovasküler membran, diskten çıkan hyaloid sap (genellikle retina katlantıları ve RD eşlik eder) sayılabilir. • RD traksiyoneldir ve genellikle çadır şeklindedir ve periferik retina yatışıktır (nadiren huni şeklinde RD görülebilir). Lens arkasına fibrotik yapışma daha çok nazal tarafta yer alır. • Retrolental damarlar tipik olarak radyal oryantasyondadır ve iris, siliyer cisim veya lens çevresinde diğer damarlar ile anastomoz yapabilir.
Norrie Hastalığı	• Doğumda veya doğumdan sonraki haftalarda tanı konur • Bilateral, simetrik, X'e bağlı resesif kalıtım, erkek • Çoğunlukla progresif işitme kaybı ve mental retardasyon görülür. • Mikroftalmi, iris atrofi ve sineşi, sıg ön kamara • İleri displastik retina (sıklıkla ciddi subretinal kanama ve lipid birikimi) • RD sıklıkla hemorajiktir ve vasküler lezyonlar PFDS'den daha belirgindir. • Moleküler genetik testler ile doğrulanmalıdır

ROP Prematüre retinopatisi, RD Retina dekolmanı, TVL: Tunika vasküloza lentis, PFDS: Persistan fetal damar sendromu, AEVR: Ailesel eksüdatif vitreoretinopati, OD: Otozomal dominant, FA: Floresein anjiyografi, IP: İnkontinentia pigmenti, MSS: Merkezi sinir sistemi

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ş.Ö., Dizayn: Ş.Ö., E.Ö.Z., Veri Toplama veya İşleme: Ş.Ö., E.Ö.Z., Analiz veya Yorumlama: Ş.Ö., E.Ö.Z., Literatür Arama: Ş.Ö., E.Ö.Z., C.B., S.H., N.A.P., A.M., A.L-C., H.A., S.K., F.M., S.J., D.L., S.A., Yazan: Ş.Ö., E.Ö.Z., C.B., S.H., N.A., A.M., A.L-K., H.A., S.K., F.M., S.J., D.L., S.A.,

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Spandau U, Kim SJ. Pediatric Retinal Vascular Diseases. 2019. doi:10.1007/978-3-030-13701-4
- Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1948;68:137-180.
- Flower RW, McLeod DS, Luty GA, Goldberg B, Wajer SD. Postnatal retinal vascular development of the puppy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26:957-968.
- Smith LEH. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol*. 2003;8:469-473.
- Chan-Ling T. Vasculogenesis and Angiogenesis in Formation of the Human Retinal Vasculature. In: Penn JS, ed. *Retinal and Choroidal Angiogenesis*. 1st ed. Springer; 2008:119-138. doi:10.1007/978-1-4020-6780-8_6
- Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: Roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:1217-1228.
- Lepore D, Ji MH, Quinn GE, Amorelli GM, Orazi L, Ricci D, Mercuri E. Functional and Morphologic Findings at Four Years After Intravitreal Bevacizumab or Laser for Type 1 ROP. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2020;51:180-186.
- Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, Binenbaum G, Blair M, Peter Campbell J, Capone A Jr, Chen Y, Dai S, Ellis A, Fleck BW, Good WV, Elizabeth Hartnett M, Holmstrom G, Kusaka S, Kychenthal A, Lepore D, Lorenz B, Martinez-Castellanos MA, Özdek Ş, Ademola-Popoola D, Reynolds JD, Shah PK, Shapiro M, Stahl A, Toth C, Vinekar A, Visser L, Wallace DK, Wu WC, Zhao P, Zin A. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021;128:51-68.
- Gilmour DE. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye (Lond)*. 2015;29:1-14.
- Ranchod TM, Ho LY, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118:2070-2075.
- John VJ, McClintic JI, Hess DJ, Berrocal AM. Retinopathy of Prematurity Versus Familial Exudative Vitreoretinopathy: Report on Clinical and Angiographic Findings. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47:14-19.
- Musada GR, Syed H, Jalali S, Chakrabarti S, Kaur I. Mutation spectrum of the FZD-4, TSPAN12 AND ZNF408 genes in Indian FEVR patients. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:90.
- Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy: Results of surgical management. *Ophthalmology*. 1998;105:1015-1023.
- Kashani AH, Learned D, Nudleman E, Drenser KA, Capone A, Trese MT. High prevalence of peripheral retinal vascular anomalies in family members of patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. 2014;121:262-268.
- Shukla D, Singh J, Sudheer G, Soman M, John RK, Ramasamy K, Perumalsamy N. Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). Clinical profile and management. *Indian J Ophthalmol*. 2003;51:323-328.
- Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:561-571.
- Shields CL, Udyaver S, Dalvin LA, Lim LS, Atalay HT, L Khoo CT, Mazloumi M, Shields JA. Coats disease in 351 eyes: Analysis of features and outcomes over 45 years (by decade) at a single center. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67:772-783.
- B Blair MP, Ulrich JN, Elizabeth Hartnett M, Shapiro MJ. Peripheral retinal nonperfusion in fellow eyes in coats disease. *Retina*. 2013;33:1694-1699.
- Kusaka S. Surgical management of coats disease. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018;7:156-159.
- Ucugul AY, Ozdek S, Ertop M, Atalay HT. External Drainage Alone Versus External Drainage With Vitrectomy in Advanced Coats Disease. *Am J Ophthalmol*. 2021;222:6-14.
- He YG, Wang H, Zhao B, Lee J, Bahl D, McCluskey J. Elevated vascular endothelial growth factor level in Coats' disease and possible therapeutic role of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:1519-1521.
- Mano F, Matsushita I, Kondo H, Utamura S, Kondo C, Kusaka S. Vitrectomy and external drainage of subretinal fluid containing high concentration of vascular endothelial growth factor for advanced coats disease. *Sci Rep*. 2021;11:19333.
- Cai X, Zhao P, Zhang Q, Jin H. Treatment of stage 3 Coats' disease by endolaser photocoagulation via a two-port pars plana nonvitrectomy approach. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253:999-1004.
- Li AS, Capone A Jr, Trese MT, Sears JE, Kychenthal A, De la Huerta I, Ferrone PJ. Long-Term Outcomes of Total Exudative Retinal Detachments in Stage 3B Coats Disease. *Ophthalmology*. 2018;125:887-893.
- Marques GF, Tonello CS, Sousa JM. Incontinentia pigmenti or Bloch-Sulzberger syndrome: a rare X-linked genodermatosis. *An Bras Dermatol*. 2014;89:486-489.
- Ferrone PJ, Awner S. Proliferative retinopathies in children. in *Pediatric Retina* (2011). doi:10.1007/978-3-642-12041-1_15.
- Lee TC, Chiang MF. Pediatric retinal vascular diseases. *Retina* 5th ed. 2012. doi:10.1016/B978-1-4557-0737-9.00061-8.
- Buinauskiene J, Buinauskaite E, Valiukeviciene S. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) in neonates. *Medicina (Kaunas)*. 2005;41:496-499.
- Pereira MA, Mesquita LA, Budel AR, Cabral CS, Feltrim Ade S. X-linked incontinentia pigmenti or Bloch-Sulzberger syndrome: a case report. *An Bras Dermatol*. 2010;85:372-375.
- Minić S, Trpinac D, Gabriel H, Gencik M, Obradović M. Dental and oral anomalies in incontinentia pigmenti: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2013;17:1-8.
- Cammarata-Scalisi F, Fusco F, Ursini MV. Incontinentia Pigmenti. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2019;110:273-278.
- Minić S, Trpinac D, Obradović M. Systematic review of central nervous system anomalies in incontinentia pigmenti. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:25.
- Peng J, Zhang Q, Long X, Zhang J, Huang Q, Li Y, She K, Zhao P. Incontinentia pigmenti-associated ocular anomalies of paediatric incontinentia pigmenti patients in China. *Acta Ophthalmol*. 2019;97:265-272.
- Narang S, Sindhu M, Jain S, Jinagal J. Retinal imaging in incontinentia pigmenti. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67:944-945.
- K Kim SJ, Yang J, Liu G, Huang D, Campbell JP. Optical Coherence Tomography Angiography and Ultra-Widefield Optical Coherence Tomography in a Child With Incontinentia Pigmenti. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018;49:273-275.
- Sen A, Shenoy P, Mitra A, Jain T. Multimodal retinal imaging of a 6-year-old male child with incontinentia pigmenti. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67:942-943.
- Martínez-Gayosso A, García-Romero MT. Incontinentia pigmenti: multisystemic genodermatosis. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77:112-118.
- Chen C, Xiao H, Ding X. Persistent fetal vasculature. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2019;8:86-95.
- Prakhunhungsit S, Berrocal AM. Diagnostic and Management Strategies in Patients with Persistent Fetal Vasculature: Current Insights. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:4325-4335.
- Jeng-Miller KW, Joseph A, Bauman CR. Fluorescein Angiography in Persistent Fetal Vasculature. *Ophthalmology*. 2017;124:455.
- Laura DM, Staropoli PC, Patel NA, Yannuzzi NA, Nolan RP, Al-Kharsan H, Fan KC, Flynn HW Jr, Acon D, Negron CI, Berrocal AM. Widefield Fluorescein Angiography in the Fellow Eyes of Patients with Presumed Unilateral Persistent Fetal Vasculature. *Ophthalmol Retina*. 2021;5:301-307.
- Shen JH, Liu L, Wang NK, Hwang YS, Chen KJ, Chao AN, Lai CC, Chen TL, Wu WC. Fluorescein Angiography Findings In Unilateral Persistent Fetal Vasculature. *Retina*. 2020;40:572-580.
- Peripheral vascular abnormalities detected by fluorescein angiography in contralateral eyes of patients with persistent fetal vasculature. *Ophthalmic Surg*. 2020;51:506-511.

44. Staropoli PC, Yannuzzi NA, Patel NA, Negron CI, Prakhunhungsit S, Berrocal AM. Novel Frizzled-4 Mutation Is Associated With Familial Exudative Vitreoretinopathy Mimicking Persistent Fetal Vasculature. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2020;57:4-7.
45. Sisk RA, Berrocal AM, Feuer WJ, Murray TG. Visual and anatomic outcomes with or without surgery in persistent fetal vasculature. *Ophthalmology*. 2010;117:2178-2183.
46. Zahavi A, Weinberger D, Snir M, Ron Y. Management of severe persistent fetal vasculature: case series and review of the literature. *Int Ophthalmol*. 2019;39:579-587.
47. Ozdemir Zeydanli, E. & Ozdek, S. Surgical Results of Posterior Persistent Vasculature Syndrome. in Turkish Ophthalmological Association Virtual National Congress and Live Surgery Compound Meeting; (2020).
48. Bosjolie A, Ferrone P. Visual outcome in early vitrectomy for posterior persistent fetal vasculature associated with traction retinal detachment. *Retina*. 2015;35:570-576.
49. Sims KB. NDP-Related Retinopathies. *GeneReviews*; 1993.
50. Warburg M. Norrie's disease. A congenital progressive oculo-acoustico-cerebral degeneration. *Acta Ophthalmol(Copenh)*. 1966;(Suppl 89):1-47.
51. Warburg M. Norrie's disease--differential diagnosis and treatment. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1975;53:217-236.
52. Walsh MK, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Early vitrectomy effective for Norrie disease. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:456-460.
53. Spandau UHM, Kim SJ. Pediatric Retinal Vascular Diseases. Springer International Publishing; 2019:15-18. doi:10.1007/978-3-030-13701-4_2
54. Duke JR. Pseudoglioma in children: Aspects of clinical and pathological diagnosis. *South Med J*. 1958;51:754-759.
55. Dickinson JL, Sale MM, Passmore A, FitzGerald LM, Wheatley CM, Burdon KP, Craig JE, Tengtrisor S, Carden SM, Maclean H, Mackey DA. Mutations in the NDP gene: contribution to Norrie disease, familial exudative vitreoretinopathy and retinopathy of prematurity. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006;34:682-688.
56. Walsh MK, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Norrie disease vs familial exudative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:819-820.
57. Walsh MK, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Early vitrectomy effective for bilateral combined anterior and posterior persistent fetal vasculature syndrome. *Retina*. 2010;30(4 Suppl):2-8.
58. Smith SE, Mullen TE, Graham D, Sims KB, Rehm HL. Norrie disease: extraocular clinical manifestations in 56 patients. *Am J Med Genet A*. 2012;158:1909-1917.
59. Halpin C, Owen G, Gutiérrez-Espeleta GA, Sims K, Rehm HL. Audiologic features of Norrie disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114:533-538.
60. Marlar RA, Montgomery RR, Broekmans AW. Report on the Diagnosis and Treatment of Homozygous Protein C Deficiency. *Thromb Haemost*. 1989;61:529-531.
61. Ghassemi F, Abdi F, Esfahani M. Ophthalmic manifestations of congenital protein C deficiency: a case report and mini review. *BMC Ophthalmol*. 2020;20:282.
62. T Taher NO, Ghaddaf AA, Al-Ghamdi SA, Homs J, Al-Harbi BJ, Alomari LK, Almarzouki HS. Intravitreal Anti-vascular Endothelial Growth Factor Injection for Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:884608.
63. Adams FH, Oliver CP. Hereditary deformities in man: Due to arrested development. *J Hered*. 1945;36:3-7.
64. Lehman A, Stittrich AB, Glusman G, Zong Z, Li H, Eyedoux P, Senger C, Lyons C, Roach JC, Patel M. Diffuse angiopathy in Adams-Oliver syndrome associated with truncating DOCK6 mutations. *Am J Med Genet A*. 2014;164:2656-2662.
65. Tan W, Palmby TR, Gavard J, Amornphimoltham P, Zheng Y, Gutkind JS. An essential role for Rac1 in endothelial cell function and vascular development. *FASEB J*. 2008;22:1829-1839.
66. Peralta-Calvo J, Pastora N, Casa-Ventura YG, Hernandez-Serrano R, Abelairas J. Peripheral ischemic retinopathy in Adams-Oliver syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:1078-1080.
67. Revesz T, Fletcher S, al-Gazali LI, DeBuse P. Bilateral retinopathy, aplastic anaemia, and central nervous system abnormalities: a new syndrome? *J Med Genet*. 1992;29:673-675.
68. Gupta MP, Talcott KE, Kim DY, Agarwal S, Mukai S. Retinal findings and a novel TINF2 mutation in Revesz syndrome: Clinical and molecular correlations with pediatric retinal vasculopathies. *Ophthalmic Genet*. 2017;38:51-60.
69. McElnea EM, van der Spek N, Smith O, Fitzsimon S, Patel CK, O'Marraig A. Revesz syndrome masquerading as bilateral cicatricial retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2013;17:634-636.
70. Asano M, Tsukamoto S, Sonoda KH, Kondo H. Revesz syndrome with bilateral retinal detachments successfully treated by pars plana vitrectomy. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021;23:101137.
71. Riyaz A, Riyaz N, Jayakrishnan MP, Mohamed Shiras PT, Ajith Kumar VT, Ajith BS. Revesz syndrome. *Indian J Pediatr*. 2007;74:862-863.