

Retinal Makroanevrizmanın Tedavisinde İntravitreal Aflibercept'in Etkinliği

Effectiveness of Intravitreal Aflibercept in the Treatment of Retinal Macroaneurysm

Elif ERTAN¹, Sibel İNAN², Ümit Übeyt İNAN³

ÖZ

RAP (Retinal Anjiomatöz Proliferasyon) seyri sırasında tesadüfen saptanan semptomatik retinal makroanevrizmanın (RAM) intravitreal afliberceptin etkisi ile kapanmasını göstermek için olgunun sunulması amaçlanmıştır. 76 yaşındaki erkek hastanın kontrol muayenesinde üst temporal arter de makroanevrizma ve makulayı da içine alan retina ödem saptandı. Hastaya 3 doz intravitreal aflibercept tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası ödemin kaybolduğu ve RAM'ın tamamen kapanmış olduğu izlendi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği 3/10 'dan 3 doz intravitreal aflibercept enjeksiyonu sonrası 7/10'a yükseldi. Oküler veya sistemik yan etki saptanmadı. İntravitreal aflibercept tedavisi, RAM'ın kapanmasına, gelişmiş olan ödemin gerileyerek kaybolmasına ve dolayısı ile görme artışına neden olabilir. İntravitreal aflibercept semptomatik RAM için alternatif ve etkin bir tedavi yöntemi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Aflibercept, retinal makroanevrizma, makuler ödem.

ABSTRACT

It is aimed to present a case to demonstrate that the incidental symptomatic retinal macroaneurysm is closed by the effect of intravitreal aflibercept. Seventy-six-year-old male patient which was under follow-up for age-related macular degeneration in the retina department presented with retinal edema covering all macular area due to a macroaneurysm in the superior temporal branch of the retinal artery. The patient was treated with 3 consecutive monthly injections of intravitreal aflibercept. Macular edema was observed to gradually decreased with complete closure of the RAM after the treatment. The best corrected visual acuity improved from 3/10 at baseline to 7/10 after the treatment. Ocular or systemic side effect was not observed. Intravitreal aflibercept can provide closure of RAM, disappearance of macular edema by gradual resolution and hence improvement of visual acuity. Intravitreal aflibercept may be an alternative and effective treatment for symptomatic RAM.

Key Words: Aflibercept, retinal macroaneurysm, macular edema.

GİRİŞ

Retinal arteriyel makroanevrizma (RAM) genelde arteriyel bifurkasyon yerinde ya da arterovenöz çaprazlaşma yerinde izlenen akkiz vasküler dilatasyondur.¹ Hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı olan yaşlı bayan hastalarda daha sık görülür ve %90 tek taraflıdır.² Genellikle üst temporal kadranda lokalizedir.³ Makroanevrizmalar, sadece makroanevrizma ile karakterize sessiz tip, sirsine sert eksuda ve/veya seröz dekolman ile görülen sızdıran tip, hemoraji (sub-

retinal, preretinal ya da vitreus hemorajisi olabilir) ile birlikte olan rüptüre tip ve spontan gerilemeye uğramış olan hayalet tip olarak sınıflanabilir.^{1,4} Bununla birlikte makula ödemi veya subretinal hemoraji ile seyreden RAM olgularında görsel prognoz daha kötü olduğu bildirilmiştir.⁵ Arter duvarındaki fokal embolik hasar lokalize bir iskemiye yol açarak vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) artışına; bu da retinal arterde permeabilite artışı ve dilatasyon ile retinal makroanevrizmaya sebep olur. Flöresein anjiyografi-

1- Asist. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi, Göz Hastalıkları, Afyon, Türkiye

2- Yrd. Doç. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi, Göz Hastalıkları, Afyon, Türkiye

3- Prof. Dr., 3. ParkHayat Hastanesi, Göz Hastalıkları, Afyonkarahisar, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 04.12.2016

Kabul Tarihi - Accepted: 08.01.2018

Ret-Vit 2018; 27: 381-384

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Elif ERTAN

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Göz Hastalıkları, Afyon, Türkiye

Phone: +90 505 264 2234

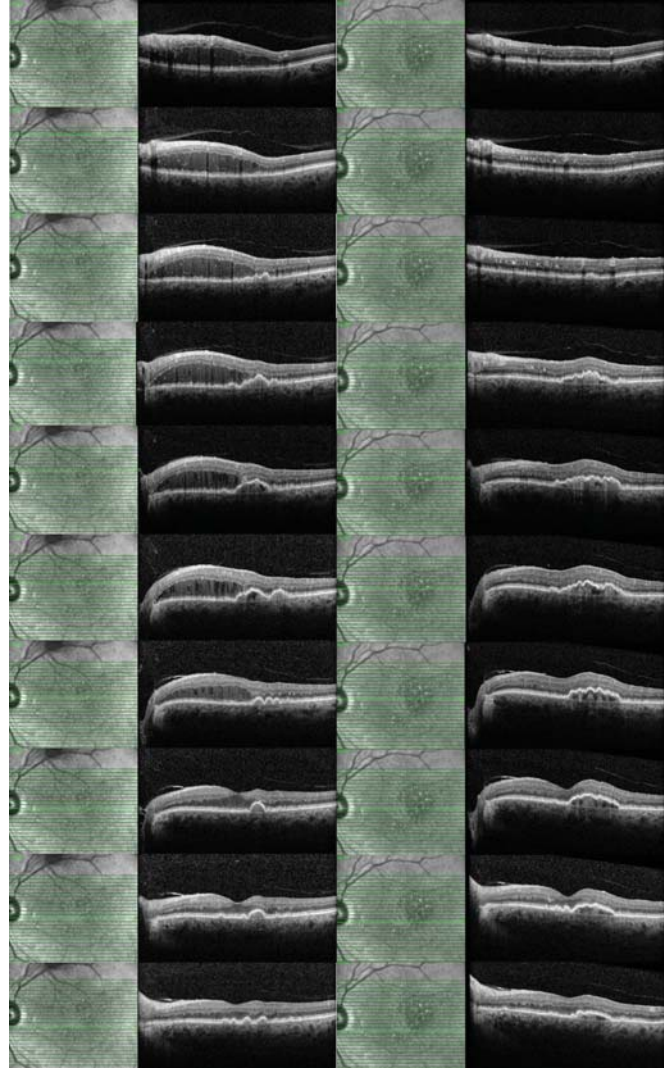
E-mail: elif-ertan@hotmail.com

de (FFA), RAM' da erken fazda başlayan ampul tarzında bir hiperflöresans izlenir. Kistik maküla ödemi, eksüdasyon ve hemoraji gelişebilir.¹ Bazı RAM'lı hastalarda kronik maküla ödemi ve eksüdasyona bağlı yapısal değişiklikler kalıcı görme kaybına neden olabilir.^{1,3-5} Uzun dönemde çoğu RAM' da tromboz, fibröz ve kendiliğinden küçülme izlenebilir.⁶ Tedavi semptomu göre değişebilir. Görme prognozu makroanevrizmanın bulunduğu yere ve makülanın hemoraji, eksüda ya da ödemden ne derecede etkilendiğine bağlıdır. Maküler ödem ve eksüdasyona bağlı görme kaybı gelişen hastalarda çoğu araştırmacı lazer fotokoagülasyon ile tedavi önermektedir. Direkt tedavi edilen olguların tedavi verilmeden takip edilen olgular ile karşılaştırıldığı bir çalışmada görsel sonuçlar açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.^{7,8}

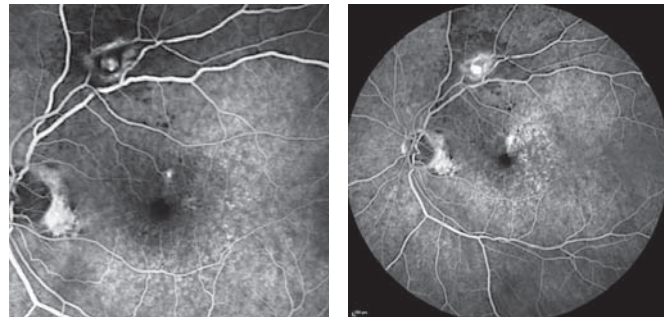
Anti-VEGF ajanlar anormal damar oluşumunu ve anormal vasküler permeabiliteyi engellemektedir.⁹ Bevacizumab, ranibizumab, aflibercept gibi anti-VEGF ajanların intravitreal uygulanması maküler ödeme sebep olan koroidal neovaskülarizasyon, diabetik maküler ödem ve retinal ven tıkanıklığı gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.⁹ Literatürde anti-VEGF ajanların RAM tedavisinde kullanıldığını gösteren olgu sunumları bulunmaktadır.¹⁰⁻¹⁵ Bu makalede, RAP seyri sırasında tesadüfen semptomatik RAM saptanmış bir olguda anti-VEGF tedavisi olarak intravitreal afliberceptin etkisini bildirmeyi amaçladık.

OLGU

Kliniğimiz glokom birimine glokom tanısı ile refere edilen ve aynı zamanda metamorfopsi yakınması da bulunan 76 yaşındaki erkek hastanın çocukluğunda sağ gözüne aldığı darbe hikayesi mevcuttu. Aplanasyon tonometresi ile göz içi basınçları sağ gözde 38 mm/Hg, sol gözde 25 mm/Hg olarak saptandı. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİD-GK) sağ gözde el hareketi, sol gözde 8/10 düzeyindeydi. Ön segment muayenesinde sağ gözde pupil superiora disloke konumunda, lens psödo-fakik, sol gözde kornea saydam ve lenste nükleer skleroz izlendi. Göz dibi muayenesinde makülada druzen izlendi. Hasta glokom tanısı ile medikal tedavisi düzenlenerek glokom biriminde ve druzenleri nedeni ile de retina biriminde takibe alındı. Hastanın 1 ay sonraki kontrol muayenesinde sol gözde görme keskinliği azalmış ve 3/10 düzeyine düşmüştü. Göziçi basıncı sağda 11 mmHg ve solda 13 mmHg idi. Çekilen optik koherens tomografide (OKT) (Spectralis, Heidelberg, Heidelberg, Almanya) de sol gözde druzenoid pigment epiteldekolmanı (PED), retiküler psödodruzen (RPD) ve fovea ile üst temporal arkad arasında maküla ödemi saptandı (Resim 1) Çekilen fundus flöresan anjiyografide (FFA) (HRA, Heidelberg, Heidelberg, Almanya) üst temporal vasküler arkad yerleşimli eksudatif makroanevrizma ve makulada noktasal sızıntı saptandı (Resim 2 A-B). Retinal ödemin fovea merkezinden makroanevrizmaya doğru giderek artan diffüz özellikte olması, noktasal sızıntı ile ödemin morfolojisinin uyumsuz olması, sızıntıya yakın retina içi kistik sıvı ve subretinal sıvı bulunmaması



Resim 1. Sol sütunda tedavi öncesi maküla merkezi ile RAM arasında lokalize diffüz ve dış retinal katlarda sınırlı kalan makroanevrizmaya bağlı ödem görünümü kesitler halinde izlenirken, sağ sütunda tedavi sonrası 6. ayda aynı kesitlerde OKT'de ödemin kaybolduğu izlenmektedir.



Resim 2A,B. FFA'da makroanevrizma görünümü A, FFA'nın 38. sn'inde RAM görünümü ve makulada noktasal sızıntı, B, 6.10 dk. 55° FFA görüntüsünde RAM dolumu ve sızıntısı ile beraber maküladaki noktasal sızıntıda büyüme gözlenmektedir.

nedeni ile altta yatan nedenin RAM olduğu düşünüldü. Bu noktasal sızıntı daha sonra çekilen İSYA 'da izlenen RAP'ın ilk haline bağlıdır. İntravitreal aflibercept ile RAM tedavi edilmeye çalışılırken aynı zamanda RAP'a bağlı oluşan lezyon da tedavi edilmiştir.

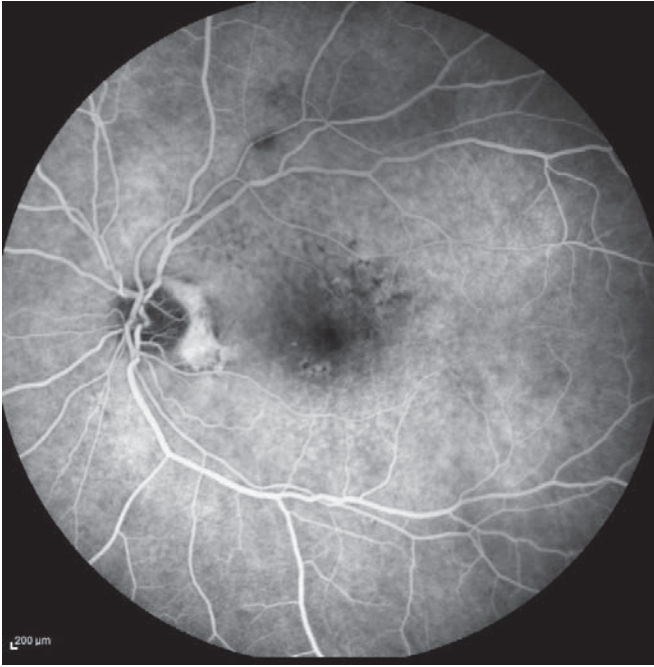
Yapılan sistemik değerlendirmede hipertansiyon ve diabetes mellitus saptanmadı. Lipit profili normal sınırlarda idi. Hastaya 1 er ay arayla 3 doz intravitreal aflibercept (Eylea, Bayer) enjeksiyonu yapıldı. Kontrol muayenesinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 7/10 idi. Optik koherens tomografide retinal ödemin kaybolduğu saptandı. Kontrol FFA'da makroanevrizmada kapanma olduğu görüldü. Altı ay sonraki kontrolünde görme keskinliğinde azalma veya retinal ödem saptanmadı. Hastanın 6. ay OKT görüntüsü Re-

sim 1'de tedavi öncesi benzer kesitler ile beraber verilmiştir. FFA'da RAM'ın kapalı olduğu, makülada sızıntı olmadığını izlenmiştir (Resim 3).

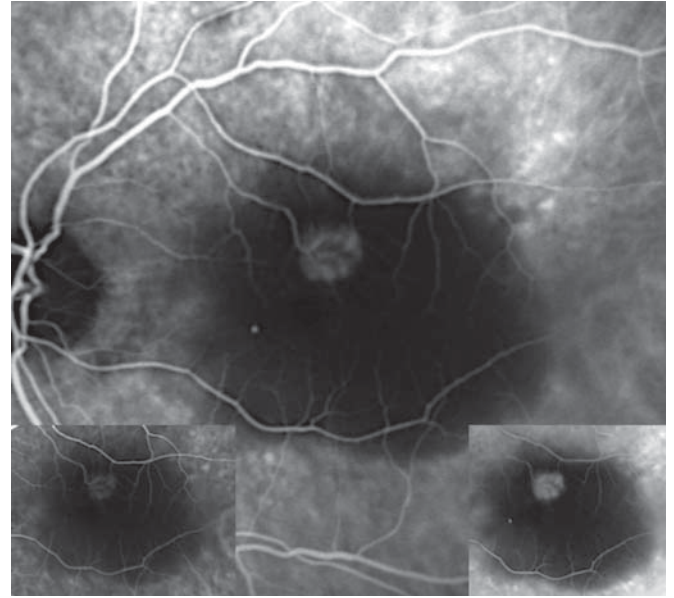
Takibimizin 12. ayında başlayan eksudasyon ve büyük seröz PED gelişimi sonrası çekilen İSYA'da hastaya RAP tanısı konuldu. RAM'ın kapalı olduğu izlendi (Resim 4). OKT'sinde lezyonundan geçen kesitin evre II RAP ile uyumlu bulundu (Resim 5). Olgumuzun tedavisine aynı anti-VEGF ile devam edildi.

TARTIŞMA

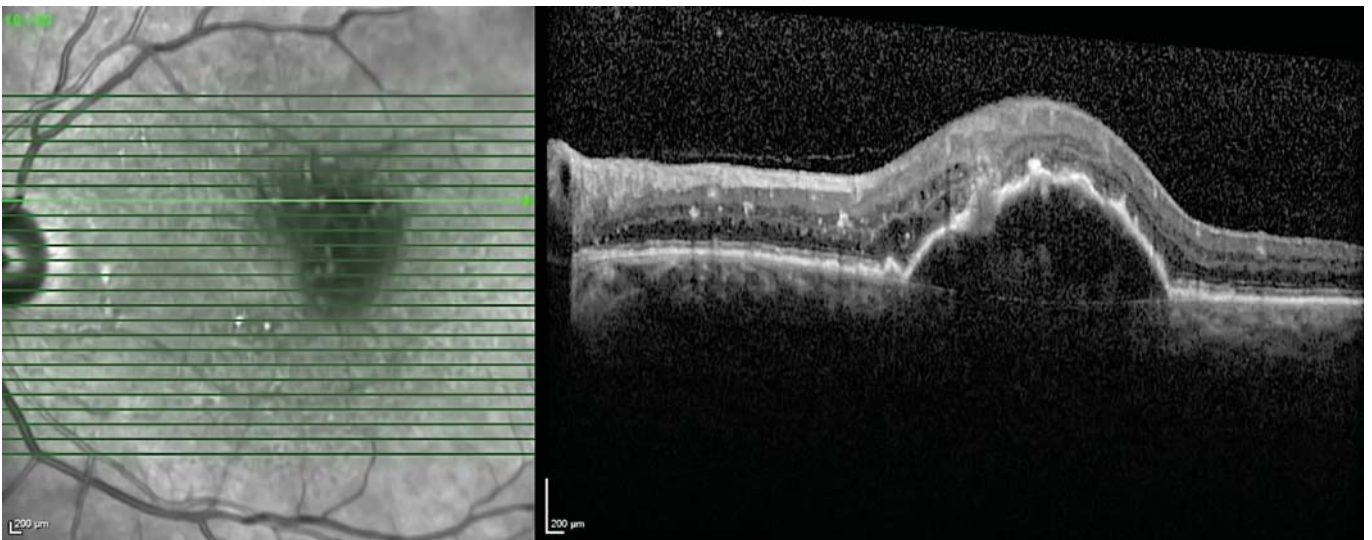
Olgumuzda RAP ile birlikte seyir gösteren RAM lezyonunun 3 doz aflibercept tedavisi sonrası kapanması, neden olduğu eksudasyonun ortadan kaybolması sunulmuştur. Olgumu-



Resim 3. 6. ay FFA'da RAM'ın kapalı olduğu izlendi.



Resim 4. İSYA çekiminde üst temporal arter ve venden gelen kapillerlerin birbirleri ile anastomozu ve 1.08 dk ve 12.10 dk'da çekilen görüntüleri içeren küçük karelerde RAP lezyonunun erken ve geç dönemde sızdırması.



Resim 5. Olgunun 12 aydaki OKT'si evre II RAP ile uyumlu.

zun uzun dönem takibinde çekilen İSYA ile RAP saptanmış olmakla beraber olguda sonradan gelişen neovasküler bu komponent ile ilgili sadece bilgi verilmiş ve makalemizin konusu olan RAM'ın kapanması tartışılmıştır. Retinal arteriyel makroanevrizma tedavisi, spontan rezolüsyon da söz konusu olduğundan tartışmalıdır.³⁻⁶ Vizyon kaybı olmadığı zaman spontan rezolüsyon beklenebileceği gibi, lazer tedavisi ve özellikle son yıllarda anti-VEGF kullanımı literatürde yer almaktadır.⁸ Tedavi daha çok semptomatik gözlerde tercih edilebilir, ancak maküler eksudasyon, retinal kanama, subretinal kanama ve vitreus hemorajisi geliştirme riskinden dolayı sessiz gözlerde de tedavi düşünülebilir. Nihai görsel sonuçları iyileştirmesi açısından lazerin ilave anlamlı bir etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir.^{7,8} Lazer fotokoagülasyon ile RAM kapatılabilmekle beraber lazer fotokoagülasyonun skar, koroidal neovaskülarizasyon ve subretinal fibrozis gibi komplikasyonlara neden olabileceği bildirilmiştir.^{7,8}

İntravitreal anti-VEGF'lerin literatürde RAM'larda kullanıldığını gösteren yayınlar mevcuttur. Bildirilen vakaların çoğunluğunda aylık aralar ile 2 veya 3 doz yapılan intravitreal bevacizumab veya ranibizumab enjeksiyonları sonrası makroanevrizmada ve makula ödeminde regresyona ulaşılmıştır.⁴⁻¹⁴ Cho ve ark,¹² intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile RAM'a sekonder gelişen maküler ödem ve hemorajide rezolüsyon olduğunu bildirmişlerdir. Takip süresi olan 10 ay sonunda sonuçlar tedavisiz grupla benzer olsa da ortalama 1 ila 4 olan enjeksiyon sayısının düşük olduğu görülmektedir. Öte yandan 37 hasta içeren kısa süreli bir seride ardışık 3 doz sonrası çok iyi anatomik ve görsel sonuçlar ile birlikte olguların %95'inde RAM'ın kapandığını bildirilmiştir.¹³ Wenkstern ve ark,¹⁴ RAM saptadıkları bir olguya iki doz intravitreal ranibizumab uygulayarak, dördüncü haftada makroanevrizmada kapanma, maküler ödemde gerileme ve vizyonda artış olduğunu ve dolayısı ile makroanevrizmaya sekonder gelişen maküler ödem tedavisinde intravitreal ranibizumabın etkili olduğunu bildirmişlerdir. Anti-VEGF ajanların makroanevrizma regresyonundaki etkisinin, VEGF'in damar geçirgenliğini ve dilatasyonunu arttıran etkisini engellemesine bağlı olduğu düşünülmektedir.¹³ Bizde hastamızın tek gözlü olması, görme kaybının günlük hayatını olumsuz etkilemesi nedeniyle makroanevrizma gerilemesini beklemek yerine tedavi vermeye karar verdik. Hastamızın gören gözünde makroanevrizma ile beraber PED ve RPD bulunması nedeniyle yaş tip YBMD ile ayırıcı tanısının güçleşmiş olması, akut görme azalması yaşaması ve hızlı görsel düzelleme ihtiyacının bulunması nedeniyle lazer tedavisini düşünmeyerek anti-VEGF tedavisini tercih ettik. Literatürde bulabildiğimiz kadarıyla RAM tedavisinde anti-VEGF tedavi olarak intravitreal afliberceptin uygulandığı tek seri olduğu gözükmektedir.¹⁵ Bu olgularda tek doz aflibercept sonrası uzun dönem takipte maküler ödem rezolüsyonu gözleendiği, makroanevrizmaların kapandığı ve subretinal hemoraji ile seyreden olgu dışındaki gözlerde görmenin arttığı bildirilmiştir. Kendi olgumuzda hastaya aylık uygulanan 3 doz

intravitreal aflibercept enjeksiyonu sonrası anevrizmanın tamamen regrese olarak kapandığı, retinal eksudasyonun kaybolduğu ve görme keskinliğinin geriye döndüğünü izledik. Hastamızın altı ay sonraki kontrolünde görme keskinliğinin aynı kaldığı, anevrizmanın kapalı olduğu görülmüştür.

Takibimizin 12. ayında başlayan eksudasyon ve büyük seröz PED gelişimi sonrası çekilen İSYA'da RAP lezyonu saptandı. Olgumuzun tedavisine aynı anti-VEGF ile devam edildi.

Sonuç olarak olgumuzda ardışık 3 doz intravitreal aflibercept tedavisi sonrası, RAM'a bağlı gelişen retinal eksudasyonun tamamen düzelmesi yanında RAM'ın regrese olarak kapanması nedeni ile bu olgularda intravitreal aflibercept tedavi olarak göz önünde bulundurulabilir.

KAYNAKLAR / REFERENCE S

1. Rabb MF, Gagliano DA, Tesk MP. Retinal arterial macroaneurysms. *Surv Ophthalmol* 1988;33:73-96
2. Panteon RW, Goldberg MF, Farber MD. Retinal arterial macroaneurysms Risk factors and natural history. *Br J Ophthalmol* 1990;74:595-600
3. Chew EY, Murphy PR. Acquired retinal macroaneurysms. In Ryan SJ, ed. *Retina*, St Louis, Mosby 2001;86:1500-4
4. Takahashi K, Kishi S. Serous macular detachment associated with retinal arterial macroaneurysm. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50:460-4
5. Cleary PE, Kohner EM, Hamilton AM, Bird AC. Retinal macroaneurysms. *Br J Ophthalmol* 1975;59:355-61
6. Ohno-Matsui K, Hayano M, Futagami S, Tokoro T, Ohno S. Spontaneous involution of a large retinal arterial macroaneurysm. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:114-7
7. Brown DM, Sobol WM, Folk JC, Weingeist TA. Retinal arteriolar macroaneurysms: Long-term visual outcome. *Br J Ophthalmol* 1994;78:534-8
8. Koinzer S, Heckmann J, Tode J, Roeder J. Long-term, therapy-related visual outcome of 49 cases with retinal arterial macroaneurysm: A case series and literature review. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1345-53
9. Parikh R, Ross JS, Sangaralingham LR, Adelman RA, Shah ND, Barkmeier AJ. Trends of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor use in Ophthalmology among privately insured and medicare advantage patients. *Ophthalmology* 2016;S0161-6420(16)31834-6
10. Chanana B, Azad RV. Intravitreal bevacizumab for macular edema secondary to retinal macroaneurysm. *Eye (Lond)* 2009;23:493-494
11. Golan S, Goldenberg D, Goldstein M. Long-term follow-up of intravitreal bevacizumab in retinal arterial macroaneurysm: a case report. *Case Report Ophthalmol* 2011;2:387-91
12. Cho HJ, Rhee TK, Kim HS, Han JI, Lee DW, Cho SW, Kim JW. Intravitreal bevacizumab for symptomatic retinal arterial macroaneurysm. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:898-904
13. Pichi F, Morara M, Torrazza C, Manzi G, Alkabes M, Balducci N, Vitale L, Lembo A, Ciardella AP, Nucci P. Intravitreal bevacizumab for macular complications from retinal arterial macroaneurysms. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:287-94
14. Wenkstern AR, Petersen H. Intravitreal ranibizumab in retinal macroaneurysm. *Graefes Arch ClinExp Ophthalmol* 2010;248:1667-70
15. Kishore K. Long-Term Management of Complications of Retinal Artery Macroaneurysms with Intravitreal Aflibercept Injection. *Case Rep Ophthalmol* 2016;7:162-71