

Koroidin Melanositik Lezyonlarında Fundus Otofloresans*

Fundus Autofluorescence in Choroidal Melanocytic Lesions

Samuray TUNCER¹, Günay ULUDAĞ²

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Koroidin melanositik lezyonlarının ve bu lezyonlar üzerindeki sekonder değişikliklerin [drusen, turuncu pigment, fibröz metaplazi, retina pigment epiteli (RPE) atrofi ve subretinal sıvı] fundus otofloresans (FOF) özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: FOF görüntüleri için konfokal tarayıcı laser oftalmoskop sistemi (Heidelberg Retina Angiografisi [HRA]; Heidelberg Engineering, Dossenheim, Almanya) kullanıldı. Ocak-Mayıs 2008 tarihleri arasında koroidin melanositik lezyonu tanısıyla FOF görüntüleri alınmış 16 olgu çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: On altı olgunun 11'inde koroid nevus, üçünde koroid melanomu ve birer olguda konjenital RPE hipertrofi ve optik sinir melanositomu mevcuttu. Koroid nevus olan 11 olgunun 8'inde hiper-otofloresansa neden olan sekonder değişiklikler (4'ünde drusen, 4'ünde turuncu pigment) tespit edildi. Turuncu pigment bulunan dört lezyondan üçüne küçük koroid melanomu tanısıyla radyoaktif plak tedavisi önerildi. Tümör üzerinde sekonder değişikliklerin olmadığı 3 lezyonda izo-otofloresans saptandı. Koroid melanomu olan üç lezyonun üzerindeki RPE atrofi alanları hipo-otofloresan, turuncu pigmentler ve subretinal sıvı hiper-otofloresan olarak görüldü. Optik sinir başı melanositomu hipo-otofloresan, konjenital RPE hipertrofindeki lakünler hiper-otofloresan özellikteydi.

Sonuç: FOF ile RPE tabakasının noninvaziv değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. FOF koroidin melanositik lezyonların ayırıcısında önemli bir tanı yöntemidir. Özellikle bazı şüpheli koroid nevuslarının muhtemel küçük koroid melanomları ile ayırıcı tanısının yapılmasında ek bilgiler sağlar.

Anahtar Kelimeler: Koroid, fundus otofloresans, retina pigment epiteli, turuncu pigment, tümör.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the fundus autofluorescence (FAF) features of choroidal melanocytic lesions and secondary changes [drusen, orange pigment, fibrous metaplasia, retinal pigment epithelium (RPE) atrophy, and subretinal fluid] overlying these lesions.

Materials and Methods: A scanning confocal laser ophthalmoscopy system (HRA, Heidelberg Retina Angiograph, Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany) was used for FAF imaging. Between January and May 2008, 16 patients who underwent FAF imaging with the diagnosis of a choroidal melanocytic lesion were included in the study.

Results: Of these 16 patients, choroidal nevus was detected in 11, choroidal melanoma in three, and congenital hypertrophy of the RPE and optic nerve head melanocytoma in one each. Of the 11 patients with choroidal nevus, overlying secondary changes (drusen in four, orange pigment in four) were detected in eight. In the four patients with orange pigment, radioactive plaque treatment was suggested in three with the diagnosis of a small choroidal melanoma. Iso-autofluorescence was seen in three lesions without any overlying secondary changes. In three patients with choroidal melanoma, the areas with RPE atrophy were hypofluorescent and the areas with orange pigments and subretinal fluid were hyperfluorescent. Optic nerve melanocytoma was hypofluorescent and the lacunae on congenital RPE hypertrophy were hyperfluorescent.

Conclusion: FAF allows noninvasive imaging of RPE. It is a valuable tool in the differentiation of choroidal melanocytic lesions. FAF especially gives additional important information in the differential diagnosis of some suspicious choroidal nevi with presumed small choroidal melanomas.

Key Words: Choroid, fundus autofluorescence, retinal pigment epithelium, orange pigment, tumor.

Ret-Vit 2010;18:281-284

Geliş Tarihi : 28/06/2010

Kabul Tarihi : 18/08/2010

Received : June 28, 2010

Accepted : August 18, 2010

* Bu çalışma TOD 42. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.
1- İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., İstanbul, Doç. Dr.
2- İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., İstanbul, Asist. Dr.

1- M.D. Associate Professor, İstanbul University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY
TUNCER S., sbtuncer@yahoo.com
2- M.D. Asistant, İstanbul University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY
ULUDAĞ G., gunayuludag@yahoo.com
Correspondence: M.D. Associate Professor, Samuray TUNCER
İstanbul University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY

GİRİŞ

Floresans, floresein ve indosiyenin yeşili gibi bazı moleküllerin belli bir dalga boyundaki ışıkla uyarılıp (uyarıcı filtre) bariyer filtre ile izlenerek kaydedilmesi prensibine dayanır. Otofloresans ise yukarıda sözü edilen moleküller kullanılmaksızın gözdeki yapılardan ve/veya lezyonlardan kaynaklanan floresan ışık yayılımının özel uyarıcı ve bariyer filtreler kullanılarak görüntülenmesidir.

Fundus otofloresans (FOF) gözdibinin çeşitli enflamatuvar, distrofik, dejeneratif ve tümöral hastalıklarının görüntülenmesinde ve değerlendirilmesinde kullanılan oldukça yeni bir tekniktir.¹⁻⁹ Bu tekniğin temeli, başta lipofuksin olmak üzere gözde normalde bulunan floroforlardan yansıyan uyarılmış ışığın fotoğraflanması prensibine dayanır. Lipofuksin protein, lipid ve küçük kromoforların karışımından oluşan ve fotoreseptör dış segmentlerinin oksidatif stres altında dejenerasyonu sonucu retina pigment epitelinde (RPE'de) biriken bir maddedir.¹ Dolayısıyla otofloresans miktarı önceden olmuş veya gelecekte muhtemelen olabilecek oksidatif hasarın bir göstergesidir.^{1,3,7,9} Yapılan çalışmalarda lipofuksin miktarı ile elde edilen FOF görüntüsü arasında paralellik olduğu bildirilmiştir.^{1,7,9}

FOF ile RPE-fotoreseptör kompleksinin noninvaziv görüntülenmesi ve RPE'nin metabolik aktivitesi hakkında bilgi sağlanması mümkün olmaktadır.^{1,4,7} RPE'nin metabolik fonksiyonunda azalmaya ve/veya fotoreseptörlerin kaybına neden olan RPE atrofisi, subretinal fibrozis ve

subretinal sıvının çekilmesi gibi patolojiler hipo-OF (azalmış FOF sinyali), RPE metabolik fonksiyonunda artışa veya / iritasyona neden olan turuncu pigment, pigment epitel dekolmanı ve subretinal sıvı birikimi hiper-OF (artmış FOF sinyali) görüntüye neden olurlar. Drusen ise artmış, normal veya azalmış FOF sinyaline neden olabilir.³

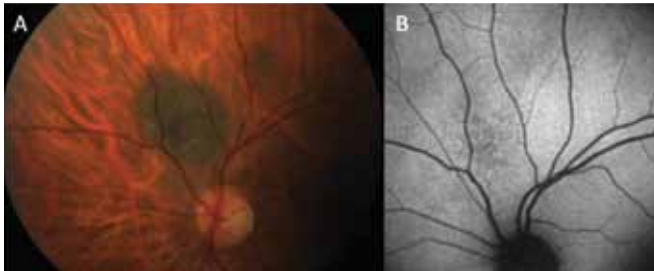
Bu çalışmada, koroidin melanositik lezyonlarının ve bu lezyonların üzerinde oluşan sekonder değişikliklerin (drusen, turuncu pigment, fibröz metaplazi, retina pigment epitel atrofisi ve subretinal sıvı) fundus otofloresans özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

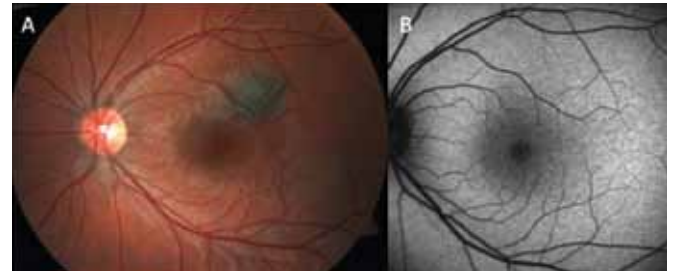
Ocak-Mayıs 2008 tarihleri arasında kliniğimiz Oküler Onkoloji Biriminde koroidde melanositik lezyon tanısıyla renkli fundus ve fundus otofloresans görüntüleri alınan 16 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm olguların gönüllü onam formları alındı.

Tüm olguların tam göz muayenesi (Snellen eşeli ile görme keskinliği tayini, biyomikroskopi, aplanasyon tonometri ve fundoskopi) yapıldı. Sonrasında olguların optik koherens tomografi, renkli fundus fotoğrafı ve otofloresans görüntüleri alındı. Gerekli olgularda fundus flöresein anjiyografi ve indosiyenin yeşili anjiyografisi yapıldı.

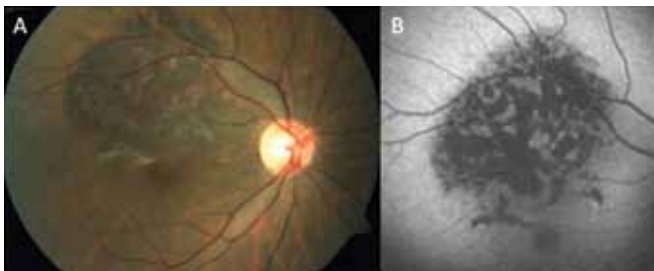
Renkli fundus fotoğrafları Zeiss kamera (Carl Zeiss Meditec, Inc., Jena, Germany) kullanılarak çekildi. FOF görüntüleri (bir olgu hariç) konfokal tarayıcı laser oftalmoskop sistemi (Heidelberg Retina Angiografisi [HRA];



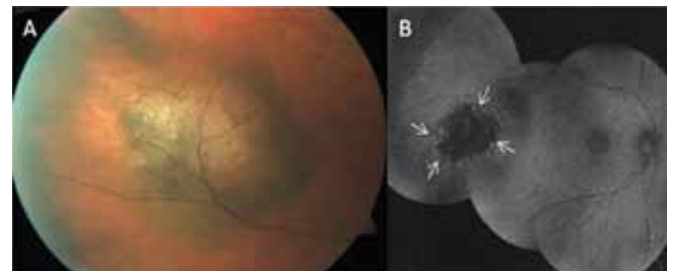
Resim 1: a) Koroid nevusunu, **b)** Lezyon üzerindeki drusen hiper-OF küçük noktalar şeklinde görülmektedir.



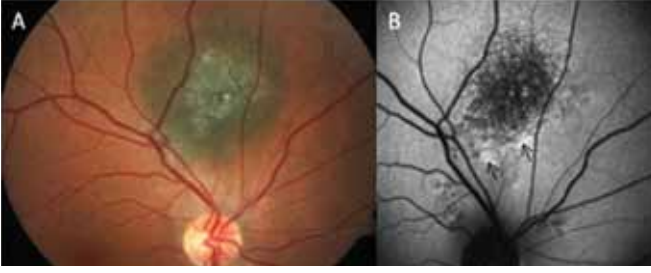
Resim 2: a) Koroid nevusunu, **b)** Lezyon üzerindeki RPE'de sekonder değişiklikler olmadığından FOF'da izo-OF görülmektedir.



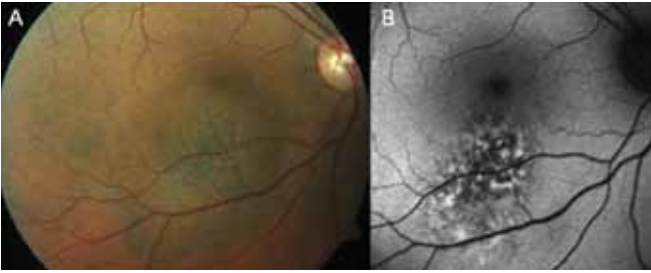
Resim 3: a) Koroid nevusunu, **b)** Lezyon üzerindeki oranj pigmentler hiper-OF geniş, keskin sınırlı odaklar olarak görülmektedir.



Resim 4: a) Küçük koroid melanomu, **b)** Lezyon üzerindeki RPE atrofisi hipo-OF, oranj pigmentler hiper-OF odaklar olarak görünümündedir. Oranj pigmentlerin dağılımı (beyaz oklar ile gösterilen hiper-OF noktalar) FOF'da renkli fundus fotoğrafına kıyasla daha belirgindir. (Bu olgumuz Dr. Carol Shields&Dr. Jerry Shields tarafından da değerlendirilmiş ve otofloresans görüntüleri Zeiss kamerası ile alınarak montajlanmıştır).



Resim 5: a) Küçük koroid melanomu, **b)** Lezyon çevresindeki oranj pigmentlerin dağılımı (siyah oklar ile gösterilen hiper-OF noktalar) FOF'da renkli fundus fotoğrafına kıyasla daha belirgindir.



Resim 6: a) Küçük koroid melanomu, **b)** Lezyon üzerindeki oranj pigmentler hiper-OF odaklar olarak görülmektedir. Oranj pigmentlerin dağılımı FOF'da renkli fundus fotoğrafına kıyasla daha net görülmektedir.

Heidelberg Engineering, Dossenheim, Almanya) ile alındı. Tüm olgularda pupilla genişletildi ve cihazın kızılötesi modunda fundusa net bir şekilde odaklandıktan sonra flöresein anjiyografi modunda flöresein verilmeksizin FOF görüntüleri elde edildi. Her gözden birkaç saniyede elde edilen bir seri fotoğraflar kaydedildikten sonra cihazın ortalama fonksiyonu kullanılarak net tek bir FOF görüntüsü elde edildi.

Koroid lezyonları ve bunların üzerindeki sekonder değişiklikler (drusen, turuncu pigment, fibröz metaplazi, retina pigment epitel atrofisi ve subretinal sıvı) normal arka planda görülen floresans ile kıyaslanarak hipo-OF, izo-OF ve hiper-OF olarak tanımlandı.

BULGULAR

Göz dibinde koroidal melanositik lezyon tespit edilen 16 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu olguların 13'ü kadın, 3'ü erkekti. Olguların yaş ortalaması 49 ± 13 (aralık, 21-64) idi. Lezyonların 14'ü melanotik, 2'si kısmen melanotikti. FOF görüntüsü alınan 16 olgunun 11'inde koroid nevusu, üçünde koroid melanomu ve birer hastada konjenital retina pigment epitel hipertrofisi ve optik sinir melanositomu mevcuttu. Koroid nevusu olan 11 hastanın 8'inde hiper-OF'a neden olan sekonder değişiklikler (4'ünde drusen, 4'ünde turuncu pigment) tespit edildi (Resim 1). Tümör üzerinde sekonder değişikliklerin olmadığı 3 lezyonda izo-OF saptandı (Resim 2). Turuncu pigment bulunan dört koroid nevusundan üçünde eşlik eden semptom varlığı (ışık çakmaları) ve optik koherens tomografide subretinal sıvı görülmesi nedeniyle küçük



Resim 7: a) Koroid melanomu, **b)** Lezyon üzerindeki oranj pigmentler hiper-OF odaklar olarak görülmektedir. Renkli fundus fotoğrafında (a) tümör üzerinde okla gösterilen fibröz metaplazi FOF'da hipo-OF olarak izlenmektedir.

koroid melanomu tanısı konuldu ve radyoaktif plak tedavisi önerildi (Resim 3-6). Koroid melanomu olan üç lezyonun üzerindeki pigment epitel atrofisi ve fibröz metaplazi alanları hipo-OF, turuncu pigmentler ve subretinal sıvı hiper-OF olarak görüldü (Resim 7). Konjenital RPE hipertrofisindeki pigmentli bölge hipo-OF, lakünalar hiper-OF olarak görüldü. Optik sinir başı melanositomu, koroid floresansını bloke ettiği için hipo-OF özellikteydi.

TARTIŞMA

Göz dibinin değerlendirilmesinde fundus otofloresansının rolü giderek artmaktadır. FOF görüntüleri tarayıcı lazer oftalmoskoplarla kaydedilebilmektedir. Tarayıcı bir lazer oftalmoskop olan ve bizim çalışmamızda kullandığımız HRA cihazı, FOF için uyarıcı ışık olarak 488 nm dalga boyundaki argon mavisi lazer kullanmaktadır. Bariyer filtre is 500 nm ve üzerindeki dalga boylarının geçişine izin vermektedir. Bu konfokal cihazın üstünlüğü, gözün diğer otofloresan özellikte olan dokularından (kornea, kristalin lens ve skleral kollajen) kaynaklanan otofloresansı dikkate almayıp sadece RPE kökenli fundus otofloresansını görüntülemeleridir. FOF'ın ana kaynağı RPE'deki lipofuksin pigmentidir. Dolayısıyla FOF görüntüsünün yoğunluğu esas olarak lipofuksin pigmenti miktarı ve konsantrasyonuna bağlıdır.^{1,7,9}

Koroid lezyonları RPE'ni sekonder olarak etkileyebilmektedir. RPE düzeyinde meydana gelen sekonder değişiklikler koroid tümörlerin aktivitesinin değerlendirilmesinde önem arzeder. 1976 yılında Shields ve ark. selim ve habis koroid tümörleri üzerinde lipofuksin pigmentinin biriktiğini klinikopatolojik olarak göstermişlerdir.¹⁰ Bu çalışmada pigmentli melanomlarda turuncu, pigmentless melanomlarda ve metastazlarda kahverengi, koroid hemangiomlarında ise nispeten daha belirsiz kahverengi pigment birikiminin olduğunu ortaya koymuşlardır. Turuncu pigment dışında tümör üzerindeki RPE düzeyinde hiperplazi, atrofi, fibröz veya osseöz metaplazi ve drusen gibi başka sekonder değişiklikler de görülebilir. Ancak, turuncu pigmentin şüpheli küçük koroid melanomlarının büyümesinin tahmin edilmesindeki en önemli risk faktörü olduğunu vurgulamak gerekir.⁶

RPE düzeyinde hiperplazi, atrofi, fibröz veya osseöz metaplazi ve drusen gibi sekonder değişiklikler koroidin kronik lezyonlarında görülürken, hücre içi lipofuksin birikimi (turuncu pigment) sıklıkla daha aktif koroid tümörlerinde görülür. Shields ve ark. turuncu pigment varlığında küçük sınırdaki koroid tümörlerinin 5 yıl içerisinde %37'sinin koroid melanomuna dönüştüğünü bildirmişlerdir.⁶

Koroidin melanositik lezyonlarında tedaviye karar aşamasında lezyonun büyümesine yönelik risk faktörleri göz önünde bulundurulur. Bunlar tümör kalınlığı (>2 mm), semptom varlığı, subretinal sıvı, turuncu pigment (lipofuksin) ve tümörün optik sinire olan yakınlığıdır (<3 mm). İki ya da daha fazla risk faktörü varsa, lezyonun 5 yıl içerisinde büyümesi riski %50'den fazladır.⁶ Koroidin nevus ve küçük melanomlarının üzerinde yer alan drusen ve turuncu pigmentin birbirinden ayırt edilmesinde FOF önem taşımaktadır. FOF'da drusen daha ince ve küçük, buna karşılık turuncu pigment daha kaba ve büyük hiper- ofloresan odaklar halinde görülür. Bizim serimizde, üzerinde turuncu pigment olan ve başlangıçta koroid nevusu olarak refere edilen dört olgudan üçüne FOF'ının da yardımıyla küçük koroid melanomu tanısı kondu.

Sonuç olarak, FOF koroidin melanositik lezyonlarında önemli bir yardımcı tanı yöntemidir. FOF ile elde edilen görüntülerde RPE-fotoreseptör düzeyindeki bulgular tümörün aktivitesinin yorumlanmasını sağlar. Özellikle bazı şüpheli koroid nevuslarının muhtemel küçük koroid melanomları ile ayırıcı tanısının yapılmasında ve tedavi endikasyonunun konulmasında önemli bilgiler sağlar.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Yannuzzi LA, Ober MD, Slakter JS, et al.: Ophthalmic fundus imaging: today and beyond. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:511-524.
2. Gündüz K, Pulido JS, Bakri SJ, Petit-Fond E.: Fundus autofluorescence in choroidal melanocytic lesions. *Retina.* 2007;27:681-687.
3. Lois N, Owens SL, Coco R, et al.: Fundus autofluorescence in patients with age-related macular degeneration and high risk visual loss. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:341-349.
4. Shields CL, Bianciotto C, Pirondini C, et al.: Autofluorescence of orange pigment overlying small choroidal melanoma. *Retina.* 2007;27:1107-1111.
5. Shields CL, Pirondini C, Bianciotto C, et al.: Autofluorescence of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Retina.* 2007;27:1097-1100.
6. Shields CL, Cater J, Shields JA, et al.: Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:360-364.
7. Spaide R.: Autofluorescence from the outer retina and subretinal space. Hypothesis and review. *Retina.* 2008;28:5-35.
8. Tatlıpınar S, Ayata A, Ünal M, Erşanlı D, Bilge AH.: Farklı göz dibi patolojilerinde fundus ofloresansı. *T Off Gaz.* 2007;37:469-473.
9. Spaide RF.: Fundus autofluorescence and age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2003;110:392-399.
10. Shields JA, Rodrigues MM, Sarin LK, et al.: Lipofuscin pigment over benign and malignant choroidal tumors. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1976;81:871-881.