



# Retina ve Optik Disk Hamartomları

## Hamartomas of the Retina and Optic Disc

İbadulla Mirzayev, Ahmet Kaan Gündüz

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

### Öz

Hamartomlar normal olarak mevcut olduğu bölgede hücrelerin anormal çoğalmasından oluşan malformasyonlardır. Retina ve optik disk hamartomları başlığı altında astrositik hamartom, retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi (CHRPE), retina pigment epitelinin konjenital basit hamartomu (CSHRPE), retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomu (CHRRPE), retina hemanjiyoblastomu (retina kapiller hemanjiyomu) ve retina kavernöz hemanjiyomu yer alır. Retina ve optik disk hamartomları sistemik hastalıklar ile beraber olduğu gibi sporadik de izlenebilir. Astrositik hamartom genellikle düz sarı renkte ve şeffaf bir lezyondur. CHRPE yuvarlak, pigmentli, yüzeyden kabarıklık göstermeyen düz bir lezyondur. CSHRPE genellikle koyu siyah renkli, maküla yerleşimli bir tümör olarak ortaya çıkar. CHRRPE, vasküler, glial ve pigment epitel komponentlerinden oluşan, peripapiller, maküler ve periferik yerleşim gösterebilen bir kitledir. Retina hemanjiyoblastomu tipik olarak periferik retina veya optik diskte yerleşen kırmızı-pembe renkli, kıvrımlı ve dilate besleyici ve drene edici damarları olan vasküler bir tümördür. Retina kavernöz hemanjiyomu retinada veya optik sinir başında “üzüm salkımı benzeri” ince duvarlı sakküler anjiyomatöz yapıların oluşumu ile karakterizedir. Retina ve optik disk hamartomlarının tanısında ultrasonografi, fundus otofloresans, optik koherens tomografi, optik koherens tomografi anjiyografi ve floresein anjiyografi yöntemleri kullanılmaktadır. Retina ve optik disk hamartomlarının bir kısmı tedavi gerektirmez. Ancak vitreus hemorajisi, maküler eksüstasyon, retina dekolmanı, maküler hol, epiretinal membran ve koroid neovaskülarizasyonu gibi komplikasyonlar gelişirse tedavi uygulanmalıdır. **Anahtar Kelimeler:** Astrositik hamartom, retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi, retina pigment epitelinin konjenital basit hamartomu, retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomu, retina hemanjiyoblastomu, retina kavernöz hemanjiyomu

### Abstract

Hamartomas are local malformation of cells that demonstrate abnormal proliferation in the area where they are normally present. Retinal and optic disc hamartomas include astrocytic hamartoma, congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE), simple congenital hamartoma of the retinal pigment epithelium (CSHRPE), combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium (CHRRPE), retinal hemangioblastoma (retinal capillary hemangioma), and retinal cavernous hemangioma. Retinal and optic disc hamartomas can be observed sporadically as well as with systemic associations. Astrocytic hamartoma usually appears as a flat, transparent yellowish lesion. CHRPE is a round, pigmented, and flat lesion. CSHRPE usually presents as a dark black macular tumor. CHRRPE consists of vascular, glial, and pigment epithelial components, which can demonstrate peripapillary, macular, and peripheral localization. Retinal hemangioblastoma is a vascular tumor, red-pink in color with tortuous and dilated afferent and efferent vessels, typically located in the peripheral retina or optic disc. Retinal cavernous hemangioma is characterized by the formation of thin-walled saccular angiomatous structures in the retina or optic nerve head resembling concord grapes. Ultrasonography, fundus autofluorescence, optical coherence tomography, optical coherence tomography angiography, and fluorescein angiography methods are used in the diagnosis of retinal and optic disc hamartomas. Some retinal and optic disc hamartomas do not require treatment. However, complications including vitreous hemorrhage, macular exudation, retinal detachment, macular hole, epiretinal membrane, and choroidal neovascularization require treatment.

**Keywords:** Astrocytic hamartoma, congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, simple congenital hamartoma of the retinal pigment epithelium, combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium, retinal hemangioblastoma, retinal cavernous hemangioma

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Ahmet Kaan Gündüz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: drkaangunduz@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-5945-5657

**Geliş Tarihi/Received:** 26.03.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.10.2022

**Cite this article as:** Mirzayev I, Gündüz AK. Hamartomas of the Retina and Optic Disc. Turk J Ophthalmol 2022;52:421-431

©Telif Hakkı 2022 Türk Oftalmoloji Derneği  
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

## Giriş

Hamartom terimi Yunan dilinde hata anlamına gelen “hamartia” kelimesinden kaynaklanmaktadır. Hamartom normal olarak mevcut olduğu bölgede hücrelerin anormal çoğalmasından oluşan malformasyondur.<sup>1</sup> Tek bir hücrenin mutasyona uğraması ile oluşan neoplaziden farklı olarak hamartomda birden fazla hücre etkilenir. Görünüm olarak normal dokuya benzeyen iyi huylu, yavaş büyüyen lezyonlardır ancak malign transformasyon meydana gelebilir. Hamartomlara genellikle genetik bir sendrom neden olur. Vücudun farklı bölgelerinde ortaya çıkabilir.<sup>1</sup> Olguların çoğu asemptomatiktir ve diğer tıbbi durumların değerlendirilmesi sırasında tesadüfen tespit edilir.<sup>2</sup>

Retina ve optik disk hamartomları başlığı altında astrositik hamartom, retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi (CHRPE), retina pigment epitelinin konjenital basit hamartomu (CSHRPE), retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomu (CHRRPE), retina hemanjiyoblastomu (retina kapiller hemanjiyomu) ve retina kavernoöz hemanjiyomu yer alır. Retina ve optik disk hamartomları sporadik veya sistemik hastalıklar ile beraber izlenebilir (Tablo 1). Astrositik hamartom, tüberoz skleroz kompleksi (TSK), nörofibromatozis tip 1, retinitis pigmentosa, Usher sendromu ve Stargardt hastalığında; CHRPE familial adenomatöz polipozis (FAP) sendromunda; CHRRPE nörofibromatozis tip 1, nörofibromatozis tip 2, Gorlin-Goltz sendromu, Poland anomalisi ve brankiyookülofasiyal sendromda; retina hemanjiyoblastomu Von Hippel-Lindau (VHL) sendromunda; retina kavernoöz hemanjiyomu serebral ve deri hemanjiyomlarını da içeren sendromik bir hastalık ile birlikte görülebilir.<sup>3,4,5,6,7</sup>

Literatürde retina ve optik disk hamartomlarını derleme şeklinde değerlendiren bir yayın mevcut değildir. Bu yazıdaki amacımız nadir görülen retina ve optik disk hamartomlarını topluca incelemektir.

### Retina ve Optik Diskin Astrositik Hamartomu

#### Klinik Özellikler

Retina ve optik diskin astrositik hamartomu iyi huylu bir lezyondur. En sık TSK'li hastalarda görülür. İzole olarak veya diğer hastalıklara sekonder de izlenebilir. TSK'li olguların

yaklaşık %50'sinde optik disk ve retina astrositik hamartomu mevcuttur.<sup>8</sup> Astrositik hamartomu olan TSK'li olguların yaklaşık %30'unda bilateral tümörler ortaya çıkar.<sup>8</sup> Astrositik hamartom daha nadiren nörofibromatozis tip 1, retinitis pigmentosa, Usher sendromu, Stargardt hastalığı ile birlikte görülebilir.<sup>8</sup>

Astrositik hamartom glial hücrelerden gelişir. Hamartin ve tuberini kodlayan *TSC1* ve *TSC2* genlerindeki mutasyonlar tümör gelişimine sebep olmaktadır.<sup>9,10</sup> Retinada astrositik hamartom, fasial anjiyofibromlar ve deride vitiligoya benzeyen depigmente maküller TSK'li hastaların tipik triadidir.<sup>8</sup>

Astrositik hamartom genellikle düz, yuvarlak, şeffaf bir lezyon şeklinde ortaya çıkar (Şekil 1a). Lezyon daha sonra büyüyerek nodüler bir yapı kazanır ve içinde kalsifikasyon gelişir.<sup>11,12</sup> Bazen lezyonun ortası kalsiftir; periferinde şeffaf kısım bulunabilir. Astrositik hamartom çevresinde sert eksüdaya rastlanabilir.<sup>13</sup> Sert eksüda, tedavisiz retinoblastom/retinositomda genellikle görülmez.<sup>13,14</sup> Buna karşılık, retinoblastom ve retinositomlarda izlenen retina pigment epitel (RPE) değişiklikleri de astrositik hamartomlarda genellikle ortaya çıkmaz.<sup>14</sup> Astrositik hamartomdaki kalsifikasyon parlak sarı renkte ve balık yumurtalarına benzer görünümündedir.<sup>15</sup> Halbuki retinoblastomdaki kalsifikasyon tebeşir beyazı rengindedir.<sup>15</sup> Ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer hastalıklar arasında optik disk ödemine neden olan durumlar, optik sinir başı druzeni, akkiz retinal astrositomlar ve reaktif gliosis yer alır.

Astrositik hamartom genelde stabil seyir gösterse de dev hücreli astrositomlarda progresif büyüme, sekonder glokom ve bulbus yıkımı görülebilir.<sup>15</sup> Bu tümörler malign olarak kabul edilir ama metastaz yapmaz.<sup>15</sup>

#### İnceleme Yöntemleri

Astrositik hamartom ultrasonografik incelemede akustik solid kitle olarak görülür ve lezyon içinde kalsifikasyon izlenir. Astrositik hamartom fundus otofloresans (FAF) görüntülemesinde kalsiyum içeriğine bağlı olarak hiperotofloresans gösterir (Şekil 1b).<sup>16</sup> Optik koherens tomografide (OKT) kubbe veya plato şeklinde, orta-yüksek reflektivite gösteren ve koroid gölgelenmesi yapan lezyondur (Şekil 1c,d).<sup>16</sup> Koryokapillaris korunmuştur ve güve-yeniği

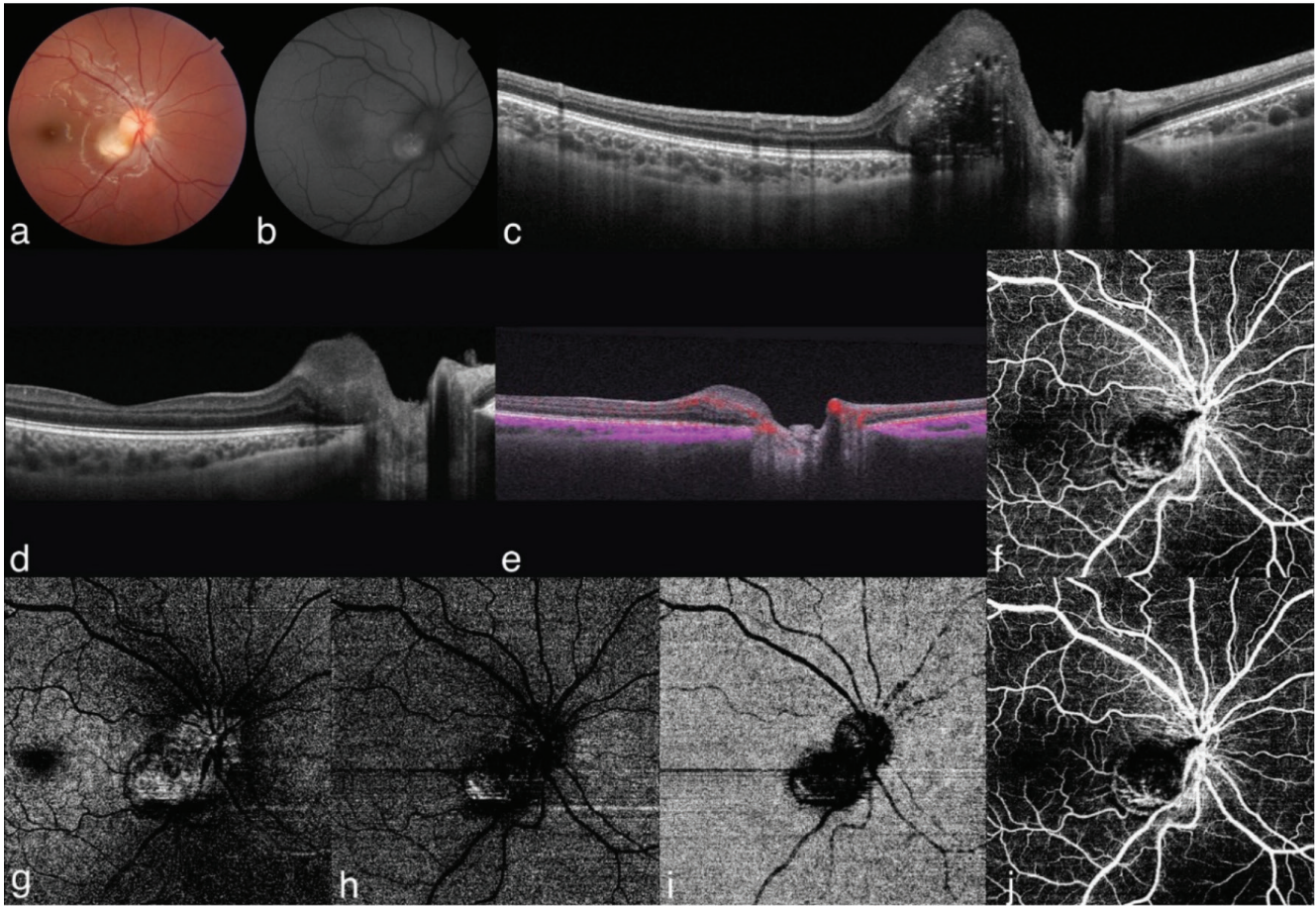
**Tablo 1. Retina ve optik disk hamartomlarının birlikte görüldüğü sistemik hastalıklar**

| Retina ve optik disk hamartomları                     | Birlikte görüldüğü sistemik hastalıklar                                                                                       |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Astrositik hamartom                                   | Tüberoz skleroz kompleksi<br>Nörofibromatozis tip 1<br>Retinitis pigmentosa<br>Usher sendromu<br>Stargardt hastalığı          |
| Retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi     | Familiyal adenomatöz polipozis                                                                                                |
| Retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomu | Nörofibromatozis tip 1<br>Nörofibromatozis tip 2<br>Gorlin-Goltz sendromu<br>Poland anomalisi<br>Brankiyookülofasiyal sendrom |
| Retina hemanjiyoblastomu                              | Von Hippel-Lindau                                                                                                             |
| Retina kavernoöz hemanjiyomu                          | Serebral ve deri hemanjiyomları ile birlikte                                                                                  |

boşlukları izlenebilir. OKT-anjiyografide (OKTA) iyi sınırlı, hiperreflektif lezyon ve ince dallanan tümör damarları izlenir.<sup>16,17</sup> B-mod anjiyografide tümör içinde retinal akım sinyalleri tespit edilebilir (Şekil 1e). Yüzeysel ve derin retinada tümör damar ağı görülür (Şekil 1f,g). Dış retina ve koryokapillaris, lezyon içindeki kalsiyumdan veya yüksek kan akışından kaynaklanan gölgelenme/maskeleme nedeniyle hiporeflektif değişiklikler gösterir (Şekil 1h,i). Lezyon içindeki güve yeniği boşluklarına bağlı derin retinal pleksusta akım olmayan alanlar görülür ve dış retina ve koryokapillarisde projeksiyon artefaktları izlenebilir.<sup>16</sup> Tüm maküla kompozit görüntüde lezyon hiporeflektif olarak görülür (Şekil 1j). Lezyon santralinde derin kapiller pleksusta izlenen tümör vasküler yapısına ait hiperreflektif sinyaller alınmaktadır. Floresein anjiyografide (FA) koroidal fazda erken blokaj görülebilir, arter safhasında entrensek tümör damarlarında dolum başlar ve hiperfloresans giderek artar. Geç venöz fazda sızıntı olabilir. Astrositik hamartomun ayırıcı

tanısında retinoblastom, retinositom, myelinli sinir lifleri, masif retinal gliozis gibi tanılar düşünülebilir.<sup>11,12,18</sup>

Klinik ve OKT bulgularına göre retina astrositik hamartomunun dört tipi belirlenmiştir (Pichi sınıflandırması).<sup>19</sup> Tip 1'de OKT'de düz retina lezyonu mevcuttur (<500 µm) ve klinik olarak retina traksiyonu görülmez. Tip 2'de OKT'de hafif kabarık retina lezyonu izlenir (>500 µm) ve klinik olarak retina traksiyonu mevcuttur. Tip 3'te OKT'de iç retinada kalsifikasyon gösteren kabarık lezyon görülür (>500 µm) ve klinik olarak "dut benzeri" kalsifikasyon izlenir. Tip 4'te OKT'de optik boş kaviteleri olan kabarık lezyon görülür ve klinik olarak iç retinada düz non-kalsifiye lezyon mevcuttur. Tip 2 retina astrositik hamartomlar fibröz deri plakları, Tip 3 subependimal dev hücreli astrositik hamartomu ve Tip 4 akciğer lenfanjiyomiyomatozisi olan TSK olgularında istatistiksel anlamı olarak daha fazla görülmektedir.<sup>19</sup>



**Şekil 1.** Retina astrositik hamartomu olgusunun fundus otofloresans, optik koherens tomografi ve optik koherens tomografi anjiyografi bulguları. (a) Renkli fundus fotoğrafında sağ gözde optik disk alt temporalinde yerleşimli jukstapapiller astrositik hamartom izlenmektedir. (b) Fundus otofloresans görüntülemesinde lezyonda kalsiyum varlığına bağlı hiperotofloresans görülmektedir. (c-d) Swept-source optik koherens tomografide retina sinir lifi tabakasından köken alan, orta düzeyde yansıtıcılık gösteren, dış retina kompresyonu yapan, taban çapı 1,0x1,0 mm, kalınlığı 1,1 mm olan kubbe şekilli lezyon mevcuttur. Kalsiyum varlığına bağlı hiperreflektif noktalar izlenmektedir (c). Lezyonun optik disk ile ilişkili olduğu görülmektedir (d). (e) B-mod anjiyografide tümör içinde retinal akım sinyalleri görülmektedir. (f-j) Swept-source optik koherens tomografi anjiyografide yüzeysel pleksusta tümöre bağlı minimal hiperreflektivite mevcuttur (f). Derin retinada tümör damar ağı izlenmektedir (g). Dış retina (h) ve koryokapillaris (i), lezyon içindeki kalsiyumdan veya yüksek kan akışından kaynaklanan gölgelenme/maskeleme nedeniyle hiporeflektif değişiklikler göstermektedir. Lezyonun alt kenarında retina damarlarına ait projeksiyon artefaktı görülmektedir (h, i). Tüm maküla kompozit görüntüde lezyon hiporeflektif olarak izlenmektedir. Derin retinal pleksustaki tümör damar ağı santralde görülmektedir (j)

### Tedavi ve Prognoz

Astrositik hamartom genellikle stabil seyrederek tedaviye gerek olmaz. Nadiren spontan regresyon gelişebilir.<sup>20</sup> Vitreus hemoraji, retinal eksüdayon, retina dekolmanı ve neovasküler glokom gelişme riskinden dolayı periyodik izlem önemlidir. Küçük lezyonlarda laser fotokoagülasyon uygulanabilir. Daha büyük ve semptomatik (eksüda, sıvı varsa) tümörlerde fotodinamik tedavi denenebilir. Sekonder koroid neovaskülarizasyonu mevcutsa anti vasküler endotelial büyüme faktör (anti-VEGF) enjeksiyonu yapılabilir. Tümör içi ince damarlardan veya neovaskülarizasyondan kaynaklanan vitreus hemorajisi gelişmişse pars plana vitrektomi cerrahisi gerekebilir.

Dev hücreli astrositik hamartom agresif bir seyir gösterebilir; tümörde nekroz, vitreus hemorajisi, subretinal hemoraji, masif eksüdayon ve neovasküler glokom gelişmesi sonrası eksüdayon gerekebilir.<sup>21</sup> Neovasküler glokom, tümör içi nekroz veya kronik retina dekolmanı sonucu ortaya çıkmaktadır. Subependimal dev hücreli astrositom ve renal anjiyomiyolipom mevcut olan TSK olgularında m-TOR inhibitörleri (rapamycin, everolimus, sirolimus) kullanılabilir.<sup>22</sup>

### Retina Pigment Epitelinin Konjenital Hipertrofisi (CHRPE)

#### Klinik Özellikler

Yuvarlak, pigmentli, yüzeiden kabarıklık göstermeyen düz bir fundus lezyonudur. RPE seviyesinde yerleşimlidir. Soliter, multifokal ve atipik olmak üzere üç varyantı mevcuttur (Şekil 2a). CHRPE lezyonları, histopatolojik olarak, aşırı pigment granülleri içeren hipertrofik RPE hücrelerinden ibarettir. Koryokapillaris ve koroid normaldir. RPE üstündeki fotoreseptör tabakası normal veya atrofik olabilir. Lezyon kronikleştikçe fotoreseptör atrofisi tam olarak ortaya çıkar.<sup>23</sup> Fotoreseptör atrofisi gelişen olguların görme alanı incelemesinde absölu skoromlar izlenir.<sup>24</sup>

CHRPE genellikle düzgün kenarlı bir lezyondur; nadiren düzensiz kenarlı olabilir. Sıklıkla periferik fundusta ortaya çıkar. Peripapiller yerleşim daha nadirdir. Lezyon içinde depigmente lakünalar ve etrafında hipopigmente halo bulunabilir (Şekil 2a). CHRPE lezyonları özellikle miyopik gözlerde minimal büyüme gösterebilirler.<sup>23</sup> CHRPE'den nadiren RPE adenomu/adenokarsinomu tarzında lezyonlar gelişebilir.<sup>25</sup>

CHRPE nadiren amelanotik bir lezyon olabilir.<sup>26</sup> Bu tip lezyonlara amelanotik CHRPE denir. Lezyon üzerindeki retina ve retina damarları normaldir.<sup>26</sup> Fokal intraretinal pigmentasyon bulunabilir. Nadiren CHRPE kenarında neovaskülarizasyon görülebilir.<sup>27</sup>

CHRPE'nin bir tipi FAP ile birlikte ortaya çıkar. FAP genine APC (adenomatöz polipozis coli) geni denir ve 5q21-q22 bölgesinde lokalizedir. FAP ile birlikte bulunan CHRPE, genellikle oval şekillidir ve kuyrukları vardır.<sup>28</sup> Bu lezyonlar, CHRPE'den ayırt edilebilmek için pigmentli oküler fundus lezyonları (pigmented ocular fundus lesions- POFL) olarak adlandırılmıştır.<sup>29</sup> Bu lezyonların kuyrukları depigmente olabilir. İçlerinde lakünalar bulunabilir. Histopatolojik olarak CHRPE'ye benzer şekilde RPE hipertrofisi, hiperplazisi ve

hamartomu tarzında patolojik görünimleri mevcuttur.<sup>29</sup> Pigmentli oküler fundus lezyonlarının taban çapı genellikle 5 mm'den küçüktür.<sup>30</sup>

Pigmentli oküler fundus lezyonları, Gardner sendromu ve Turcot sendromu ile beraber görülebilir.<sup>29</sup> Gardner sendromunda kolonda yüzlerce polip ortaya çıkar. Bu poliplerden kolon adenokarsinomu meydana gelir. Profilaktik kolektomi önerilir. Gardner sendromunda görülen ekstrakolonik kanserler tiroid, adrenal bez ve karaciğerde görülür. İyi huylu lezyonlar kafa ve orbitada gelişen osteom, sebace kist, lipom ve fibromlardır. Opak çene lezyonları da izlenebilir. Genellikle 4 veya daha fazla POFL görülmesi FAP yönünde önemli bir bulgudur.<sup>29</sup> Turcot sendromunda ise POFL görülmesi yanında hastalarda beyin tümörü görülür.<sup>31</sup>

#### İnceleme Yöntemleri

Ultrasonografik incelemede CHRPE lezyonları düz veya minimal kabarık (<0,5 mm), akustik solid lezyonlar olarak görülür. FAF görüntülemesinde lezyonlarda yüksek melanin içeriğinden dolayı tipik olarak hipootofloresans görülür (Şekil 2b).<sup>16</sup> Pigmentli olmayan halolar veya boşluklar otofloresans gösterebilir.<sup>32</sup> OKT'de düz, RPE düzeyinde yüksek reflektif birikimler gösteren ve koroid gölgelenmesi yapan lezyonlardır (Şekil 2c,d).<sup>16</sup> İç retina katları normaldir ama dış retina katlarında incelmeye saptanır.<sup>16</sup> OKTA'da CHRPE genelde iyi sınırlı, yüzeysel ve derin retinal pleksusta hiperreflektif görünümündedir.<sup>16</sup> B-mod anjiyografide tümör üzerindeki retinada akış sinyalleri izlenebilir.<sup>16</sup> Dış retina ve koryokapillarisin maskelenmesi, "signal void" alanların görülmesine neden olmaktadır.<sup>16</sup> FA'da sızıntı görülmez.<sup>24</sup> Depigmente halolar veya boşlukların olduğu alanlar dışındaki bölgelerde alttaki koroid flöresansının blokajı izlenir.<sup>24</sup>

#### Tedavi ve Prognoz

CHRPE lezyonları genelde tedavi gerektirmez. Ancak uzun süreli izlem şarttır. Nadiren CHRPE'den RPE adenomu/adenokarsinomu gelişebilir. Bu tip RPE tümörleri koroid malign melanomu ile karışabilir. RPE tümörlerinin renkleri daha koyu kahverengi-siyaha yakındır. Koroid malign melanomundan ayırt edilemediği için RPE adenom/adenokarsinomlarına genellikle enükleasyon uygulanır. Bir olguda CHRPE'den köken alan RPE adenokarsinomu için proton ışın tedavisi uygulandığı bildirilmiştir.<sup>33</sup>

### Retina Pigment Epitelinin Konjenital Basit Hamartomu (CSHRPE)

#### Klinik Özellikler

Genellikle unilateral ve koyu siyah renkli bir tümör olarak ortaya çıkar. Düzensiz sınırlıdır. 0,5-1 mm boyutlarında siyah bir nodüldür. Makülayı tutar (Şekil 3).<sup>34,35</sup> Hafifçe dilate olmuş besleyici arteriyol ve drene eden venülü mevcuttur. Görme genellikle korunmuştur. Olguların çoğunda lezyon etrafında retinal traksiyon mevcuttur (%80).<sup>34,35</sup> Vitreusta pigmente hücreler görülebilir (%20).<sup>35</sup> Lezyon ile ilişkili tam kat maküler hol gelişimi bildirilmiştir.<sup>36</sup> Görme kaybı fovea traksiyonu ve santral fovea tutulumu neticesinde ortaya çıkar.<sup>35</sup>

### İnceleme Yöntemleri

Ultrasonografik incelemede CSHRPE lezyonları orta iç reflektivitede nodüler lezyon olarak görülür.<sup>35</sup> FAF'da hipootofloresans görünüm izlenir.<sup>37</sup> OKT'de yüzeyi hiperreflektif görünümde olan, tam kat retina tutulumu ve koroid gölgelenmesi gösteren lezyon izlenir.<sup>37,38</sup> OKTA'da tümör içi damarlar tesbit edilebilir.<sup>39,40</sup> FA'da erken fazda başlayıp tüm anjiyografi boyunca devam eden hipofloresans görünüm izlenir ve sızıntı görülmez.<sup>35,38</sup>

### Tedavi ve Prognoz

Lezyon ilerleyici olmadığından genelde tedaviye gerek yoktur. Periyodik gözlem önerilir. Makülayı ilgilendiren lezyonlarda görme kaybı kaçınılmazdır. Maküler hol, traksiyon yapan epiretinal membran gelişmesi durumunda vitreoretinal cerrahi uygulanabilir.<sup>36</sup>

### Retina ve Retina Pigment Epitelinin Kombine Hamartomu (CHRRPE)

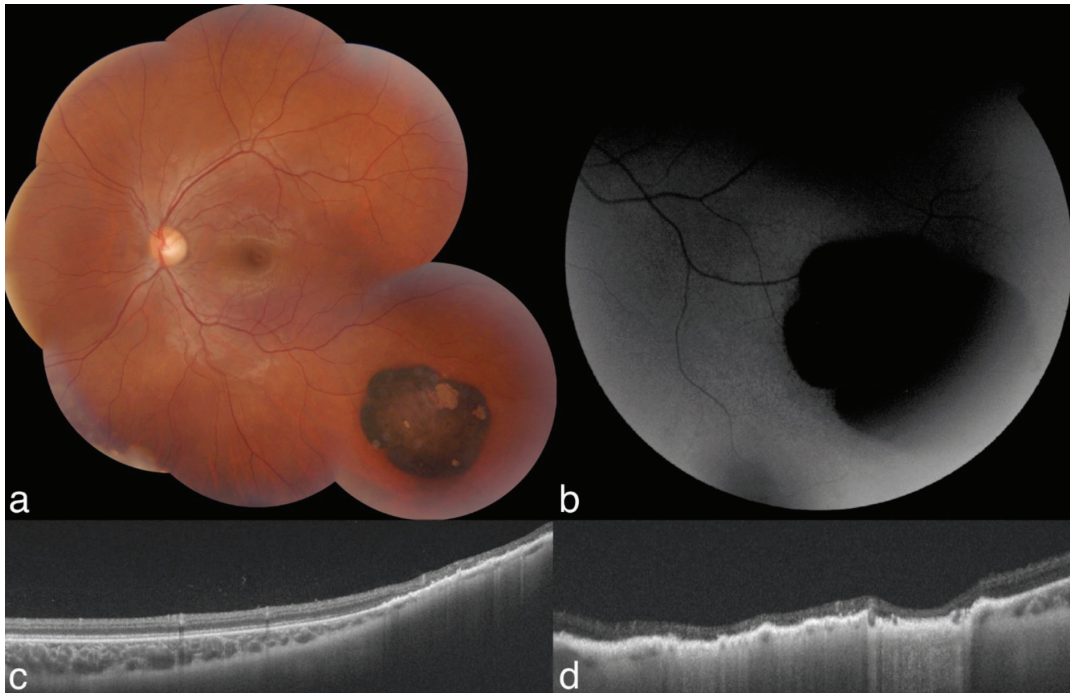
#### Klinik Özellikler

CHRRPE nadir görülen iyi huylu bir lezyondur.<sup>41,42,43</sup> Görülme yaşı 1-74 arasında olup, ortalama tanı yaşı 23'tür.<sup>44</sup> Kombine hamartom genellikle unilateraldir.<sup>24</sup> Çoğu olgu sporadiktir.<sup>24</sup> Kombine hamartomun, nörofibromatozis Tip 2'li hastalarda artmış oranda görüldüğü bildirilmiştir. Daha nadir hastalıklar arasında nörofibromatozis Tip 1, Poland sendromu, Gorlin sendromu, brankiyookülofasial sendrom sayılabilir.<sup>24</sup> Kombine hamartom, vasküler, glial ve pigment epitel komponentlerinden oluşur.

Optik diskte veya fundusun diğer bölgelerinde görülebilir (Şekil 4a). CHRRPE yerleşimine göre peripapiller, maküler ve periferik olarak üç grupta incelenir. CHRRPE'nin iç retinadan kaynaklandığı, zamanla dış retinaya doğru ilerlediği ve tümörün lokalizasyonundan bağımsız olarak maküla kalınlığında artış görülebileceği düşünülmektedir.<sup>44</sup> Genç hastalarda iç retina ağırlıklı olmak üzere kısmi tutulum, yaşlı hastalarda ise tam kat retina tutulumu daha çok görülür. Preretinal fibrozis genç hastalarda, pigmenter değişiklikler ise yaşlı hastalarda daha çok tesbit edilir. Ortalama maküla kalınlığında artış maküla yerleşimli lezyonlarda diğer lokalizasyondaki lezyonlara göre daha sık görülür.<sup>44</sup> Retinanın anatomik durumuna göre CHRRPE'nin üç evresi vardır: 1) retina traksiyonu yok, 2) retina traksiyonu veya retinoskizis mevcut, 3) retina dekolmanı var.<sup>45</sup> Peripapiller CHRRPE lezyonlarında pigmentasyon, tam kat retina tutulumu, intraretinal kistik boşluklar, ellipsoid zon/RPE hasarı ve koroid neovaskülarizasyonu maküler CHRRPE lezyonlarına kıyasla daha fazla görülür.<sup>46</sup> Görme kaybı, optik disk, papillomaküler demet ve fovea tutulumuna bağlıdır.<sup>41,42</sup> Epiretinal membran formasyonuna bağlı makülada traksiyonel distorsiyon gelişir. Genellikle malign transformasyon göstermez. Koroid neovaskülarizasyonu, vitreus hemorajisi, retinoskizis ve maküler hole neden olabilir.<sup>47</sup>

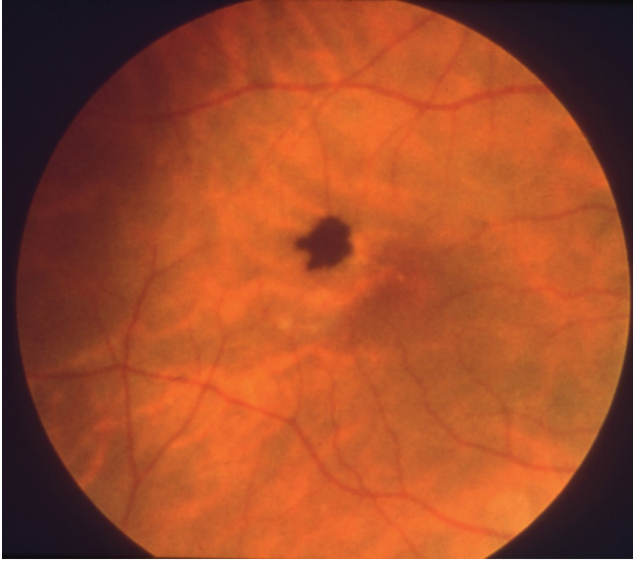
#### İnceleme Yöntemleri

Kombine hamartomun tanısı indirekt oftalmoskopi ile konur. Ultrasonografik incelemede CHRRPE lezyonları hafif kabarık, orta-yüksek iç reflektivitede, akustik solid lezyon



**Şekil 2.** Retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi (CHRPE). (a) Kompozit renkli fundus fotoğrafında sol gözde alt temporal yerleşimli CHRPE izlenmektedir. (b) Fundus otofloresans görüntülemesinde yüksek melanin içeriğinden dolayı hipootofloresans lezyon görülmektedir. (c-d) Swept-source optik koherens tomografide düz, yüksek reflektif ve koroid gölgelenmesi yapan lezyon mevcuttur. Retina pigment epitel düzeyinde proliferasyon ve yüksek reflektivite dikkat çekmektedir. Dış retina incelmıştır. Lezyon içindeki lakunalarda artmış ışık transmisyonu izlenmektedir (d)

olarak görülür. Peripapiller pigment lezyonlar FAF'da hiperotofloresans gösterirler.<sup>46</sup> OKT'de lezyonun anatomisine

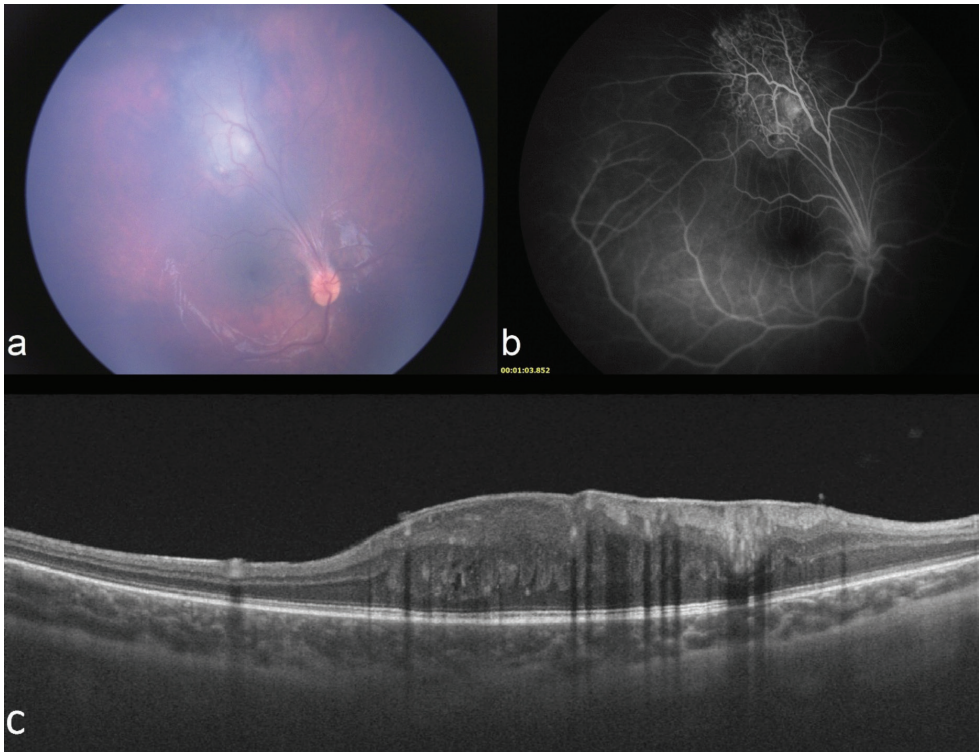


**Şekil 3.** Retina pigment epitelinin konjenital basit hamartomu. Fundus fotoğrafında makülada yerleşimli retina pigment epitelinin konjenital basit hamartomu izlenmektedir

göre CHRRPE üç gruba ayrılır: A) sadece epiretinal komponent; B) kısmi retina tutulumu; C) tam retina ve RPE tutulumu.<sup>45</sup> Patogenezi fokal vitreoretinal traksiyon mevcuttur. İç retinada “testere dişi” (mini peak) ve “omega işareti” (maksi peak) görünümü izlenebilir.<sup>48,49</sup> “Testere dişi” ve “omega işareti” bulguları genellikle genç hastalarda ortaya çıkar (Şekil 4c).<sup>44</sup> OKTA'da retina damarlarında değişiklikler ve “filigree” (telkari) paterninde tümör içi damarlar görülür.<sup>50,51</sup> FA'da hiperfloresans bir lezyondur (Şekil 4b). RPE'de artmış pigmentasyon olsa da RPE atrofisi ve hücre göçü nedeniyle erken ve geç hiperfloresans izlenir. Mikroanevrizma ve telenjektazik damarlar saptanır. Telenjektazik damarlardan genelde sızıntı izlenmese de geç fazda tortuoz damarlardan minimal sızıntı görülebilir.<sup>51,52</sup>

#### Tedavi ve Prognoz

Tedavide periyodik izlem önerilir. Epiretinal membran soyulması cerrahisi tartışmalıdır. Bazı olgularda vitrektomi, membran soyma cerrahisi ile görme artışı bildirilmiştir.<sup>53,54</sup> Sekonder koroid neovaskülarizasyonu gelişmişse intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılabilir.<sup>55</sup> Ambliyopi tedavisi de yapılmalıdır.<sup>24</sup> Ancak nadiren görme artışı sağlanabilmektedir. Olguların çoğunda görme kaybı gelişir.<sup>24</sup>



**Şekil 4.** Retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomu (CHRRPE). (a) Retcam 3 fundus fotoğrafında superotemporal yerleşimli amelanotik CHRRPE izlenmektedir. (b) Retcam 3 floresein anjiyografide lezyon hiperfloresans görünümündedir. Mikroanevrizmalar ve sızıntı yapmayan telenjektatik damarlar izlenmektedir. (c) Swept-source optik koherens tomografide retinada kalınlaşma, retina içi hiperreflektif odaklar, epiretinal membran, CHRRPE'ye özgü “omega işareti” ve “testere dişi” görünimleri izlenmektedir

## Retina Hemanjiyoblastomu (Retina Kapiller Hemanjiyomu)

### Klinik Özellikler

Retina hemanjiyoblastomu iyi huylu vasküler bir tümördür.<sup>56</sup> Tipik olarak periferik retina veya optik diskte yerleşen kırmızı-pembe renkli tümördür (Şekil 5a). Kıvrımlı, dilate olmuş besleyici ve drene edici damarları vardır.<sup>56</sup> Tek veya multipl olabilir. Hastalığın iki tipi mevcuttur: eksüdatif ve traksiyonel.<sup>56</sup> Eksüdatif tipte intraretinal ve subretinal eksüstasyon; traksiyonel tipte retinada gliosis, vitreoretinal traksiyon, vitreus hemorajisi ve traksiyonel retina dekolmanı mevcuttur. Eksofitik ve endofitik büyüme gösterebilir.<sup>56</sup>

İzole veya VHL sendromunun bir parçası olarak görülebilir. Soliter retina hemanjiyoblastomu mevcut olan <10 yaş olgularda VHL sendromu gelişme riski %45, >60 yaş olgularda ise <%1'dir.<sup>57</sup> VHL sendromunda feokromositoma, renal hücreli karsinom, santral sinir sistemi hemanjiyoblastomları, pankreas kistleri ve nöroendokrin tümörler saptanabilir. VHL Alliance, VHL sendromunda 30 yaşına kadar 6-12 aylık aralıklarla ve 30 yaşından sonra ise yıllık dilate fundus muayenesi önermektedir (<https://www.vhl.org/patients/clinical-care/screening>). VHL sendromunun ilk bulgusu sıklıkla retina hemanjiyoblastomudur (%50). VHL sendromu olan hastalarda retina hemanjiyoblastomu ortalama 25 yaşında görülür.<sup>58</sup> Olguların yaklaşık %58'i bilateraldir.<sup>59</sup> Yirmi yaşından büyük hastalarda santral sinir sistemi hemanjioblastomu, >40 yaş hastalarda feokromasitoma, >50 yaş hastalarda renal hücreli karsinom görülür.<sup>58</sup> En sık ölüm nedeni renal hücreli karsinomdur.<sup>58</sup>

### İnceleme Yöntemleri

FAF'da hipootofloresans lezyon görülür (Şekil 5b). OKT'de retinadan kaynaklanan yüksek reflektif lezyon, dış retinada kompresyon, retina ödemi ve lokalize retina dekolmanı izlenir (Şekil 5c,d). Ultrasonografik incelemede retina hemanjiyoblastomu kabarık, orta-yüksek iç reflektivite gösteren lezyon olarak görülür (Şekil 5e). FA'da lezyon arteriyel fazda hiperfloresans gösterir, hiperfloresans geç fazda artar ve vitreus içine boya sızıntısı olur (Şekil 5f). Besleyici ve drene edici damarlar OKTA ile FA'ya göre daha iyi tesbit edilebilir.<sup>60</sup> Çünkü OKTA'da sızıntı ve göllenme izlenmez. Ama OKTA ile periferik tümörlerin görüntülenmesi mümkün değildir.<sup>60,61</sup>

### Tedavi ve Prognoz

Bazı küçük asemptomatik kitlelerde periyodik izlem yeterli olabilir ve bazen spontan regresyon izlenebilir.<sup>62</sup> Sınırlı retina eksüstasyonu veya retina dekolmanı olan tümörlerde laser fotokoagülasyon (Şekil 5g,i), kriyoterapi, transpupiller termoterapi, fotodinamik tedavi, daha ileri tümörlerde ise plak radyoterapi veya eksternal ışın tedavisi yapılabilir.<sup>63</sup> Başarılı tedavi sonrasında lezyonda küçülme, besleyici damarlarda incelmeye ve makülada eksüdatif belirtilerde gerileme meydana gelir (Şekil 5h,j). Vitreus traksiyonu ve retina dekolmanı gelişmişse pars plana vitrektomi de uygulanabilir. Bazı tümörlerde endorezeksiyon da denenebilir.<sup>64</sup> Yakın zamanda Amerika

Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) VHL ilişkili renal hücreli karsinomları, merkezi sinir sistemi hemanjiyoblastomları veya pankreas nöroendokrin tümörleri olan hastalarda hipoksi ile indüklenebilir faktör inhibitörü olan belzutifan kullanımını onaylamıştır (<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-belzutifan-cancers-associated-von-hippel-lindau-disease>).

## Retina Kavernöz Hemanjiyomu

### Klinik Özellikler

Retina kavernöz hemanjiyomu, unilateral, iyi huylu vasküler hamartomatöz bir lezyondur. Olguların %90'ı unifokaldır.<sup>65</sup> Lezyonlar, retinada veya optik sinir başında "üzüm salkımı benzeri" ince duvarlı sakküller anjiyomatöz yapıların oluşumu ile karakterizedir (Şekil 6). Malign transformasyon bildirilmemiştir. Genelde sporadiktir, fakat otozomal dominant şekilde de ortaya çıkabilir. Bu sendromik hastalıkta serebral ve deri hemanjiyomları ile ilişkili olabilir.<sup>66</sup> *KRT1/CCM1*, *CCM2/MGC4607*, *CCM3/PDCD10* ve 7q mutasyonları görülebilir.<sup>67</sup> *CCM3* mutasyonu intrakraniyal hemoraji ile ilişkilidir.<sup>68</sup>

### İnceleme Yöntemleri

Ultrasonografik incelemede retina kavernöz hemanjiyomu kabarık, yüksek iç reflektivite gösteren lezyon olarak görülür. FA'da erken fazda tümör hipofloresans görünür ve geç venöz fazda yavaş dolum izlenir. Sakkülün üst yarısında boyanın birikmesi ve altta hipofloresans varlığı "floresin şapkası" görünümü verir.<sup>69</sup> Bu patern, eritrositlerin sakkülün dibinde çökmesi ile hipofloresans göstermesine, üstte ise plazma içinde serbest floresineinden kaynaklanan hiperfloresansa bağlıdır.<sup>69</sup>

### Tedavi ve Prognoz

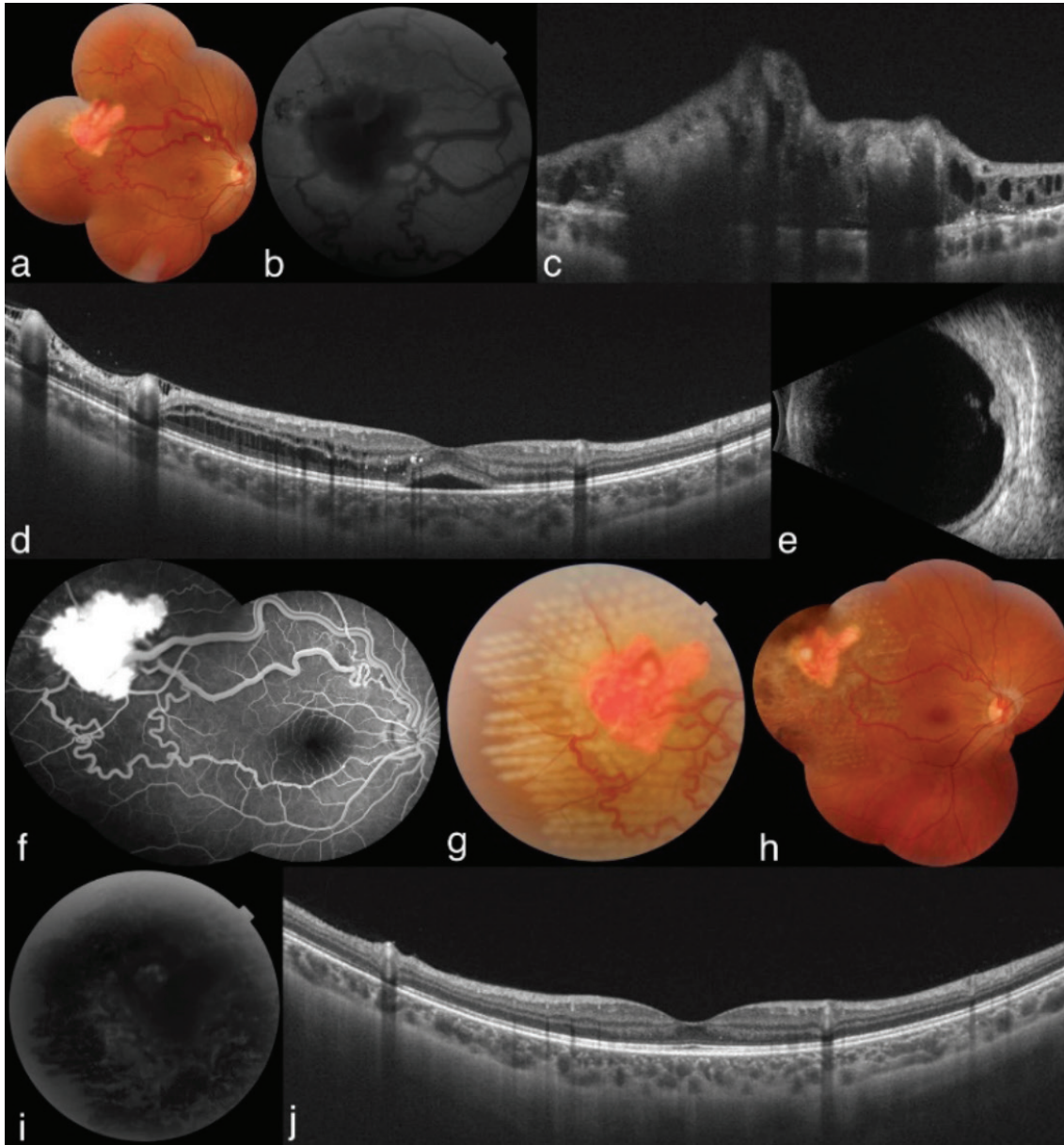
Olguların çoğu tedavi gerektirmez. Tekrarlayan vitreus hemorajisi varsa pars plana vitrektomi uygulanabilir.<sup>70</sup> Şiddetli traksiyon ve görme kaybı varsa membran soyulması yapılabilir.<sup>71</sup>

## Sonuçlar

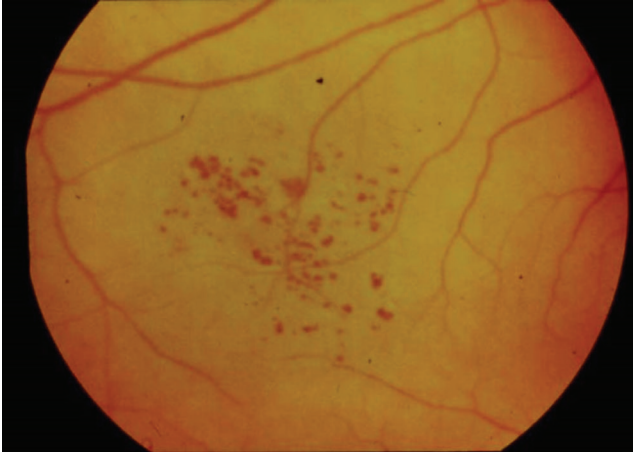
Retina ve optik diskin hamartomları arasında glial hücre kaynaklı astrositik hamartom, RPE ve retinadan kaynaklanan CHRPE, CSHRPE, CHRRPE ve vasküler tümörler olan retina hemanjiyoblastomu ve retina kavernöz hemanjiyomu yer almaktadır. Bu lezyonların çoğu asemptomatiktir ve rutin göz muayenesi için başvuran hastalarda rastlanır. Maküla yerleşimli lezyonlar görme keskinliğinde azalma, görme alanı kaybı gibi bulgulara yol açabilir.

Retina ve optik disk hamartomları izole olabildiği gibi sistemik hastalıklarla ilişkili de olabilir. Sistemik hastalıkların başlangıç bulgusu olabileceğinden bu hamartomların hangi sendrom/hastalıklarla görüldüğünün göz doktoru tarafından bilinmesi gerekmektedir.

Retina ve optik disk hamartomlarının çoğu tedavi gerektirmez. Periyodik gözlem yapılmalıdır. Genelde iyi huylu ve yavaş büyüyen lezyonlardır, nadiren malign transformasyon gelişebilir. Tümöre sekonder komplikasyonlar gelişirse tedavi uygulanabilir.



**Şekil 5.** Retina hemanjiyoblastomu. (a) Kompozit renkli fundus fotoğrafında temporal yerleşimli kıvrımlı ve dilate olmuş besleyici ve drene edici damarları olan pembe-grimsi renkli retina hemanjiyoblastomu görülmektedir. (b) Fundus otofloresans (FAF) görüntülemesinde lezyon hipootofloresans olarak izlenmektedir. (c) Tümör üzerinden geçen swept-source optik koherens tomografi (SS-OKT) kesitinde orta reflektivite gösteren, koroid gölgelenmesi yapan lezyon ve intraretinal ödem görülmektedir. (d) Maküladan geçen SS-OKT kesitinde subretinal sıvı, retinal skizis ve dilate olmuş tümör damarlarına bağlı koroid gölgelenmesi izlenmektedir. (e) B-mod ultrasonografik incelemede akustik solid yapıda, taban çapı 4,5x4,5 mm ve kalınlığı 1,9 mm olan lezyon mevcuttur. (f) Floresein anjiyografide yoğun hiperfloresans gösteren lezyon, dilate olmuş damarlar ve damarlarda teşbihlenme görülmektedir. (g) Tümör üzerine ve çevre dokuya scatter laser fotokoagülasyon uygulandıktan sonraki fundus fotoğrafında patern laser spotları izlenmektedir. (h) Üç seans laser fotokoagülasyon tedavisinden 2 ay sonraki kompozit fundus fotoğrafında besleyici damarlarda incelme ve tümör üzerinde fibrozis alanları mevcuttur. (i) Üç seans laser fotokoagülasyon tedavisinden 2 ay sonraki FAF görüntülemesinde hipootofloresans lezyon ve laser fotokoagülasyon spotlarına bağlı da hipootofloresans lekeler görülmektedir. (j) Üç seans laser fotokoagülasyon tedavisinden 2 ay sonraki SS-OKT’de subretinal sıvının kaybolduğu ve retinal skizisin neredeyse tamamen gerilediği izlenmektedir



**Şekil 6.** Retina kavernoöz hemanjiyomu. Renkli fundus fotoğrafında kırmızı üzümlü salkımını andıran retina kavernoöz hemanjiyomu izlenmektedir

#### Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: I.M., A.K.G., Konsept: I.M., A.K.G., Dizayn: I.M., A.K.G., Veri Toplama veya İşleme: I.M., A.K.G., Analiz veya Yorumlama: I.M., A.K.G., Literatür Arama: I.M., A.K.G., Yazan: I.M., A.K.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

#### Kaynaklar

1. Batsakis JG. Pathology consultation. Nomenclature of developmental tumors. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1984;93:98-99.
2. Ali SA, Mulita F. Hamartoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
3. Lu DS, Karas PJ, Krueger DA, Weiner HL. Central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178:291-298.
4. Karaconji T, Whist E, Jamieson RV, Flaherty MP, Grigg JRB. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2019;8:62-72.
5. Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ, Tsilou ET, Zhuang Z, Lonser RR. Neurofibromatosis type 2. *Lancet.* 2009;373:1974-1986.
6. Wiley HE, Krivosic V, Gaudric A, Gorin MB, Shields C, Shields J, Aronow ME, Chew EY. Management Of Retinal Hemangioblastoma In Von Hippel-Lindau Disease. *Retina.* 2019;39:2254-2263.
7. Shields JA, Shields CL. Tumors and related lesions of the pigmented epithelium. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2017;6:215-223.
8. Hodgson N, Kinori M, Goldbaum MH, Robbins SL. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2017;45:81-86.
9. Johnson MW, Kerfoot C, Bushnell T, Vinters HV. Hamartin and tuberin expression in human tissues. *Mod Pathol.* 2001;14:202-210.

10. van Slechtenhorst M, Nellist M, Nagelkerken B, Cheadle J, Snell R, van den Ouweland A, Reuser A, Sampson J, Halley D, van der Sluijs P. Interaction between hamartin and tuberin, the TSC1 and TSC2 gene products. *Hum Mol Genet.* 1998;7:1053-1057.
11. Zimmer-Galler IE, Robertson DM. Long-term observation of retinal lesions in tuberous sclerosis. *Am J Ophthalmol.* 1995;119:318-324.
12. Nyboer JH, Robertson DM, Gomez MR. Retinal lesions in tuberous sclerosis. *Arch Ophthalmol.* 1976;94:1277-1280.
13. Giles J, Singh AD, Rundle PA, Noe KP, Rennie IG. Retinal astrocytic hamartoma with exudation. *Eye (Lond)* 2005;19:724-725.
14. Shields CL, Manalac J, Das C, Saktanasate J, Shields JA. Review of spectral domain-enhanced depth imaging optical coherence tomography of tumors of the retina and retinal pigment epithelium in children and adults. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63:128-132.
15. Shields JA, Shields CL, Shields JA, Shields CL, eds. Glial tumors of the retina and optic disc. *Intraocular Tumors: an Atlas and Textbook (3rd ed).* Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA. 2016:1137-1187.
16. Gündüz AK, Mirzayev I, Kasimoglu R, Özalp Ateş FS. Swept-source optical coherence tomography angiography findings in choroidal and retinal tumors. *Eye (Lond).* 2021;35:4-16.
17. Toledo JJ, Asencio M, García JR, Morales LA, Tomkinson C, Cajigal C. OCT Angiography: Imaging of Choroidal and Retinal Tumors. *Ophthalmol Retina.* 2018;2:613-622.
18. Mirzayev I, Gündüz AK, Biçer Ö, Tarlan B. The Final Diagnosis: Retinoblastoma or Pseudoretinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2021;58:161-167.
19. Pichi F, Massaro D, Serafino M, Carrai P, Giuliani GP, Shields CL, Veronese C, Ciardella AP, Nucci P. Retinal Astrocytic Hamartoma: Optical Coherence Tomography Classification and Correlation With Tuberous Sclerosis Complex. *Retina.* 2016;36:1199-1208.
20. Şekeroğlu MA, Kıratlı H. Spontaneous regression of presumed peripapillary retinal astrocytic hamartoma. *J Fr Ophthalmol.* 2021;44:e255-e257.
21. Gündüz K, Eagle RC Jr, Shields CL, Shields JA, Augsburger JJ. Invasive giant cell astrocytoma of the retina in a patient with tuberous sclerosis. *Ophthalmology.* 1999;106:639-642. Erratum in: *Ophthalmology.* 2000;107:413.
22. MacKeigan JP, Krueger DA. Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex. *Neuro Oncol.* 2015;17:1550-1559.
23. Shields CL, Mashayekhi A, Ho T, Cater J, Shields JA. Solitary congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium: clinical features and frequency of enlargement in 330 patients. *Ophthalmology.* 2003;110:1968-1976.
24. Shields JA, Shields CL, Shields JA, Shields CL, eds. Tumors and related lesions of the pigment epithelium. *Intraocular Tumors: an Atlas and Textbook (3rd ed).* Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA. 2016: 1188-1319.
25. Shields JA, Shields CL, Singh AD. Acquired tumors arising from congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:637-641.
26. Shields CL, Mashayekhi A, Ho T, Cater J, Shields JA. Solitary congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium: clinical features and frequency of enlargement in 330 patients. *Ophthalmology.* 2003;110:1968-1976.
27. Bellamy JP, Cohen SY. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmol Retina.* 2022;6:511.
28. Shields CL, Pirondini C, Bianciotto C, Harmon SA, Shields JA. Autofluorescence of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Retina.* 2007;27:1097-1100.
29. Shields JA, Shields CL, Shah PG, Pastore DJ, Imperiale SM Jr. Lack of association among typical congenital hypertrophy of the retinal pigment

- epithelium, adenomatous polyposis, and Gardner's syndrome. *Ophthalmology*. 1992;99:1709-1713.
30. Heinemann MH, Baker RH, Miller HH, DeCose JJ. Familial polyposis coli: the spectrum of ocular and other extracolonic manifestations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1991;229:213-218.
31. Munden PM, Sobol WM, Weingeist TA. Ocular findings in Turcot syndrome (glioma-polyposis). *Ophthalmology* 1991;98:111-114.
32. Traboulsi EI, Apostolides J, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Hamilton SR, Hussels IE. Pigmented ocular fundus lesions and APC mutations in familial adenomatous polyposis. *Ophthalmic Genet*. 1996;17:167-174.
33. Moulin AP, Zografos L, Schalenbourg A. RPE adenocarcinoma arising from a congenital hypertrophy of the RPE (CHRPE) treated with proton therapy. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2014;231:411-413.
34. Laqua H. Tumors and tumor-like lesions of the retinal pigment epithelium. *Ophthalmologica*. 1981;183:34-38.
35. Shields CL, Shields JA, Marr BP, Sperber DE, Gass JD. Congenital simple hamartoma of the retinal pigment epithelium: a study of five cases. *Ophthalmology*. 2003;110:1005-1011.
36. Stavrakas P, Vachtsevanos A, Karakosta E, Kozeis N, Triantafylla M, Tranos P. Full-thickness macular hole associated with congenital simple hamartoma of retinal pigment epithelium (CSHRPE). *Int Ophthalmol*. 2018;38:2179-2182.
37. Nakatsuka AS, Banaee T, Loucks E, El-Annan J. Simple congenital hamartoma of the retinal pigment epithelium. *J Ophthalmic Vis Res*. 2020;15:261-263.
38. Teke MY, Ozdal PC, Batioglu F, Elgin U, Oztürk F. Congenital simple hamartoma of retinal pigment epithelium: clinical and imaging findings. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2012;2012:654502.
39. Arjmand P, Elimimian EB, Say EAT, Shields CL. Optical coherence tomography angiography of congenital simple hamartoma of the retinal pigment epithelium. *Retin Cases Brief Rep*. 2019;13:357-360.
40. Zola M, Ambresin A, Zografos L. Optical Coherence Tomography Angiography Imaging Of A Congenital Simple Hamartoma Of The Retinal Pigment Epithelium. *Retin Cases Brief Rep*. 2021;15:289-293.
41. Gass JD. An unusual hamartoma of the pigment epithelium and retina simulating choroidal melanoma and retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1973;71:171-183; discussion 184-185.
42. Schachat AP, Shields JA, Fine SL, Sanborn GE, Weingeist TA, Valenzuela RE, Brucker AJ. Combined hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium. *Ophthalmology*. 1984;91:1609-1615.
43. Ticho BH, Egel RT, Jampol LM. Acquired combined hamartoma of the retina and pigment epithelium following parainfectious meningoencephalitis with optic neuritis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1998;35:116-118.
44. Ledesma-Gil G, Essilfie J, Gupta R, Fung AT, Lupidi M, Pappuru RR, Nayak S, Sahoo NK, Kaliki S, Yannuzzi LA, Reid K, Lim L, Sacconi R, Dave V, Singh SR, Ayachit A, Gabrielle PH, Cai S, Lima LH, Querques G, Arevalo JF, Freund KB, Shields CL, Chhablani J. Presumed Natural History of Combined Hamartoma of the Retina and Retinal Pigment Epithelium. *Ophthalmol Retina*. 2021;5:1156-1163.
45. Dedania VS, Ozgonul C, Zacks DN, Besirli CG. Novel Classification System For Combined Hamartoma Of The Retina And Retinal Pigment Epithelium. *Retina*. 2018;38:12-19.
46. Gupta R, Fung AT, Lupidi M, Pappuru RR, Nayak S, Sahoo NK, Kaliki S, Yannuzzi L, Reid K, Lim L, Sacconi R, Dave V, Singh SR, Ayachit A, Gabrielle PH, Cai S, Lima LH, Querques G, Arevalo JF, Freund KB, Shields CL, Chhablani J. Peripapillary Versus Macular Combined Hamartoma of the Retina and Retinal Pigment Epithelium: Imaging Characteristics. *Am J Ophthalmol*. 2019;200:263-269.
47. Schathat AP, Glaser BM. Retinal hamartoma, acquired retinoschisis, and retinal hole. *Am J Ophthalmol*. 1985;99:604-605.
48. Arepalli S, Pellegrini M, Ferenczy SR, Shields CL. Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium: findings on enhanced depth imaging optical coherence tomography in eight eyes. *Retina*. 2014;34:2202-2207.
49. Chawla R, Kumar V, Tripathy K, Kumar A, Venkatesh P, Shaikh F, Vohra R, Molla K, Verma S. Combined Hamartoma of the Retina and Retinal Pigment Epithelium: An Optical Coherence Tomography-Based Reappraisal. *Am J Ophthalmol*. 2017;181:88-96.
50. Gupta R, Pappuru RR, Fung KAT, Lupidi M, Kaliki S, Yannuzzi L, Freund KB, Reid K, Zur D, Iglicki M, Chhablani J. Filigree Vascular Pattern in Combined Hamartoma of Retina and Retinal Pigment Epithelium on OCT Angiography. *Ophthalmol Retina*. 2019;3:879-887.
51. Scupola A, Grimaldi G, Sammarco MG, Sasso P, Marullo M, Blasi MA. Multimodal imaging evaluation of combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30:595-599.
52. Gündüz AK, Mirzayev I, Tetik D. Wide-field Fundus Imaging and Fluorescein Angiography Findings in Various Pseudoretinoblastoma Conditions. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2022;1-15.
53. Stallman JB. Visual improvement after pars plana vitrectomy and membrane peeling for vitreoretinal traction associated with combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium. *Retina*. 2002;22:101-104.
54. Gupta R, Ayachit A, Joshi S, Nayak S, Sahoo NK, Sacconi R, Singh SR, Muftuoglu IK, Querques G, Chhablani J. Optical coherence tomography analysis of surgical outcomes of combined hamartoma of retina and retinal pigment epithelium. *Saudi J Ophthalmol*. 2021;34:237-242.
55. Lazzarini TA, Al-Kharsan H, Patel NA, Russell JF, Fan KC, De Oliveira G, Negron CI, Mavrofrides E, Berrocal AM. Peripheral combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium with remote peripapillary choroidal neovascular membrane. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;20:100954.
56. Shields JA, Shields CL, Shields JA, Shields CL, eds. *Vascular tumors of the retina and optic disc. Intraocular Tumors: an Atlas and Textbook*, (3rd ed). Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA 2016:1048-1136.
57. Singh A, Shields J, Shields C. Solitary retinal capillary hemangioma: hereditary (von Hippel-Lindau disease) or nonhereditary? *Arch Ophthalmol*. 2001;119:232-234. Erratum in: *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1226.
58. Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS. A review of Von Hippel-Lindau syndrome. *J Kidney Cancer VHL*. 2017;4:20-29.
59. Wong WT, Agrón E, Coleman HR, Tran T, Reed GF, Csaky K, Chew EY. Clinical characterization of retinal capillary hemangioblastomas in a large population of patients with von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmology*. 2008;115:181-188.
60. Sagar P, Rajesh R, Shanmugam M, Konana VK, Mishra D. Comparison of optical coherence tomography angiography and fundus fluorescein angiography features of retinal capillary hemangioblastoma. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66:872-876.
61. Russell JF, Villegas VM, Schwartz SG, Weng CY, Davis JL, Flynn HW Jr, Harbour JW. Multimodal Imaging in the Diagnosis of Exophytic Juxtapapillary Retinal Capillary Hemangioblastoma. *Am J Ophthalmol*. 2021;225:128-136.
62. Milewski SA. Spontaneous regression of a capillary hemangioma of the optic disc. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1100-1101.
63. Yaman A, Saatci AO, Arikian G, Gunduz K. Involution of endophytic optic disc hemangioma with a single session of photodynamic treatment. *Ann Ophthalmol (Skokie)*. 2007;39:63-66.
64. Kwan AS, Ramkissoon YD, Gregor ZJ. Surgical management of retinal capillary hemangioblastoma associated with retinal detachment. *Retina*. 2008;28:1159-1162.
65. Wang W, Chen L. Cavernous Hemangioma Of The Retina: A Comprehensive Review of the Literature (1934-2015). *Retina*. 2017;37:611-621.
66. Gass JD. Cavernous hemangioma of the retina. A neuro-oculo-cutaneous syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1971;71:799-814.
67. Reddy S, Gorin MB, McCannel TA, Tsui I, Straatsma BR. Novel KRIT1/CCM1 mutation in a patient with retinal cavernous hemangioma and

- cerebral cavernous malformation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010;248:1359-1361.
68. Riant F, Bergametti F, Fournier HD, Chapon F, Michalak-Provost S, Cecillon M, Lejeune P, Hosseini H, Choe C, Orth M, Bernreuther C, Bouliday G, Denier C, Labauge P, Tournier-Lasserre E. CCM3 Mutations Are Associated with Early-Onset Cerebral Hemorrhage and Multiple Meningiomas. Mol Syndromol. 2013;4:165-172.
69. Kumar M, Reddy N, Konana VK, Kanakamedla A, Ruia S, Gudimetla J. Fluorescein cap: Fluorescein angiographic feature of retinal cavernous hemangioma. Indian J Ophthalmol. 2018;66:1473-1474.
70. Haller JA, Knox DL. Vitrectomy for persistent vitreous hemorrhage from a cavernous hemangioma of the optic disk. Am J Ophthalmol. 1993;116:106-107.
71. Shukla D, Sharan A. Epimacular membrane secondary to an optic nerve head lesion. Br J Ophthalmol. 2012;96:1038-1039, 1048.