



# COVID-19’da Akut Maküler Nöroretinopati ve Parasantral Akut Orta Makülopati Birlikteliği

## Coincident Acute Macular Neuroretinopathy and Paracentral Acute Middle Maculopathy in COVID-19

Aslıhan Yılmaz Çebi\*, Oğuzhan Kılıçarslan\*\*, Didar Uçar\*\*\*

\*Çerkezköy Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

\*\*Ayancık Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Sinop, Türkiye

\*\*\*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Yirmi dokuz yaşında kadın hasta görme alanı kaybı şikayeti için oftalmoloji konsültasyonu istendi. Hasta bir gün önce acil service öksürük ve yüksek ateş ile başvurmuştu. Toraks bilgisayarlı tomografide pnömoni saptanmış ve şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 polimeraz zincir reaksiyonu testi iki kez pozitif gelmişti. Hasta 11 yıl önce glomerülonefrit nedeniyle böbrek nakli olmuştu. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) sağ gözde 20/40, sol gözde 20/30’du. Floresein anjiyografi makülada hipoperfüzyon, optik koherens tomografi (OKT) ise iç nükleer, dış pleksiform, dış nükleer tabakalarda hiperreflektivite ve elipsoit zonda devamlılık kaybı gösterdi. Perimetri bilateral skotomaları doğruladı. D-dimer ve fibrinojen düzeyleri sırasıyla 0,86 g/mL ve 435,6 g/mL idi. Hasta akut maküler nöroretinopati ve parasantral akut orta makülopati tanısı konularak bir ay süreyle düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedavi edildi. EİDGK her iki gözde 20/20’ye yükseldi, retinal bulguları OKT’deki hiperreflektivite ve elipsoit zon kaybı ve perimetrideki skotomlar geriledi. Enflamasyon, trombozis ve glial tutulum koronavirüs hastalığı 2019’da görülen retinal mikrovasküler bozulmada rol oynayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, retinal iskemi, parasantral akut orta makülopati, akut maküler nöroretinopati, santral skotom

### Abstract

An ophthalmology consultation was requested for a 29-year-old woman complaining of visual field defects. The patient had presented to the emergency department with cough and high fever one day earlier. Chest computed tomography demonstrated pneumonia and two severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 polymerase chain reaction tests were positive. The patient had undergone renal transplantation 11 years ago due to glomerulonephritis. Best-corrected visual acuity (BCVA) was 20/40 in the right eye and 20/30 in the left eye. Fluorescein angiography showed macular hypoperfusion, and optical coherence tomography (OCT) showed hyperreflectivity in the inner nuclear, outer plexiform, and outer nuclear layers, as well as discontinuity of the ellipsoid zone. Perimetry confirmed bilateral central scotoma. Levels of D-dimer and fibrinogen were 0.86 g/mL and 435.6 g/mL, respectively. The patient was diagnosed as having concurrent acute macular neuroretinopathy and paracentral acute middle maculopathy and was given low-molecular-weight heparin treatment for one month. Her BCVA improved to 20/20 in both eyes, and regression was observed in the retinal findings, hyperreflectivity and ellipsoid zone disruption on OCT, and scotoma in perimetry. Inflammation, thrombosis, and glial involvement may play a role in the pathogenesis of retinal microvascular impairment in COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, retinal ischemia, paracentral acute middle maculopathy, acute macular neuroretinopathy, central scotoma

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Didar Uçar, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: didarucar@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-3469-7307

**Geliş Tarihi/Received:** 13.05.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19.10.2022

**Cite this article as:** Yılmaz Çebi A, Kılıçarslan O, Uçar D. Coincident Acute Macular Neuroretinopathy and Paracentral Acute Middle Maculopathy in COVID-19. *Türk J Ophthalmol* 2023;53:120-123

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

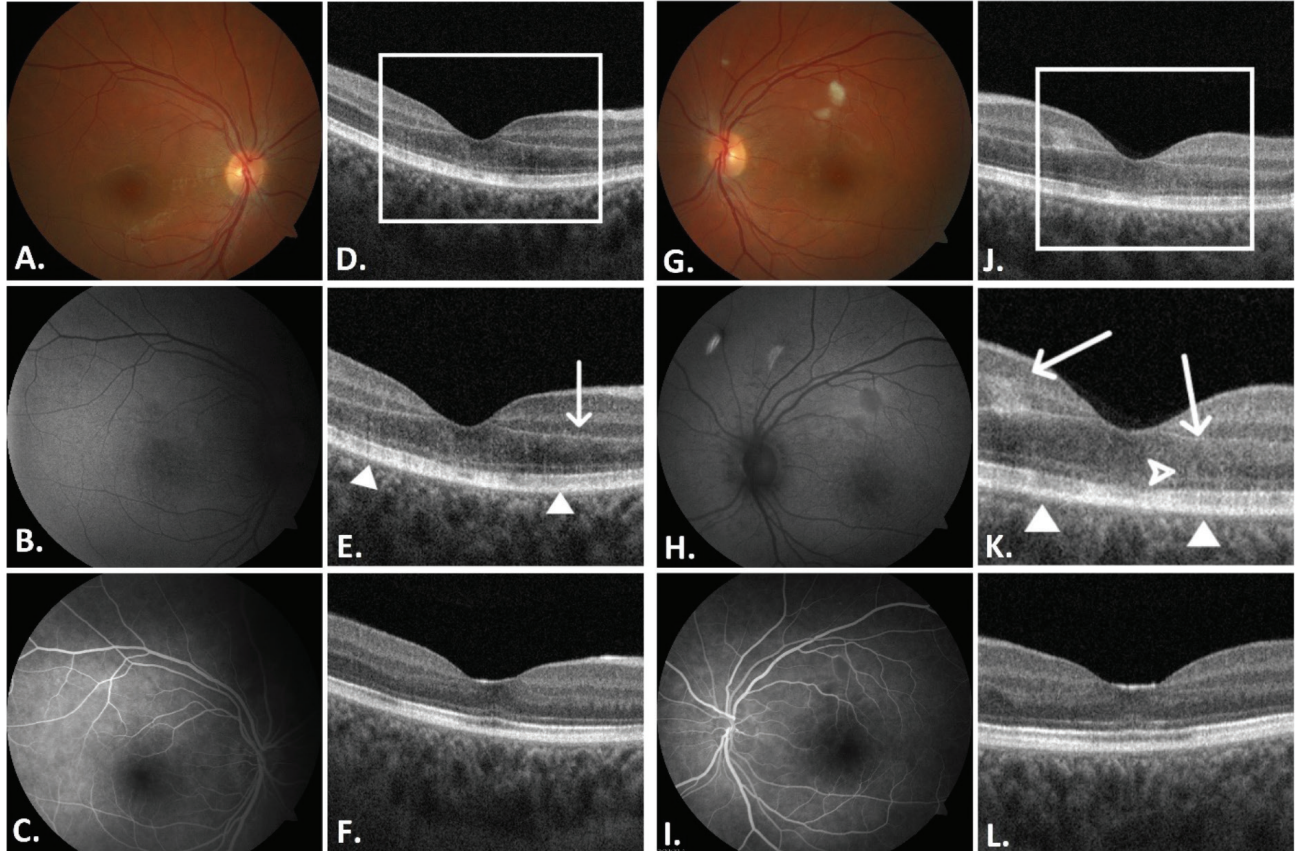
## Giriş

Akut maküler nöropati (AMN) ve parasantral akut orta makülopati (PAMM) retinal mikrovasküler iskeminin belirtileridir. AMN, santral/parasantral skotom, fotopsi ve görme keskinliğinde ılımlı azalma ile ortaya çıkar. Enfeksiyonlar, vazokonstriktör ilaçlar, oral kontraseptifler, hipotansiyon/şok, preeklampsi ve kafein tüketimi olası risk faktörleridir. Optik koherens tomografide (OKT) özellikle derin retina tabakalarında değişiklikler izlenmektedir.<sup>1</sup> Koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) pandemisi sırasında AMN olgularının sayısında bir artış olduğu fark edilmiştir.<sup>2,3</sup> AMN'nin bir varyantı olan PAMM, santral/parasantral skotom ve görme keskinliğinde hafif azalma ile ortaya çıkar ve orta retina tabakalarının iskemisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İç nükleer tabaka (İNT) damar yataklarının arasında kalır ve bu nedenle hipoperfüzyona duyarlıdır.<sup>4</sup> OKT, İNT ve dış pleksiform tabakada (DPT) hiperreflektif bantlar görülür. Floresein anjiyografi (FA) ve OKT anjiyografide iskemi, foveal avasküler zonda genişleme ve kapiller yıkım (drop-out) alanları görülebilir. Skotom, perimetri ile doğrulanabilir.

Burada aktif şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu olan bir hastada bilateral AMN ve PAMM bulguları izlenen bir olguyu sunuyoruz. Çalışma boyunca Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalındı. Olgudan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

## Olgu Sunumu

Bilateral görme alanı kaybı olan 29 yaşında kadın hasta için kliniğimizden konsültasyon istendi. Bulgular santral skotomla uyumluydu. Hastanın tıbbi öyküsünde göz hastalığı yoktu. Hasta bir gün önce acil servise öksürük ve yüksek ateş şikayetleri ile başvurmuştu. Akciğer bilgisayarlı tomografi bulguları COVID-19 pnömonisi ile uyumluydu ve SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu testi iki kez pozitif bulundu. Hasta glomerülonefrit nedeniyle 11 yıl önce böbrek nakli geçirmişti. Oküler semptomlar ortaya çıktığında hasta sistemik tedavi olarak favipiravir (Favira®, Novel, Türkiye), profilaktik dozda (günde bir kez 40 mg) düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH; Oksapar®, Koçak, Türkiye), everolimus (Afinitor®, Novartis, İsviçre), takrolimus (Prograf®, Astellas, İrlanda), prednizolon



**Şekil 1.** A) Sağ gözün fundus görüntüsünde retinada hafif beyazlaşma izlenmektedir. B) Sağ gözün otofloresans görüntüsünde üst perifoveal alanda benekli görünüm mevcuttur. C) Sağ gözde floresein anjiyografide perifoveal alanda hipoperfüzyon izlenmektedir. D-E) Sağ gözün ilk optik koherens tomografi (OKT) görüntülerinde, iç nükleer tabaka (İNT) ve dış pleksiform tabaka (DPT) birleşkesinde hiperreflektivite (beyaz ok) ve elipsoit bölge hasarı (beyaz ok uçları) görülmektedir. F) Altı aylık izlem sonrası çekilen sağ göze ait OKT görüntüsü. G) Sol gözün fundus görüntüsünde atılmış pamuk lekeleri ve retinada hafif beyazlama izlenmektedir. H) Sol gözün otofloresans görüntüsünde, atılmış pamuk lekelerine karşılık gelen yerde hipofloresans ve üst perifoveada benekli görünüm mevcuttur. I) Sol gözde floresein anjiyografide perifoveal alanda hipoperfüzyon izlenmektedir. J-K) Sol gözün ilk OKT görüntülerinde İNT ve İNT-DPT birleşkesinde hiperreflektivite (beyaz oklar), elipsoit zon hasarı (beyaz ok uçları) ve Henle lif tabakasında Z şeklinde hiperreflektivite (beyaz boş ok ucu) izlenmektedir. L) Altı aylık izlem sonrası çekilen sol göze ait OKT görüntüsü

(Deltacortril®, Pfizer, Türkiye), valsartan (Diovan®, Novartis, İsviçre) ve benidipin (Benipin®, Deva, Türkiye) alıyordu. Oral kontraseptif kullanmıyordu. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği sağ gözde 20/40 ve sol gözde 20/30 idi. Biyomikroskopik değerlendirme normaldi. Her iki gözde göz içi basıncı 15 mmHg olarak ölçüldü. Fundoskopide, her iki gözde retinada kenarları belirsiz hafif beyazlaşma ve sol gözde atılmış pamuk görünümü izlendi (Şekil 1A, 1G). D-dimer düzeyi 0,86 µg/mL ve fibrinojen düzeyi 435,6 µg/mL olarak saptandı. Foveal yatay OKT görüntülerinde (Optovue RTVue XR Avanti; Optovue, Inc, Fremont, CA) İNT ve DPT'de PAMM ile tutarlı hiperreflektivite ve AMN ile tutarlı elipsoit zon ve interdiyasyon zonda süreklilik kaybı olduğu izlendi (Şekil 1E, 1K). OKT görüntülerinde Iovino et al.<sup>5</sup> tarafından tanımlanan Henle lif tabakasında hiperreflektif bantların uzamasına bağlı Z şeklinde reflektivite gözlemlendi (Şekil 1K). FA'da, retinada beyazlaşmaya karşılık gelen maküler hipoperfüzyon alanları izlendi. Humphrey alan analiz cihazının standart 30-2 programı ile yapılan perimetride bilateral santral skotom saptandı. Kronik immüsupresyon nedeniyle nöroloji anabilim dalı tarafından kraniyal manyetik rezonans görüntüleme ve lomber ponksiyon ileri tetkikleri yapıldı ancak başka patolojik bulgu saptanmadı. Olguya AMN ve PAMM tanısı kondu. Nefroloji ve enfeksiyon hastalıkları bölümleriyle işbirliği içinde DMAH dozu bir ay boyunca tedavi dozuna (1 mg/kg, günde iki kez) yükseltildi. Bir ay sonra görme keskinliği her iki gözde 20/20'ye yükseldi ve retina bulguları azaldı. OKT'de (Şekil 1E, 1L) ve perimetride skotomda elipsoit zon hasarında kısmi regresyon izlendi. Bir yıl sonra yapılan izlemde klinik bulgular aynıydı.

## Tartışma

COVID-19 ile ilişkili vasküler komplikasyonlar ile D-dimer düzeyinin 0,5 µg/mL'den yüksek olması arasında ilişki olduğu saptanmıştır.<sup>6</sup> COVID-19 ile ilişkili sitokin fırtınası ve hiperenflamatuvar tablo mikrovasküler hasar riskine katkıda bulunabilir.<sup>7</sup>

Yeni geçirilmiş ve aktif SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda PAMM veya AMN lezyonlarına rastlandığı başka raporlarda da bildirilmiştir. Padhy ve ark.<sup>8</sup> D-dimer düzeyinin yüksek olmasının kapiller iskemi için bir gösterge ve risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür. Capuano ve ark.<sup>3</sup> tromboz hipotezi ile uyumlu olarak protein S eksikliği olan bir COVID-19 hastasında AMN tanısı koymuşlardır. Hastamızın başvuru sırasında ölçülen D-dimer düzeyi 0,86 µg/mL idi. Hipotansiyon AMN için risk faktörü olarak düşünülmektedir.<sup>1</sup> Valsartan ve benidipin antihipertansif ilaçlar olmasına rağmen hastanın özgeçmişinde hipotansiyon saptanmadı ve tedavi süresince hipotansiyon gelişmedi. Ayrıca, valsartan vazokonstriksiyonu inhibe eder. Ozsaygılı ve ark.<sup>9</sup> enflamasyonun olası bir mekanizma olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak olgumuzda mikrovasküler komplikasyonlar hasta prednizolon, takrolimus ve everolimus gibi antienflamatuvar ilaçlar kullanırken meydana

gelmiştir. Bu nedenle mikrovasküler tromboz patogenezi daha iyi açıklayabilir. Gascon ve ark.<sup>10</sup> immün aracılı mekanizmalarla post-viral retinal hasar meydana gelebileceğini belirtmişlerdir. Hastamızın immüsuprese baskılanmış olduğu göz önüne alındığında, immünolojik yollar da patogenezi rol oynayabilir.

Iovino ve ark.<sup>5</sup> Purtscher retinopatisi, retinal ven oklüzyonu, santral retinal arter oklüzyonu ve retinal vaskülit olan hastalarda AMN ve PAMM'nin aynı anda izlendiğini bildirmiştir. Müller hücre yetmezliğininin patolojideki ortak nokta olabileceğini öne sürmüşlerdir. Vargas ve ark.<sup>11</sup> COVID-19'da glial hücre tutulumunun nörolojik hasar ile ilişkili olabileceğine tartışmalarında yer vermiştir. Bu nedenle olgumuzda COVID-19 ilişkili Müller hücre disfonksiyonu kaynaklı aynı gözde eş zamanlı AMN ve PAMM lezyonları ortaya çıkmış olabilir.<sup>11</sup>

Çalışmamızın kısıtlı olduğu yönleri vardır. İlk olarak bulgular retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hastanın komorbiditeleri ve kronik immüsupresyonda olması iskemi için risk faktörleri olarak kabul edilebilir, ancak hastanın kullanmakta olduğu sistemik tedavilerin iskemik oküler komplikasyonlar açısından bilinen bir etkisi yoktu. Sol gözdeki retina bulguları Purtscher benzeri retinopatiye benziyordu. Ancak, Purtscher benzeri retinopatide periarteriyolar retinanın beyazlamamasını bekleriz.<sup>12</sup> Aynı gözde eş zamanlı AMN ve PAMM görüldüğü ilk kez bildirilmektedir.

COVID-19'da retinal mikrodolaşımın tutuluyor olması önemlidir, çünkü bu bir son arter sistemidir. Bu nedenle, COVID-19 ile ilişkili retinal mikrodolaşım bozukluğu potansiyel olarak görmeyi tehdit eden bir klinik bulgudur. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile PAMM/AMN lezyonları arasındaki ilişkiyi doğrulamak ve bu tutulumun kesin patogenezi aydınlatmak için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

## Etik

**Hasta Onayı:** Hastadan sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

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

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.Y.C., O.K., D.U., Konsept: A.Y.C., O.K., D.U., Dizayn: A.Y.C., O.K., D.U., Veri Toplama veya İşleme: A.Y.C., O.K., Analiz veya Yorumlama: A.Y.C., O.K., D.U., Literatür Arama: A.Y.C., O.K., Yazan: A.Y.C., O.K., D.U.

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

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

## Kaynaklar

1. Bhavsar KV, Lin S, Rahimy E, Joseph A, Freund KB, Sarraf D, Cunningham ET Jr. Acute macular neuroretinopathy: A comprehensive review of the literature. *Surv Ophthalmol.* 2016;61:538-565.

2. Jalink MB, Bronkhorst IHG. A Sudden Rise of Patients with Acute Macular Neuroretinopathy during the COVID-19 Pandemic. *Case Rep Ophthalmol.* 2022;13:96-103.
3. Capuano V, Forte P, Sacconi R, Miere A, Mehanna CJ, Barone C, Bandello F, Souied EH, Querques G. Acute macular neuroretinopathy as the first stage of SARS-CoV-2 infection. *Eur J Ophthalmol.* 2022;11206721221090696.
4. Sarraf D, Rahimy E, Fawzi AA, Sohn E, Barbazetto I, Zacks DN, Mitra RA, Klancnik JM Jr, Mrejen S, Goldberg NR, Beardsley R, Sorenson JA, Freund KB. Paracentral acute middle maculopathy: a new variant of acute macular neuroretinopathy associated with retinal capillary ischemia. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:1275-1287.
5. Iovino C, Au A, Ramtohl P, Bacci T, AlBahlal A, Khan AM, Al-Abdullah AA, Wendel R, Chhablani J, Sada S, Freund KB, Sarraf D. Coincident PAMM and AMN and Insights Into a Common Pathophysiology. *Am J Ophthalmol.* 2022;236:136-146.
6. Guemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Donate-López J, Martín-Sánchez FJ, Porta-Etessam J, López-Guajardo L, Martín JLR, González-Armengol JJ, García-Feijó J. Reduced retinal vessel density in COVID-19 patients and elevated D-dimer levels during the acute phase of the infection. *Med Clin (Barc).* 2021;156:541-546.
7. Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, Castillo RD, Figueroa JG, Ramanathan A, Li BH, Gould MK. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis.* 2020;99:291-297.
8. Padhy SK, Dcruz RP, Kelgaonkar A. Paracentral acute middle maculopathy following SARS-CoV-2 infection: the D-dimer hypothesis. *BMJ Case Rep.* 2021;14:e242043.
9. Ozsaygılı C, Bayram N, Ozdemir H. Cilioretinal artery occlusion with paracentral acute middle maculopathy associated with COVID-19. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69:1956-1959.
10. Gascon P, Briantais A, Bertrand E, Ramtohl P, Comet A, Beylerian M, Sauvan L, Swiader L, Durand JM, Denis D. Covid-19-Associated Retinopathy: A Case Report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28:1293-1297.
11. Vargas G, Medeiros Geraldo LH, Gedeão Salomão N, Viana Paes M, Regina Souza Lima F, Carvalho Alcantara Gomes F. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and glial cells: Insights and perspectives. *Brain Behav Immun Health.* 2020;7:100127.
12. Agrawal A, McKibbin M. Purtscher's retinopathy: epidemiology, clinical features and outcome. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1456-1459.