

Girat Atrofili Bir Olguda Foveaskizis ve Kistoid Maküler Ödem Birlikteliği*

Coexistence of Foveoschisis and Cystoid Macular Edema in A Case with Gyrate Atrophy

Eyüp DÜZGÜN¹, Akın ÇAKIR², Taner KAR³, Yıldırım YILDIRIM³, Melih Hamdi ÜNAL⁴

ÖZ

Bu makalede, gece körlüğü ile birlikte ilerleyici görme azlığı gelişen girat atrofi tanılı 20 yaşında bayan hastada tespit edilen foveaskizis, kistoid maküler ödem ve eşlik eden retinal değişikliklerin altı yıl içerisindeki progresyonu sunulmaktadır. Koryoretinal atrofi alanlarına eşlik eden foveaskizis ve kistoid maküler ödem kliniği, fundus otofloresans, kızılötesi görüntüleme, florescein anjiyografi ve optik koherens tomografi yöntemleri ile morfolojik olarak, mikroperimetri, tam alan ve multifokal elektoretinografi yöntemleri ile de fonksiyonel olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: foveaskizis, girat atrofi, kistoid maküler ödem, optik koherens tomografi.

ABSTRACT

This report presents, foveoschisis, cystoid macular edema and progression of retinal changes within six years, in a preliminary gyrate atrophy diagnosed 20-year-old girl consulting for a progressive fall of visual acuity and night blindness. Clinical findings of foveoschisis and cystoid macular edema that is accompanying chorioretinal atrophy were evaluated both morphologically by using fundus autofluorescence imaging, infrared imaging, fluorescein angiography and optical coherence tomography and functionally by using microperimetry, full-field and multifocal electroretinography.

Key Words: foveoschisis, gyrate atrophy, cystoid macular edema, optical coherence tomography.

Bu çalışma; TOD Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde (2014 Antalya) poster olarak sunulmuştur.

- 1- M.D. GATA Haydarpaşa Military Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY
DUZGUN E., dr-duzgun@hotmail.com
- 2- M.D. Golcuk Military Hospital, Eye Clinic, Golcuk-Kocaeli/TURKEY
ÇAKIR A., dracakir@gmail.com
- 3- M.D. Asistant Professor, GATA Haydarpaşa Military Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY
KAR T., zeytin23203@yahoo.com
YILDIRIM Y., doctoryyildirim@gmail.com
- 4- M.D. Professor, GATA Haydarpaşa Military Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY
UNAL M.H., melihu@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 06.12.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 25.03.2015
Ret-Vit 2015;23:348-352

Yazışma Adresi/Correspondence Adres: M.D. Eyüp DÜZGÜN
GATA Haydarpaşa Military Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY

Phone: +90 216 542 44 19
E-mail: dr-duzgun@hotmail.com

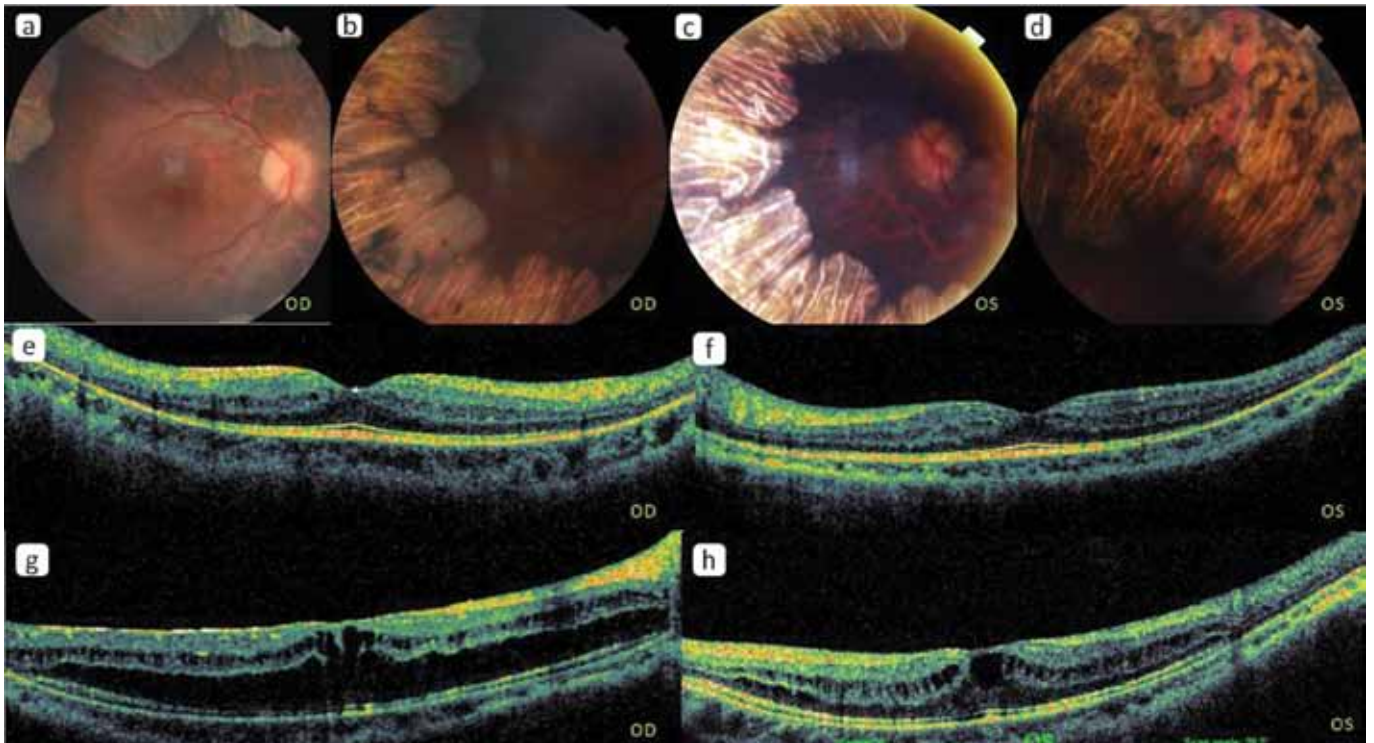
GİRİŞ

Girata atrofi (GA), ilerleyici koryoretinal distrofinin ön planda olduğu, otozomal resesif geçişli nadir görülen metabolik bir hastalıktır.¹ Görülme sıklığı 1/1.000.000'den az olmakla birlikte Finlandiya'da daha sık görülmektedir.² İlk vakalar yanlışlıkla retinitis pigmentosanın (RP) atipik bir formu olarak tanımlanmıştır. GA'lı hastalarda plazma ornitin seviyelerinde büyük artış olduğunun saptanmasından sonra Kupfer ve arkadaşları, GA ile ilişkili olarak ornitin aminotransferaz (OAT) eksikliğini tespit etmişlerdir.³ Pridoksal fosfat bağımlı, mitokondrial matriks enzimi olan OAT eksikliği sonucu gelişen plazma ornitin seviyelerinde artış bu hastalığın temel patolojisini oluşturmaktadır. GA'da ornitin konsantrasyonu bütün vücutta 10-20 kat kadar artmıştır.⁴ Tanıda ön plana çıkan kriterler; tipik koryoretinal lezyonlar, erken yaşta başlayan arka subkapsüler katarakt, yüksek miyop astigmatizma, vitreus opasiteleri, hiperornitinemi ve otozomal resesif kalıtım paterni olarak sayılabilir. Bu olgu sunumunda, GA tanısı ile takipli bir hastada, koryoretinal atrofi alanlarına eşlik eden foveaskizis ve kistoid makuler ödem kliniği, görüntüleme yöntemleri ve elektrofizyolojik tetkikler ile morfolojik ve fonksiyonel yönden değerlendirilmiştir.

OLGU SUNUMU

GA tanısıyla kliniğimizde 6 yıldır takip edilmekte olan 20 yaşında bayan hasta, çocukluğundan beri var olan karanlıkta az görme şikayetlerinde artış olması üzerine başvurdu. Laboratuvar tetkikleri ile GA tanısı

daha önce doğrulanmış olan ve başka rahatsızlığı bulunmayan hasta, şikayetlerinin çocukluğundan beri olduğunu, zaman içerisinde şikayetlerinin arttığını her iki gözden katarakt nedeniyle ameliyat olduğunu, özellikle geceleri görmekte çok zorlandığını ifade etmekteydi. Anne ve babası akraba olmayan hastanın kardeşlerinde benzer bir göz rahatsızlığı öyküsü yoktu. 2007 yılında başvuru esnasında her iki gözde en iyi düzeltilmiş [-0.50 D/-0.75D (+2.00Dx160)] görme keskinliği 1.0/1.0 iken, 6 yıl sonra aynı tashihle sağ gözde 0.6, sol gözde 0.8 seviyesine düştüğü görüldü. Biyomikroskopik muayenede, her iki göz psödo-fak olup ön vitrenin dejenere olduğu görüldü. Fundus muayenesinde 2007 yılındaki ilk başvurusunda midperiferal bölgede, aralarında pigment kümelerinin bulunduğu yama tarzında koryoretinal atrofi alanları görüldü. Bu alanlarda koroidal vasküler yapılar kolaylıkla izlenebilmekteydi. Makulada hafif pigmentasyon değişiklikleri mevcuttu. Optik diskler normal olarak izlendi (Resim 1a-d). Hastanın ilk başvurusunda yapılan makula OKT görüntülemesinde (Resim 1e,f) fovea, retina pigment epiteli (RPE), fotoreseptör iç segment-dış segment (İS-DS) bandı normal olarak izlenirken, iç nükleer tabakada az sayıda küçük kistoid değişiklikler dikkat çekmekteydi. Hastanın son başvurusunda yapılan OKT tetkikinde; makulada diffüz kalınlaşma, fovea çukurluğunun kaybı ile birlikte iç ve dış nükleer tabakalarda yaygın kistoid değişiklikler karakterize foveaskizis tablosu mevcuttu (Resim 1g,h).



Resim 1a-h: Sağ göze ait, (a,b) sol göze ait fundus görünümü (c,d), 2007 yılında yapılan OKT görüntüleri (e,f), 2013 yılında yapılan OKT görüntüleri (g,h).

Hastaya ait kızılötesi reflektans (KÖR) ve fundus otofloresans (FOF) görüntülemelerde periferden başlayan koryoretinal atrofi alanları ve bu alanların birleşerek makulaya doğru ilerlediği görülmekteydi (Resim 2,3). Ayrıca FOF görüntülerinde her iki gözde arka kutupta sağlam olan RPE'ye ait hiperotofloresansın vasküler arkadlar ile sınırlı santral alanda kalması dikkat çekmekteydi (Resim 2). FA, koroidal fazdan itibaren atrofi alanlarındaki, oftalmoskopik olarak da izlenebilen geniş koroidal damarlar, pencere defektine bağlı olarak rahatlıkla seçilebilmekteydi. Atrofi alanları ile sağlam retina sınırda hiperfloresans boyanma tespit edildi. Son muayenesine ait anjiografinin geç evrelerinde vasküler arkadlar etrafında, makula santralinde ve temporalinde, optik diskte ve çevresinde boyanma izlenmekteydi (Resim 3). Tam alan ERG testinde bilateral skotopik ve ossilatuar potansiyeller silik, fotopik cevap amplitüdüleri ise düşük olarak kaydedildi. Multifokal ERG yanıtlarında, sağ gözde merkez halka P1 amplitüdü yüksek olmasına rağmen diğer halkalarda düşük, sol gözde ise tüm halkalarda P1 amplitüdülerin normal olduğu izlendi. Mikroperimetri test sonuçları multifokal ERG ile uyumluydu. Görme alanı ve karanlık adaptasyon testine uyum sağlayamamıştır. Hastanın öncelikli olarak sağ gözüne triamsinolon enjeksiyon kararı alındı. Enjeksiyon tedavisini kabul etmeyen hastanın düşük proteinli diyet ve günlük vitamin B6 takviyesi ile periyodik kontrolleri devam etmektedir.

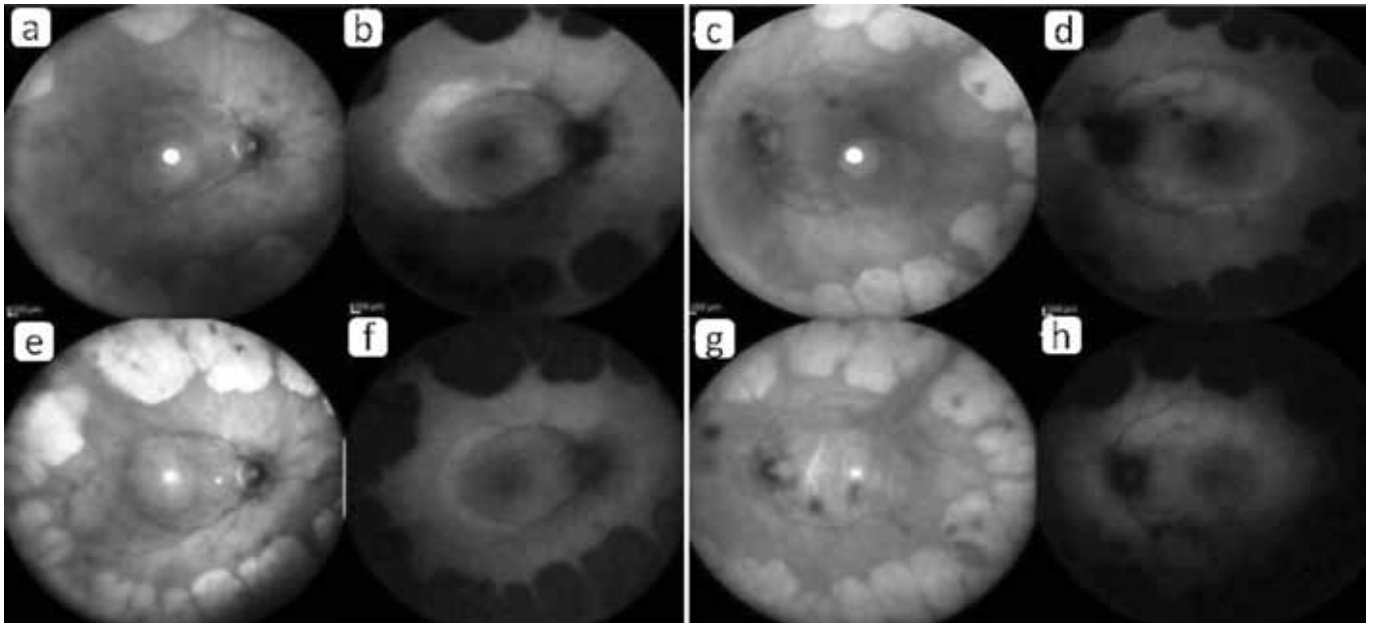
TARTIŞMA

GA, koroid ve retinanın nadir görülen otozomal resesif kalıtım gösteren metabolik distrofisi olup OAT enzim eksikliği sonucu ortaya çıkmaktadır.

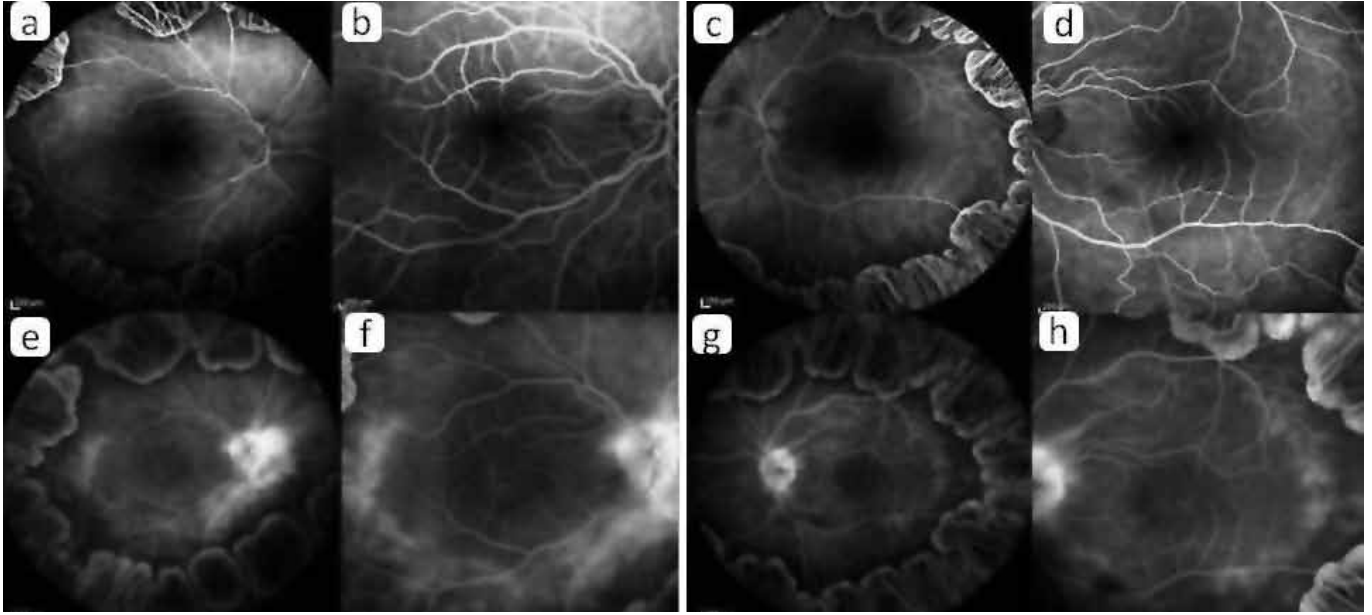
OAT; böbrek, ince bağırsaklar, karaciğer ve retinada yoğun olarak bulunan bir enzimdir. OAT aktivitesi RPE hücre dışı membranının, fotoreseptör hücrelerine bakan yüzünde yüksek oranda bulunmaktadır. Koryoretinal dejenerasyonların biyokimyasal mekanizması tam olarak bilinmese de esansiyel ürünlerin eksikliği veya biriken aşırı miktardaki substratların neden olduğu toksisite suçlanmaktadır.

GA, başlangıçta RP'nin bir çeşidi olarak düşünülmüştür. RP'nin gece körlüğü, görme alanı kaybı ve ilerleyici görme kaybı ile seyretmesi nedeniyle karışabilmektedir. Tedavi ve takip yöntemlerinin farklı olması nedeniyle ayırıcı tanıda RP'nin tipik fundus bulguları yanında GA'da artmış kan ornitin seviyelerine dikkat edilmelidir. Periferik retinada geniş alanı tutan kaldırım taşı dejenerasyonları nadir de olsa GA'ya benzeyebilmektedir. Kaldırım taşı dejenerasyonları daha çok periferik alt kadranı tutmakta, GA ise segmental tutulum göstermemekte olup fundusu 360 derece tutmaktadır.⁵

Klinik olarak GA hastalarında, ilk dekada tespit edilen miyopi ve gece görmede azalmayı, 2. dekada görme alanında daralma ve periferik görmede azalma, 4. ve 5. dekada ise körlük takip etmektedir.² İlerleyici görme kaybı genellikle 10 yaşından sonra başlar. Olgumuzda olduğu gibi midperifer yerleşimli, birleşme eğilimi gösteren, kenarları hiperpigmente, sınırları belirgin koryoretinal atrofi erken fundoskopik bulgulardır. Hastalığın erken evrelerinde gözlenen RPE kaybı sonucu ortaya çıkan pencere defektlerine bağlı değişikliklerin yerini, ilerleyen evrelerde anjiyografik olarak belirgin şekilde görülen koryo-kapiller dolma defekti içeren atrofi alanları almaktadır.⁶



Resim 2a-h: 2007 yılında sağ göze ait (a) KÖR, (b) FOF, sol göze ait (c) KÖR, (d) FOF görüntüleri. 2013 yılında sağ göze ait (e) KÖR, (f) FOF, sol göze ait (g) KÖR, (h) FOF görüntüleri.



Resim 3a-h: 2007 yılında (a,b) sağ göze, (c,d) sol göze ait FA görüntüleri. 2013 yılında (e,f) sağ göze, (g,h) sol göze ait FA görüntüleri.

Bu atrofi alanlarının yıllar içerisinde artması ve birleşmesi sonucu ileri evrelerde makula tutulumu görülebilmektedir. Miyopi, arka subkapsüler katarakt ve vitreus opasiteleri sıklıkla eşlik eden diğer patolojilerdir.^{1,4} İleri evredeki olgularda vasküler yapılarda inceleme gelişebilmekle birlikte optik atrofi genellikle ortaya çıkmaz. Bazı olgularda periferdeki atrofi alanlarına benzer şekilde peripapiller atrofi gelişebilmektedir.⁶ Olgumuzda olduğu gibi atrofi alanları genişledikçe büyük koroidal damarlar daha kolay seçilebilmektedir.

Tanıda ve hastalığın takibinde klinik muayenenin yanında yardımcı testler ile yapılan morfolojik ve fonksiyonel değerlendirilme önemli yer tutmaktadır. Kızılötesi reflektans görüntülemelerde atrofi alanları içerisindeki pigment kümeleri ve vitre içerisindeki opasiteler kolaylıkla izlenebilmektedir. Otofloresans incelemelerde ise periferdeki atrofi alanları hipofloresan olarak izlenirken, santralde kalan sağlam RPE adacığın hiperotofloresan olarak izlenmektedir. Olgumuza ait FA'nın geç evrelerinde koryoretinal atrofının tam olarak geliştiği alanlar ile vasküler arkadlar arasında kalan RPE'nin kısmen sağlam olduğu alanda ve optik diskte sızıntıya bağlı hiperfloresans daha belirgin olarak görülmektedir. Sağlam retina ile atrofi alanlarının sınırındaki hiperfloresans, sağlam doku sınırındaki fonksiyonel koryokapillarisine ait ekstrasvazasyonu işaret etmektedir.⁶ Hastamızın 2013 yılına ait FA incelemesinde, 6 yıl önce bulunmayan bu hiperfloresan alanlar, gelişmekte olan atrofi alanlarındaki inflamatuvar sürecin bir bulgusu olabileceği düşünülmüştür.

Genel olarak hastalığın geç evrelerine kadar makulanın korunduğu belirtilse de RPE defektleri, atrofi alanları ve KMÖ erken evrelerden itibaren görülebilmektedir. Yirmi bir GA hastasından oluşan bir seride, 9 hastada makula tutulumu tespit edilmiş olup 1 vakada anjiyografik olarak KMÖ tanımlanmışlardır.⁶ Olivera ve ark. görme azlığı gelişen ve fundoskopik olarak makulası normal olarak değerlendirilen bir olguda, FA ve OKT görüntülemeler ile bilateral KMÖ tespit etmişlerdir.⁷ Yine Feldman ve ark. epiretinal membranla birlikte KMÖ bulunan bir vaka bildirmişlerdir.⁸ GA'ya bağlı KMÖ nedeniyle intravitreal 4mg triamsinolon enjeksiyon ile tedavi edilen bir olguda ise ödemin azaldığı ve görme keskinliğinin arttığı ama yaklaşık 6 ay sonra KMÖ'nün nüks ettiği bildirilmiştir.⁹ Olgumuzda makuler OKT ile tespit edilen foveaskizis ile birlikte, FA ile tespit edilen KMÖ bir arada izlenmiştir. Katarakt cerrahisi öncesi yüksek miyop olduğunu bilinen olgumuzda mevcut OKT bulguları miyopik foveaskizis düşündürmemektedir. Miyopik foveaskizis, sıklıkla arka kutupta yerleşmiş stafilom içerisindeki retina katlarında ayrılma ile karakterize olup genellikle fovea dekolmanı, lamellar veya tam kat makuler delik, epiretinal membran veya vitreomakuler traksiyon ile birlikte görülmektedir. Ayrıca GA olgularında miyopi derecesinin görme keskinliği ve görme alanı üzerine etkisi tespit edilmemiştir.² Birçok makulopatide olduğu gibi OKT, GA hastalarında görme azlığının sebebini ortaya koymada ve makula tutulumunun anatomik değerlendirilmesinde büyük rol oynamaktadır.

Olgumuzda tespit edildiği gibi GA hastalarında, tam alan elektrotretinografide (ERG) erken evrelerden itibaren rod ve kon yanıtlarının amplitüdlerinde düşüklük saptanabilmektedir. Daha ileri evrelerde yanıtlar silik olarak kaydedilir. ERG'de, c dalgasının çok erken evrelerde kaydedilebilmesi ve c dalgasının a ve b dalgasından önce kaybolması primer olarak RPE'nin odak noktası olabileceğini işaret etmektedir.¹⁰ Elektrookulogramda (EOG) erken evrelerden itibaren RPE bozukluğunu doğrulayan değişiklikler kaydedilmektedir. FA ve EOG değişiklikleri primer lezyonun RPE olduğunu, koryokapillaris ve diğer dokulardaki atrofının buna ikincil olarak meydana geldiğini işaret etmektedir.¹¹ Yaş ile birlikte hastalığın ilerlemesiyle görme alanının meydana gelen daralmaya benzer şekilde karanlık adaptasyon testi de progresif olarak bozulmaktadır.^{4,11}

GA'de tedavinin amacı serum ornitin seviyelerini azaltmak normal değerlere yaklaştırmak olsa da koryoretinal atrofının patogenezinin tam anlaşılabilmesi nedeniyle etkili bir tedavi rejimi kesin olarak ortaya konamamıştır. Tedavide vitamin B6 takviyesi ve arginin kısıtlı diyet uygulanarak serum ornitin seviyesinin azaltılması hedeflenmektedir. Fakat allel heterojenitesine bağlı olarak bu terapötik girişimlerin etkinliği olgular arasında farklılık göstermektedir. Çok az hastada, farmakolojik dozda uygulanan vitamin B6 tedavisine cevap olarak, plazma ornitin seviyesinde düşme tespit edilmiştir.¹² Bu vakalarda enziminin piridoksin bağlayan kısmında değişiklik olduğu ortaya konmuştur.¹³ Önlem olarak bütün piridoksin cevabı vermesine bakılmaksızın hastalara minerallerle birlikte piridoksinin de dahil olduğu multivitamin desteği yapılmalıdır. Çocuklara düşük proteinli diyet uygulanırken büyüme ve gelişme geriliğine neden olmamak için çocuk hastalıkları uzmanınca da takip edilmelidir. Arginin kısıtlı diyetlere rağmen hastaların büyük çoğunluğunda görme kaybı gelişse de çalışmalar erken tanı ile çocukluktan itibaren diyet uygulamalarının, koryoretinal dejenerasyonların progresyonunu yavaşlattığı, semptomların geç ortaya çıktığını hatta ERG'de iyileşme sağladığı ortaya konmuştur.^{14,15}

Klasik birçok metabolik bozukluk gibi kalıtım paterni otozomal resesif kalıtılan bu hastalıkta heterozigot olanlarda fenotipik olarak rahatsızlık ortaya çıkmaktadır. Son dönemdeki genetik çalışmalar GA hastalarında gen defektinin 10q26 kromozomunda olduğu ve DNA sekanslarının 60'tan fazla defekt olduğunu ortaya koymuştur. Bu genetik heterojenitenin yol

açtığı biyokimyasal çeşitlilik sonucu olarak anormal bir OAT enzimi oluşmakta veya hiç oluşmamaktadır. Bu nedenle GA hastalarının kardeşlerinde ve çocuklarında hastalık olma ihtimal bulunması sebebiyle genetik danışmanlık önerilmelidir. GA tespit edilen ailelerin diğer bireylerinde araştırılması ve genetik danışmanlığın sağlanması, hastalığın erken dönemde yakalanması ve heterozigot vakaların tespiti için önem arz etmektedir. Ancak uygulanan tedavi, hastanın detaylı klinik ve biyokimyasal değerlendirilmesi ve düzenli takibini gerektirir. Enzim replasman tedavileri veya gen terapileri GA'de umut veren tedavi modaliteleri olarak görülmektedir.^{16,17}

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Takki K, Simell O. Genetic aspects in gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinaemia. *Br J Ophthalmol* 1974;58:907-16.
2. Takki KK, Milton RC, The natural history of gyrate atrophy of the choroid and retina. *Ophthalmology* 1981;88:292-301.
3. Kaiser-Kupfer M I, Valle D, Valle L A, A specific enzyme defect in Gyrate atrophy. *Am J Ophthalmol* 1978;85:200-4.
4. Simell O, Takki K., Raised plasma-ornithine and gyrate atrophy of the choroid and retina. *Lancet* 1973;301:1031-3.
5. Tasman W, Shields JA: *Disorders of the Peripheral Fundus*, Hagerstown, Harper&Row 1980:176-9.
6. Vannas-Sulonen K, Progression of gyrate atrophy of the choroid and retina: A long-term follow-up by fluorescein angiography. *Acta Ophthalmol* 1987;65:101-9.
7. Oliveira TL, Andrade RE, Muccioli C, et al. Cystoid Macular Edema in Gyrate Atrophy of the Choroid and Retina: A Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Evaluation, *Am J Ophthalmol* 2005;140:147-9.
8. Feldman RB, Mayo SS, Robertson DM, et al. Epiretinal membranes and cystoid macular edema in gyrate atrophy of the choroid and retina. *Retina* 1989;9:139-42.
9. Vasconcelos-Santos DV, Magalhaes EP, Nehemy MB. Macular edema associated with gyrate atrophy managed with intravitreal triamcinolone: a case report. *Arq Bras Oftalmol* 2007;70:858-61.
10. Raitta C, Carlson S, Vannas-Sulonen K. Gyrate atrophy of the choroid and retina: ERG of the neural retina and pigment epithelium. *Br J Ophthalmol*. 1990;74:363-7.
11. Takki K, Gyrate atrophy of the choroid and retina associated with hyperornithinemia. *Br J Ophthalmol* 1974;58:3-23.
12. İlhan N., Keskin U., İlhan Ö. et al. Koroid ve Retinanın Gyrate Atofisi, *Ret-Vit* 2013;21:228-30.
13. Michaud J, Thompson GN, Brody LC et al. Pyridoxine-responsive gyrate atrophy of the choroid and retina: clinical and biochemical correlates of the mutation A226V. *Am J Hum Genet* 1995;56:616-22.
14. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Valle D. Gyrate Atrophy of the Choroid and Retina: Long-term Reduction of Ornithine Slows Retinal Degeneration, *Arch Ophthalmol* 1991;109:1539-48.
15. Valle D, Walser M, Brusilow S, et al. Gyrate atrophy of the choroid and retina: biochemical considerations and experience with an arginine restricted diet. *Ophthalmology* 1981;88:325-30.
16. Weleber RG, Kennaway NG, Buist NR. Gyrate atrophy of the choroid and retina: approaches to therapy. *Int Ophthalmol* 1981;4:23-32.
17. Wang T, Steel Gary, Milam Ann H. et al. Correction of ornithine accumulation prevents retinal degeneration in a mouse model of gyrate atrophy of the choroid and retina. *Proc Nat Acad Sci* 2000;97:1224-9.