

Diffüz Fotoresseptör Distrofileri

Diffuse Photoreceptor Dystrophies

Sezin AKÇA BAYAR¹, Evin ŞİNGAR², Gürsel YILMAZ³

ÖZ

Kon rod distrofileri, kon reseptörlerinin kaybı (konjenital ya da gec başlangıçlı dejenerasyonu sonucu) veya kon pigmentlerindeki anormallik sonucu oluşan retinal distrofilerdir. Kon rod distrofileri genellikle bir sendroma eşlik etmemekle beraber Bardet Biedl Sendromunun veya Spinocerebellar Ataksi Tip 7'nin bir parçası olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Retinitis Pigmentosa (RP) fotoresseptör ve retina pigment epitel kompleksinin ilerleyici kaybı ile ortaya çıkan kalıtsal bir retinal distrofidir. RP'de genellikle bir sendroma eşlik etmemekle birlikte en fazla Usher Sendromu ile birlikteliği mevcuttur. Hem kon rod distrofilerinin hem de RP'nin tanısı klinik hikayeye, fundus bulgularına ve elektoretinograma (ERG) bağlı olarak konulmaktadır. Günümüzde hastalığın seyrini durduracak herhangi bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Güncel tedavi dejeneratif seyri yavaşlatmak amacıyla vitamin alımını, katarakt, maküler ödem gibi göze ait sorunların tedavisini ve göremeyen hastalara psikolojik ve sosyal desteği içermektedir. Gen tedavisi, nöroproteksiyon ve retinal protezler üzerinde hala çalışılmakta olan tedavi modaliteleridir. Bunlara ait sonuçların gösterilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kon rod distrofileri, retinitis pigmentosa, klinik bulgular, tedavi.

ABSTRACT

Cone rod dystrophies (CRDs) are retinal dystrophies caused by the loss of cone receptors (congenital loss or late-onset degeneration) or abnormalities of cone pigments. Mostly CRDs are non syndromic, but they can be part of several syndromes, such as the Bardet Biedl syndrome or Spinocerebellar Ataxia Type 7. Retinitis pigmentosa (RP) is an inherited retinal dystrophy that is characterized by the progressive dysfunction of photoreceptors and pigment epithelial complex of the retina. Although RP being usually non syndromic, it can be a part of some syndromes like the Usher syndrome. RP begins with night blindness continuous with progressive loss of peripheral visual field. For both CRDs and RP, the clinical diagnosis is based on clinical history, fundus examination and electroretinogram (ERG). Genetic counseling is recommended due to the molecular diagnosis being made. To date, there is no therapy that stops the progress of the disease. The current management includes vitamin supplementation to slow down the degenerative process, trying to treat ocular complications (cataract, macular edema) and providing psychological support to blind patients. Gene therapy, neuroprotection, retinal prosthesis are new therapeutic strategies. More research is necessary for obtaining beneficial outcomes from these new therapeutic strategies.

Key Words: Cone rod dystrophies, retinitis pigmentosa, clinical findings, treatment.

- 1- M.D. Asistant Professor, Baskent University, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
AKÇA BAYAR S., sezinakca@gmail.com
- 2- M.D., Baskent University, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
SİNGAR E., evinsingar@yahoo.com
- 3- M.D. Professor, Baskent University, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
YILMAZ G., gurselyilmaz@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 02.05.2012
Kabul Tarihi - Accepted: 29.05.2012
Ret-Vit 2012;20:243-249

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D. Asistant Professor,
Sezin AKÇA BAYAR
Baskent University, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY

Phone: +90 0312 215 03 49
E-Mail: sezinakca@gmail.com

GİRİŞ

Diffüz fotoreseptör distrofileri kon ve kon-rod distrofilerini kapsamaktadır.

Kon ve Kon-Rod Distrofileri

Kon ve kon-rod distrofileri, çocukluk çağında ve genç erişkinlik döneminde ciddi görme kayıplarıyla seyreden heterojen bir hastalık grubu olarak karşımıza çıkar. Kon fonksiyonunu etkileyen, kon reseptörlerinin konjenital olarak kaybı ya da daha geç başlangıçlı dejenerasyonu ile seyreden çok sayıda hastalık mevcuttur.¹

Kon Distrofisi

“Kon Distrofisi” tanımı, doğuştan olmayan ve kalıtımla ilgili olan kon disfonksiyonlarını ifade eder. “Kon Dejenerasyonu” ise, sebebi bilinmeyen kon disfonksiyonları anlamındadır.²

Kon distrofileri grubu içerisinde aşağıdaki hastalıklar yer almaktadır:¹

I. Kon reseptörlerinin konjenital yokluğu:

Rod monokromatizmi (Otozomal Resesif-OR)

Kon monokromatizmi (X’e bağlı resesif-X-LR, OR)

II. Konjenital olmayan progresif kon distrofileri

Hereditör (OR, Otozomal dominant-OD, X-LR)

Goodman,³ 1963’te yaptığı sınıflandırmada kon hastalıklarını “Kon Disfonksiyon Sendromları” başlığı altında toplamıştır.

Kon Disfonksiyon Sendromları

1. Konjenital renk görme bozuklukları (Görme düzeyi normal)

Diskromatopsiler

- Dötöranopi (Yeşil)- Propanopi (Kırmızı) X-LR geçiş
- Tripanopi (Mavi) OD geçiş

2. Konjenital tam renk körlüğü (Görme düzeyi normal)

Kon Monokromatopsi

3. Konjenital kısmi renk körlüğü (Görme düzeyi subnormal)

Kısmi akromatopsi (OR ve X-LR geçiş)

4. Konjenital tam renk körlüğü (Görme düzeyi çok düşük)

Tam akromatopsi veya Rod Monokromatizmi (OR geçiş)

5. İlerleyici Kon Dejenerasyonu (OD geçiş)

6. Diffüz Kon-Rod Yokluğu (Kon-ağırlıklı)

7. Diffüz Kon-Rod Yokluğu (Rod-ağırlıklı)

Retinitis Pigmentoza (RP)

Kon Reseptörlerinin Konjenital Yokluğu-Rod Monokromatizmi

Aynı zamanda “konların konjenital yokluğu” ve “konjenital akromatopsi” olarak da bilinen bu OR hastalık, doğumda nistagmus, azalmış görme ve parlak ışıktan rahatsızlık ile belirti verir. İlerleyen yaşlarda renkli görmeye kısmi kayıptan total kayıba kadar değişken bulgular görülebilir.³ Tam ve tam olmayan olarak iki tip rod monokromatizmi mevcuttur. Tam olmayan tipinde renkli görme olabilir fakat anormaldir ve maküler değişiklikler nadirdir. Tam kayıp olan tipinde ise akromatopsi mevcuttur ve genellikle makülada “bull’s eye”- “öküz gözü” görünümü mevcuttur. Histopatolojik çalışmalar, total akromatopsili gözlerde normal rodları ve ekstrafoveal bölgedeki konlarda %5 ile 10 oranında belirgin azalmayı göstermektedir.⁴ Moleküler genetik çalışmalar ise kon fotoreseptör c-GMP kanalının β -alt ünitesini kodlayan CNGB3 genindeki mutasyonun akromatopsiden sorumlu olduğunu göstermiştir.⁵

Elektroretinogramda (ERG) total kon sayısındaki belirgin azalma hastalık için tanısaldır. ERG’de normal kon cevabına karşılık kon cevabının yokluğu veya çok azalması tipik bir bulgudur. Fotopik titreşimler izlenmemekte, skotopik cevap ise normaldir.⁶

Kon Fonksiyonun Konjenital Yokluğu-Kon Monokromatizmi

Kon monokromatizmde üç kon fotoreseptöründen ikisi mevcut değildir ya da çok azalmıştır. Bu nadir görülen hastalık grubunun semptomları oldukça farklılıklar göstermektedir.

Mavi Kon Monokromatizmi

Mavi kon monokromatizmde bulgular rod monokromatizmine benzemektedir, doğumdan itibaren görme azlığı, nistagmus, fotofobi mevcuttur. Miyopi de genellikle eşlik etmektedir. Mavi kon monokromatizmi ilk defa 1957’de Blackwell tarafından tanımlanmıştır.⁷ Diğer kon monokromatizmalarının (monokromatizmlerinin) aksine X’e bağlı resesif geçişlidir, rod monokromatizmi ise OR geçişlidir.

Hastalığın patolojik özelliklerinin tam olarak bilinmemesine ve konların bazı hastalarda rodopsin ile dolu olduğu olasılığının düşünülmesine karşın, fizikofiziksel çalışmalar mavi konların foveada bulunduğunu ve bundan dolayı bu hastaların fonksiyonel olarak mavi kon kromatları olarak düşünülebileceğini göstermiştir.⁷ Moleküler genetik bazı çalışmalar ise, kırmızı ve yeşil opsinde mutasyonlar olduğunu göstermektedir.⁸ Görme keskinliği genellikle 0.2-0.3 düzeyindedir ve tam tip rod kromatizmine göre biraz daha iyi seyirlidir. Fundus bu hastalarda temel olarak normal olmasına karşın ileri dönemlerde makülada atrofik değişiklikler oluşabilir.

ERG'de normal bir rod cevabı ile birlikte kon cevabı yoktur veya oldukça subnormaldir.⁹ Tanıda spektral hassasiyetin en fazla 440 nm'de olması (rod monokromatizminde 504 nm'de) ve ERG'de mavi kon cevabının bulunması yardımcıdır.

Bu hastalığın tanısı temel olarak korunmuş mavi görme fonksiyonu ile ciddi olarak etkilenmiş renkli görme varlığı, neredeyse kayıt edilemeyen fotopik ERG ve X'e bağlı bir kalıtım paterni gösteren ailesel bir soyağacı ile rahatlıkla konulabilir.

Kırmızı veya Yeşil Kon Monokromatizmi

Kon monokromatizminin daha yaygın bir formu olan kırmızı veya yeşil kon fotoreseptörlerinin aktif olarak fonksiyon gördüğü hastalarda ise görme keskinliği ve ERG'deki kon cevabı normaldir. Bu iki tip kon monokromatizminde konlar morfolojik olarak sağlamdır, bu nedenle bu iki tipin postreseptörel hastalıklar olduğu hipotezi gündeme gelmektedir.

Progresif Kon Distrofleri-Herediter

Bu hastalık grubu, daha önce bahsedilen hayatın erken döneminde görme azlığı ile seyreden diğer hastalıklardan farklı olarak semptom vermemektedir ve sporadik olarak oluşabileceği gibi OD veya X'e bağlı resesif olarak kalıtım gösterebilmektedir. Başlangıç yaşı çocukluktan orta hatta ileri yaşlara kadar değişebilmekle birlikte genellikle çocukluk çağı sonrası ya da erken erişkinlik döneminden sonra semptomatik hale gelmektedir.¹⁰

Bu olgularda ya yalnızca konlar etkilenmiştir veya kon eksikliği ön plandadır ve rod eksikliği de ileri dönemlerde eşlik etmektedir.

Bu hastalarda görme düzeyi hayatın erken dönemlerinde daha iyi saptanırken ilerleyen yaşlarda giderek azalma izlenebilmekte ve 20/200 ile 20/400 düzeylerine inebilmektedir. Ek olarak renkli görme bozukluğu, fazla ışıktaki daha kötü görme, karanlıkta daha iyi görme, santral skotom görülebilmektedir. Tüm tiplerinde vakaların büyük kısmında gözlenen retinal değişikliklerin neredeyse hiç olmaması nedeniyle doğru tanıyı koymada zorluklarla karşılaşılabilir. Başlangıçta normal olan fundusta ileri yaşlarda makülada retina pigment epitel (RPE) atrofi ve tipik öküz gözü görünümü oluşmaktadır. Temporal disk solukluğu bazı vakalarda bildirilmiştir ve birkaç çalışmada kon distroflisinin X'e bağlı formunda retinada tapetal altın rengi parlama bildirilmiştir.¹¹

Birçok kromozomal bölge ve gen tanımlanmıştır; COD2 (Xp27), RDC1 (6q25-q26), RDC2 (17p12-p13), GUCA1A, RPGR, CNGA3 ve CNGB3 literatürde bildirilen lokalizasyonlardır. Moleküler genetik tanı ve danışmanlık, özellikle aile hikayesi olan vakalarda önemlidir.¹⁰

ERG'de tipik olarak fotopik cevap kaybolmuştur ya da belirgin olarak azalmıştır, rod fonksiyonlarında da hafif azalma izlenebilir ancak hiçbir zaman retinitis pigmentozadaki gibi gerçek kon-rod distroflerindeki düzeye ulaşmaz. Konların kaybı periferden başlamakta ve progresif olarak santrale doğru ilerlemektedir; bu durum santral görme ve renkli görmeleri kısmen iyi olan fakat ERG bulguları tipik olan hasta grubunu açıklamaktadır. Elektrookulogram (EOG) normal veya subnormal izlenebilir.

Ayrıncı tanıda öküz-gözü makülopatiye neden olan, klorokin makülopati, Stargardt hastalığı, Batten hastalığı, benign konsantrik anüler distrofi, fenestre parlak maküler distrofi ve diğer fotoreseptör dejenerasyonlarıyla giden hastalıkları düşünmek gerekmektedir. Prognoz, rod tutulumunun şiddetine bağlı olarak değişmektedir, minimal düzeyde rod etkilenmesi olan vakalarda daha iyi bir prognoz görülmektedir. Spesifik tedavi olmamasına karşın, uygun refraksiyon düzeltilmesi, az görenlere yardım cihazları ve özel eğitim desteği de oldukça önemlidir. Fotofobi bu hastalık gruplarında önemli bir problem olduğu için özel kırmızı kontakt lenslerin koruyucu amaçla kullanımını önerilmektedir.¹⁰

Kon-Rod Distrofleri

Bu grup bozukluklar kon ve rod fotoreseptörlerinde bozukluk ile birlikte ve genellikle çocukluk çağında başlamaktadır. Yaklaşık olarak 1/40.000 sıklıkta görülen, baskın olarak maküler bölgede lokalize retinal pigment depozitleri ile karakterize bu grup hastalıkta erken dönemlerden itibaren ciddi görme kayıpları izlenmektedir. Gece görüş zorluğu, renkli görmede bozulma, görme alanında daralma ve halkaskotomlar görülebilmektedir. Nistagmus ve fotofobi eşlik edebilmektedir. Fotoreseptörler ile birlikte RPE de etkilenmektedir. Fundusta özellikle santral ve periferik retinada pigment değişiklikleri izlenebilmektedir. ERG'de kon ve rod fonksiyon bozukluğu tipik olarak izlenmektedir.^{12,13}

Kon-Rod Distrofisi-Santral (Inverse-Ters) Retinitis Pigmentoza

Santral görme ve renkli görmede kayıp genellikle erken yaşlarda başlar, ancak ileri yaşlarda ilk semptomlarını veren sporadik olgular da izlenmektedir. Her üç genetik kalıtım paterniyle de geçiş olabilir (OD, OR, X-LR). Retinitis pigmentozaya benzer pigment değişiklikleri yalnızca arka kutupta izlenmektedir. Başlangıç döneminde maküla normal izlenebilir, zamanla pigment değişiklikleri olur, damarlar inceler, öküz gözü görünümü ve temporal optik disk solukluğu ortaya çıkar. Kemik spikül tarzında pigment değişiklikleri olabilir. İleri dönemde periferik görmede progresif azalma ve gece görüşünde azalma ortaya çıkabilir.

Görme alanında başlangıçta santral skotom ortaya çıkar, daha sonra periferik yama şeklinde kayıplar başlar ve RP'dekinden daha erken dönemde ciddi görme kayıpları gelişebilir. ERG'de kon fotopik cevabındaki azalma rod skotopik cevabından daha belirgin olarak izlenmektedir. Hem a- hem de b- dalgalarında dramatik bir azalma mevcuttur.

Kon-rod distrofisi sıklıkla herhangi bir sendroma eşlik etmemekle birlikte, Bardet Biedl sendromu ve Spinocerebellar Ataksi Tip 7'nin bir parçası olarak karşımıza çıkabilmektedir.¹² Moleküler tanı bazı gen loküsleri açısından yapılabilir, o nedenle genetik danışma mutlaka önerilmektedir. Patogenezde dört başlıca etken gen belirlenmiştir; bunlar ABCA4 (Stargardt hastalığı nedeni ve OR kon-rod distrofilerinin %30-60'unda), CRX ve GUCY2D (bazı OD kon-rod distrofilerinde bildirilmiş) ve RPGR (X-L RP'lerin 2/3'ü ve X-L kon-rod distrofilerinin bir kısmında) genleridir.¹²

Bu grup hastalıklarda tedavi edici veya görmeyi iyileştirici herhangi bir yöntem yoktur ve görsel prognoz genellikle kötüdür. Hastaların sosyal ve psikolojik durumlarının iyileştirilmesi ve hastalığa bağlı katarakt, maküler ödem ve inflamasyon gibi komplikasyonların tedavisi asıl amaç olmalıdır. Dejeneratif seyri azaltmaya yönelik ışıktan koruma ve vitamin desteği de uygulanabilmektedir.¹²

Rod-Kon Distrofisi- Retinitis Pigmentoza (RP)

Tanım ve Prevelans

Retinitis Pigmentoza, santral görme kaybına yol açabilen ilerleyici periferik görme azalması ve gece görme zorluğu (niktalopi) ile karakterize bir grup kalıtsal hastalıktır. RP bütün kalıtsal şekillerde geçebilir; %20-25 otozomal dominant, %15-20 otozomal resesif, %5-10 X'e bağlı geçer ve %45-50 hastada etkilenen akraba tespit edilememiştir.¹⁴ RP görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 1/4000,¹⁴ dünya genelinde 1/5000 civarındadır.¹³ En yüksek görülme oranı Najavo Hintlileri arasındadır (1/1875) ve bu oran İsviçre'de çok düşer (1/7000).¹⁴ Taşıyıcılığın 1/100 civarı olduğuna inanılmaktadır.¹⁵ Cinsiyetler arası fark belirgin değildir ancak X'e bağlı kalıtımın sadece erkekleri etkilemesi nedeniyle sıklık erkeklerde hafifçe fazla olabilir.¹⁶

Retinis pigmentosa terimi aslında yanlış bir adlandırmadır çünkü diğer retinitlerde görülen inflamatuvar cevap retinis pigmentozada baskın olarak görülmez. Günümüzde moleküler araştırmalardaki gelişmeler sayesinde 100'den fazla gendeki moleküler defekt sonucunda RP'nin birçok retinal distrofi ve retina pigment epiteli distrofisi oluşturduğu bilinmektedir. Hastalığın klinik seyrindeki çeşitlilik genotipik farklılıklar sonucu olabildiği gibi aynı mutasyona sahip kişilerde bile hastalık değişik fenotipte görülebilir.

Moleküler temellerin daha iyi anlaşılması sonucu retinitis pigmentozadaki protein/gen defektlerinin daha iyi tanımlanması ve hastalığın karakterize edilmesi mümkün olacaktır. Bu durum hastalığın prognozunun belirlenmesi ve uygulanacak özel gen tedavileri açısından önemlidir.¹⁴ RP çoğu kez izole olarak bulunsa da sistemik bir hastalıkla birlikte de görülebilir. En sık görülen sistemik belirti işitme kaybıdır (%30) ve bu hastaların çoğu Usher sendromu tanısı alır.^{14,17}

Tanı çoğunlukla erken erişkin dönemde konur ancak bebeklik dönemi ile ileri yaş dönemi arasında herhangi bir anda da tanı alabilir.^{14,17}

Etyoloji, Patogenez ve Genetik

RP genetik defektin apoptoz ile hücre ölümüne yol açtığı tipik rod-kon distrofidir. Baskın olarak kon fotoreseptörleri, daha az oranda rod fotoreseptörleri ve retina pigment epiteli etkilenir. RP'deki histolojik değişiklikler iyi tanımlanmıştır ve yakın zamanda spesifik histopatolojik değişikliklerle belirli gen defektlerinin ilişkisi gösterilmiştir. Hastalığın meydana gelmesinde ortak yol apoptoz ile fotoreseptör hücre ölümüdür. İlk görülen histolojik bulgu rod fotoreseptörünün dış segmentlerinin ilerleyici kısalmasıdır ve bunu fotoreseptör kaybı izler. Bu olay retinanın midperiferinde yaygındır ve bu alanlardaki apoptozu dış nükleer katmandaki azalmış hücre sayısı gösterir. RP'de esas sorun rod fotoreseptörlerin kaybıdır ve bu hücreler midperiferde yoğun olarak bulunduğu zamanla periferik görme ve gece görme yetersizliği meydana gelir.^{14,17}

Gen mutasyonu farklı yollardan fotoreseptör hücre ölümüne neden olur ancak görülen 100 üzerinde farklı gen mutasyonu değişik mekanizmalarla benzer klinik tabloya yol açar. RP değişik formlarında erken ya da geç evrelerde rod fotoreseptör hücre ölümüne benzer şekilde kon fotoreseptör kaybı da olur.^{14,17}

RP birçok farklı genetik hastalıktan oluşur bu nedenle etyoloji oldukça farklıdır. Patofizyolojide değinildiği gibi hepsinde ortak yol rod fotoreseptörlerin kaybıdır ancak araştırmalar birçok farklı mekanizmanın bu sonuca yol açtığını göstermiştir. Fotoreseptörler ışığa duyarlıdır ve buldukları ortam oksijen açısından zengindir. Bu nedenle birçok farklı yoldaki genetik değişikliklere hassastırlar.¹⁷

Otozomal dominant RP en az 12 farklı gendeki mutasyonlarla ve otozomal resesif RP 60 farklı gendeki değişikliklerle meydana gelebilir. X'e bağlı RP'de ise 2 adet gen tanımlanmıştır ve olguların %75'i RPGR gen mutasyonu sonucu oluşur.¹⁴

Fototransduksiyonu ve vit A metabolizmasını kontrol eden RPE gen mutasyonları (örn, RPE65, RPB, RDH5) sonucu RPE etkilenmeksizin, fotoreseptör hücre ölümüne neden olabilir.

RP ve Stargardt hastalarında görülebilen ABCA 4 gen mutasyonu, fototransduksiyon moleküllerinin hareketine neden olan flipaz adlı bir fotoreseptör hücre zarı proteinini etkiler. Bu proteindeki defekt RPE hücreleri için toksik moleküllerin oluşumuna ve bu hücrelerin ölümüne neden olur. Yaşamlarının devamı için RPE hücrelerine ihtiyaç duyan fotoreseptörler bir süre sonra yok olur. RP'de sık görülen diğer bir mutasyon ABCA 4 gen defektidir. Fototransduksiyonda önemli bir protein olan beta-fosfodiesteraz mutasyonlarının otozomal resesif RP ile birlikteliği gösterilmiştir.

Klinik Semptomlar

RP hastalarının başvuru semptomları çok değişken olabilir ancak klasik semptomlar niktalopi, görme kaybı ve fotopsidir. Niktalopi hastalığın en erken belirtisidir ve değişmez bulgusudur.¹⁴ Hastalar loş ışıklı yerlerde yürüme güçlüğü ve yetersiz ışıkta okuyamama, gece ya da sisli havalarda araba sürememe şikayeti ile başvurabilirler. Ayrıca bu hastalarda ışıklı ortamdan karanlık ortama geçişte uzamış adaptasyon süresi vardır. Görme kaybı yavaş ve ağrısızdır. Periferik görme kaybı çoğu zaman fark edilemez ancak bazı hastalar tarafından tünelden görme şeklinde tarif edilir.¹⁴ Hastalar eşyalara ve kapı kenarlarına çarpılmaktan yakınabilirler. RP hastaları oftalmik migrendekine benzer ışık çakmasından (fotopsi) yakınabilirler ancak şikayetleri oküler migrendeki gibi epizodik değil sürekli dir.¹⁴

Klinik Bulgular

Retinitis pigmentosa birçok kalıtsal hastalıktan oluştuğu için fiziksel bulgularında geniş farklılıklar olabilir. İlginç olarak aynı genetik defekte sahip iki hasta farklı klinik bulgularla başvurabilir. Görme keskinliği 20/20 düzeyinden ışık persepsiyonuna dek değişebilir ancak hastalığın geç evrelerine dek korunur. Pupil reaksiyonu normaldir ya da rölatif afferent pupiller defekt bulunabilir.

Erişkin RP hastalarının yaklaşık %50'sinde arka subkapsüler katarakt oluşur. Fundusta ilk önce orta ve uzak periferde RPE'de beneklenme ve granüler görünüm meydana gelir. Tipik göz dibi bulguları midperifer retinanın kemik spikülü tarzında pigmentasyonu ve retina pigment epitel atrofisi, optik sinir solukluğu, arteriolar atenüasyondur.

Vasküler geçirgenlikteki değişikliklere bağlı bir kısım hastada hızlı ve geri dönüşlü görme kaybına neden olan kistoid maküla ödemi, maküler kırışıklık ve hatta maküler kolobom olarak adlandırılan maküler atrofi gelişebilir. Vitrede çoğunlukla RPE dejenerasyonuna bağlı ince toz pigment hücreleri görülür. Arka vitreus dekolmanı, pamuk atığı opasiteler ve vitreus kondansasyonları normale göre daha fazla bulunur.

Hastalarda foveal refle silikliği ve anormal retinovitreale ara yüzey gözlenebilir. RP'nin bir varyantı olan "Retinitis punctata albicans" da ise retinanın derin katlarında sarı renkli birikimler gözlenir.¹⁴

Sistemik Değerlendirme

Sistemik muayene RP ile birlikte görülen sendromların ayırıcı tanısı için yapılmalıdır. RP hastalarının %10 kadarında işitme kaybı eşlik eder ve bu hastaların çoğu Usher sendromu tanısı alır. İşitme kaybı ile birlikte görülen diğer durumlar Waardenburg sendromu, Alport sendromu ve Refsum hastalığıdır. Mitokondrial genetik defektin görüldüğü Kearns-Sayre sendromu, eksternal oftalmopleji, göz kapağı pitozisi, kalp bloğu ve pigmenter retinopatiden oluşur. Bu sendrom hayatın geç evrelerinde hafif görme alanı defekti ve gece görme güçlüğü ile ortaya çıkar. Kalp ileti bozuklukları hayatı tehdit eder. Apolipoprotein eksikliğine bağlı yağ ve yağda çözünen vitaminlerin eksikliği sonucu meydana gelen Abetalipoproteinemi hastalığında spinoserebellar dejenerasyon ve retinal pigmenter dejenerasyon görülür. Tedavisinde retinal dejenerasyonu önlemek ve sınırlandırmak için vitamin A ve E verilir. Mukopolisakkaridozlardan Hurler sendromu, Scheie sendromu, Sanfilippo sendromu pigmenter retinopati ile birlikte olabilir. Polidaktili, trunkal obesite, böbrek yetmezliği ve pigmenter retinopatinin birlikte görüldüğü ve zeka geriliğinin eşlik ettiği Bardet-Biedel sendromu OR kalıtımla geçer. Görme azalması hayatın ikinci onyılında başlar ve orta yaşta önemli seviyede kayıp olur. Nöronal seroid lipofuscinozis; demans, nöbet, pigmenter retinopati ile karakterize ciddi seviyede görme kaybına neden olabilen bir hastalıktır.¹³

Tanı Testleri

Yukarıda belirtilen hastalıkların ayırıcı tanısı ve birlikte bulunan durumların aydınlatılması için laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Sfliz için VDRL ve FTA-ABS ve şüpheniildiğinde toksoplazma Ig G düzeyleri bakılabilir. Refsum hastalığında serum fitanik asit düzeyleri, girat atrofide ornitin seviyesi bakılır. Kearns-Sayre sendromunda birlikte görülen kalp bloklarının tanısı için EKG yapılmalıdır. Abetalipoproteinemi tanısında lipid profili ve protein elektroforezi yardımcı olur. Neoplazma ile ilişkili retinopati düşünüldüğünde antiretinal antikorlar özellikle antirekoverin antikoruna çalışılabilir.¹³

Flöresein anjiyografi ve optik koherens tomografi RP tansısında değerli değildir ancak maküler kistoid ödem tanısının kesinleştirilmesinde yararlıdır.

ERG, RP tansısında en değerli testtir çünkü rod ve kon hücrelerin fonksiyonunu objektif ölçer. Elektrofizyoloji bulguları hastalık ciddiyetine göre değişir. Fotoreseptörlerin hafif yetersizliğinde bile duyarlıdır.

Tipik olarak rod ve kon sinyallerinde azalma görülür. "a ve b" dalgaları azalmıştır. Genç hastalarda ve hastalığın erken evrelerinde cevaplar daha iyidir. İleri RP' de cevap alınmayabilir.¹⁴ Massof ve Finkelstein OD RP'li hastaları iki gruba ayırmışlardır. Tip 1 RP erken ortaya çıkan niktalopi ile birlikte rod hassasiyetinde diffüz, kon hassasiyetinde göreceli kayıp ve Tip 2 RP'de ise yetişkin dönemde niktalopi ile birlikte rod ve kon hassasiyetinde eşit kayıp bulunur. Bu nedenle Tip 1'de skotopik ERG, fotopik ERG' den daha fazla etkilenmiştir, Tip 2'de ise skotopik ve fotopik ERG eşit etkilenir.

Retinitis punktata albesan alt tipinde ERG cevabı yokken 3-4 saatlik karanlık adaptasyonu sonunda ERG normale dönebilir. EOG bulguları ortaya çıktığında ERG bulguları mevcut olduğundan, EOG tanısal bir değere sahip değildir.¹⁴

Görme alanı, RP teşhisinde mutlak bir metod olmasına rağmen görsel hasarın seviyesini belirlemede ve takipte yararlıdır. Son zamanlarda Humphrey görme alanı ile birlikte statik perimetri daha çok kullanılmaktadır. Geliştirilen iki renk statik skotopik perimetri ile erken retina anormalliklerini saptamak mümkündür.

Hastalığın bütün evrelerinde uzamış karanlık adaptasyonu vardır. Bu durumun rodopsin mutasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. RP hastalarında adaptometre testinde rod, kon segmentlerinde ya da her iki segmentte birden elevasyon görülür.

Ayırıcı Tanı

Hastalığın ayırıcı tanısında toksoplazma, rubella, sitomegalovirus ve Herpes simpleks virus (TORCH) gibi infeksiyöz nedenler akla getirilmelidir. Kalıtsal hastalıklar arasında koroideremi, girat atrofi, Stargardt/ fundus flavimakulatus, Kuzey karolina maküler distrofisi, Biette sendromu, patern distrofiler, oküler albinizm ve sistinozis düşünülmelidir.

Tiyoridazin ilaç kullanımı ve okzalozis ayırıcı tanıda yer alan toksik nedenlerdir. Kanseri ile ilişkili retinopati, seröz üveit, refsum hastalığı ve abetalipoproteinemi RP benzeri klinik tablo oluşturan diğer inflamatuvar ve metabolik nedenlerdir.¹³

Tedavi

RP'nin kesin tedavisi yoktur.¹⁷ Ancak hastanın ihtiyacına göre yardımcı tedavi seçenekleri uygulanabilir. Öncelikle iyi bir refraktif değerlendirme yapılmalıdır. Hastalara her 2-3 yılda bir düzenli olarak görme alanı ve ERG değerlendirilmesi yapılabilir ve sonuçlarına göre hastaların günlük aktiviteleri düzenlenebilir. Düzenli kontrol altında tutulan hastalarda yeni tedavi seçenekleri uygulanabilir ve prognoz tahmin edilebilir.

Yapılan çalışmalarda yüksek doz Vitamin A palmitatın (15000 IU), RP ilerlemesini yılda %2 oranında yavaşlattığı gösterilmiştir. Ancak yüksek doz vitamin A kullanımının riskleri tartılarak hastalara verilmelidir. Karaciğer enzimleri ve kan vitamin A düzeyleri düzenli ölçülmelidir.¹⁸ Dokozaheksaenoik asit (DHA) bir omega-3 poliansature yağ asiti ve antioksidan maddedir. Yapılan çalışmalarda ERG amplitüdüleri ve eritrosit-DHA düzeyleri bağlantılı bulunmuştur ancak son yapılan çalışmada DHA ile birlikte vitamin A ve vitamin A tek başına karşılaştırmış ve yararı gösterilememiştir.¹⁹

Lutein ve zeaksantin diyetle alınan maküla pigmentlerdir ve makülayı oksidatif hasardan korur. Berson ve ark.,^{20,21} son yaptıkları çalışmada vitamin A desteği alan ve sigara içmeyen RP'li hastalarda 12 mg/gün lutein alımının görme alanı kaybını azalttığını bildirmişlerdir. Maküler ödemde oral asetozolamid tedavisi ile ümit vaat eden sonuçlar alınmıştır. Günde 500 mg oral asetozolamid ile hastaların görme keskinliklerinin arttığı gösterilmiştir.²¹ Ancak böbrek taşı, anemi, halsizlik gibi yan etkiler kullanımını sınırlandırabilir. Askorbik asit günlük 1000 mg dozları önerilmektedir ancak yararı gösterilememiştir.

Katarakt ekstraksiyonun hastaların yaklaşık %80'inde görme keskinliğini 2-3 sıra arttırdığı gösterilmiştir.²¹ Hayvan modellerinde silier nörotrofik faktörün (CNTF) hastalığın seyrini yavaşlattığı gösterilmiştir. CNTF salgılayan RPE hücrelerinin göze yerleştirilmesi ile ilgili deneysel faz 1 çalışmaları ümit vermektedir.²¹

Kemik iliği kök hücrelerinin retina nöron hücrelerine farklılaştığı gösterilmiştir. Buna dayanarak yapılan bir hayvan deneyinde intravitreal kemik iliği mezenkimal kök hücre implantasyonunun tapetoretinal dejenerasyon ile seyreden hastalıklarda etkin bir yöntem olarak uygulanabileceğini ancak bu yöntemin kliniğe uyarlanabilmesi için ileri prelinik çalışmaya gerek duyulduğu bildirilmiştir.²²

Gen tedavisi defektif proteinin DNA vektörleriyle (adenovirus, lentivirus) yerine konmasını amaçlar. RP'de gen tedavisinin yapılabilmesi için mutasyonların olduğu fotoreseptör tabakasına ulaşılmalıdır. Bölünme göstermeyen bu hücrelerin transdüksiyonu zordur. Bu nedenle daha uygun olan RPE'nin transdüksiyonu sağlamlık komşuluğundaki fotoreseptörlere ulaştırılabilir. Fotoreseptörlere gen transferi için subretinal enjeksiyon intravitreal enjeksiyona göre daha etkili gözükmektedir. Subretinal uygulamada gen transferlerinin yalnızca bir alana sınırlı kalması önemli bir sorundur.²³

Yakın zamanda Leber konjenital amorozis fare modelinde gen tedavisi ile fotoreseptörlerin dejenerasyonu engellenmiş ve görme sağlanabilmiştir.^{21,24}

RP'ye neden olan çok çeşitli mutasyon olduğu için tedavinin mutasyona spesifik olması gereklidir. Bu tedavi ile RP' nin tedavisinin mümkün olup olmayacağı veya hangi alt tiplerinin tedavi edilebileceği henüz bilinmemektedir.

Retinitis pigmentosa'nın bazı alt tiplerinin RPE mutasyonları nedeni ile olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hayvan modellerinde fotoreseptörler için uygun ortamın sağlanması amacıyla subretinal alana transplante edilmesi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Son birkaç yılda retinal protezlerin sağlıklı retinal ganglion hücrelerini uyarması ile ilgili hayvan modelleri üzerinde çalışmalar yürütülmektedir. Klinikte kullanılan retinal protez yoktur ve araştırmalar sürmektedir.²¹

Sahni ve ark.,²¹ RP'nin tedavisini fonksiyonel olan fotoreseptörlerin sayısına göre 3 grupta şekillendirilebileceğini bildirmişlerdir. Erken dönemde gen terapisi ve farmakolojik tedavi ile görme siklusundaki biyokimyasal bozukluğun düzeltilerek dejenerasyon durdurulmaya çalışılabileceğini, ikinci evrede nörotrofik ve antipitotik faktörler kullanılarak retinaya toksik molekül oluşumunun ve oksidatif hasarın azaltılması sonucu fotoreseptör kaybı ile baş edilebileceğini ve fonksiyonel fotoreseptörlerin çok az kaldığı veya hiç kalmadığı son evrede ise retinal transplantasyon veya retinal protezlerin kullanılabilmesini belirtmişlerdir.

Sonuç

Sonuç olarak kon rod distrofleri ve RP günümüzde hala tedavisi olmayan retinal distroflerdir. Genetik ve moleküler biyolojideki gelişmeler ile protein/gen defektlerinin tanımlanması sonucunda fotoreseptör kaybı ile giden bu retinal hastalıkların tedavisi mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Ronald EC. Chapter 78: Cone Dystrophies. In: Retina-Vitreus-Macula, W. B. Saunders Co., Philadelphia, Pennsylvania 1999;2:942-7.
- Deutman AF. Macular dystrophies. In: Retina, Ryan SJ. Mosby Co., 1989;2:252.
- Goodman G, Ripps H, Siegel IM. Cone dysfunction syndromes. Arch Ophthalmol 1963;70:214.
- Falls HF, Wolter JR, Alpern M. Typical total monochromacy, a histological and psychophysical study. Arch Ophthalmol 1965;74:610-6.
- Kohl S, Baumann B, Broghammer M, et al. Mutations in the CNBG3 gene encoding the β -subunit of the cone photoreceptor c-GMP-gated channel are responsible for achromatopsia (ACHM3) linked to chromosome 8q21. Hum Mol Genet 2000;9:2107-16.
- Miyake Y. Phenotypes of cone dysfunction syndrome. Folia Ophthalmol Jpn 2000;51:725-33.
- Blackwell HR, Blackwell OM. "Blue mono-cone monochromacy": a new color vision defect. J Opt Soc Am 1957;47:338.
- Nathans J, Davenport CM, Maumenee IH, et al. Molecular genetics of human blue cone monochromacy 1989;245:831-8.
- Weiss AH, Biersdorf WR. Blue cone monochromatism. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1989;26:218-23.
- Michaelides M, Hardcastle AJ, Hunt DM, et al. Progressive cone and cone-rod dystrophies: Phenotypes and underlying molecular genetic basis. Surv Ophthalmol 2006;51:232-58.
- Heckenlively JR, Weleber RG. X-linked recessive cone dystrophy with tapetal-like sheen, a newly recognized entity with Mizuo-Nakamura phenomenon. Arch Ophthalmol 1986;104:1322-8.
- Hamel CP. Cone rod dystrophies. Orphanet J Rare Dis 2007;1:2-7.
- Federman JL, Gouras P, Shubert H. Hereditary and primary degenerations. In: Retina and Vitreus. Mosby-Year-Book Europe, Ltd, London, England 1994;8:8.1-8.45.
- Weleber RG. Retinitis pigmentosa and allied disorders. In: Stephen J. Ryan, Retina, 2nd ed., Vol:1, Mosby-Year Book Ltd, Louis, Missouri, 1994;20:335-466.
- Bougman JA, Conneally PM, Nance WE. Population Genetic Studies of Retinitis Pigmentosa. Am J Genet 1980;32:223-35.
- Donoso LA, Kim D, Frost A, et al. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 2006;51:137-52.
- Hamel CP. Retinitis pigmentosa. Orphanet J Rare Dis 2006;11:1-40.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. Arch. Ophthalmol 1993;111:761-72.
- Berson E L, Rosner B, Sandberg M A, et al. Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. Arch Ophthalmol 2004;122:1306-14.
- Berson E L, Rosner B, Sandberg M A, et al. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. Arch Ophthalmol 2010;128:403-11.
- Sahni JN, Angi M, Irigoyen C, et al. Therapeutic challenges to retinitis pigmentosa: from neuroprotection to gene therapy. Curr Genomics 2011;12:276-84.
- Özge G, Sobacı G, Avcu F, ve ark. Tavşan tapetoretinal dejenerasyon modelinde kemik iliği mezenkimal kök hücre intravitreal implantasyonunun uygulanabilirliğinin araştırılması. TJO 2008;38:310-9.
- Sobacı G. 2000'li yıllara girerken retina hastalıklarının gen tedavisi. Ret-Vit 2000;8:187-96.
- Cideciyan AV. Leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations and its treatment with gene therapy. Prog. Retin. Eye Res 2010;29:398-427.