

# Disfibrinojenemi ve Homosisteinemi Genç Bir Olguda Nonarteritik Anterior İskemik Optik Nöropati

## Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in a Young Patient with Dysfibrinogenemia and Homocysteinemia

Elif YUSUFOĞLU<sup>1</sup>, Uğur Emrah ALTIPARMAK<sup>2</sup>, Turgay FEN<sup>3</sup>, Güner ÜNEY<sup>1</sup>, Mehmet Akif ACAR<sup>4</sup>,  
Firdevs ÖRNEK<sup>1</sup>

### ÖZ

Sağ gözde 25 yıl önce aniden meydana gelen görme kaybı şikayetiyle kliniğimize başvuran 47 yaşındaki kadın hastanın, görme keskinliği sağ gözde el hareketi seviyesinde, sol gözde ise tamdı. Biomikroskopik muayeneleri her iki gözde doğaldı. Fundus muayenesinde sağ gözde optik atrofi mevcut olup, sol göz normaldi. Sağ gözde rölatif afferent pupil defekti (RAPD) mevcuttu. Hastanın öz geçmişi sorgulandığında 2 ölü doğum, 2 normal doğum yaptığı öğrenildi. Geçirilmiş nonarteritik anterior iskemik optik nöropati (NAİON) ön tanısıyla takibe alınan hastanın yapılan genetik analiz sonucunda, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T ve  $\beta$ -fibrinojen geninde mutasyon saptandı. NAİON geçiren genç hastalar tromboembolik hastalıklar açısından araştırılmalı ve olası embolik hadiselerden korunmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati, homosisteinemi, disfibrinojenemi.

### ABSTRACT

A 47-year-old female patient was admitted to our clinic with the chief complaint of sudden onset visual loss in the right eye that had occurred 25 years ago. Her visual acuity was count fingers OD and was 1.0 OS with the Snellen chart. The anterior segment evaluation showed normal OU. There was optic atrophy in the OD and the fundus examination showed a normal OS. There was a relative afferent pupillary defect (RAPD) in the OD. The patient had had two still-births and two normal deliveries in her past medical history. A laboratory work-up was performed with a preliminary diagnosis of nonarteritic ischemic optic neuropathy and mutations were found in the methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and  $\beta$ -fibrinogen genes. Younger patients with NAION should be examined for thromboembolic diseases and preventive measures should be taken if any diseases are found.

**Key Words:** Non-arteritic ischemic optic neuropathy, homocysteinemia, dysfibrinogenemia.

### GİRİŞ

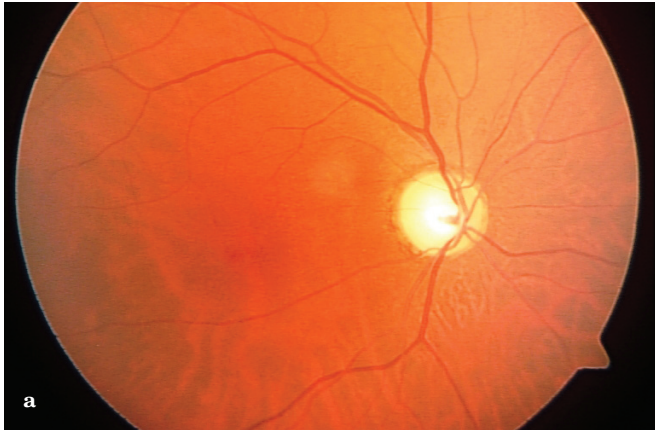
Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati, optik sinir başını besleyen kısa posterior siliyer arterlerdeki dolaşım bozukluğundan kaynaklanan optik sinirin iskemik bir hastalığıdır. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, kısa posterior siliyer arterlerin trombozu veya hipoperfüzyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Genellikle ileri yaşlarda ve diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz gibi mikrovasküler hastalıklara sahip kişilerde görülmekle birlikte daha genç yaşlarda da karşımıza çıkabilmektedir. Böyle genç hastalarda -hayatı tehdit edebilecek nitelikte- genetik veya kazanılmış trombofilik risk faktörlerinin NAİON ye neden olabileceği düşünülmektedir.<sup>1-3</sup>

- 1- M.D. Ankara Training and Research Hospital, 1<sup>st</sup> Eye Clinic, Ankara/TURKEY  
YUSUFOĞLU E., elif.eraslan@yahoo.com  
ÜNEY G., guner.ozkan@yahoo.com  
ÖRNEK F., fornek@hotmail.com
- 2- M.D. Associate Professor, Ankara Training and Research Hospital, 2<sup>nd</sup> Eye Clinic, Ankara/TURKEY  
ALTIPARMAK U.E., ealtiparmak@hotmail.com
- 3- M.D., Ankara Training and Research Hospital, Hematologies Clinic, Ankara/TURKEY  
FEN T., tfen@hotmail.com
- 4- M.D. Associate Professor, Ankara Training and Research Hospital, 1<sup>st</sup> Eye Clinic, Ankara/TURKEY  
ACAR M.A., macar06@hotmail.com

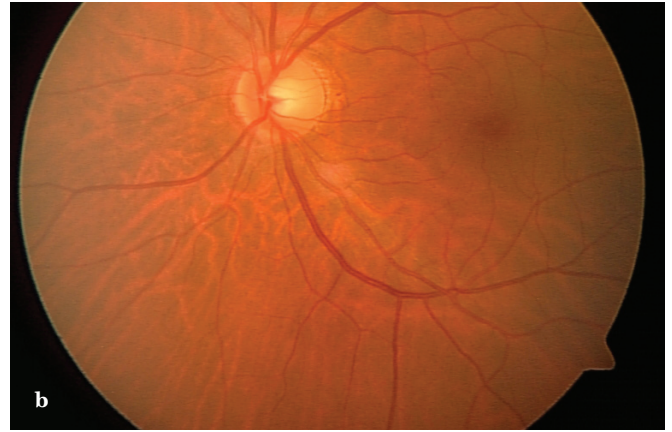
**Geliş Tarihi - Received:** 01.02.2012  
**Kabul Tarihi - Accepted:** 30.04.2012  
**Ret-Vit 2012;20:311-314**

**Yazışma Adresi / Correspondence Adress:** M.D. Elif YUSUFOĞLU  
Ankara Training and Research Hospital, 1<sup>st</sup> Eye Clinic, Ankara/TURKEY

**E-Mail:** elif.eraslan@yahoo.com



Resim 1a: Sağ göz fundus görünümü.



Resim 1b: Sol göz fundus görünümü.

## OLGU SUNUMU

Sağ gözünde ileri derecede görme kaybı şikayetiyle kliniğimize başvuran 47 yaşındaki kadın hastanın, hikâyesinde şikayetin 25 yıl önce aniden başladığı tespit edildi. Hastanın görme keskinliği sağ gözde el hareketi seviyesindeydi ve herhangi bir kırma kusuru yoktu. Sol gözde görme tashihsiz tamdı. Göz içi basınçları her iki gözde 16 mm Hg olup, biomikroskopik olarak ön segment muayeneleri doğaldı. Sağ gözde RAPD mevcuttu. Fundus muayenesinde sağ gözde optik diskin soluk ve cup/disk oranının artmış olduğu görüldü (Resim 1a). Sol göz fundusu normaldi (Resim 1b). Optik koherens tomografide (OKT) ortalama RNFL sağda 37  $\mu$  olup tüm kadranlarda incelleme varken, solda 96  $\mu$  olup normal sınırlardaydı (Resim 2).

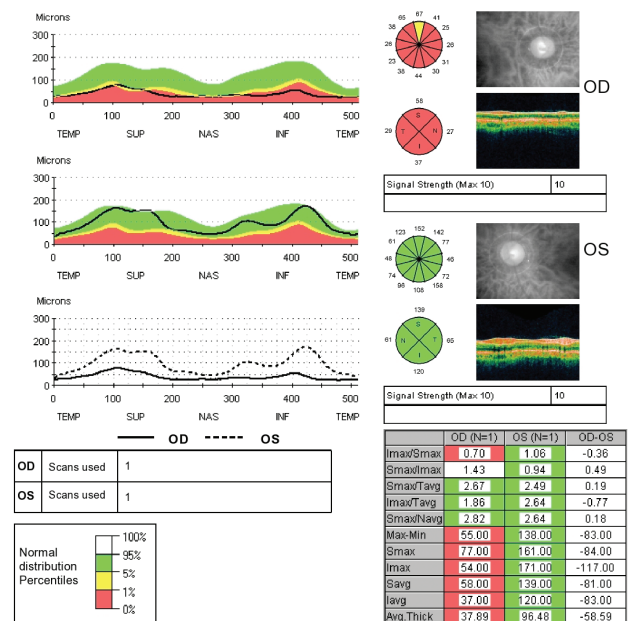
OKT ile optik sinir başı analizinde ise cup/disk oranını sağ gözde 0.8 (Resim 3a), sol gözde 0.6 olarak tespit edildi (Resim 3b). Gözler harici muayenede doğal olup egzoftalmi yoktu. Sağ gözde görme keskinliği çok düşük olduğu için görme alanı yapılamadı, sol göz görme alanı ise normaldi. Özgeçmişinde müteakip defalar göz muayenesi olan ancak tanı konusunda net bir sonuca ulaşılamayan hasta, geçirilmiş sağ optik nöropati (olası etyoloji olarak NAİON) ön tanısıyla incelemeye alındı. Demiyelinizan hastalıkları, intraorbital veya intrakranial patolojileri ekarte etmek için çekilen kranial ve orbital MR sonuçlarında herhangi bir patolojiye rastlanmadı.

Özgeçmişinde hastanın diyabet, hipertansiyon gibi herhangi bir sistemik hastalığının olmadığı, ancak daha önce 2 ölü, 2 de normal doğum yaptığı öğrenildi. Yapılan rutin laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, sedim, C reaktif protein ve biyokimya gibi) normaldi. Hasta, genç yaşta NAİON atağı geçirdiğinden ve ölü doğum hikâyesinden dolayı, tromboembolik hastalıklar açısından incelemeye alındı. Koagülasyon sistemini değerlendirmek için yapılan laboratuvar tetkiklerin (PTZ, APTT, kanama zamanı, trombin zamanı, protein C, protein S, aktive protein C rezistansı, antitrombin 3, faktör 5, faktör 8, lupus antikoagulanı)

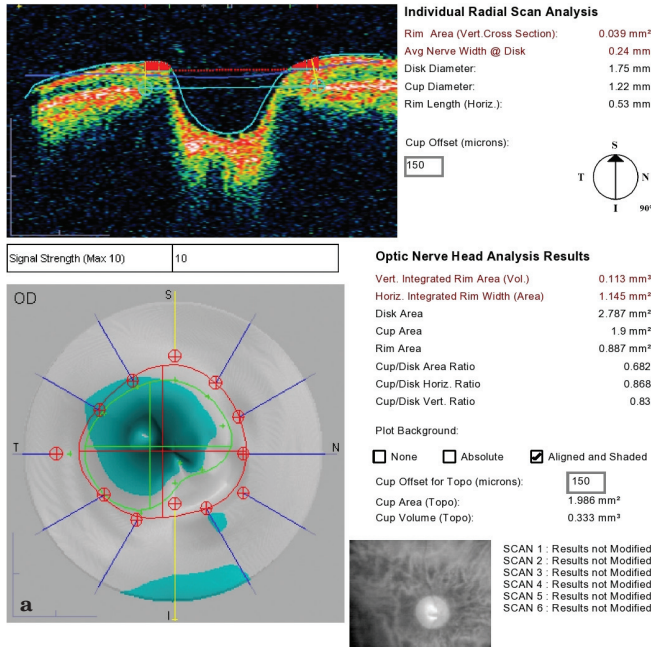
sonuçlarının normal gelmesi üzerine hastaya hematoloji konsültasyonu istendi. Hematoloji uzmanının önerileriyle yapılan genetik analiz sonucunda hastada MTHFR C677T geninde heterozigot,  $\beta$ -fibrinojen geninde ise homozigot mutasyon saptandı. Hastanın kan homosistein düzeyi 20  $\mu$ mol/l olup (5.5-17  $\mu$ mol/l) normalden yüksekken, fibrinojen düzeyi 340 mg/dl olup (200-400 mg/dl) normal sınırlardaydı. Tromboembolik hadiselerin eşlik ettiği iki hastalık olan disfibrinojenemi ve homosisteinememi tanılarıyla hematoloji birimince antikoagülan tedavi altına alınan hastanın, hem tekrarlayan ölü doğumlarının, hem de geçirmiş olduğu NAİON'nin bu mutasyonlara bağlı olduğu düşünüldü.

## TARTIŞMA

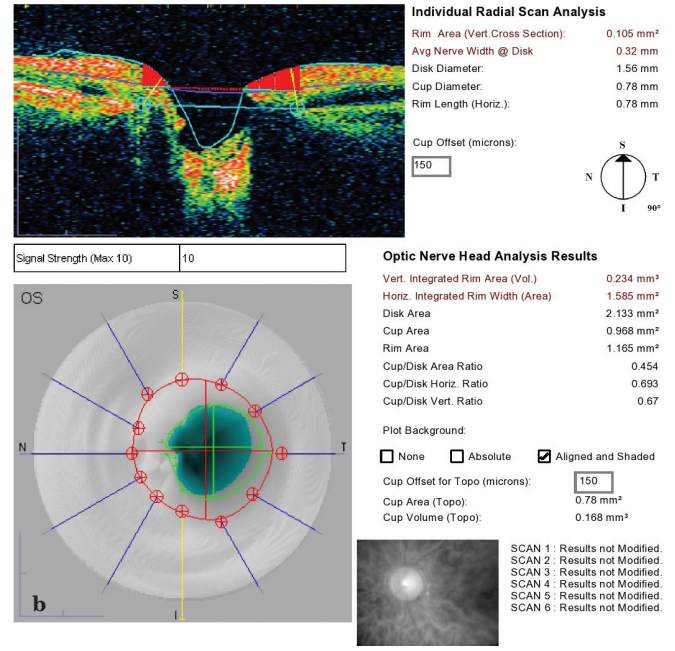
Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati, kısa posterior siliyer arterler tarafından beslenen optik sinir başının akut iskemik enfarktıdır.<sup>4-5</sup>



Resim 2: Her iki gözde OKT ile RNFL ölçümü.



Resim 3a: Sağ göz optik sinir başının OKT görünümü.



Resim 3b: Sol göz optik sinir başının OKT görünümü.

İleri yaşlarda en sık görülen optik nöropati<sup>6</sup> olup, insidansı 60-68 yaşları arasında tepe noktasına ulaşır. Yıllık insidansının, 50 yaşın üzerinde 100.000 kişide 10 olduğu tahmin edilmektedir.<sup>7</sup> Ağrısız ve ani görme kaybı, rölaf afferent pupil defekti, optik sinir başında ödem ile karakterize<sup>8</sup> olup birkaç hafta içerisinde optik sinir başında atrofi gelişir. Tanı genellikle klinik olarak konulmakta ve etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.<sup>9</sup> Ateroskleroz, hipertansiyon,<sup>10</sup> diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, hiperkolesterolemi,<sup>4</sup> kalabalık disk,<sup>11</sup> noktürnal hipotansiyon,<sup>12</sup> uyku apne sendromu,<sup>8,13</sup> sigara kullanımı,<sup>14</sup> ciddi kan kaybı<sup>15</sup> ve katarakt operasyonu<sup>16</sup> NAİON gelişimi için risk faktörleridir. Ayrıca hiperkoagülabiliteye yatkınlık oluşturan protein C, protein S, antitrombin 3 eksikliği, lupus antikoagülanı, disfibrinojenemi, homosisteinemi gibi -kalıtsal ya da kazanılmış- trombofilik risk faktörleri de özellikle genç hastalarda NAİON' nin patogenezinde rol almaktadır.<sup>17,18</sup>

Fibrinojen, karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Fibrin pıhtı oluşumu, platelet agregasyonu ve fibrinoliziste görev alır.<sup>19</sup> Bu proteindeki genetik mutasyonlardan kaynaklanan disfibrinojenemide, kanda fibrinojen seviyesi normal olmasına rağmen, fibrinojenin trombotik ve fibrinolitik fonksiyonları bozulmaktadır. Bunun sonucunda da etkilenen bireylerde kanama veya tromboza eğilim görülmektedir. Hastaların çoğunluğu asemptomatik veya hafif klinik bulgularla seyrettiği için tanı genellikle erişkin dönemde konulmaktadır.<sup>20</sup> Konjenital veya edinsel olabilen hastalığın konjenital formu otozomal dominant veya otozomal resesif geçiş göstermektedir. Fibrin pıhtı oluşumunun çeşitli aşamaları etkilenebilmekle birlikte, en sık defekt fibrin polimerizasyo-

nu aşamasında görülmektedir. Yapılan bir çalışmada disfibrinojenemi tanısı almış 250 hastanın %53'ünün asemptomatik olduğu, %26'sında genellikle cerrahi bir işlem sonrası fark edilen hafif derecede kanamaya eğilim, %21'inde ise plazmine dirençli pıhtı oluşumu sonrası tromboza eğilim olduğu gösterilmiştir.<sup>21</sup>

Tromboza eğilim sonrası spontan düşükler ve postpartum dönemde tromboembolik hadiseler görülebilmektedir.<sup>22</sup> Bizim olgumuzda da 2 ölü doğum ve geçirilmiş NAİON öyküsünün olması hastanın tromboembolik ataklar geçirdiğini ortaya koymaktadır. Edinsel formu ise siroz, hepatit gibi karaciğeri etkileyen hastalıklar sonucu defektif fibrin üretimi nedeniyle oluşmaktadır ve hastaların %50 sinde şiddetli derecede kanamaya eğilim nedeniyle prognoz konjenital forma göre daha kötü seyretmektedir.

Trombin zamanı ve reptilaz zamanının uzaması tanıda yardımcı olmakla birlikte, kesin tanı genetik analizle fibrinojen gen mutasyonunun gösterilmesiyle konulmaktadır. Genellikle asemptomatik veya hafif bulgularla seyrettiği için tedavi gerektirmez. Şiddetli kanamalarda taze donmuş plazma veya kriopresipitat ile semptomatik tedavi, tromboembolik hadiselerde ise antikoagülan tedavi uygulanmaktadır.

Bizim hastamız da tromboza eğilim gösterdiği için hematoloji birimince oral antikoagülan tedavi başlandı. Homosistein, metionin metabolizması sonucu ortaya çıkan bir aminoasittir ve transsülfürasyon ve remetilasyon yoluyla metabolize olur.<sup>23</sup> Transsülfürasyon yolunda B6 vitamininin kofaktör olarak kullanıldığı sistasyonin sentaz enzimiyle sistasyonin sentezlenmekte ve bu da böbreklerden atılmaktadır.

Homosistein metabolizmasının diğer yolu olan remetilasyon aşamasında, B12 vitamininin kofaktör olduğu metionin sentaz enzimiyle homosisteinden yeni metionin sentezlenmekte ve metil vericisi olarak N<sup>5</sup> N<sup>10</sup> metilen tetrahidrofolat kullanılmaktadır. Bunun sentezlenmesinde ise MTHFR enzimi görev yapmaktadır. Dolayısıyla homosistein metabolizmasında görev alan enzimlerdeki herhangi bir mutasyon<sup>24-25</sup> veya vitamin B6, B12 ve folik asit eksikliği<sup>26</sup> homosisteinemi ile sonuçlanmaktadır. Bizim hastamızda da homosisteineminin nedeni MTHFR C677T gen mutasyonu idi. Kanda homosistein düzeylerinin artması endotel hücre hasarına, düz kas hücre proliferasyonuna, lipid peroksidasyonuna, protrombotik faktörlerde artış ve antitrombotik faktörlerde azalmaya neden olarak tromboza eğilim oluşturmaktadır. Bu hastalarda hayatın 2. ve 3. dekadında sigara, diyabet, hipertansiyon gibi herhangi bir risk faktörü olmaksızın kardiyovasküler<sup>27</sup> ve serebrovasküler olaylar görülebilmektedir. Tedavide diyetle metionin alımı kısıtlanır. Ayrıca vitamin B6, B12 ve folik asit takviyesiyle kanda homosistein seviyelerinin düştüğü, kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin azaldığı gösterilmiştir.<sup>28</sup> Bizim olgumuzda da geçirilmiş NAİON ve tekrarlayan ölü doğum hikayesinin olması, bizi hastayı trombofilik hastalıklar açısından araştırmaya sevk etmiştir. Yapılan genetik analiz sonucunda ise β-fibrinojen ve MTHFR C677T geninde mutasyon saptanmıştır. Hem disfibrinojenemi hem de homosisteinemi sistemik tromboembolik olaylar hayati risk oluşturmaktadır. Bu nedenle hematoloji birimi, gelişebilecek bu komplikasyonlardan korumak için hastaya oral antikoagülan, B12 vitamini ve folik asit tedavisi başlayıp takibe almıştır. Sonuç olarak, genç yaşta NAİON geçirmiş olan hastalar, hayatı tehdit edebilecek sistemik komplikasyonlara yol açabileceği için trombofilik risk faktörleri açısından araştırılmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Felekis T, Kolaitis NI, Kitsos G, et al. Thrombophilic risk factors in the pathogenesis of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248:877-84.
2. Hayreh SS. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy and thrombophilia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:577-81.
3. Yağcı R, Altıparmak UE, Şatana BS, et al. Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonlu genç bir olguda iskemik optik nöropati. *Ret-Vit* 2006;14:307-9.
4. Salomon O, Huna- Baron R, Kurtz S, et al. Analysis prothrombotic and vaskular risk factors in patients with non-arteritic ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 1999;106:739-42.
5. Nagy V, Steiber Z, Takacs S, et al. Thrombophilic screening for non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:3-8.
6. Newman JN, Dickersin K, Kaufman D, et al. Characteristics of patients with non-arteritic ischemic optic neuropathy eligible for the ischemic optic neuropathy decompression trial. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1366-74.
7. Hattenhauer MG, Leavitt JA, Hodge DO, et al. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123:103-7.
8. Mojon SD, Hedges RT III, Ehrenberg B, et al. Association between sleep apnea syndrome and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 2002;120:601-5.
9. Arnold AC, Levin LA. Treatment of ischemic optic neuropathy. *Semin Ophthalmol* 2002;17:39-46.
10. Hayreh SS, Joos MK, Podhajsky Ap, et al. Systemic diseases associated with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118:766-80.
11. Beck WR, Savino JP, Repka XM, et al. Optic disc structure in anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 1984;91:1334-7.
12. Hayreh SS, Podhajsky AP, Zimmerman B. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: time of onset of visual loss. *Am J Ophthalmol* 1997;124:641-7.
13. Behbelhani R, Marthews MK, Sergott RC, et al. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients with sleep apnea while being treated with continuous positive airway pressure. *Am J Ophthalmol* 2005;139:518-21.
14. Chung SM, Gay CA, McCrary JA: 3<sup>rd</sup>. Nonarteritic ischemic optic neuropathy. The impact of tobacco use. *Ophthalmol* 1994;101:779-82.
15. Chisholm IA. Optic neuropathy of recurrent blood loss. *Br J Ophthalmol* 1969;53:289-95.
16. Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy. IV. Occurrence after cataract extraction. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1410-6.
17. De Moerloose P, Boehlen F. Inherited thrombophilia in arterial disease: a selective review. *Semin Hematol* 2007; 44:106-13.
18. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening study. *Br J Haematol* 2005;131:80-90.
19. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci* 2001;936:11-30.
20. Neerman-Arbaz M. Molecular basis of fibrinogen deficiency. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35:187-98.
21. Hans M, Biot F. A database for human fibrinogen variants. *Ann N Y Acad Sci* 2001;936:89-90.
22. Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995;73:151-61.
23. Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J Pediatr* 1998;157:40-44.
24. Weisberg IS, Jacques PF, Selhub J et al. The 1298A3C polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): in vitro expression and association with homocysteine. *Atherosclerosis* 2001;156:409-15.
25. Laraqui A, Allami A, Carrie A et al. Influence of methionine synthase (A2756G) and methionine synthase reductase (A66G) polymorphisms on plasma homocysteine levels and relation to risk of coronary artery disease. *Acta Cardiol* 2006;61:51-61.
26. Iqbal MP, Ishaq M, Kazmi KA et al. Role of vitamins B6, B12 and folic acid on hyperhomocysteinemia in a Pakistani population of patients with acute myocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:100-8.
27. Klerk M, Lievers KJA, Kluijtmans LAJ, et al. The 2756A[G] in the gene encoding methionine synthase: its relation with plasma homocysteine levels and risk of coronary heart disease in a Dutch case-control study. *Thromb Res* 2003;110:87-91.
28. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12, and folate. *Am J Epidemiol* 1996;143:845-59.