

Stargardt Hastalığının Elektrofizyolojik Özellikleri ve Bir Olguda Progresyonun Optik Koherens Tomografi, Elektoretinografi ve Elektrokülografi ile Araştırılması*

Electrophysiological Features of Stargardt's Disease and the Investigation of Progression in A Case Using Optical Coherence Tomography, Electoretinography and Electroculography

M. Kemal GÜNDÜZ¹, Hürkan KERİMOĞLU², Refik OLTULU³, Günhal ŞATIRTAV³

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada Stargardt hastalığının özelliklerinin ve progresyonunun incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Fundus flavimakülatu (FFM) 18 olgu ve fundus flavimakülatu ile beraber Stargardt hastalığı (FFM+STGD) olan 5 olgunun elektrofizyolojik özellikleri gözden geçirilmiş ve STGD'lı genç bir hastada progresyon optik koherens tomografi (OKT), elektoretinografi (ERG) ve elektrokülografi (EOG) ile incelenmiştir.

Bulgular: EOG Arden indeksleri (EOG AI) ve rod ERG genliklerinde FFM ve FFM+STGD arasında istatistiksel bir fark yoktu ($t=1.02$ ve $p>0.05$). Kon ERG genliklerinde ise %1 olasılık seviyesinde fark vardı ve FFM+STGD grubunda anlamlı derecede azalmıştı ($t=5.03$ ve $p<0.01$). Görsel uyarıya kortikal cevap latensleri ($t=5.56$ ve $p<0.01$) ve genliklerinde de ($t=4.84$ ve $p<0.01$) iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu. Stargardt olgusunda ise ERG'de tüm parametreler üç yıllık süre içinde subnormal seviyeden patolojik seviyelere ve EOG AI'leri normal oranlardan subnormal-anormal oranlara geriledi. Optik koherens tomografi (OKT) bulgularında ise bu zaman içinde hafif değişiklikler saptandı.

Sonuç: STGD hastalığı değişik şekillerde görülebilmektedir. STGD'ın varyantı olarak kabul edilen FFM'ta lezyonlar daha çok periferdedir ve hastalık daha ileri yaşlarda belirti verir. FFM'da elektrofizyolojik parametrelerde etkilenme daha az olmaktadır. ERG ve EOG bulgularının zaman içinde belirgin şekilde değişmesi buna karşın OKT ile tespit edilen görüntülerde hafif değişikliklerin olması, progresyon takibinde ERG ve EOG'nin tercih edilebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Stargardt hastalığı, fundus flavimakülatu, fundus görüntüleme, elektoretinografi, elektrokülografi.

SUMMARY

Purpose: Investigation the properties and progression in Stargardt's disease.

Material and Methods: The electrophysiological features of fundus flavimaculatus (FFM) in 18 cases and fundus flavimaculatus with Stargardt's disease (FFM+STGD) in 5 cases were revisited and the progression in a young patient with STGD was investigated using optical coherence tomography (OCT), electoretinography (ERG) and electroculography (EOG).

Results: EOG Arden index (EOG AI) and rod ERG amplitudes did not differ significantly between FFM and FFM+STGD ($t=1.02$ and $p>0.05$). There was a difference in cone ERG amplitudes at the level of 1% probability and was significantly decreased in FFM+STGD group ($t=5.03$ and $p<0.01$). There was a significant difference between the two groups in visually evoked cortical response latencies ($t=5.56$ and $p<0.01$) and in amplitudes ($t=4.84$ and $p<0.01$). In Stargardt's case, all ERG parameters worsened to pathological levels from subnormal values and EOG AI to subnormal-abnormal ratios from normal ratios within a three year period. Subtle changes in optical coherence tomography (OCT) were noted during this period.

Conclusion: STGD may be seen in variable appearances. In FFM which is accepted as the variant of STGD, the lesions are located peripherally and the disease manifests itself in advanced ages. The electrophysiological parameters are less affected in FFM. The gross changes in ERG and EOG findings within time whereas subtle changes occurring in OCT implies that ERG and EOG can be preferred in the detection of progression.

Key Words: Stargardt's disease, fundus flavimaculatus, fundus imaging, electoretinography, electroculography.

*Bu çalışma TOD 48. Ulusal Kongresi'nde sunulmuştur.

- 1- M.D. Professor, Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Konya/TURKEY
GÜNDÜZ K., mkemalgunduz@yahoo.com
- 2- M.D. Associate Professor, Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Konya/TURKEY
KERİMOĞLU H., hurkanka@yahoo.com
- 3- M.D. Asistant Professor, Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Konya/TURKEY
OLTULU R., refikoltulu@gmail.com
SATIRTAV G., gunhal@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 03.07.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 28.10.2014
Ret-Vit 2015;23:133-136

Yazışma Adresi/Correspondence Adress: M.D. Professor, Kemal GÜNDÜZ
Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of
Ophthalmology, Konya/TURKEY

Phone: +90 332 223 63 30
E-mail: mkemalgunduz@yahoo.com

GİRİŞ

Stargardt hastalığı çocukluk çağının resesif geçiş karakterdeki en sık görülen maküler distrofidir.¹ ABCA4 genindeki mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkar ve aynı gen mutasyonu genin değişik bölgelerini etkilemek suretiyle otozomal resesif retinitis pigmentosa, fundus flavimakülatus ve kon-rod distrofi gibi hastalıklara da neden olabilir.^{2,3} Retina pigment epitelinden sağlanan ve görme siklusunda kullanılan ürünlerin birikimi sonucu gelişir. Lipofuscin normalden 4-5 kat artmış olabilir. Tüm retina dejenerasyonlarının %7'sini oluşturur. Görülme sıklığı 1/10.000'dir. Hastalık erken yaşlarda görülür ancak geç ortaya çıkan şekilleri de vardır. Diğer otozomal geçiş gösteren hastalıklarda olduğu gibi cinsiyet ayrımı yoktur. Irk ve coğrafik özellikler de göstermez.^{4,5} Stargardt hastalığının bazı elektrofizyolojik özellikleri ve bir olguda üç yıllık süre içindeki progresyon spektral-domain optik koherens tomografi (SD-OKT), elektoretinografi (ERG), elektrookülografi (EOG), flaş ve patern görsel uyarıya kortikal cevap (FVER ve PVER) ile araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

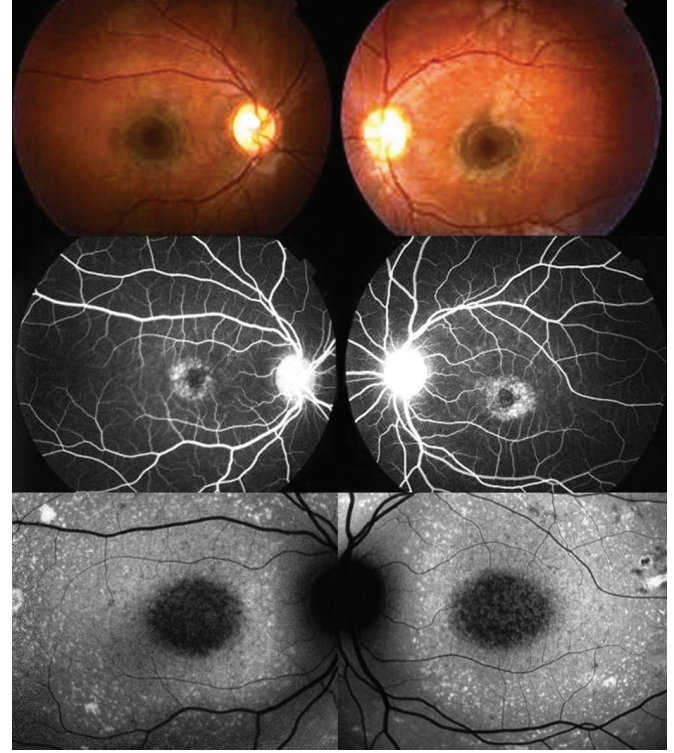
Fundus flavimakülatus (FFM) tanısı alan 18 olgu, fundus flavimakülatus ve Stargardt (FFM+STGD) hastalığı tanısı alan 5 olgunun verileri evvelce yapılmış bir çalışmadan alınmıştır.⁶ STGD tanısıyla yaklaşık üç yıl süre ile takip edilen kız çocuğun tanısı 10 yaşında iken poliklinik muayenesi sırasında konmuştur. Hereditör retina hastalıkları tanı ve takibinde uyguladığımız yöntemler dışında herhangi bir girişimsel işlem yapılmamıştır. Takiplerde SD-OKT ve temel elektrofizyolojik incelemeler yapılmıştır.

BULGULAR

Fundus flavimakülatuslu (FFM) 18, fundus flavimakülatus ve Stargardt hastalığı olan 5 olgunun elektrookülografi Arden indeksleri (EOG Aİ), rod ve kon ERG ve görsel uyarıya kortikal cevap (VER) latens ve genlikleri tablo'da verilmiştir.⁶

EOG Aİ'leri ve rod ERG genliklerinde FFM ve FFM+STGD arasında istatistiksel bir fark yoktu ($t=1.02$ ve $p>0.05$). Kon ERG genliklerinde ise %1 olasılık seviyesinde fark vardı ve FFM+STGD grubunda anlamlı derecede azalmıştı ($t=5.03$ ve $p<0.01$). VER latensleri ($t=5.56$ ve $p<0.01$) ve genliklerinde de ($t=4.84$ ve $p<0.01$) anlamlı fark mevcuttu.

Takip edilen STGD olgusunda düzeltilmiş en iyi Snelen görme keskinliği ilk muayenede bilateral 0.16 idi ve görme keskinliği zaman içinde değişmedi. Total diskromatopsi mevcuttu. Olgunun fundus görünümüleri şekil 1'de görülmektedir.



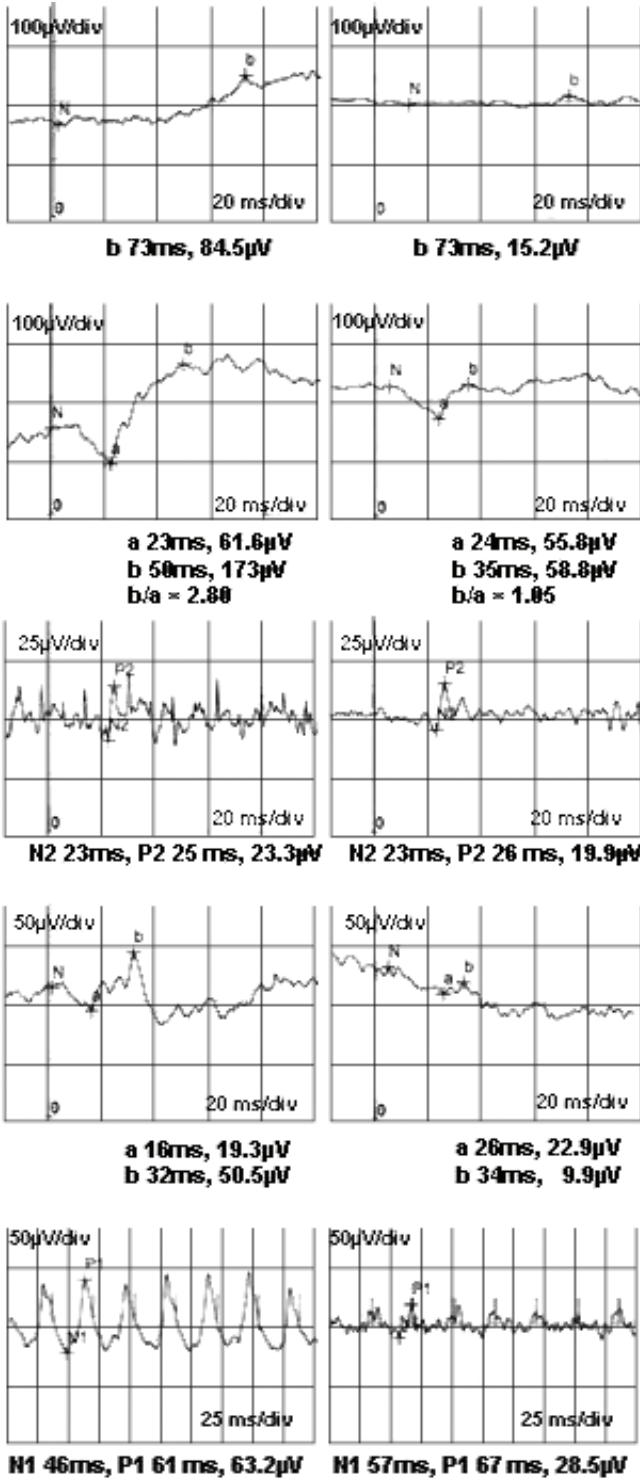
Şekil 1: Üst: STGD'lı olgunun fundus görünümü, Orta: Flöresein anjiyografide karanlık koroid görüntüsü ve maküla bölgesinde çepeçevre hiperflörensans, Alt: Maküler bölgede anormal otoflörensans.

ERG'de tüm parametreler üç yılda subnormal seviyeden patolojik seviyelere geriledi. Rod, maksimal, osilatuar potansiyeller (OP), kon ve fliker cevaplarının zaman içinde anlamlı bir şekilde azaldığı, subnormal seviyelerden patolojik seviyelere voltaj kaybı gösterdiği izlenmektedir (Şekil 2). EOG'de Aİ'leri sağda 2.44 ve solda 2.51 olarak kaydedildi. Yaklaşık üç yıl içinde normal oranlardan subnormal-anormal oranlara geriledi (sağda 1.83, solda 1.86). Flaş ve patern VER'de latenslerin uzamış oldukları, patern VER'de ilave olarak P100 genliklerinin de sağda daha fazla olmak üzere azalmış oldukları izlendi (Şekil 3).

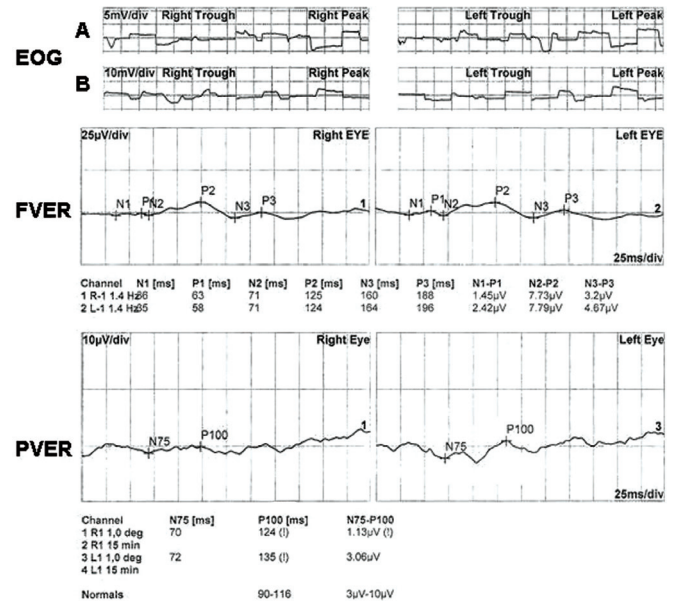
Tablo: Fundus flavimakülatus ve fundus flavimakülatusla beraber Stargardt hastalığında elektrookülografi, elektoretinografi ve görsel uyarıya kortikal cevap bulguları.⁶

	EOG Aİ	Rod ERG (μ V)	Kon ERG (μ V)	VER (ms)	VER (μ V)
FFM (N=18)	172 \pm 19	171 \pm 22	86 \pm 14	132 \pm 9	10.1 \pm 2.2
FFM+STG D (N=5)	167 \pm 8	160 \pm 9	50 \pm 13	157 \pm 7	5.2 \pm 0.8

FFM; Fundus Flavimakülatus, FFM+STGD; Fundus Flavimakülatus+Stargardt Hastalığı, EOG Aİ; Elektrookülografi Arden İndeksi, ERG; Elektoretinografi, μ V; Mikrovolt, VER; Görsel uyarıya kortikal cevap, Ms; Milisaniye.

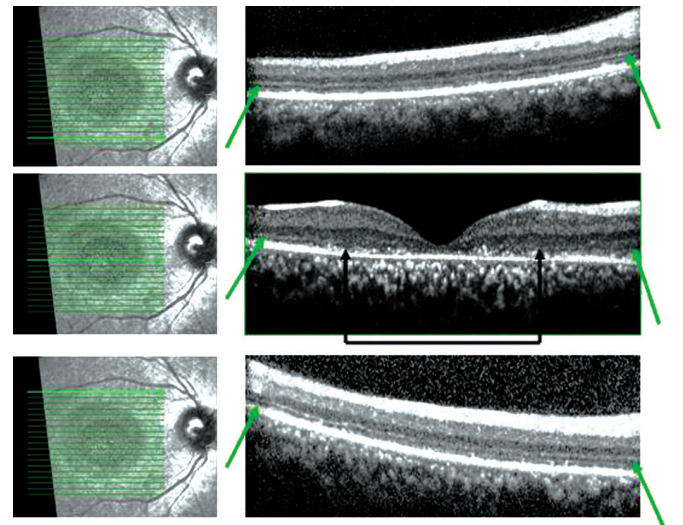


Şekil 2: STGD'lı olgunun sağ gözünden kaydedilen ERG'ler. Üstten alta doğru rod, maksimal, OP, kon ve fliker cevaplar. Sol sütun ilk kaydı, sağ sütun yaklaşık üç yıl sonraki ERG kaydını göstermektedir. Maksimal cevapta (üstten ikinci trase) a dalgası latensinde değişiklik yoktur. Ancak b dalgası latensinin daha erken evede ortaya çıkması latensin iyileşmesinden değil, cevabın genlik olarak azalmasından kaynaklanmaktadır ve düşük genliğin daha kısa sürede repolarize olmasına bağlıdır (negatif ERG). Sayıca daha fazla olan OP'ler zaman içinde azalmıştır. Kon cevaplarında fotoreseptörlerin fototransdüksiyon süreleri uzadığından a komponentinin süresi uzamış, a ile b komponenti arası kısalmış ve b genliği hemen hemen yitik hale gelmiştir (negatif ERG). Fliker cevap süreleri uzamış ve genlikler de azalmıştır. Tüm cevapların patolojik hale gelmesi skotopik sistemin de zaman içinde etkilendiğini göstermektedir (kon-rod distrofisi bulguları).



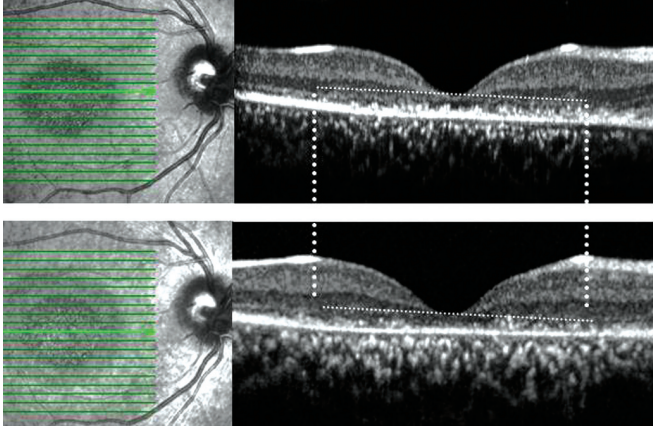
Şekil 3: Üst-A: İlk tanıda kaydedilen EOG. Aİ'leri sağda 2.44, solda 2.51'dir. Üst-B: Yaklaşık üç yıl sonra kaydedilen EOG'de Aİ sağda 1.83, solda 1.86'dır. Aİ'lerinde normal seviyeden subnormal-patolojik seviyeye gidış mevcuttur. Orta: Her iki gözde flaş VER latensleri uzamıştır. Alt: Solda daha belirgin olmak üzere her iki gözde patern VEP latensleri uzamıştır. Sağ tarafta P100 genliği azalmış ve patolojiktir.

SD-OKT incelemesinde maküla ortasından, altından ve üstünden geçen kesitlerde ISOS bandı değerlendirilmektedir. Makülanın altından ve üstünden geçen kesitlerde ISOS bandının intact olduğu, ancak maküla ortasından alınan kesitte ISOS bandının büyük ölçüde izlenemediği ve bütünlüğünün bozulduğu görülmektedir (Şekil 4).



Şekil 4: STGD'lı olgunun sağ gözünden makülanın altından, ortasından ve üstünden SD-OKT kesitleri. Şeklin sağ tarafındaki eğik oklar ISOS bandını göstermektedir. Makülanın alt ve üstündeki kesitlerde ISOS bandı izlenmektedir. Orta kesitte ISOS bandı yaklaşık 3190 µ'luk bir bölgede muntazam olarak izlenememektedir (düz çizgiye bağlı okların arasındaki bölge).

İlk görüntüleme ile üç yıl sonraki ikinci görüntüleme şekil 5'de görülmektedir ve zaman içinde maküler bölgedeki patolojik alanın biraz büyümesi dışında bir değişikliğin olmadığı, ISOS bandı kaybının aynı ölçekte kaldığı izlenmektedir.



Şekil 5: Üst: İlk OKT, Alt: Yaklaşık üç yıl sonraki OKT görüntüleri. Fiksasyon ve baş pozisyonundaki çok küçük oynamalar her iki kesitin aynı yerden kaydedilmesine olanak sağlamamıştır. Kesitler birbirlerine oldukça yakındır ve kaydın tamamı incelendiğinde ISOS bandı kaybının değişmediği görülmektedir.

TARTIŞMA

STGD hastalığında bilateral görme kaybı, fotofobi, renk algı bozuklukları, santral skotomlar ve karanlık adaptasyonunda gecikme vardır. EOG, retina pigment epitelindeki (RPE) değişikliklere paralel olarak hastalık ilerledikçe daha patolojik hale gelir. ERG'de rod ve kon cevapları başlangıçta normalken, daha sonraları giderek bozulur.^{6,7} RPE benekler arka kutupta ise ve hastalık genç yaşlarda ortaya çıkıyorsa, hastalığın bu şekline STGD, benekler bütün fundusta dağınık ve yaygın yerleşim gösteriyor ve hastalık yetişkin yaşlara doğru ortaya çıkıyorsa FFM denir.^{8,9} Hastalığın her iki formu nadiren de olsa beraber görülebilir.⁶

STGD herediter retina hastalıklarının bazıları ile ortak özellikler gösterir.^{6,10} Bu özellikler büyük ölçüde aynı genin mutasyonundan kaynaklanmaktadır ve özellikle de retinitis pigmentosa ve kon-rod distrofi-leri ile benzer ERG bulguları gösterir.^{2,3,11}

Herediter retina hastalıklarının çoğu ERG'de zaman içinde değişiklikler göstermekte ve bu değişiklikler görme keskinliğinden, renk algısından ve hatta fundus görünümünden bağımsız bir şekilde ortaya

çıkılmaktadır. ERG objektif bir tanı aracı olmasına karşın tekrarlanabilirliğinde, refraktif kusuru olanlarda, değişik ırk ve cinsiyette ve hatta aynı bireyde gözler arasında genlik değerlerinde %10-20 arasında farklı sonuçlar verebilmektedir.¹²⁻¹⁴ Bu nedenle arka kutuptaki patolojilerin takiplerinde aynı bölgelerden değerlendirme yapabilmeye olanak sağlayan SD-OKT daha elverişli gibi düşünülebilir ve ISOS bandı kaybının, ERG'deki değişikliklerden daha önce tespit edilebildiğini de unutmamak gerekir.

SONUÇ

STGD olgusunda ölçülebilir değişiklikler ERG ve EOG ile sağlanmıştır ve gerek ERG'nin gerekse EOG'nin bir bütün olarak tüm parametrelerinde kabul edilebilecek sınırların dışında bozulması, progresyon değerlendirmesi için önemli bir parametredir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Carr RE. Primary retinal degenerations. Clinical ophthalmology. Ed: Duane TD. Harper&Row Publ. London 1978;24:1-11.
2. Klevering BJ, van Driel M, van de Pol DJ and et al. Phenotypic variations in a family with retinal dystrophy as result of different mutations in the ABCR gene. Br J Ophthalmol 1999;83:914-8.
3. van Driel MA, Mauerer A, Klevering BJ and et al. ABCR unites what ophthalmologists divide(s). Ophthalmic Genet 1998;19:117-22.
4. Donoso LA, Frost AT, Stone EM and et al. Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy: founder effect and reassessment of genetic heterogeneity. Arch Ophthalmol 2001;119:564-70.
5. Mata NL, Weng J, Travis GH. Biosynthesis of a major lipofuscin fluorophore in mice and humans with ABCR-mediated retinal and macular degeneration. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:7154-9.
6. Gündüz K, Chopdar A. Stargardt hastalığı ve fundus flavimaculatusun anjiyografik ve elektrofizyolojik özellikleri. T Oft Gaz 1991;21:396-400.
7. Stavrou P, Good PA, Misson GP, Kritzing EE. Electrophysiological findings in Stargardt's-fundus flavimaculatus disease. Eye 1998;12:953-8.
8. Welber RG. Stargardt's macular dystrophy. Arch Ophthalmol 1994;112:752-4.
9. Noble KG, Carr RE. Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. Arch Ophthalmol 1979;97:1281-5.
10. Arden GB, Fojas MR. Electrophysiological abnormalities in pigmentary degenerations on the retina. Arch Ophthalmol 1962;68:369-88.
11. Özdek Ş, Onaran Z, Gürel G and et al. Stargardt's disease and retinitis pigmentosa: different phenotypic presentations in the same family. Eye 2005;19:1222-5.
12. Karpe G, Rickenbach K, Thomasson S. The clinical electroretinogram. I. The normal electroretinogram above fifty years of age. Acta Ophthalmol 1950;28:301-5.
13. Peterson H. The normal b-potential in the single-flash clinical electroretinogram: a computer technique study of the influence of sex and age. Acta Ophthalmol (Copenh) 1968;99:7-77.
14. Gündüz MK. Oftalmik elektrofizyoloji. Ret-Vit 2011;19:1-5.