

Bilateral Ardışık Ven Dal Oklüzyonu

Bilateral Sequential Branch Retinal Vein Occlusion

Göktuğ SEYMENOĞLU¹, Hüseyin MAYALI², Esin BAŞER³

- 1- M.D. Associate Professor, Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Manisa/TURKEY SEYMEMNOGLU G., gseymeno@gmail.com
- 2- M.D. Asistant Professor, Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Manisa/TURKEY MAYALI H., drmayali@hotmail.com
- 3- M.D. Professor, Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Manisa/TURKEY BASER E., esinbaser@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 15.05.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 22.05.2015
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:126-131

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:
M.D. Associate Professor, Göktuğ SEYMENOGLU
Celal Bayar University Faculty of Medicine,
Department of Ophthalmology, Manisa/TURKEY

Phone: +90 532 355 71 96
E-Mail: gseymeno@gmail.com

ÖZ

Bu olgu sunumunda 52 yaşında, yaklaşık 1 aydır sol gözde görme azlığı ile başvuran bayan hasta rapor edildi. Yapılan oftalmolojik muayenede sol retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) tespit edilen hastada yaklaşık 8 ay sonra da sağ gözde RVDT gelişti. Yapılan genetik analizde Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T homozigot mutasyonunun yanısıra Plasminojen aktivatör inhibitörü-1 heterozigot mutasyonu ve Faktör V H1299R heterozigot mutasyonu saptandı ve hastaya kalıtsal trombofil tanısı ile antikoagulan tedavi başlandı. Hastanın sol gözü anti vasküler büyüme faktörü kombinasyonu (anti-VEGF) ve sağ gözü de anti-VEGF ve intravitreal deksametazon implant kombinasyonu ile başarıyla tedavi edildi. Trombofilik faktörlerin RVDT etyopatogenezindeki rolü tartışılmalı olsa da özellikle bilateral olgularda dikkate alınması önem arzedebilir.

Anahtar Kelimeler: Kalıtsal trombofil, Retinal ven dal tıkanıklığı, trombofilik risk faktörleri

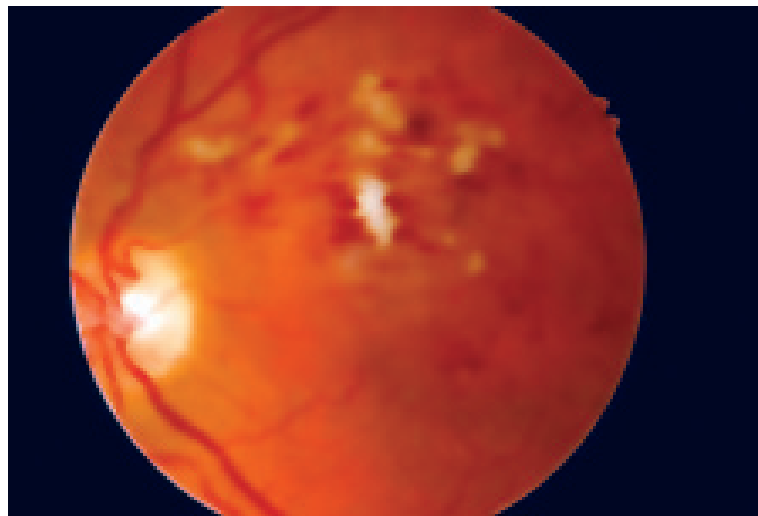
ABSTRACT

In this case report, we presented a 52 year old female patient suffering from decreased vision in her left eye approximately for 1 month. She was diagnosed with left branch retinal vein occlusion (BRVO) after ophthalmologic evaluation. She then developed right BRVO approximately 8 months after the left eye. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T homozygote gene mutation, plasminogen activator inhibitör-1 heterozygote gene mutation with factor V H1299R heterozygote gene mutation were detected on genetic analysis. The patient was then diagnosed with hereditary thrombophilia and started anticoagulant therapy. Her left eye was treated with a combination of anti vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents while her right eye was treated with a combination of anti-VEGF and intravitreal dexamethasone implant successfully. It might be important to consider the thrombophilic factors especially in bilateral cases, though the effect of thrombophilic factors in etiopathogenesis of BRVO is controversial.

Key Words: Branch retinal vein occlusion, hereditary thrombophilia, thrombophilic risk factors.

GİRİŞ

Kalıtsal trombofili; kanda pıhtılaşma eğiliminin arttığı, dolaşımı ile venöz tromboemboli riskinin yüksek olduğu durumları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Trombofiliye yol açan birçok kalıtsal ve edinsel etken tanımlanmıştır. Retinal ven tıkanıklıklarının etyopatogenezinde trombofilik etkenlerin rolü çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir.¹ Toplumda sık görülen kalıtsal trombofilik etkenler arasında; Antitrombin eksikliği, Protein C ve S eksikliği, Faktör V ve Protombin mutasyonları sayılabilir. Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) homosistein metabolizmasında görevli bir enzimdir. MTHFR geninde 2 farklı mutasyon saptanmıştır.^{2,3} C677T ve A1298C mutasyonlarının her ikisi de enzim aktivitesinde azalmaya yol açar. Enzim aktivitesinde azalma; serum homosistein düzeyinde artmaya ve buna bağlı olarak ateroskleroz ve tromboz riskinde artışa neden olur. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) fibrinolizin ana inhibitörüdür.⁴ PAI-1 gen mutasyonu; serum PAI-1 düzeyinde artışa, bu da intravasküler tromboz riskinin artışına neden olur. Faktör V H1299R mutasyonu ise hafif bir Aktive Protein C (APC) rezistansı yaratır. Aktif Faktör V, APC tarafından yıkılmazsa tromboz riski belirgin olarak artar.⁵

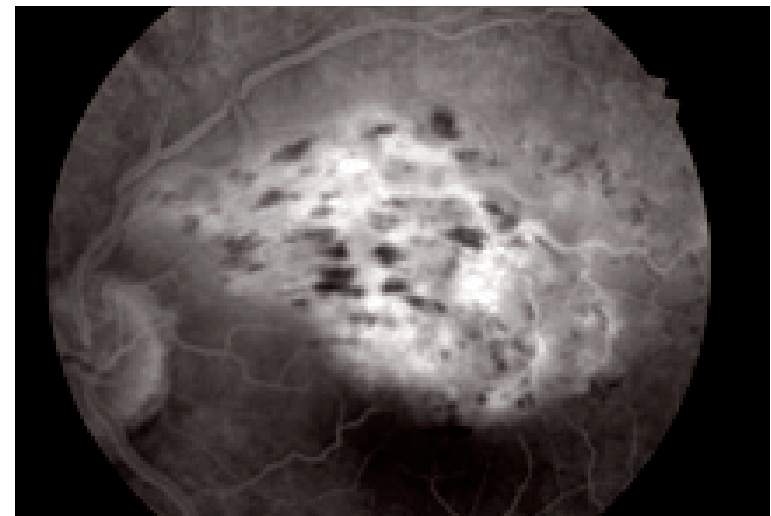


Resim 1: Sol üst temporal damar arkı boyunca ve makulanın üst kısmını içeren dağınık hemorajiler ve yumuşak eksudalar.

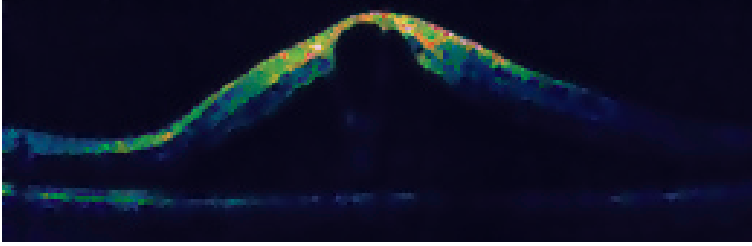
Bilateral retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) nispeten nadir görülen bir durumdur. Bu çalışmada önce sol gözünde daha sonra sağ gözünde ardışık olarak RVDT gelişen kalıtsal trombofilili bir hastanın oftalmoskopik, optik koherens tomografi (OKT) ve anjiyografik bulguları tedavi seçenekleriyle birlikte literatür eşliğinde tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Elli iki yaşındaki bayan hasta Kasım 2012'de yaklaşık 1 aydan beri mevcut olan sol gözde görme azalması şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Sağ gözde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) snellen eşeli ile tam iken sol gözde 0.1 düzeyinde idi. Göz içi basınçları her iki gözde 11 mmHg olarak ölçüldü. Her iki gözde ön segment muayenesi doğal olarak değerlendirildi. Arka segment muayenesinde sağ göz doğal iken sol gözde üst temporal RVDT ile uyumlu damar arkı boyunca ve makulanın üst kısmını içeren dağınık hemorajiler ve yumuşak eksudalar mevcuttu (Resim 1). Fundus florosein anjiyografide (FFA) makulanın perfüze olduğu ve tıkanıklık bölgesinde diffüz sızıntı izlendi (Resim 2). OKT'de ise sol gözde retinal kalınlaşma, subretinal sıvı birikimi ve minimal intraretinal kistlerle karakterize makula ödemi izlendi (Resim 3).



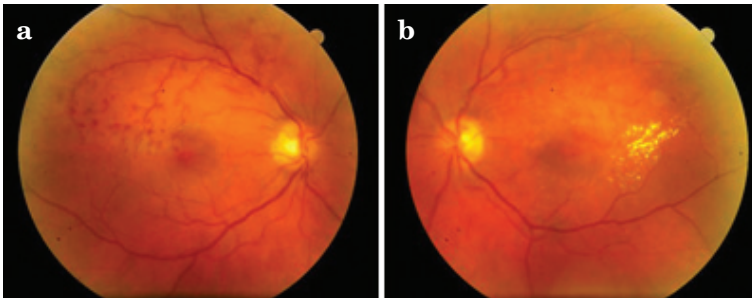
Resim 2: Sol göz FFA: Makulanın perfüze olduğu ve tıkanıklık bölgesinde diffüz sızıntı izleniyor.



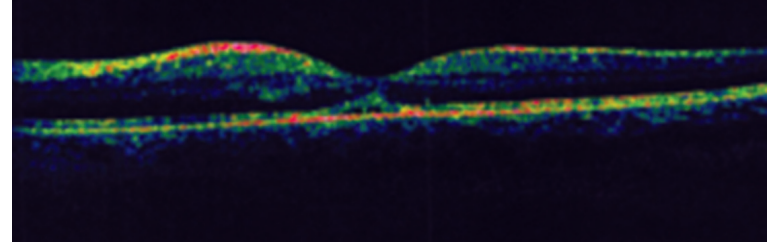
Resim 3: Sol göz OKT: Retinal kalınlaşma, subretinal sıvı birikimi ve minimal intraretinal kistlerle karakterize makula ödemi EDGK:0.1

Olgunun özgeçmişinde sistemik hipertansiyon olduğu ve antihipertansif medikasyonla kontrol altında olduğu öğrenildi. Hastaya sol üst temporal RVDT'na sekonder makula ödemi nedeniyle ardışık 3 doz intravitreal ranibizumab (İVRB) uygulandı ve hastanın EDGK sol gözde 0.6'ya ulaştı. OKT'de subretinal sıvı büyük oranda absorbe oldu ve foveal kontur tekrar oluştu (Resim 4). Ancak 3. İVRB enjeksiyonundan sonra hasta bir süre kontrollere gelmedi.

Dört ay sonra (Haziran 2013) hasta kontrole geldiğinde dış merkezde sol göze 3 doz intravitreal bevacizumab (İVBVC) uygulandığını öğrendik. Bu dönemde hastanın EDGK sağda tam, solda ise 0.1 düzeyindeydi. Fundus muayenesinde sol gözde retinal hemoraji ve yumuşak exudaların rezorbe olduğu ve makula temporalinde sert exudaların yerleştiği izlendi. Sağ gözde ise üst temporal damar arkı boyunca leke tarzında retinal hemorajiler izlendi (Resim 5 a,b). FFA'da; solda makula ödeminin ilk başvuruya oranla daha az da olsa sebat ettiği, sağda ise makulanın perfüze olduğu ve makulada sızıntının olmadığı görüldü (Resim 6 a,b). OKT'de ise solda subretinal



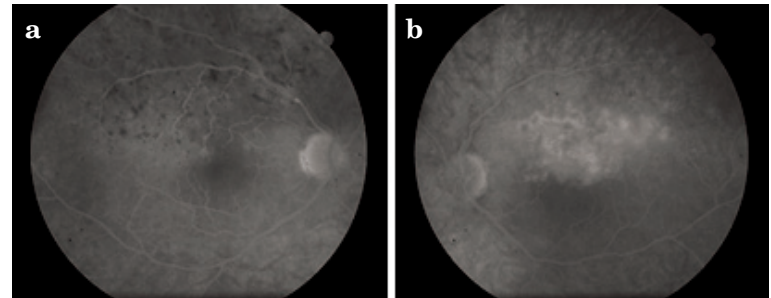
Resim 5a,b: Üst temporal damar arkı boyunca leke tarzında retinal hemorajiler izleniyor (a). Retinal hemoraji ve yumuşak exudaların rezorbe olduğu ve makula temporalinde sert exudaların yerleştiği izleniyor (b).



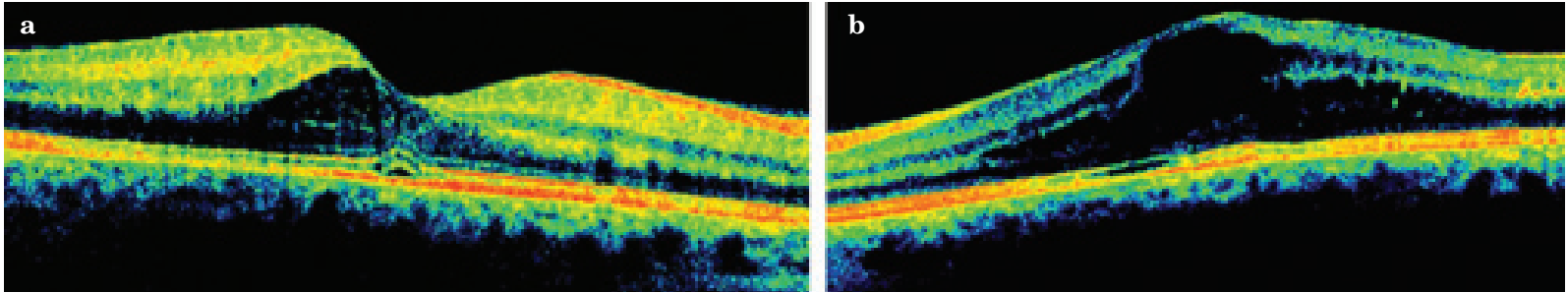
Resim 4: 3 doz İVRB uygulamasından sonra ödemin büyük oranda düzeldiği izleniyor. EDGK:0.6.

sıvı ve makula kalınlığında artışla birlikte makula ödeminin sebat ettiği, sağda ise makulada kısmi bir kalınlık artışı ile birlikte foveal kontürün korunduğu izlendi (Resim 7 a,b). Bu bulgularla hastada solda RVDT'na sekonder makula ödeminin nüks ettiği ve sağda makula ödeminin eşlik etmediği bir üst temporal RVDT olduğunu düşünerek sol göze bire ay ara ile 3 doz daha İVRB enjeksiyonu uyguladık. Bu tedavi sonucunda solda EDGK 0.5'e yükseldi ve OKT'de makula ödemi oldukça azaldığı izledi (Resim 8).

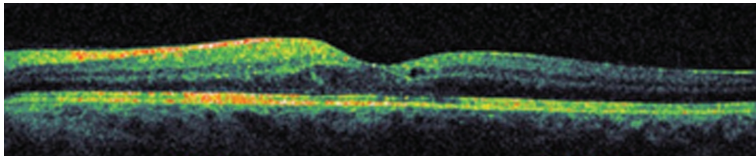
Bundan yaklaşık 6 ay sonra (Aralık 2013) hasta sağ gözde görmede azalma ile tekrar başvurdu. Bu dönemde EDGK sağda 0.2 düzeyinde, FFA'da retina perfüze, makulada sızıntı izleniyordu. OKT'de ise FFA ile uyumlu olarak makula kalınlığı artmış ve intraretinal kistler izleniyordu (Resim 9 a,b). İkinci gözün de tutulması üzerine hastada sistemik araştırma yapılmasına karar verildi. Bunun üzerine hastadan Romatoloji, Kardiyoloji ve Hematoloji konsültasyonları istendi. Romatoloji konsültasyonu sonucunda herhangi bir patoloji tespit edilmedi.



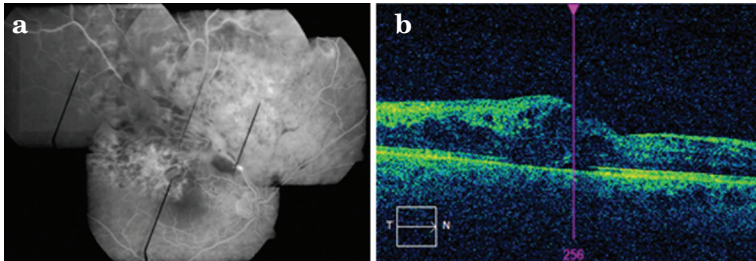
Resim 6a,b: Makulanın perfüze olduğu ve makulada sızıntının olmadığı izleniyor (a). Makula ödeminin ilk başvuruya oranla daha az da olsa sebat ettiği izleniyor (b).



Resim 7a,b: Makulada kısmi bir kalınlık artışı ile birlikte foveal kontürün korunduğu izleniyor (EDGK: Tam), (a). Subretinal sıvı ve makula kalınlığında artışla birlikte makula ödeminin sebat ettiği izleniyor (EDGK:0.1), (b).

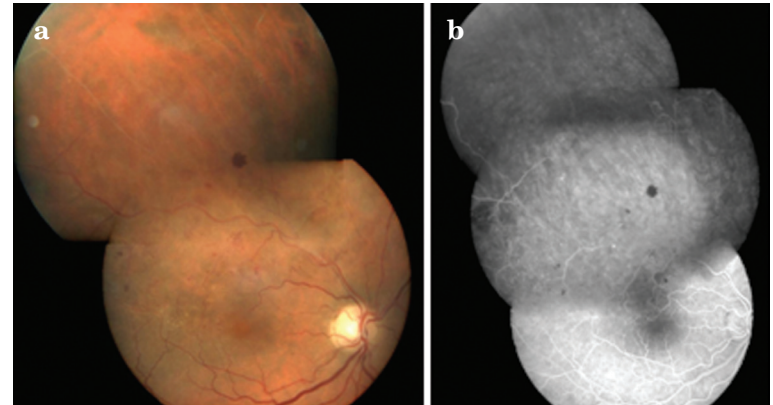


Resim 8: İkinci 3 doz İVRB sonrası ödemin oldukça azaldığı izleniyor. EDGK:0.5.



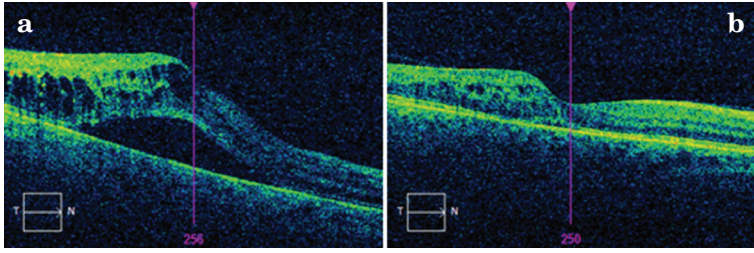
Resim 9a,b: Sağ göz FFA: Tıkanıklık bölgesinin perfüze olduğu ve makulada fokal ödem izleniyor (a). Makula kalınlığı artmış ve intraretinal kistler izleniyor (EDGK:0.2), (b).

Kardiyoloji konsültasyonu sonucu; hastanın kullandığı antihipertansif tedavinin uygun olduğu, mevcut antihipertansif tedavinin devamı önerildi. Ancak Hematoloji konsültasyonu sonucu Faktör V H1299r Heterozigot Mutasyonu (+), MTHFR C677T Homozigot Mutasyonu (+) ve PAI-1 Heterozigot Mutasyonu (+) saptanarak hastaya “kalıtsal trombofili” tanısıyla antikoagulan tedavi başlandı. Hastaya birer ay arayla 3 doz İVRB tedavisi uygulandı ve EDGK 0.6’ya çıktı.

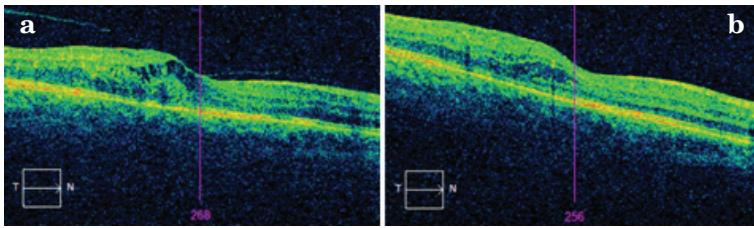


Resim 10a,b: Retina üst periferinde hayalet damarlar görülüyor (a). Makulanın kısmen perfüze olduğu ancak makula üstünde perifere kadar geniş bir alanda iskemi izleniyor (b).

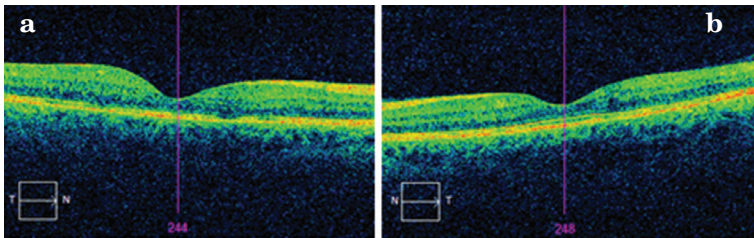
Hasta belli bir süre kontrollere gelmedikten sonra Haziran 2014’te tekrar sağ gözde görmesinin azaldığını belirterek kliniğimize başvurdu. Bu süre zarfında hastaya dış merkezde intravitreal dexametazon implant (İVDİ) uygulandığını öğrendik. EDGK sağda 0.1 düzeyindeydi. Fundus muayenesinde retina üst periferinde hayalet damarlar görülmesi üzerine hastaya kontrol FFA yapılmasına karar verildi (Resim 10 a,b). FFA sonucunda makulanın kısmen perfüze olduğu ancak makula üstünde perifere kadar geniş bir alanda iskemi saptanması üzerine bu alanlar lazer fotokoagulasyon ile kapatıldı ve makula ödeminin sebat etmesi nedeniyle hastaya 3 doz daha İVRB uygulandı.



Resim 11a,b: İskemik alanların lazer fotokoagülasyon ile kapatılması ve ardışık 3 doz İVRB sonrası EDGK: 0.05 (a). 2. İVDİ tedavisinden 1 ay sonra sonrası EDGK: 0.2 (b).



Resim 12a,b: 2. İVDİ tedavisinden 2 ay sonra ödem nüks etmeye başladı (EDGK:0.1), (a). 7. ve 8. doz İVRB uygulamasından sonra (EDGK 0.4), (b).



Resim 13a,b: Sağ göz 8 İVRB+2 İVDİ sonrası son vizit (EDGK:0.5), (a). Sol göz 6 İVRB+3 İVBVC sonrası son vizit (EDGK:0.6.), (b).

Ancak hastanın tedaviye cevap vermemesi nedeniyle hastaya 2. doz İVDİ (Eylül 2014) uygulandı (Resim 11 a,b). İVDİ tedavisinden 1 ay sonra subretinal sıvı rezorbe oldu, intraretinal kistler küçüldü ve foveal kontür tekrar oluştu, EDGK 0.2'ye çıktı.

İVDİ tedavisinden 2 ay sonra (Kasım 2014) ödem nüks etmeye başladı, göziçi basıncı (GİB) 30 mmHg'ya yükseldi, ancak antiglokomatöz tedavi ile kontrol altına alındı. Bunun üzerine hastaya 7. ve 8. doz İVRB uygulandı (Resim 12 a,b).

EDGK 0.4'e yükseldi, GİB 21 mmHg idi. Son vizitte (12.3.2015) EDGK sağda 0.5, solda 0.6, GİB kontrol altında ve OKT'de makulalar bilateral ödemli izlenmekteydi (Resim 13a,b).

TARTIŞMA

Retinal ven tıkanıklıkları diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retinal vasküler hastalıktır. Genellikle hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, obezite ve sigara içimi bilinen risk faktörleridir. Ayrıca kalıtsal trombofili, hiperhomosisteinemi, antifosfolid antikor sendromu gibi hiperkoagülebilirlik durumlarında RVDT gelişebilir.⁶ Kalıtsal trombofili venöz tromboembolizme genetik yatkınlıktır. Genellikle genç yaşlarda başlayıp, tekrarlama eğilimi göstermektedir. Kalıtsal trombofili nedenleri arasında MTHFR gen mutasyonu, faktör V Leiden mutasyonu, faktör V H1299R mutasyonu, antitrombin eksikliği, Protein C ve S eksikliği, protrombin gen mutasyonları sayılabilir. Genel olarak RVDT olgularında trombofili nedenlerinin rutin olarak araştırılmasına gerek olmamakla birlikte bilateral RVDT olan olgularda ya da sistemik risk faktörleri bulunmayan hastalarda trombofilik risk faktörlerinin araştırılması faydalı olabilir.⁷

Literatürde plazma homosistein seviyesi ve MTHFR C677T homozigot mutasyonu ile retinal ven oklüzyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında çelişkili sonuçlar görülmektedir. Plazma homosistein seviyesinin retinal oklüziv hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ancak bunun yanında MTHFR C677T homozigot mutasyonunun risk faktörü olmadığını bildiren çalışmaların yanında^{8,9} bu enzim mutasyonunun plazma homosistein düzeyinden daha önemli olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur.¹⁰ Bizim olgumuzda MTHFR C677T homozigot mutasyonunun yanısıra PAI-1 heterozigot mutasyonu ve Faktör V H1299R heterozigot mutasyonu da mevcuttu. PAI-1 gen mutasyonunun bağımsız risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.¹¹ PAI-1 fibrinolitik sırasında plazminojenin plazmine dönüşümünü düzenler. PAI-1'in aşırı ekspresyonu normal fibrin yıkımını baskılar ve patolojik fibrin depolanmasını artırır. Bu da trombus oluşum riskini artırır.¹² APC ise faktör V ve VIII'deki peptid bağlarını yıkarak koagülasyonu inhibe eder. Bu nedenle APC direnci tromboz riskini artırır. Faktör V H1299R mutasyonu ise hafif bir APC rezistansı yaratır.¹³

Literatürde bildirilen bilateral RVDT olgusu oldukça nadirdir. Bunların ikisinde altta yatan tek predispozan faktör olarak hipertansiyon bildirilmiştir.^{14,15} Birinde ise protein C eksikliği sorumlu faktör olarak gösterilmiştir.¹⁶ Bizim olgumuzda ise hipertansiyon yanında 3 ayrı trombofilik faktör mutasyonu sorumlu tutulmuştur.

RVDT olgularında görme kaybının en sık görülen nedeni makula ödemidir. Tedavi yöntemleri arasında lazer fotokoagülasyon, intravitreal steroid ve anti-VEGF uygulamaları bulunmaktadır.¹⁷⁻¹⁹ Bizim olgumuzda ise ilk önce tutulan sol göze 6 İVRB ve 3 İVBVC, daha sonra tutulan sağ göze ise 8 İVRB ve 2 İVDİ uygulaması ile başarılı görsel ve anatomik sonuçlar elde edilmiştir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion: beyond the acute event. *Surv Ophthalmol.* 2011;56:281-99.
- Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995;10:111-3.
- Weisberg I, Tran P, Christensen B, et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab.* 1998;64:169-72.
- Ozel Demiralp D, Aktas H, Akar N. The effect of plasminogen activator inhibitor-1 -675 4G/5G polymorphism on PAI-1 gene expression and adipocyte differentiation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008;14:438-46.
- Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, et al. Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. *Blood* 2000;96:3329-33.
- Janssen MC1, den Heijer M, Cruysberg JR, et al. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost.* 2005;93:1021-6.
- Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, et al. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina.* 2013;33:901-10.
- Cahill M, Karabatzaki M, Meleady R, et al. Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:154-7.
- Martin SC, Rauz S, Marr JE, et al. Plasma total homocysteine and retinal vascular disease. *Eye (Lond).* 2000;14:590-3.
- Ferrazzi P, Di Micco P, Quaglia I, et al. MTHFR C677T gene polymorphism, folic acid and vitamin B 12 in patients with retinal vein occlusion. *Thromb J.* 2005;3:13.
- Marcucci R, Bertini L, Giusti B, et al. Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Haemost.* 2001;86:772-6.
- Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, et al. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk. *Thromb Res.* 2008;122:736-42.
- Ates O. The deficiencies of protein C, protein S and antithrombin III in patients with retinal vein occlusion: a Turkish sample. *Clin Lab Haematol.* 2006;28:391-2.
- Tewari HK, Khosla A, Khosla PK, et al. Bilateral branch vein occlusion. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1992;70:278-80.
- Mandel ER, Schwartz PL, Rosen DA. Bilateral retinal branch vein occlusion. *Ann Ophthalmol.* 1982;14:387, 390-1.
- Neetens A, Bocque G. Bilateral retinal branch vein occlusion in protein C deficiency. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 1987;223:53-7.
- Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117:1102-1112
- Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Ozurdex GENEVA Study Group, Li J. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology.* 2011;118:2453-60.
- Tsagkatakaki M, Papathomas T, Lythgoe D, et al. Twenty-Four-Month Results of Intravitreal Bevacizumab in Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Semin Ophthalmol.* 2014; 30:1-8.