

Retina Pigment Epitelinin Pattern Distrofileri

Feyza ÖNDER¹, Eser GÜLTAN¹, Sami İLKER², Gülcan KURAL³

ÖZET

Retina pigment epitelinin pattern distrofileri; retina pigment epitelinde (RPE) yer alan ve genellikle bir figür şeklinde olan foveal yada parafoveal lezyonlardır. Sjögren'in retiküler distrofisi, butterfly distrofi, makroretiküler distrofi, fundus pulverulentus bu gruba giren distrofilerdir. Spesifik olmayan granüler görünüm ile ortaya çıkan formları ve aynı ailede farklı patternlerde görülebilmeleri nedeniyle tümünün RPE'nin pattern distrofileri başlığı altında incelenmeleri önerilmiştir. Üyelerinde RPE'nin pattern distrofilerinin değişik formlarının görüldüğü bir ailenin 9 üyesinde saptanan fundus bulguları ve elektrofizyolojik özellikler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Retina pigment epiteli, pattern distrofi.

SUMMARY

PATTERN DYSTROPHIES OF RETINAL PIGMENT EPITHELIUM

The pattern dystrophies are figure-like lesions located at the RPE which is usually found at fovea and parafoveal area. Sjögren's reticular dystrophy, butterfly dystrophy, macrorreticular dystrophy, fundus pulverulentus belong to this dystrophy group. Some forms appear with nonspecific granular form and different forms of dystrophy can be seen in the members of the same family. So that all dystrophies are gathered in a single disease name. The fundus and electrophysiologic findings of a family whose 9 members of the RPE dystrophy was represented. *Ret-Vit 1996;3:608-13*

Key Words : Retina pigment epithelium, pattern dystrophy .

GİRİŞ

Pattern distrofiler; otozomal dominant geçiş gösteren, değişik patternlerden foveal veya parafoveal retina pigment epiteli (RPE) lezyonlarına ve elektroografi (EOG) değerlerinde bozulmaya neden olan bir grup herediter makula distrofisidir¹. Bu grup distrofiler genellikle bir figür şeklinde düzenlenmiş pigment toplanmalarından oluşur². Sjögren'in retiküler distrofisi³⁻⁶, makroretiküler distrofi¹, butterfly distrofi⁷⁻⁸, ve fundus pulverulentus¹, bu gruba giren distrofiler olarak sayılabilir. Bu distrofilerin bir kısmında spesifik pigment paternleri görülürken, bir kısmındaki pigmenter değişiklikler tuz biber görünümünde ve nonspesifik granüler pigment epitel düzensizliği şeklindedir¹. Nonspesifik olabilen görünümleri, aileler arası (interfamilyal) ve aile içi (intrafamilyal) benzerlikler göstermeleri nedeniyle tümü pattern distrofiler başlığı altında toplanmıştır¹.

Bu makalede RPE'nin pattern distrofisinin

değişik formlarının görüldüğü bir ailenin 9 üyesi incelenerek retinal ve elektrofizyolojik bulgular tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Üyelerinde RPE'nin pattern distrofisinin farklı formları bulunun bir ailenin ulaşılabilen üyeleri incelendi (Şekil 1). Ailede oküler veya sistemik bir hastalık öyküsü bulunmuyordu. Olgulardan dördüne renkli fundus fotografisi, flöresein fundus anjiografisi (FFA)- beş olguya ise elektroretinografi ve elektrookülografi (EOG) uygulandı.

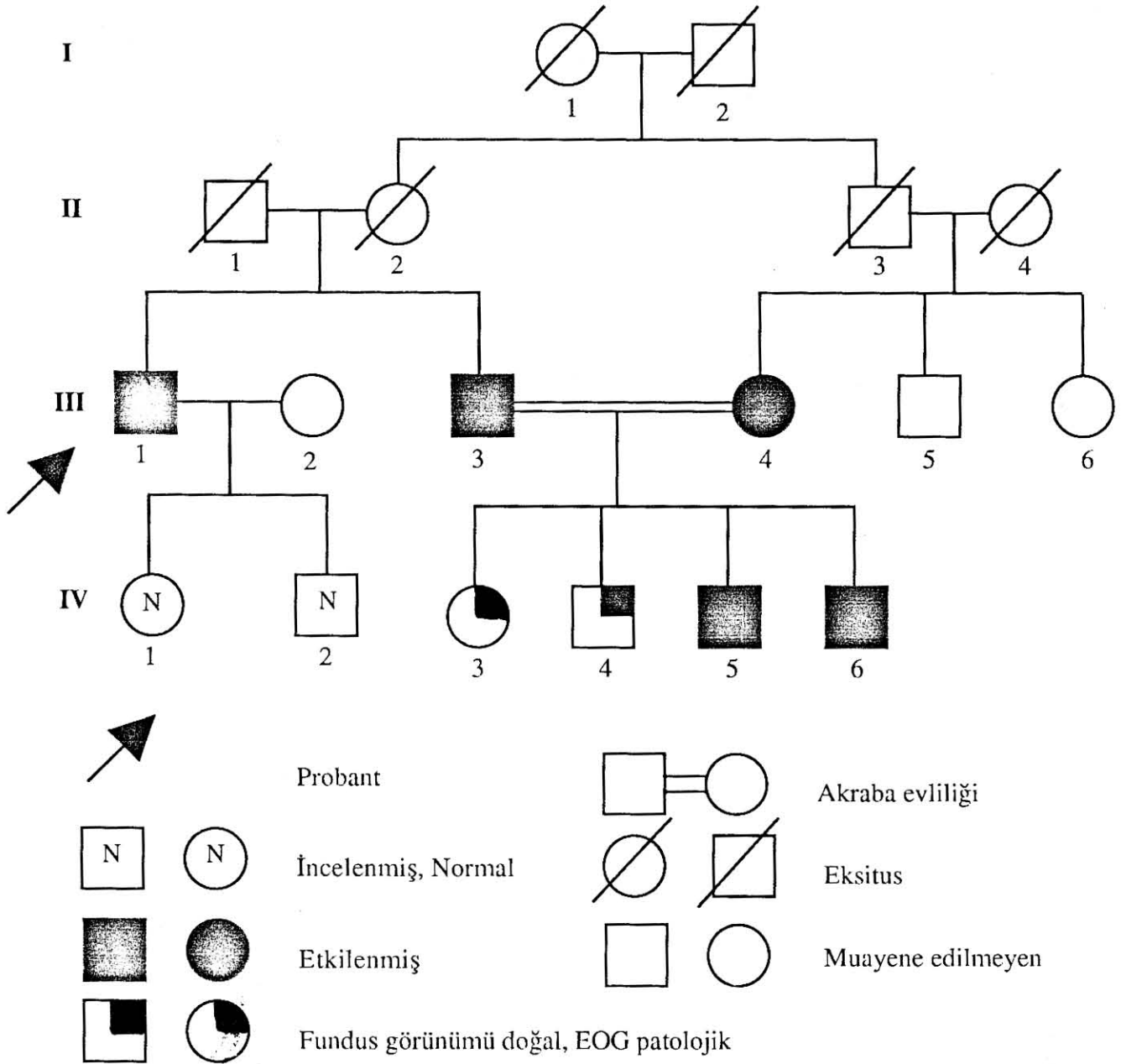
OLGULAR

OLGU III (2) Fundus muayenesi amacıyla kliniğimize gönderilen 55 yaşındaki erkek hastanın (proband) her iki gözünde görme keskinliği tam idi. Her iki foveasında RPE katında yerleşim gösteren, sarı renkte ve kelebek şeklinde düzensiz lezyonlar vardı (RESİM. 1-2) FFA'sinde pigment epitelindeki düzensiz depozitlere bağlı koroid flöresansının blokajı nedeniyle hipoflöresans ve lezyonun sınırla-

1. Uzm. Ankara Numuncü Has. Göz Hast. Kliniği

2. Doç. Dr. Celal Bayar Üni. Tıp Fak. Göz Hast. ABD.

3. Şef, Ankara Numuncü Has. Göz Hast. Kliniği



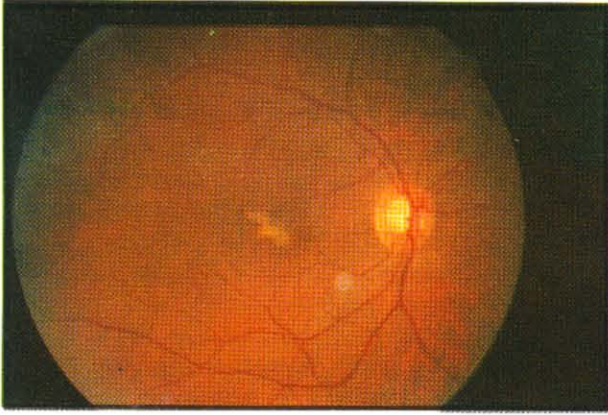
Şekil 1 : Soy ağacı

rında pigment epitel defektine bağlı hiperflöresans görüldü (Resim 3,4).

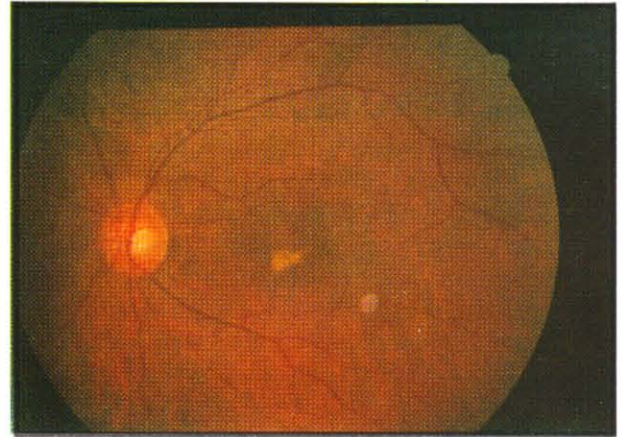
OLGU III (3) Probandın [III (2)] erkek kardeşi olan 50 yaşındaki hastanın görme keskinlikleri tamdı. Her iki foveasında olgu [III (2)] ile benzer bulgular ve benzer FFA görünümü elde edildi (Resim 5,6).

OLGU IV (5) Probandın [III (2)] yeğeni olan 10 yaşındaki erkek hastanın görme keskinlikleri + 3.0 aks 90 diyoptri lens ile sağ göz-

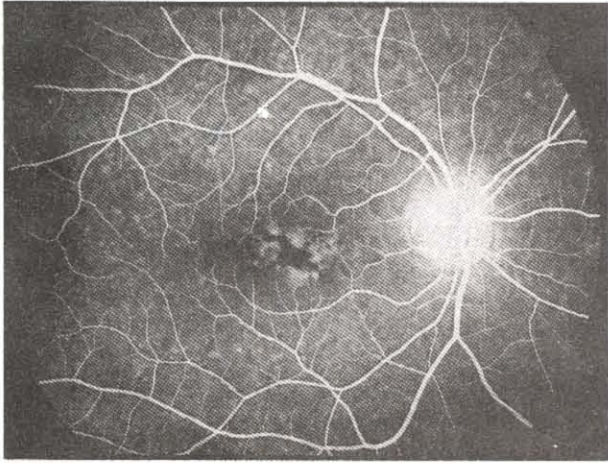
de 2/10 ve sol gözde 1/10 düzeyinde bulundu. Her iki fundusta RPE'nde pigmente ve depolanan pigment alanlarla karakterize granüler bir görünüm saptandı. Bu tuz biber görünümündeki pigmentasyonun maküler bölgede daha yoğun olmakla birlikte, ekvatora kadar uzandığı ve yer yer daha kaba toplanmalar gösterdiği izlendi. FFA'sinde, granüler pigmenter pattern ile uyumlu hipoflöresan ve hiperflöresan alanlardan oluşan bir görünüm saptandı. EOG'de Arden oranı sağ gözde % 138, sol gözde % 148 olarak saptandı.



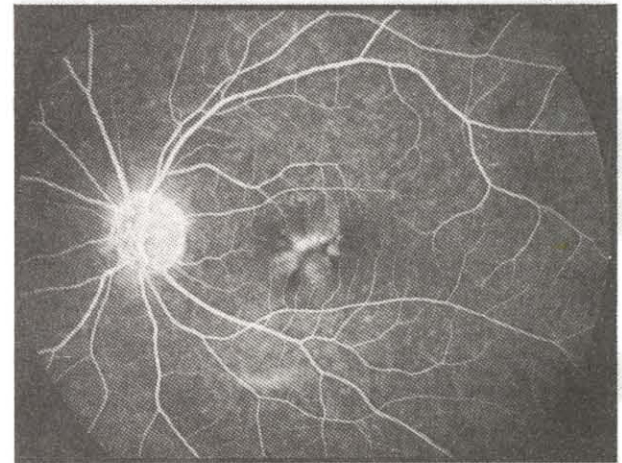
Resim 1. Olgu III (2)'ün sağ gözünde forveada RPE katında yerleşim gösteren kelebek şeklinde lezyon



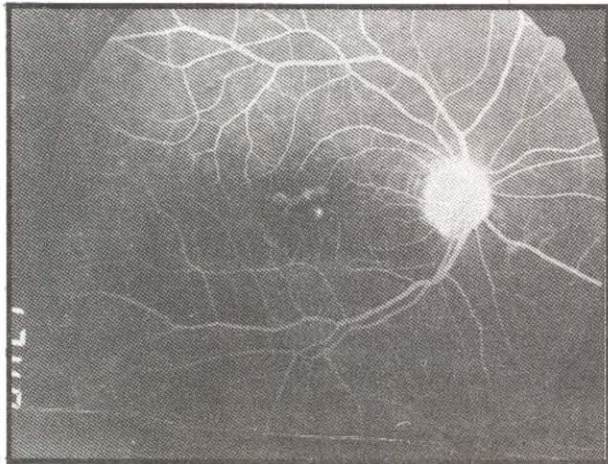
Resim 2. Aynı olgunun sol gözündeki foveal butterfly shaped distrofi.



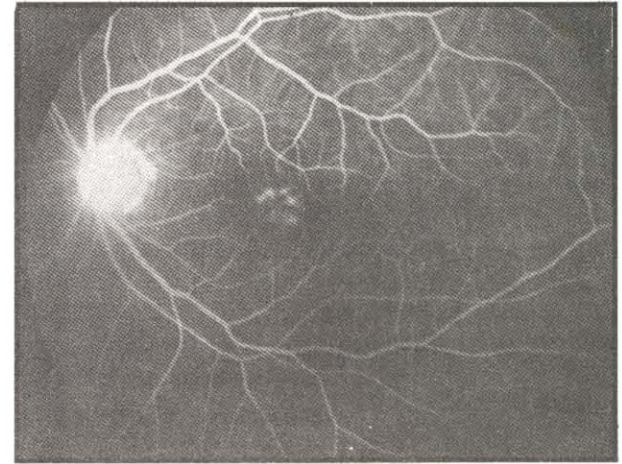
Resim 3. Aynı olgunun sağ gözünde RPE'ndeki pigment lezyonun yol açtığı hipoflüoresans ve lezyonun sınırlarında pigment epitel defektine bağlı hiperflüoresans



Resim 4. Aynı olgunun sol gözünün FFA görünümü



Resim 5. Olgu III (3)'ün sağ göz FFA görünümü



Resim 6. Olgu III (3)'ün sol göz FFA görünümü

OLGU IV (6) Probandın yeğeni olan 6 yaşındaki erkek hastanın görme keskinlikleri tamdı. Fundus muayenesinde, IV (5) No' lu olgunun bulgularına benzer bulgular elde edildi. Kooperasyon kurulamadığından FFA ve EOG uygulanamadı.

OLGU III (4) Probandın teyzesinin kızı ve erkek kardeşinin karısı, olgu IV (5) ve olgu IV (6) 'nın annesi olan 46 yaşında kadın hastanın görme keskinlikleri tamdı. Fundus muayenesinde hafif bir pigmentasyon değişikliği dışında bulgu saptanmadı. FFA'sinde IV (5) No

'lu olguya göre daha az belirgin hiperflöresan ve hipoflöresan alanlar görüldü. EOG değerleri sağ gözde normal (%225), sol gözde subnormal (%172) idi,

Ailenin muayene edilebilen diğer 4 olgusunda görme keskinliği tam ve fundus bulguları normal idi. Fundusu normal olarak değerlendirilen bu olgulara FFA uygulanmadı. EOG uygulanan 2 olgudan birisinde patolojik (Arden oranı sağ gözde % 123, sol gözde % 120), diğerinde subnormal (sağ gözde % 207, sol gözde % 153) değerler bulundu.

TARTIŞMA

RPE'nin primer distrofileri 3 gruba ayrılarak incelenebilir. Birinci grup distrofiler daha sık olarak rastlanılan ve RPE düzeyinde beyaz-sarı plaklar ile ortaya çıkan distrofilerdir. Bu grubun en iyi bilinen örnekleri; otozomal dominant drusen, fundus flavimaculatus, fundus albipunctatus ve vitelliform distrofidir. İkinci grupta; RPE'inde figür şeklinde lezyonlar ile karakterize retiküler distrofi, butterfly distrofi ve makroretiküler distrofi gibi daha nadir olarak görülen pattern distrofiler bulunur. Üçüncü grup ise; sarı beyaz ya da siyah RPE lezyonlar olmaksızın, atrofik RPE görünümü ile karakterizedir. Santral areolar distrofi ve benign konsantrik annüler distrofi bu gruba girer⁹.

İkinci grupta bulunan pattern distrofiler ile ilgili yayınların tek aile raporlarından oluşması ve histopatolojik inceleme sonuçlarının bulunmaması nedeniyle bu distrofiler oftalmoskopik, genetik, fonksiyonel ve sistemik karakteristiklerine göre sınıflandırılmaya çalışılmıştır⁹.

RPE'nin pattern distrofilerinden "Butterfly shaped" distrofi ilk kez 1970 yılında Deutman tarafından tanımlanmıştır. Nadir görülen ve otozomal dominant kalıtım gösteren bu distrofide klinikopatolojik korelasyon yapılmamıştır ve prognoz kesin olarak bilinmemektedir. Makulada RPE katına lokalize, bilateral, simetrik kelebek şeklinde pigment lezyonlar görülür^{7, 8}. Makroretiküler ve Sjögren'in retiküler distrofisinde ise pattern kaba bir balıkbağı görünümündedir. Sjögren'in retiküler distrofisinde önce makulada daha sonra bu merkezi lezyonun etrafında ağ şeklinde retiküler pigmenter pattern ortaya çıkar³⁻⁶.

RPE'nin pattern distrofilerinde genellikle kelebek (butterfly distrofi), balıkbağı (retiküler veya makroretiküler) şeklinde spesifik pigmenter görünüm saptanmasına karşın bir kısmında nonspesifik granüler görünüm saptanır^{2,9,10}.

RPE'nde hiperpigmente ve hipopigmente alanlarla karakterize granüler tuzbiber görünümü; pigment epitel distrofileri dışında konjenital sifiliz, rubella retinopatisi, atipik retinitis pigmentosa ve ilaç toksisitelerinde görülebilir. Pattern distrofileri bu patolojilerden ve retinitis pigmentosa, retinitis punktata albesens gibi tapetoretinal distrofilerden; oftalmoskopik olarak görülebilir düzeyde RPE değişiklikleri olana dek retinal fonksiyonların korunmuş olması ile ayırđedilir⁹. Santral areolar koroidal distrofi gibi koroidal distrofilerden ise FFA'da koriokapillarisin korunduğunun gösterilmesi ile ayırđedilir. Pattern distrofilerindeki granüler görünüm bazı yazarlar tarafından fundus pulverulentus gibi isimlerle adlandırılmışsa da, kabul edilen yaklaşım her pattern için yeni tanımlayıcı isimler yaratılmasından ziyade tümünün RPE'nin pattern distrofisi olarak kabul edilmesi şeklindedir^{2,9-10}.

Sınıflama genellikle pigment patternine göre yapılmakla birlikte; birçok yazar bu şekilde yapılan sınıflamanın güvenilir olmadığını bildirmiştir. Marmor ve Byers¹, farklı bireylerinde retiküler distrofi ve nonspesifik granüler pattern, Jong ve Delleman¹⁰ ise; farklı bireylerinde retiküler distrofi, butterfly distrofi ve nonspesifik granüler patternin birlikte saptandığı aileleler bildirmişlerdir. Yazarlar; bu lezyonların aynı patolojinin farklı dışavurumları olabileceğini öne sürmüşler ve tümünün RPE'nin pattern distrofileri başlığı altında toplanmalarını önermişlerdir^{1,10}. Bu makalede sunulan ailede de benzer şekilde; bir bireyde butterfly distrofi, diğer 3 bireyde nonspesifik granüler pattern saptanmıştır. O'Donnel ve arkadaşları ise; RPE'nin pattern distrofisi mevcut olan tüm olgularda pigment patterni saptanamayabileceğini öne sürmüşler ve 9 olgularının 7'sinde oftalmoskopik olarak saptanabilir pigment figürleri görülmemesi nedeniyle ; RPE'nin pattern distrofisi terimi yerine RPE'nin pigmenter distrofisi terimini önermişlerdir⁹. Bizim de 1 olgumuzda hafif bir pigmentasyon değişikliği bulunmakla birlikte olgunun FFA'sında pigmenter distrofi ile uyumlu bir görünüm elde edilmiştir.

RPE'nin pattern distrofisinde; optik disk, duyu retina ve vasküler yapı doğaldır. Butterfly distrofide makulada yerleşim yerleşim gösteren spesifik pigment patterni dışında patoloji görülmez⁹. Pigmentasyon görülmesinin patofizyolojik mekanizması bilinmemektedir¹⁰. Pattern distrofili bazı olgularda periferik korpusküler yapılar ve sarı plaklar saptanmıştır¹¹.

RPE'nin pattern distrofilerinin saptandığı

olgularda fonksiyonel özellikler büyük benzerlik gösterirler. Olguların çoğunda görme keskinliği tam yada tama yakın düzeydedir. Büyük çoğunluğunun rutin oftalmoskopik muayenede saptanmasına karşın lezyonun foveal yerleşimli olduğu olgularda bulanık görme, metamorfopsi, fotofobi gibi yakınmalar ile başvuru olabilir. Renk görme, karanlık adaptasyonu, görme alanı ve ERG'nin genellikle normal olması, fotoreseptör ve iç retina katlarının etkilenmemesi ile açıklanmaktadır. Hafif görme kaybı, karanlık adaptasyonunda gecikme, ossilatuar ERG potansiyellerinde kayıp, görme alanında santral sensitivite kaybı, parasantral ya da santrale skotom görülebilir. Genelde beklenen bir bulgu olmayan görme keskinliğinde azalma bizim de bir olgumuzda saptanmıştır. Anne ve babası akraba olan olgumuzun homozigot olması (hasta geni hem anneden hem babadan alabilmesi) nedeniyle görme keskinliğinin etkilendiği düşünülebilir.

Pattern distrofi erken yaşlarda ortaya çıkmasına karşın prognoz oldukça iyidir. Prenskey ve Bresnick butterfly distrofi bir ailenin 4 kuşağını incelemişler ve lezyonun en erken 8 yaşında saptandığını, lezyonların artan yaşla yavaş bir progresyon gösterdiğini bildirmişlerdir. İleri yaşlarda yaygın RPE ve koriokapillaris atrofi ile tablonun yaşa bağlı maküla dejeneresansına benzerlik gösterebileceğini öne sürmüşlerdir⁸. İleri yaşlardaki bireyleri incelenemediğinden bu ailede lezyonlarda progresyon saptanamamıştır.

RPE'nin pattern distrofisinde temel patoloji EOG'nin bozuk olmasıdır. Bu distrofiler, Best'in vitelliform distrofisi gibi EOG'nin selektif olarak etkilendiği distrofilerdir. Gutman¹³ aynı ailenin farklı bireylerinde, Guffie ise¹⁴ aynı bireyin farklı gözlerinde butterfly distrofi ve Best'in vitelliform distrofisi saptamışlar ve bu iki distrofinin tek bir patolojinin farklı dışavurumları olabileceğini savunmuşlardır. Her iki distrofi; anormal lipofuksin materyalinin RPE'inde birikmesine yol açan ortak bir metabolik defektin ya da her iki klinik tablo için ayrı bir spesifik enzim eksikliğinin patojenik faktör olabileceği ileri sürülmüştür¹. EOG; ışığın, gözün istirahat potansiyeline olan etkisini gösteren indirekt bir testtir. istirahat potansiyeli pigment epiteli tarafından oluşturulmakla birlikte, fotoreseptörlerin ve iç retina katlarının da katkısı bulunur. Pattern distrofilerde, nöroretinal fonksiyonlara ait testler normal olduğundan, EOG'nin etkilenmesi diffüz RPE bozukluğunu gösterir ki buda anatomik bulgular ile uyumludur. Bizim de EOG değerlerini ölçebildiğimiz 5 olgunun 4'ünde patolo-

jik ya da subnormal sonuçlar elde edilmiştir.

RPE'nin pattern distrofilere; kalıtım şekillerine göre de sınıflandırılabilirler. Butterfly pattern distrofi ve diğer nonspesifik pigment distrofilere otozomal dominant, Sjögren'in retiküler distrofisi otozomal resesif ya da dominant kalıtım gösterirler. Makroretiküler distrofinin genetik geçiş şekli bilinmemektedir⁸. Bu makalede sunulan ailede otozomal dominant geçiş görülmektedir (Şekil 1). Moleküler genetik yöntemlerdeki gelişmeler sonucunda; pattern distrofi bazı ailelerde kromozom 6p geni üzerinde bulunan peripherin /RDS geninde mutasyon olduğu gösterilmiştir. Bu gen "retinal degeneration slow" (RDS) olarak bilinen fotoreseptör bozukluğu ile etkilenebilir sığınlardan izole edilmiştir. Daha sonra, RDS geninin sığınlarda ve insanlarda, fotoreseptörlerin dış segmentlerinin yapısını sağlamada önemli rol oynadığı düşünülen ve peripherin olarak adlandırılan bir glikoproteini kodladığı gösterilmiştir^{15,16}. Bizim olgularımızda moleküler genetik yöntemler yoluyla mutasyon araştırması yapılamamıştır.

RPE'nin pattern distrofilere ile birlikte bulunan sistemik hastalıklar bulunmamakla birlikte; iskelet kası distrofisi ile karakterize bir heredofamilyal distrofi olan miyotonik distrofi olgularda katarakt, oküler hipotoni ve %25'e varan oranlarda butterfly distrofi veya retiküler distrofi saptandığı bildirilmiştir¹⁷⁻²⁰.

Literatür incelendiğinde; anatomik olarak pigment epitel distrofisi olarak adlandırılan distrofi sayısının az olmadığı görülmektedir. Bu distrofiler; pigment patternindeki ve kalıtım şeklindeki farklılıklarına rağmen ortak klinik ve elektrofizyolojik özellikler gösterirler. Marmor; bu distrofilere ayrı ayrı isimlendirmenin karışıklığa yol açabileceğini ve dolayısıyla tümünün pigment epitelinin pattern distrofilere başlığı altında toplanmalarını önermekle birlikte, ayrı soy ağaçlarının ayrıntılı olarak tanımlanmasının önemli olduğunu, kalıttaki ve pigmentasyondaki farklılıkların patolojinin anlaşılmasına katkıda bulunabileceğini belirtmiştir². Guiffre de farklı isimler alan RPE distrofilerinin aynı temel lezyonun farklı bireyler ya da ailelerdeki farklı morfolojik dışavurumları olabilecekleri ve farklı genetik hastalıkların benzer retinal lezyonlara yol açabilecekleri görüşüne katılarak, fundus bulgularına göre sınıflamanın yanıltıcı olabileceğini bildirmiştir. Yazar biriken materyalin veya eksik ya da bozuk olan enzimlerin tanınması mümkün olduğunda biyokimyasal kriterlere göre sınıflama yapılabileceğini belirtmiştir²¹.

KAYNAKLAR

1. Watzke RC, Folk JC, Lang RM: Pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium. *Ophthalmology* 1982; 89: 1400-6
2. Marmor MF, Byers B: Pattern dystrophy of the pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1977; 84: 32-44.
3. Deutman AF, Rümke AML: Reticular dystrophy of the retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol* 1969; 82:4-9.
4. Fishman Ga, Woolf MB, Goldberg MF, Busse B: Reticular tapeto-retinal dystrophy. *Br J Ophthalmol* 1976;60:35-40.
5. Chopdar A: Reticular dystrophy of retina. *Br J Ophthalmol* 1976; 60:342-4.
6. Kingham JD, Fenzi RE, Willerson D, Aaberg TM: Reticular dystrophy of the retinal epithelium. A clinical and electrophysiologic study of three generations. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 1177-84.
7. Deutman AF, von Blommestein JDA, Henkes HE, Waardenburg PJ, Solleveld-van Driest E: Butterfly-shaped pigment dystrophy of the fovea. *Arch Ophthalmol* 1970; 83: 558-69.
8. Prenskey JG, Bresick GH: Butterfly-shaped macular dystrophy in four generations. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1198-1203.
9. O'Donnell FE, Schatz H, Reid P, Green R: Autosomal dominant dystrophy of the retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol* 1979;97: 680-3
10. De Jong PT, Delleman JW: Pigment epithelial pattern dystrophy. Four different manifestations in a family. *Arch Ophthalmol* 1982;100: 1416-21.
11. Gutman I, Walsh JB, Henkinol P: Vitelliform macular dystrophy and butterfly - shaped epithelial dystrophy : A continuum? *Br J Ophthalmol* 1982; 66:170-3.
12. Giuffie G, Lodato G: Vitelliform dystrophy and pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium: Concomitant presence in a family. *Br J Ophthalmol* 1986; 70: 526-32.
13. Cortin P, Archer D, Maumence IH, Feiock K, Speros P: A patterned macular dystrophy with yellow plaque and atrophic changes. *Br J Ophthalmol* 1980; 64: 127-34.
14. Deutman AF: Genetically determined retinal and choroidal disease. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1974; 94: 1014-32.
15. Kim RY, Dollfus H, Keen J, Fitzke F, Arden GB, Bhattacharya SS, Bird AC: Autosomal dominant pattern dystrophy of the retina associated with a 4-base pair insertion at codon 140 in the peripherin / RDS gene. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:451-5.
16. Richards SC, Creel DJ: Pattern dystrophy and retinitis pigmentosa caused by a peripherin / RDS mutation. *Retina* 1995; 15:68-72.
17. Betten MG, Bilchik RC, Smith ME: Pigmentary Retinopathy of Myotonic dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1971;72:720-4.
18. Manschot WA: Histological findings in a case of dystrophia myotonica. *Ophthalmologica* 1968; 155: 294-296.
19. Hayasaka S, Kiyosawa M, Katsumata S, Honda M, Takase S, Mizuno K: Ciliary and retinal changes in myotonic dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 88-93.
20. Kimizuka Y, Kiyosawa M, Tamai M, Takase S: Retinal Changes in myotonic dystrophy. Clinical and follow-up evaluation. *Retina* 1993; 13: 129-35.
21. Giuffie G: Autosomal dominant pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium. Intrafamilial variability. *Retina* 1988; 8: 169-73.