

Kon Distrofisi Eşliğinde Süpernormal Rod Elektoretinogram: KCNV2 Mutasyonu*

Cone Dytrophy with Rod Supernormal Electroretinogram: KCNV2 Mutation

Fatih Çakır GÜNDOĞAN¹, Ahmet TAŞ², Güngör SOBACI³

Olgu Sunumu

Case Report

ÖZ

Tam alan elektoretinogram (ERG) retinanın bir ışık flaşına kitlesel yanıtını ifade etmektedir. ERG ile rod ve kon fotoreseptörlerinin işlevi nesnel olarak ortaya konabilmektedir. 'Standart kombine yanıt' ile rod ve konların birlikte ortaya çıkardıkları elektriksel yanıt değerlendirilebilmektedir. Bu olgu sunumunda literatürde KCNV2 mutasyonun patognomonik olduğu gösterilen ve ERG'de kon distrofisi ile birlikte süpernormal rod yanıt amplitüdü saptanan bir hastanın klinik ve elektrofizyolojik özellikleri tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Elektoretinografi, KCNV2 proteini.

ABSTRACT

Full-field electroretinogram (ERG) represents the mass retinal response to a flash of light. The functions of the rod and cone photoreceptors may be explored by means of ERG. The electrical response arising from both rod and cone photoreceptors may be evaluated with 'standard combined response'. In this case report, the clinical and electrophysiological properties of a patient with 'cone dystrophy and supernormal rod response amplitude in ERG' in which KCNV2 mutation was shown to be pathognomonik will be discussed.

Key Words: Electroretinography, KCNV2 protein.

Ret-Vit 2011;19:282-284

GİRİŞ

Tam-alan elektoretinogram (ERG) retinanın bir ışık flaşı ile uyarılması sonucunda ortaya çıkan bir kitlesel yanıtıdır. ERG ile rod ve kon fotoreseptörlerinin işlevleri ayrı ayrı ve kombine biçimde kaydedilebilir. Bu anlamda ERG retina işlevinin değerlendirilmesinde, retina hastalıklarının tanı ve takibinde vazgeçilmez bir elektrodiagnostik testtir. Farklı laboratuvarlarda kullanılan elektrotların ve cihazların da farklı olması, laboratuvarların birbirlerinden farklı gürültü ve izolasyon oranları, her bir laboratuvarın normal değerlerinin birbirlerinden farklı olması sonucunu doğurmaktadır. ERG kaydının bir standarda bağlanması amacıyla Uluslararası Oküler Elektrofizyoloji Topluluğu (ISCEV) ERG'de dahil olmak üzere oküler elektrodiagnostik testlerin kayıt standartları ile ilgili tavsiyelerde bulunmaktadır.¹ Bu olgu sunumunda ERG yardımıyla kon distrofisi varlığında süpernormal rod yanıt amplitütleri saptanan bir olgu tartışılacaktır.

Geliş Tarihi : 11/11/2010

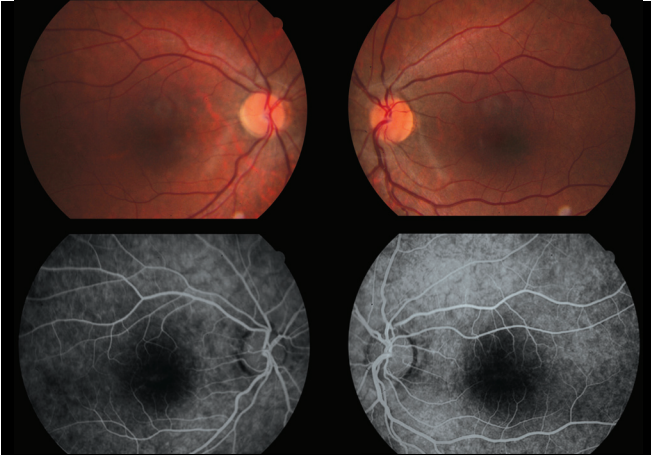
Kabul Tarihi : 28/02/2011

Received : November 11, 2010

Accepted : February 28, 2011

* Bu çalışma; TOD Ulusal Oftalmoloji Kongresi 2010'da sunulmuştur.
1- Etimesgut Asker Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara, Uz. Dr.
2- Ankara Mevki Asker Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara, Uz. Dr.
3- Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Prof. Dr.

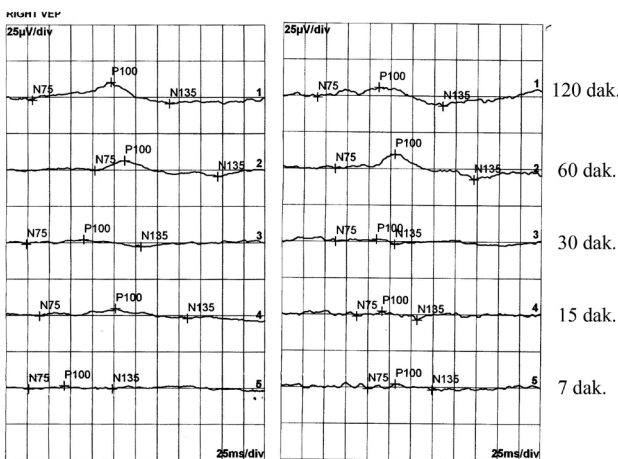
1- M.D., Etimesgut Military Hospital Eye Clinic Ankara/TURKEY
GÜNDOĞAN FÇ., fgundogan@yahoo.com
2- M.D., Mevki Military Hospital Eye Clinic Ankara/TURKEY
TAŞ A., anzhtas@hotmail.com
3- M.D. Proffessor, Gülhane Military Medical Academy, Department of Ophthalmology
Ankara/TURKEY
SOBACI G., gsobaci@hotmail.com
Correspondence: M.D., Fatih Çakır GÜNDOĞAN
Etimesgut Military Hospital Eye Clinic Ankara/TURKEY



Resim: Olgunun fundus fotoğrafları ve flöresein anjiyografisi.

OLGU SUNUMU

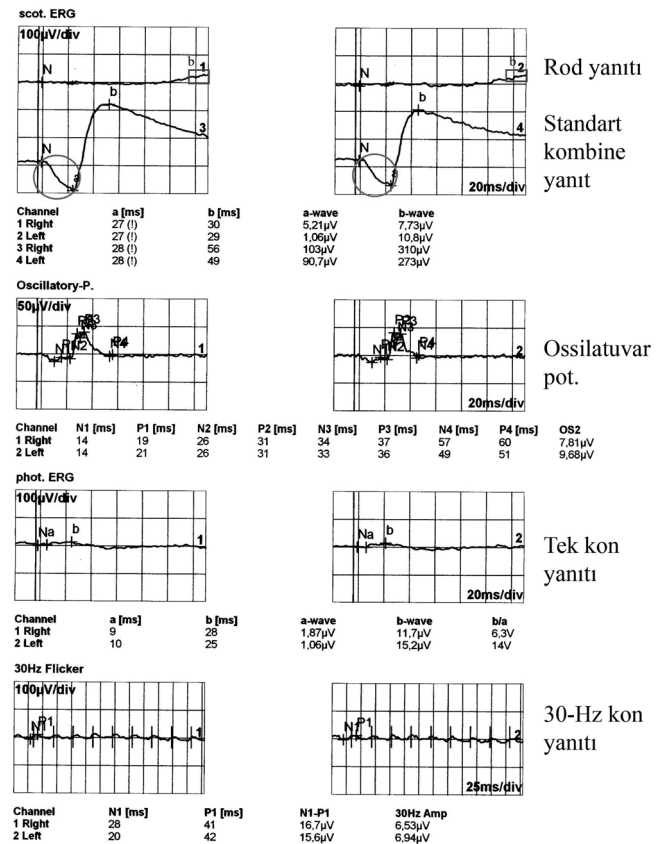
Yirmi yaşında erkek hasta her iki gözde az görme şikayeti ile başvurdu. Pupil ışık reaksiyonları normal ve simetrik idi. Biyomikroskopik, fundoskopik ve flöresein anjiyografi muayeneleri normal saptandı (Resim). Göz içi basıncı sağ gözde aplanasyon tonometrisi ile 16 mmHg, sol gözde 15 mmHg idi. Her iki gözde yüksek miyopik astigmatizma saptandı. Refraksiyon kusuru sağ gözde yatay ekseninde -7.00 dioptri (d), dikey ekseninde -8.25 d, sol gözde yatay ekseninde -5.50 d, dikey ekseninde -7.00 d idi. Snellen görme keskinliği her iki gözde tashihle 0.16 seviyesinde saptandı. Hasta aynı şikayetlerinin bir erkek kardeşinde ve dayısının 4 erkek çocuğunda da mevcut olduğunu ifade etti. Hastanın muayenesinin yapıldığı kliniğin simülasyon olgularının sıkça rastlandığı bir klinik olması ve hastanın mevcut görme keskinliği ile klinik muayene sonucunun birbirlerini desteklemediği düşüncesi ile görme keskinliğinin nesnel değerlendirilebilmesi amacıyla desen görsel uyarana kortikal yanıt (PVEP) değerlendirildi. PVEP kaydı nesnel görme keskinliğini yüksek isabet oranları ile tahmin etme yeteneği gösterilen daha önceki bir çalışmanın² metodolojisi kullanılarak gerçekleştirildi. PVEP kaydı grafik 1'de görülmekte olup, 30 dakika, 15 dakika ve 7 dakikalık desenlere tipik yanıt elde edilememiştir.



Grafik 1: Olgunun PVEP testi. Her iki gözde 30,15 ve 7 dakikalık desenlerde normal PVEP yanıtı elde edilememiştir. 60 dakikalık desende ise elde edilen P100 latansları normalin üzerindedir.

Atmış dakikalık desende ise P100 latansı sağ gözde 137 ms, sol gözde 130 ms olarak saptandı. Klinik normal PVEP değerlerinden hareketle hastanın mevcut görme keskinliğinin güvenilir olduğu sonucuna varıldı. Optik diskin klinik görünümü her iki gözde normal olduğu için ve pupil ışık reaksiyonlarında anormallik görülmediğinden öncelikle hastanın retina işlevinin ERG ile değerlendirilmesi amaçlandı. Grafik 2'de görülen ERG, ISCEV standartları daha önce yayınlanan metodoloji ve normal değerlerimiz kullanılarak kaydedildi.³ ERG de oldukça ilginç bir bulgu saptandı (Grafik 2). İlk göze çarpan bulgu tek kon yanıtı ve 30-Hz tekrarlayan kon yanıtlarında b-pik amplitütünün normalin altında olmasıydı. Rod yanıtlarında her iki gözde b-pik gecikme zamanı oldukça uzamıştı.

Öyle ki normal b pik gecikme zaman aralığı 61-84 ms olmasına rağmen kaydın 130 ms'sine kadar b pikinin ortaya çıkmadığı görülmüştür. Ancak rod ve konların ortak yanıtı olan standart kombine yanıtlarda süpernormal b-pik amplitütleri mevcuttu. Normal değerler 108-248 (%5-%95 güvenlik sınırları) mikrovolt arasında olmakla birlikte hastada sağ gözde 310 mikrovolt, sol gözde 273 mikrovolt seviyesinde amplitüdlere elde edildi. ERG'de dikkati çeken bir başka bulgu ise standart kombine yanıtta a dalgasının romboid bir şekle sahip olması yani tabanı geniş bir a dalgasıydı. Hastadan olgu sunumu amaçlı bilgilendirilmiş onam formu alındı.



Grafik 2: Olguya ait tam-alan elektroretinogram testi. Rod yanıtlarında b pik gecikme zamanları belirgin derecede uzamıştır (mavi kutucuklar). Standart kombine yanıtlarda ise her iki gözde romboid a dalgası ile birlikte (kırmızı daireler), süpernormal b-pik amplitütleri elde edilmiştir. Kon yanıtlarında b pik amplitüdü ise normalin altındadır.

TARTIŞMA

Kon distrofileri, kon disfonksiyonu ya da dejenerasyonu ile ilgili elektrofizyolojik ve/veya psikofizik bulguların eşlik ettiği progresif herediter retina hastalıklarıdır. 'Süpernormal rod yanıtı eşliğinde kon distrofisi' ise ilk 1983 yılında tanımlanan⁴ ve görme keskinliği azalması, maküla değişiklikleri ve spesifik ERG bozuklukları ile karakterize bir sendromdur. Süpernormal rod yanıtı eşliğinde kon distrofisi'nde düşük şiddetteki ışık flaşında ERG'de kon distrofisi ile uyumlu olan düşük amplitüdü ya da gecikmiş kon b yanıtı ile birlikte daha yüksek ışık şiddetlerinde rod b yanıt amplitütlerinin arttığı görülmektedir. Kon distrofisinin varlığı düşünüldüğünde elde edilen amplitütler rodlardaki anormal derecede yüksek yanıtın mevcudiyetini göstermektedir. Çünkü standart kombine yanıt hem rod hem de konların ortak yanıtıdır ve kon distrofisine rağmen anormal derecede yüksek bir standart kombine yanıt amplitüdü ancak rodların fazla yanıt vermesi ile mümkün olabilmektedir.

Normal ışık şiddetlerinde (ISCEV standartlarında yapılan kayıtlarda) KCNV2 mutasyonuna sahip bireylerde elde edilen standart kombine yanıt b-pik amplitütleri ile normal popülasyondan elde edilen değerler arasında belirgin çakışma mevcuttur. Ancak ISCEV standartları üzerinde yapılan ERG kayıtlarında rod süpernormal değerlerin daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak bizim olgumuzda da görüldüğü gibi ISCEV standartları çerçevesinde yapılan kayıtlarda da gerçek bir 'süpernormal' değer varlığı da bu sendromda ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden 'süpernormal rod yanıtı' terimi aslında bir yanlış adlandırmadır.⁵ Kon distrofisi eşliğinde süpernormal rod elektoretinogram 1983'de tanımlandıktan sonra genetik ve klinik heterojenitesi olan bir sendrom olduğu anlaşılmıştır.⁶⁻¹⁰ Bu sendrom otozomal resesif geçişlidir.

Hastalık genellikle birinci ya da ikinci dekatta görme keskinliği azalması, fotofobi, myopi, kırmızı-yeşil aksta diskromatopsi, santral skotom ve ilerleyen dönemde gece görememe şikayeti ile kendini göstermektedir.⁶ Üçüncü dekata kadar görme keskinliği ortalama 0.1 seviyelerine düşmektedir.⁵ Bizim hastamız da üçüncü dekatin başında ve her iki gözde tashihli görme keskinliği 0.16 idi. Hastalığın tipik bir özelliği düşük ışık flaşlarında karanlık adaptasyonun bozulmasıdır ki bu durum yüksek ışık flaşlarındaki süpernormal yanıt ile bağdaşmamaktadır.

Son dönemde yapılan çalışmalarda bu sendroma hem kon hem de rod fotoreseptörlerinde bulunan voltaj-kapılı potasyum kanallarının bir subünitini kodlayan KCNV2 geninde ortaya çıkan bir mutasyonun yol açtığı gösterilmiştir.¹¹⁻¹³ Bu sendrom insanlarda potasyum kanallarındaki bir defektin görme işlev bozukluğuna yol açtığı gösterilmiş ilk sendrom olma özelliğini de taşımaktadır. Neden yüksek ışık flaşlarında süpernormal rod yanıtı elde edilmektedir? Bu konuda makul bir spekülasyon da mevcuttur. Buna göre 'kapılı' bir mekanizmanın varlığından bahsedilmektedir. Genetik olarak bozuk bir yapıya sahip olan potasyum kanallarının ancak çok yüksek

ışık şiddetlerinde açılabilirdiği ve potasyum kanallarının açılması sonucunda ortaya çıkan ani potasyum hareketinin ise bir anda süpernormal b yanıt amplitüdüne neden olduğu ifade edilmiştir.⁵

Elektrodiagnostik anlamda a yanıtında romboid görünüm patognomonik öneme sahiptir. Bu bulgu genellikle ISCEV standartlarından daha yüksek ışık flaşları kullanıldığında ortaya çıkmasına rağmen bazen ISCEV standartları ile yapılan kayıtlarda da görülebilmektedir.⁵ Nitekim, bizim olgumuzda da romboid a yanıtı elde edilmiştir. ERG a-dalgasının ilk 6-8 milisaniyesi rodların fototransdüksiyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır ki bu kısım bahsettiğimiz sendromda normaldir. Ancak 'romboid' adı verilen a dalgasının pik yaptığı seviyelerdeki genişlemiş şekle sahip olması patolojinin fotoreseptörlerde fototransdüksiyon oluktan sonra ve fakat iç retinada b-yanıtı ortaya çıkmadan önce olduğunu düşündürmektedir.

Henüz yeni bir mutasyon olduğundan dolayı hastamızda KCNV2 mutasyonunun varlığını araştırma imkanıımız olmadı. Ancak literatürde kısıtlı sayıda olgu sunumlarında ve serilerde KCNV2 mutasyonunun bahsettiğimiz klinik ve elektrofizyolojik bulgular açısından patognomonik olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, ileri derecede kon işlev bozukluğu, süpernormal rod yanıtı, romboid a dalgası ve hastanın görme keskinliğinin literatürde sunulan olgularla tam bir uyum içerisinde olması hastamızda da KCNV2 mutasyonunun kuvvetle muhtemel olduğunu göstermektedir. Bu olgu sunumunun en önemli eksikliği hastada KCNV2 mutasyonunun araştırılmamış olmasıdır ve fakat ülkemizde yayınlanan ilk olgu olması açısından da önemlidir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Marmor MF, Holder G.E, Seeliger MW.: Yamamoto, S. Standard for Clinical Electoretinography. Doc Ophthalmol. 2004;108:107-114.
2. Gundogan FC, Sobaci G, Bayer A.: Pattern visual evoked potentials in the assessment of objective visual acuity in malingering. Ophthalmology. 2007;114:2332-2337.
3. Gündoğan FC, Erdem U, Şahin Hamurcu M, ve ark.: Flaş elektoretinogram (FERG) normal değerlerimiz. Gülhane Tıp Dergisi. 2006;48:14-18.
4. Gouras P, Eggers HM, MacKay CJ.: Cone dystrophy, nyctalopia, and supernormal rod responses. A new retinal degeneration. Arch Ophthalmol. 1983;101:718-724.
5. Robson AG, Webster AR, Michaelides M, et al.: 'Cone dystrophy with supernormal rod electroretinogram': A comprehensive genotype/phenotype study including fundus autofluorescence and extensive electrophysiology. Retina. 2010;30:51-62.
6. Salah SB, Kamei S, Senechal A, et al.: Novel KCNV2 mutations in cone dystrophy with supernormal rod electroretinogram. Am J Ophthalmol. 2008;145:1099-1106.
7. Alexander KR, Fishman GA.: Supernormal scotopic ERG in cone dystrophy. Br J Ophthalmol. 1984;68:69-78.
8. Sandberg MA, Miller S, Berson EL.: Rod electroretinograms in an elevated cyclic guanosine monophosphate-type human retinal degeneration. Comparison with retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1990;31:2283-2287.
9. Hood DC, Cideciyan AV, Halevy DA, et al.: Sites of disease action in a retinal dystrophy with supernormal and delayed rod electroretinogram b-waves. Vision Res 1996;36:889-901.
10. Rosenberg T, Simonsen SE.: Retinal cone dysfunction of supernormal rod ERG type. Five new cases. Acta Ophthalmol (Copenh) 1993;71:246-255.
11. Wissinger B, Dangel S, Jagle H, et al.: Cone dystrophy with supernormal rod response is strictly associated with mutations in KCNV2. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49:751-757.
12. Thiagalingam S, McGee TL, Weleber Rg, et al.: Novel mutations in the KCNV2 gene in patients with cone dystrophy and a supernormal rod electroretinogram. Ophthalmic Genet. 2007;28:135-142.
13. Wu H, Cowing JA, Michaelides M, et al.: Mutations in the gene KCNV2 encoding a voltage-gated potassium channel subunit cause 'cone dystrophy with supernormal rod electroretinogram' in humans. Am J Hum Genet. 2006;79:574-579.