

Multiple Kalıtsal Trombofili ve Tekrarlayan Retinal Ven Tıkanıklığı

Multiple Inherited Thrombophilia and Recurrent Retinal Vein Occlusion

Emine DOĞAN¹, Uğur Emrah ALTIPARMAK², Turgay FEN³, Güner ÜNEY⁴, Mehmet Akif ACAR²,
Firdevs ÖRNEK⁴

ÖZ

Kalıtsal trombofilik risk faktörlerinin mevcudiyeti ile retinal vasküler tıkaçıcı hastalık gelişme riski arasındaki ilişki net olmamakla birlikte, trombofilik gen mutasyonunun olması durumunda retinal vasküler tıkaçıcı hastalık gelişme riskinin arttığı bilinmektedir. Özellikle tekrarlayan veya genç yetişkinlerde görülen retinal vasküler tıkanıklıkların etyolojisinde kalıtsal veya akkiz trombofilinin göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Bu olgu sunumunda multiple kalıtsal trombofilik gen mutasyonuna bağlı tekrarlayan retinal vasküler tıkanıklık gelişen olgu nedeniyle, tekrarlayan retinal ven tıkanıklığı ile başvuran hastalarda sistemik risk faktörlerine sahip olsalar da trombofilik risk faktörlerinin araştırılmasının önemi vurgulanmıştır. Bu durumun aydınlatılması retina ven tıkanıklığının gelişmesini önlemede, nükslerin azaltılmasında ve tedavinin bu duruma göre yönlendirilmesinde faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Retina ven dal tıkanıklığı, santral retinal ven tıkanıklığı, kalıtsal trombofili.

ABSTRACT

Although the relation between inherited thrombophilia and retinal vein occlusion is unclear, it is known that inherited thrombophilia is a risk factor for increased retinal venous occlusion. Acquired or inherited thrombophilia may play a role in the etiology of retinal venous occlusion, especially in repetitive cases and young adults. In this case report, recurrent retinal venous occlusion due to multiple inherited thrombophilia is presented. Examination for the presence of thrombophilic risk factors among retinal venous occlusion patients with or without systemic risk factors is important because of the possibility of early administration of antithrombotic therapy and avoiding recurrent retinal vascular occlusion.

Key Words: Branch retinal vein occlusion, central retinal vein occlusion, inherited thrombophilia.

GİRİŞ

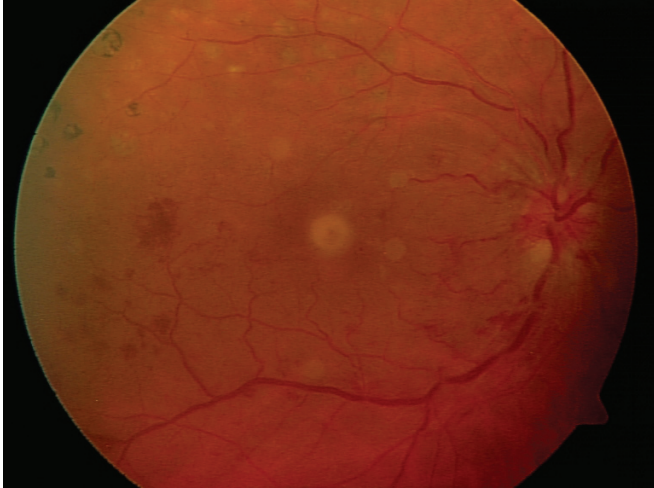
Retina ven tıkanıklığı (RVT) diyabetik retinopatiden sonra retinanın en sık karşılaşılan vasküler hastalığıdır.¹ Hastalığın oluşumu ile ilgili patogenezi karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılamamıştır.² Hastalık sıklıkla ileri yaşlarda görülmekte olup etyolojisinde pek çok oküler ve sistemik risk faktörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus ve kardiyovasküler risk profili santral retinal ven ve retinal ven dal tıkanıklığı olgularının çoğunda görülen bağımsız risk faktörleri olarak belirtilmiştir.³⁻⁵ Özellikle genç yaş grubunda herhangi bir sistemik risk faktörü olmaksızın, kalıtsal ve/veya kazanılmış trombofilik risk faktörlerine bağlı olarak da retinal ven tıkanıklığı oluşabilmektedir. Trombofilik risk faktörleri arasında anti-fosfolipid antikor sendromu, protein C, protein S ve antitrombin-III eksikliği, faktor V Leiden mutasyonu gibi koagülasyon anomalileri ve hiperhomosisteinemi bulunmaktadır.⁶ Bu olgu sunusunda; üç ayrı kalıtsal trombofilik mutasyon ve hipertansiyon, hiperlipidemi gibi sistemik risk faktörleri taşıyan, sırasıyla önce retinal ven dal tıkanıklığı ardından da akut santral retinal ven tıkanıklığı geçiren olgunun sunulması amaçlanmıştır.

- 1- M.D., Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY
DOĞAN E., dremined@yahoo.com
- 2- M.D. Associate Professor, Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY
ALTIPARMAK U.E., ealtiparmak@hotmail.com
ACAR M.A., macar06@hotmail.com
- 3- M.D., Ankara Training and Research Hospital, Hematologies Clinic, Ankara/TURKEY
FEN T., turgayfen@mynet.com
- 4- M.D., Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY
ÜNEY G., guner_ozkan@yahoo.com
ÖRNEK F., firdevsornek@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 20.02.2012
Kabul Tarihi - Accepted: 05.03.2012
Ret-Vit 2012;20:315-318

Yazışma Adresi / Correspondence Address: : M.D., Emine DOĞAN
Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY

E-Mail: dremined@yahoo.com



Resim 1: Sağ göz fundus görünümü.



Resim 2: Sağ göz fundus floresein anjiyografi görüntüsü.

OLGU SUNUMU

Yirmi gün önce sağ gözde aniden başlayan ağrısız görme kaybı tarifleyen ve bu şikayetle kliniğimize başvuran 60 yaşındaki erkek hastadan alınan ayrıntılı tıbbi öyküde; hastanın 5 yıl önce de sağ gözünde ani görme kaybı şikayeti olduğu, görmesinin daha az etkilendiği, başvurduğu merkezde hastanın retinal ven dal tıkanıklığı tanısı aldığı, takip muayenesinde laser tedavisi uygulandığı öğrenildi. Sistemik muayenesinde hipertansiyon tespit edilmiş olan hasta o dönemden beri anjiotensin konverting enzim inhibitörü ve asetil salisilik asit kullanmaktaydı.

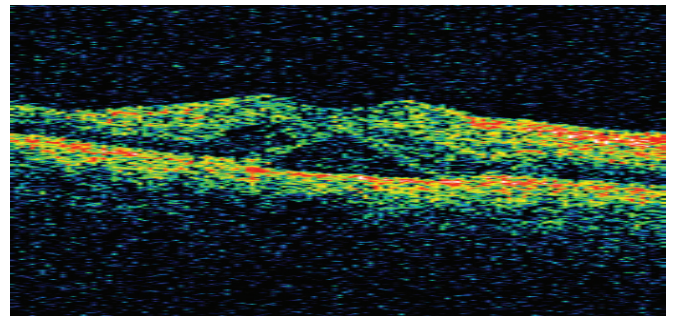
Hastanın ilk muayenesinde sağ gözün Snellen eşelinde görme keskinliği 0.1 olup ön segment bulguları doğaldı. Sol gözün görmesi 1.0 seviyesinde olup ön ve arka segment muayene bulguları doğal idi. Göz içi basınçları applanasyon ile sağ gözde 12 mmHg, sol gözde 14 mmHg idi. Sağ gözün fundus muayenesinde optik disk sınırlarında hafif silinmeye neden olan ödem, nokta-leke şeklinde retinal kanamalar, venlerde dolgunluk ve kıvrım artışı ile birlikte arterlerde sklerotik değişiklikler mevcuttu (Resim 1). Üst temporal kadranda hastanın daha önceden geçirdiği retinal ven dal tıkanıklığına yönelik yapılmış olan lazer spotları mevcuttu. Erken dönemde yapılan fundus floresein anjiyografisinde iskemik olmayan santral retinal ven tıkanıklığı ile uyumlu olarak venlerde kıvrımlanma artışı ve hemorajiye bağlı blokaj mevcuttu (Resim 2). Optik koherans tomografide retina içi sıvı mevcuttu ve santral maküla kalınlığı sağ gözde 405 µm, sol gözde 143 µm kalınlıktaydı (Resim 3).

Hastanın detaylı tıbbi öyküsünde 5 yıldır sistemik arteriel hipertansiyonunun olduğu ve antihipertansif ilaçlarla kan basıncının kontrol altında olduğu öğrenildi. Hastada ayrıca hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttu. Aile öyküsü sorgulandığında hastanın erkek kardeşinin 30 yaşında miyokard enfarktüsü geçirdiği ve bunun ardından koroner

arter by-pass cerrahisi yapıldığı öğrenildi. Diğer aile bireylerinin özgeçmişlerinde benzer trombofilik öykü yoktu. Malign hastalıklar yönünden araştırılan hastanın akciğer grafisi, kranial ve orbital bilgisayarlı tomografi tetkikleri normaldi. Hastanın tam kan sayımı, rutin biyokimya, eritrosit sedimentasyon hızı, romatoid faktör, CRP, anti nükleer antikor, anti-DNA, VDRL-RPR ve lupus antikoagülan testleri negatifti. Trombofiliye yönelik olarak protein C, protein S, homosistein, antitrombin III, faktör V, faktör VIII, faktör XIII değerleri, aktive protein C direnci, anti-kardiyolipin antikorları, B fibrinojen, Faktör V, Protrombin (G20210A) metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) (C677T), MTHFR (A1298C) mutasyon varlığı araştırıldı. Laboratuvar sonuçlarında faktör V R2 (H1299R), B-fibrinojen (-455 G>A), MTHFR (C667T) heterozigot mutasyonu saptandı.

Muayene ve laboratuvar sonuçlarına dayanarak kalıtsal trombofiliye sekonder gelişen santral retinal ven tıkanıklığı düşünülen hastaya hemotoloji kliniğinin önerisiyle, kullanmış olduğu asetilsalisilik asit kesilerek Coumadin 5 mg 1x1 başlandı ve antihipertansif tedaviye devam etmesi önerildi.

Üç ay sonra yapılan kontrol muayenesinde etkilenen sağ gözde görme keskinliği 0.9 düzeyine çıkan hastanın, fundus muayenesinde hemorajiler büyük oranda kaybolmuştu. Optik koherans tomografide retina içi sıvı azalmıştı ve santral maküla kalınlığı 235 µm idi.



Resim 3: Sağ göz optik koherans tomografi görüntüsü.

TARTIŞMA

Retinal ven tıkanıklıklarının etyopatogenezi multifaktoriyeldir.² Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, aterosklerozis gibi sistemik risk faktörleri santral retinal ven ve retinal ven dal tıkanıklığı olgularının çoğunda etyolojiden sorumludur.³⁻⁴ Yapılan çalışmalarda, hipertansiyon retina ven tıkanıklığına ait en önemli risk faktörü olarak bildirilmektedir.⁵ Mahoney ve ark.,³ çalışmalarında retinal ven tıkanıklığının; hipertansiyon ile birlikte görülme oranını %50, hiperlipidemi ile %20, diabetes mellitus ile %5 oranında tespit etmişlerdir.

Koagülasyon sistemine ait patolojiler ise özellikle genç hastalarda ve tekrarlayan venöz tıkanıklık olgularında düşünülmesi gereken etyolojik faktörlerdir. Trombofilik risk faktörleri arasında antifosfolipid antikor sendromu, protein C, protein S ve antitrombin-3 eksikliği, Faktor V Leiden mutasyonu gibi koagülasyon anomalileri ve hiperhomosisteinemi bulunmaktadır.⁶

İleri yaş grubunda olan olgumuzda hipertansiyon, hiperlipidemi gibi sistemik risk faktörleri ile birlikte multiple kalıtsal trombofilik gen mutasyonu mevcuttu. Hastamızda trombofiliye yönelik olarak yapılan araştırmada faktör V R2(H1299R), B-fibrinojen(-455 G>A), MTHFR (C667T) heterozigot mutasyonu saptandı.

Faktör V, tek zincirli bir glikoproteindir. Protrombinin trombine dönüşmesini sağlayan, hemostazda yer alan önemli bir kofaktördür. Aktive protein C, Faktör V'yi inaktive edip antikoagülan etki göstererek bu süreçte rol oynar.⁷ Faktör V'deki bir nokta mutasyonu (faktör V Leiden), bu faktörün aktive protein C tarafından inaktivasyonuna karşı direnç oluşturarak venöz tromboz riskini 5-10 kat arttırmaktadır.⁸

HR2 haplotipinde bulunan A4070G (His 1299 Arg) polimorfizmi faktör V geninde yer alır ve plazma faktör V düzeylerini etkileyerek aktif protein C direncine yol açabilir.⁹

Ulu ve ark.,¹⁰ yaptıkları bir çalışmada Türkiye popülasyonunda HR2 allel frekansının %8.5 olduğunu bildirmişlerdir.

Metilentetrahidrofolatredüktaz enzimi, metilentetrahidrofolatın metiltetrahidrofolata dönüşümünü katalizlemektedir. Metiltetrahidrofolat, homosisteinin metionine dönüşümünde metil grubu vericisidir. MTHFR enziminin homozigot 677C-T mutasyonunda; MTHFR geninin C677T yanlış anlamalı mutasyonu ile enzim termolabil varyantına dönüşerek enzimin katalitik aktivitesi azalır.

Oluşan termolabil MTHFR enzimi ile enzimin aktivitesinde %50 düşüş meydana gelir, homosisteinin metionine dönüşümü aksar ve hafif hiperhomosisteinemi ortaya çıkar.¹¹

Homosistein yüksekliği ise endotel hücre hasarına, lipid peroksidasyonuna, protrombotik faktörlerde artış ve antitrombotik faktörlerde azalmaya neden olarak tromboza eğilim oluşturmaktadır. Bu mutasyon sonucunda alleli heterozigot formda taşıyan bireylerde plazma homosistein düzeyi hafif derecede artmış bulunmaktadır.¹² Mutasyonun sıklığı toplumlara göre farklılık göstermektedir. Akar ve ark.,¹³ MTHFR C677T mutasyonunun Türkiye popülasyonunda görülme sıklığını %39,4 olarak bildirmişlerdir. Literatürdeki bazı çalışmalar tarafından desteklenmesine de¹⁴ hiperhomosisteineminin retinal ven tıkanıklığında bağımsız bir risk faktörü olabileceği halen tartışma konusudur.

Fibrinojen, disülfid köprüleri ile bağlı üç farklı polipeptit zincir çiftinden yapılmış koagülasyon sisteminde pıhtı oluşumunda, platelet agregasyonu ve fibrinoliziste aktif rol oynayan bir glikoproteindir. Bu molekül trombin ve plazmin tarafından parçalanarak pıhtı oluşumunun son basamağında görev yapmaktadır.¹⁵⁻¹⁶ Bu gende çeşitli polimorfizmler tanımlanmıştır. Bunlar arasında en çok dikkat çeken B zincirinin 5. promotör bölgesinde -455. pozisyonda guaninin adenine değişimidir.¹⁷ 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. Genellikle asemptomatik veya hafif klinik bulgularla seyrettiği için tedavi gerektirmez.¹⁸ Retinal ven tıkanıklığında fibrinojen gen polimorfizminin rolü ile ilgili fazla çalışma bulunmamakla birlikte yüksek fibrinojen düzeylerinin artmış trombosit agregasyonu ile ilişkisi nedeniyle retinal ven tıkanıklıklarında rolü olabileceği düşünülebilir.

Tekrarlayan retinal ven tıkanıklığı nedeniyle incelenen hastamızda etyolojide en önemli risk faktörü olan sistemik arteriel hipertansiyon bulunmasına rağmen, laboratuvar sonuçlarında trombofiliye neden olan üç önemli mutasyon saptanması nedeniyle bu olguda retinal ven tıkanıklığının etyolojisinde öncelikli olarak trombofilik faktörler düşünülmüş ve tedavi planında antitrombotik tedaviye öncelik verilmiştir.

Genel olarak herhangi bir risk faktörü olmayan belli yaş grubunun altındaki olgularda veya tekrarlayan tromboz öyküsü olanlarda trombofilik faktörlerin araştırılması önerilmektedir.⁶

Olgumuz göstermektedir ki özellikle tekrarlayan retinal ven tıkanıklığı ile başvuran tüm hastalarda sistemik risk faktörlerine sahip olsalar da trombofilik risk faktörleri araştırılmalıdır. Bu faktörlerin aydınlatılması retina ven tıkanıklığının gelişmesini önlemede, nükslerin azaltılmasında ve tedavinin bu duruma göre yönlendirilmesinde faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Prisco D, Marcucci R. Retinal vein thrombosis: risk factors, pathogenesis and therapeutic approach. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:308-11.
2. Williamson TH. Central retinal vein occlusion: what's the story? *Br J Ophthalmol* 1997;81:698-704.
3. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* 2008;126:692-9.
4. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, et al. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2001;131:61-77.
5. Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clin Ophthalmol* 2010;4:809-16.
6. Rehak M, Krcova V, Slavik L, et al. The role of thrombophilia in patients with retinal vein occlusion and no systemic risk factors. *Can J Ophthalmol* 2010;45:171-5.
7. Rehak M, Rehak J, Müller M, et al. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008;99:925-9.
8. Hunt BJ. Activated protein C and retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1996;80:194.
9. Yamazaki T, Nicolaes GA, Sørensen KW, et al. Molecular basis of quantitative factor V deficiency associated with factor V R2 haplotype. *Blood* 2002;100:2515-21.
10. Ulu A, Yılmaz E, Akar E, ve ark. Homozygosity for the HR2 Haplotype: Is It a Risk Factor for Thrombosis ? *Turk J Hematol* 2003;20:213-5.
11. Cruciani F, Moramarco A, Curto T, et al. MTHFR C677T mutation, factor II G20210A mutation and factor V Leiden as risks factor for youth retinal vein occlusion. *Clin Ter* 2003;154:299-303.
12. Cahill MT, Stinnett SS, Fekrat S. Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B(12), and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1136-50.
13. Akar N, Akar E, Misirlioğlu M, et al. Search for genetic factors favoring thrombosis in Turkish population. *Thromb Res* 1998;92:79-82.
14. Larsson J, Hultberg B, Hillarp A. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T mutation in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:340-3.
15. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci* 2001;936:11-30.
16. Asselta R, Duga S, Tenchini ML. The molecular basis of quantitative fibrinogen disorders. *J Thromb Haemost* 2006;4:2115-29.
17. Humphries SE, Ye S, Talmud P, et al. European Atherosclerosis Research Study: genotype at the fibrinogen locus (G-455-A beta-gene) is associated with differences in plasma fibrinogen levels in young men and women from different regions in Europe. Evidence for gender-genotype-environment interaction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:96-104.
18. Neerman-Arbez M. Molecular basis of fibrinogen deficiency. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35:187-98.