

Venöz Staz Retinopatili Çocuk Hastada Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T Mutasyonu

Venous Stasis Retinopathy in a Child with C677t Methylenetetrahydrofolate Reductase Mutation

Ramazan YAĞCI¹, Zeynel ARSLANYILMAZ², Mehmet BALCI³

ÖZ

Sol gözde görme azlığı şikayeti ile kliniğimize başvuran on dört yaşında çocuk hastada, görme keskinliği sol gözde 0.9 düzeyinde olup, fundus muayenesinde retinal arterlerde kıvrımlanma artışı, retinal venlerde belirgin dolgunluk ve alev şekilli retinal hemorajiler mevcuttu. Yapılan tetkikler sonucunda hastada metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen mutasyonu bulundu. Bu nedenle venöz staz retinopatili çocuk hastalarda trombofilik risk faktörlerinin varlığı da dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Retinal ven tıkanıklığı, metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen mutasyonu.

ABSTRACT

A 14-year-old patient that presented with visual loss in her left eye was evaluated. Visual acuity of her left eye was 0.9. The fundus examination revealed increased retinal artery tortuosity, marked congestion of retinal veins, and flame-shaped hemorrhages. Further laboratory evaluation yielded C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation. Thrombophilic risk factors should be assessed in children with venous stasis retinopathy.

Key Words: Retinal vein occlusion, C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation.

GİRİŞ

Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), kıvrımları artmış ve genişlemiş retina venleri, retina içi kanamalar, şişmiş optik disk ve retian ödemi ile karakterize fundus görünümü ile tanımlanan venöz tıkanıcı hastalıktır. Venöz staz retinopati ise santral retinal ven tıkanıklığının klinik şekillerinden biri olup, santral retinal vende kısmi bir tıkanıklık olduğu zaman meydana gelir.¹ Venöz staz retinopatide venöz kollateraller gelişebilir ve kanı retinadan drene ederler, iskemi görülmez. Hayreh ise bu tabloyu kendi kendini sınırlayıcı, kronik ve iskemik santral retinal ven tıkanıklığı ile karşılaştırıldığında daha iyi seyirli bir tablo olarak tanımlamıştır.²

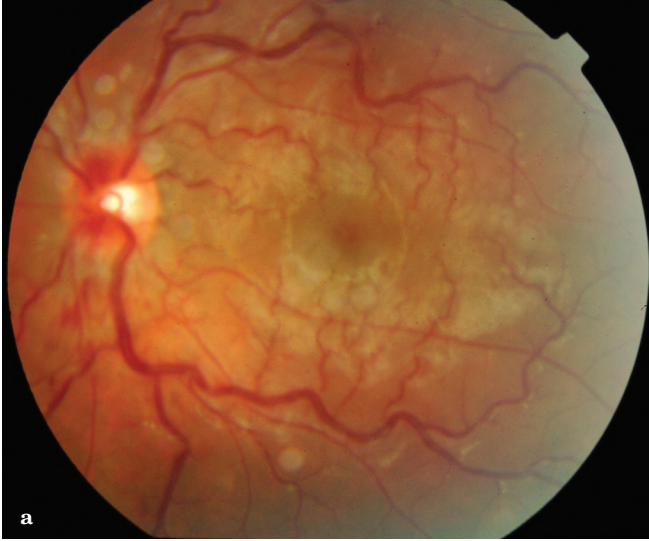
Hipertansiyon, diabet, açık açılı glokom, artmış orbita basıncı, kardiovasküler hastalıklar, polistemi hastalığının gelişiminde risk faktörleri olarak belirtilmiştir.³ Retinal ven tıkanıklığı yaşlı popülasyonda daha sık görülmekle birlikte genç yaş grubunda da karşımıza çıkabilmektedir. Genç yaş grubunda santral retinal ven tıkanıklığının patogenezi ve risk faktörleri halen tam olarak ortaya konulamamış olsa da, koagülasyon anomalileri önem göstermektedir. Bu yaş grubunda retinal ven tıkanıklığı yaratabilen hematolojik sebepler arasında antifosfolipid antikor sendromu, protein C, S ve antitrombin-3 eksikliği gibi koagülasyon anomalileri ve hiperhomosisteinemi bulunmaktadır.⁴

- 1- M.D. Associate Professor, Fatih University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
YAĞCI R., ramazanyagci@yahoo.com
- 2- M.D., Adıyaman State Hospital, Eye Clinic, Adıyaman/TURKEY
ARSLANYILMAZ Z.,
- 3- Ankara Oncologies Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY
BALCI M.,

Geliş Tarihi - Received: 06.02.2012
Kabul Tarihi - Accepted: 21.03.2012
Ret-Vit 2012;20:319-321

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D., Ramazan YAĞCI
Fatih University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
Ankara/TURKEY

Phone: +90 312 203 50 93
E-Mail: ramazanyagci@yahoo.com



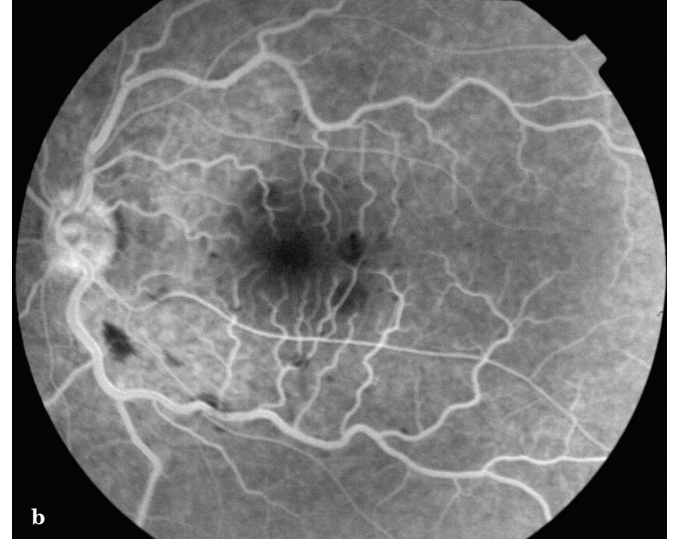
Resim 1a: Retinal venlerde dolgunluk, retinal arterlerde kıvrımlaşma artışı, peripapiller retinal hemoraji.

OLGU SUNUMU

Görme bulanıklığı şikayeti ile kliniğimize başvuran on dört yaşındaki çocuk hastanın yapılan muayenesinde görmeleri sağ gözde tam, solda 0.9 düzeyinde olup, anizokori mevcut değildi. Primer pozisyonda pupiller ortoforik, sol göz gerisinde ve çevresinde primer bakışta ve göz hareketleri ile ağrı yoktu. Biyomikroskopik olarak her iki göz doğal, göz içi basınçları her iki gözde 13 mmHg idi. Ishihara renkli görme testi normaldi. Direkt ve indirekt ışık reaksiyonlarının her 2 gözde pozitif olduğu, relatif afferent pupilla defektinin bulunmadığı tespit edildi. Göz dibi muayenesi sağ gözde doğaldı, solda ise retinal arterlerde kıvrımlanma artışı, retinal venlerde belirgin dolgunluk ve alev şekilli retinal hemorajiler olduğu görüldü (Resim 1a). Fundus floresein anjiyografisinde sol gözde hemorajilerle uyumlu hipofloresan alanlar görüldü (Resim 1b). Beyin BT anjiyografi ve orbital doppler ultrasonografi sonuçları normal olarak geldi.



Resim 2: Aynı gözün asetil salisilik asit tedavisi sonrası birinci aydaki görünümü.



Resim 1b: Aynı gözün floresein anjiyografi görüntüsü.

Kan tetkikleri yapıldığında APTT, antitrombin III, protein C ve S aktiviteleri, aktive protein C rezistansı, von willebrand faktör aktivitesi, faktör 8 lupus antikor düzeyleri normal olarak bulunurken, homosistein düzeyi 18.8 $\mu\text{mol/L}$ idi (normal: 0-12 $\mu\text{mol/L}$).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T gen mutasyonu saptandı. Bu sonuçlarla hastaya santral retinal ven tıkanıklığına gidiş tanısı konularak, pediatrik hematoloji bölümünün önerisine uyulup 100 mg asetil salisilik asit başlandı. Bir ay sonunda hastanın fundus bulguları normale döndü (Resim 2).

TARTIŞMA

Görme kaybına yol açan retina damar hastalıkları içerisinde ven tıkanıklığı diabetik retinopatiden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Retina ven tıkanıklığında görmeyi tehdit eden en önemli komplikasyonlar makula ödem ve neovaskularizasyondur.⁵ Retina ven tıkanıklığı santral, hemisantral ve dal tıkanıklığı olmak üzere üçe ayrılmakta olup patogenezi tam olarak bilinmemektedir. SRVT'nın tüm şekillerinde tek bir ortak mekanizma olarak lamina kribroza veya daha arka düzlemde santral retinal vende tromboz histolojik çalışmalarda gösterilmiştir.

Santral retina arteri ve veninin anatomik ilişkisi nedeniyle aterosklerotik santral retina arteri santral retina venine basarak türbülansa, endotelial hasara ve trombüs oluşumuna neden olabilir.¹ Santral retinal ven tıkanıklığı klinik olarak iki tipe ayrılır: İskemik olmayan (venöz staz retinopati-perfüze tip) ve iskemik tip (hemorajik-perfüze olmayan tip).⁵ Venöz staz retinopatisinde görme keskinliği iyidir, hafif bir rölatif afferent pupil defekti bulunabilir ve görme alan değişiklikleri hafiftir.

Fundus muayenesinde santral retinal venin tüm dallarında hafif genişleme ve kıvrımlanma artışı ile birlikte retinanın tüm kadranlarında nokta-alev tarzı kanamalar görülebilir. Floresein anjiyografi genellikle retina dolaşım zamanında uzama, kılcak damar geçirgenliğinde artışa bağlı floresein kaçağı ve perfüze olmayan retina alanları gösterir.¹

Retina ven tıkanıklığına neden olan birçok risk etkeni tanımlanmıştır: Hipertansiyon, ateroskleroz, diabetes mellitus, hematolojik nedenler sistemik faktörlerken, glokom, hipermetropi, travma gibi nedenler gözle ilgili faktörlerdir.⁵

Hematolojik nedenlerden, eritrositlerde şekil değişiklikleri (orak hücreli anemi, sferositoz), plazma makromoleküllerinde artış (hipergamaglobulinemi, multipl myeloma, hiperlipidemi, hiperfibrinojenemi), kanın şekilli elemanlarında artış (polistemi, lösemi) gibi hiperviskozite yapan nedenler ve pıhtılaşma sistemindeki bozukluklar (protein C, S eksikliği, aktive protein C rezistansı, antitrombin 3 eksikliği, MTHFR C677T mutasyonu) retina ven tıkanıklığı gelişiminde önemli rol oynar.⁵

Metilentetrahidrofolat redüktaz, folat metabolizmasında önemli bir enzimdir ve 656 aminoasitten oluşur. MTHFR enzimi, homosisteinin remetilasyon döngüsünde (homosistein, transsülfürasyon ve remetilasyon yollarını kullanarak metabolize olur) görev yapar. MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon (en yaygın olanı C677T polimorfizmi) enzim aktivitesini azaltmaktadır. Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda plazma homosistein düzeyi artmaktadır.⁶

Homosisteinin sülfidril grubunun, hipometilasyon ve açılma etkisi nedeniyle, homosisteinin, damar endotelinde zararlı etkilere neden olduğu bilinmektedir.⁷ Homosisteinin, damarlarda oluşturduğu bu hasar nedeni ile trombosit tüketimini arttırdığı, sonuçta da trombozise neden olduğu belirtilmiştir.⁸

MTHFR 677C-T homozigot mutasyonunun venöz tromboziste önemli bir risk faktörü olduğunun ileri sürülmesine rağmen, bu görüşü desteklemeyen bulgular da mevcuttur.^{6,7} Ferrazzi ve ark.,⁹ MTHFR 677C-T homozigot mutasyonunun retinal ven tıkanıklığı olan hastalarda kontrol grubuna göre daha sık olduğunu, MTHFR 677C-T heterozigotların ise genç yasta nadiren trombotik olay yaşadıklarını bildirmiştir.

Sottilotta ve ark.,¹⁰ yaptıkları çalışmada; hiperhomosisteineminin retinal ven trombozu açısından bir risk faktörü olduğunu ancak MTHFR C677T genotipi ile retinal ven trombozu arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Gao ve ark.,¹¹ ise santral retinal ven tıkanıklığı olan hastalarda MTHFR C677T mutasyonunun hiperhomosisteinemi ve santral retinal ven tıkanıklığı ile ilgili olduğu bulmuşlardır.

Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz çalışmasında ise 43 vaka-kontrol çalışması değerlendirilmiş, hiperhomosisteinemi ile retinal ven tıkanıklığı arasında ilişki bulunurken, MTHFR C677T genotipi homozigotluğu açısından bir ilişki bulunamamıştır.¹² Literatürde MTHFR C677T mutasyonu ve retinal ven tıkanıklığı birlikteliğinin görüldüğü genç yaş grubunda iki hasta bildirilmiştir.^{4,13} Bizim hastamız ise 14 yaşında, sistemik problemi ve retinal ven tıkanıklığı açısından ek risk faktörü olmayan sağlıklı bir çocuktur. Öte yandan laboratuvar tetkikleri yapıldığında, venöz staz retinopatisi gelişmesine katkıda bulunabilecek MTHFR C677T gen mutasyonu hastada saptanmıştır.

Venöz staz retinopatisi kliniği ile başvuran özellikle çocuk hastalarda, trombofilik faktörlerin varlığı göz önüne alınarak, koagülasyon faktörleri ile ilgili tetkikler de yapıp, oluşabilecek trombozlara karşı önlem alınmalıdır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Retinanın Vasküler Hastalıkları. In: Retina ve Vitreus. Temel ve Klinik Bilimler Kursu, American Academy of Ophthalmology. Güneş Tıp Kitabevleri: Ankara 2008-2009;12:154-5.
2. Hayreh SS. So-called "central retinal vein occlusion". II. Venous stasis retinopathy. *Ophthalmologica* 1976;172:14-37.
3. Uçgun N, Bilgin B, Yazar Z, ve ark. Retina ven tıkanıklığında bir risk faktörü; hiperhomosisteinemi? *Ret-Vit* 2006;14:49-52.
4. Gedik Ş, Erkanlı L, Yılmaz G, ve ark. Bir olgu sebebiyle genç yaş grubunda venöz staz retinopati ve hiperhomosisteinemi ilişkisi. *T Klin Oftalmol* 2007;16:136-40.
5. Özyol E, Atmaca LS. Retina ven tıkanıklığı. *T Klin Oftalmol* 2007;16:56-66.
6. Dikmen M. Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enziminin moleküler biyolojisi ve hastalıklarla ilişkisi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004;5:9-16.
7. Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *J Nephrol* 2000;13:20-33.
8. Donnelly JG, Rock GA. Genetic determinants of heritable venous thrombosis: genotyping methods for factor V(Leiden) A1691G, methylenetetrahydrofolate reductase C677T, prothrombin G20210A mutation, and algorithms for venous thrombosis investigations. *Clin Biochem* 1999;32:223-8.
9. Ferrazzi P, Di Micco P, Quaglia I, et al. Homocysteine, MTHFR C677T gene polymorphism, folic acid and vitamin B 12 in patients with retinal vein occlusion. *Thromb J* 2005;3:13.
10. Sottilotta G, Siboni SM, Latella C, et al. Hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR genotype in patients with retinal vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 16:549-53.
11. Gao W, Wang YS, Zhang P, et al. MTHFR C677T mutation in central retinal vein occlusion: a case-control study in Chinese population. *Thromb Res* 2008;121:699-703.
12. McGimpsey SJ, Woodside JV, Cardwell C, et al. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2009;116:1778-87.
13. Jaksic V, Markovic V, Milenkovic S, et al. MTHFR C677T homozygous mutation in a patient with pigmentary glaucoma and central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res* 43:193-196.