

DERLEME REVIEW**Metabolik Bozukluklarla Birlikte Olan Retinopatiler****Retinopathies with Metabolic Disorders**

Hakkı Özgür Konya* / ORCID No:0000-0001-6720-5893, Muharrem Anıl Gürkan** / ORCID No: 0000-0002-9858-212X

*Op. Dr., Servergazi Devlet Hastanesi

**Uzm. Dr., T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Kemalpaşa Devlet Hastanesi

Geliş Tarihi/Received: 14.06.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.12.2020

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hakkı Özgür Konya, Bereketler Mahallesi Bereket Caddesi No: 1 Merkezefendi / Denizli

Tel./Phone: +90 (535) 701 01 34, **E-posta/E-mail:** ozgur_hakki@hotmail.com

ÖZ

Arka segmentin herediter distrofileri retinanın etkilendiği bir grup sendromik hastalığın ortak adıdır. Geçmişten itibaren bilgi birikiminin az, klinik bulguların fazla olduğu durumlardır. Mevcut genetik gelişmeler bize bu hastalıklarda umut verici sonuçları müjdelmektedirler. Bu yazıda Psödoksantoma Elastikum, Refsum Hastalığı, Bietti Kristalin Distrofi, Alport Sendromu yeni bulguların ışığında incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Alport, Bietti kristalin, Herediter Retinal Distrofi, Psödoksantoma Elastikum, Refsum.

ABSTRACT

Hereditary dystrophies of the posterior segment are the common name for a group of syndromic diseases in which the retina is affected. Until recently, the information available on these diseases has been limited and a wide range of clinical findings was reported. However, recent advances in genetics research suggest a better outlook. Here we review the recent advances in the following: Pseudoxanthoma Elasticum, Refsum Disease, Bietti Crystalline Dystrophy, Alport's Syndrome

Keywords: Alport, Bietti Crystalline, Hereditary Retinal Dystrophies, Pseudoxanthoma Elasticum, Refsum.

Giriş

Arka segmentin herediter distrofileri, retinanın etkilendiği bir grup sendromik hastalığın ortak adıdır. Genetik alanındaki gelişmeler, bu hastalıklarla ilgili bilgiyi arttırmış olup, bu durum bu hastalıkların teşhisini kolaylaştırmıştır ancak hastalıkların sınıflandırılması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Bu hastalıkların teşhisinde moleküler yöntemlerin baskın hale gelmesi, hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılmasını kolaylaştırmıştır.^[1] Ayrıca sorumlu aday genlerin taranması ile hastalığın prognozunu tahmin etmek kolaylaşmıştır. Hastalıkların sınıflandırmasında moleküler yöntemler ile daha objektif bir sınıflandırma yapılabilmektedir. Tüm bu yararların yanı sıra klinik uygulamada hastalara bu konuda bilgi vermek kolaylaşmıştır.

Geleneksel olarak bu hastalıklar retinanın etkilendiği anatomik düzeye göre sınıflandırılmıştır: retina, makula, koroid, retina pigment epiteli (RPE) vb. Fakat pek çok distrofinin aynı özellikleri göstermesi ve çok çeşitli kadranlarda yer alması bu sınıflamayı zorlaştırmakta ve sınıflamanın yetersiz kalmasına neden olmaktadır.^[2] Bu hastalıkların tanısında anamnez önemli bir yer tutmaktadır. Aile öyküsü, ayrıntılı bir muayene ve elektrofizyolojik çalışmalar ile beraber yapılan moleküler araştırmalar, bu hastalıklara tanı koymayı sağlamaktadır.

Gözün herediter hastalıkları, çok büyük oranda bilateral ve simetrik yayılım göstermektedir. Tek taraflı oküler bulgular saptağında ise intrauterin / antenatal enfeksiyon, enflamatuvar hastalıklar ve doğum hasarı düşünülmektedir.

Retina distrofilerinin zeminini oluşturan genetik defektlerin

özellikleri (genin neresinde olduğu, ekspresyonu, lokalizasyonu ve mutasyonu) hastalıkların fenotipik olarak farklılık göstermesine neden olur. Örneğin RDS / periferin gen mutasyonunda retinitis pigmentosa, patern distrofi ve rod-kon distrofisi oluşurken, Star-gardt genindeki mutasyona bağlı olarak juvenil veya yetişkin başlangıçlı tip gibi değişiklikler oluşmaktadır.^[3]

Bu derlemede herediter metabolik hastalıklarla gelişen fundus distrofileri ele alınmıştır. Ayrıca bu hastalıklara ait güncel bilgiler sunulmaktadır. Bu hastalıklardan belli başlıları: Alport sendromu, Refsum Hastalığı, Psödoksantoma Elastikum, Bietti Kristalin Distrofisi'dir.^[3]

Tanısal ve Prognostik Testler

Herediter retina ve koroid distrofilerinin tanısında, elektoretinogram (ERG) ve kinetik görme alanı (GA) testlerinin yararlı olduğu saptanmıştır. ERG testi skotopik ve fotopik olarak iki aşamada gerçekleştirilir ve toplam beş adet ölçüm alınır. Skotopik olarak üç ölçüm (rod, kombine rod-kon ve flicker) ve fotopik olarak iki ölçüm (kon ve kon osilasyonu) yapılmaktadır. Ayrıca genetik dizilim ve gen bilgi birikimi ile DNA'da hatalı ve mutasyona uğramış alanlar PCR ve diğer tanı yöntemleri ile saptanabilmektedir.^[4]

Psödoksantoma Elastikum

Psödoksantoma elastikum (PXE) elastik liflerin kırılıp kalsifiye olmasıyla karakterize bir hastalıktır. Elastik liflerin yapısı bozulup cilt, damar duvarı ve retinanın bruch membranında birikir. Erken dönemde retinada portakal kabuğu görüntüsü ve kristalin depo-

zit görünümü (Resim 1-A) ortaya çıkar. Elastik liflerin birikmesi sonucu bu hastalık için patognomonik olan boyun derisinde ve vücudun fleksör alanlarında sarımsı renkte papül ve plaklar (psödoksantom) (Resim 1-C) ve retinal damarsı çizgilenmeler (anjioïd streaks) (Resim 1-B) ve koroidal neovaskülarizasyonlar izlenmeye başlar. Tüm bulgular çocukluk çağında izlenebilirse de tanı deri ve görsel bulguların izlenmeye başladığı hayatın 2. ve 3. dekadına kadar gecikebilir. PXE'a bağlı serebrovasküler infarkt görülebilir. Bunun sebebi serebral arterlerin daralması, tıkanmasıdır. Ayrıca serebral arter anevrizmaları da izlenebilir ancak kanama için anevrizma olması gerekmez. Gastrointestinal kanamalar oldukça sıktır. Periferik arteriyal hastalık ve aralıklı bacak kladikasyonu görülebilir.^[5] Tanı, orta derecede etkilenmiş bir alandan alınan deri biyopsisinde elastik liflerin kalsifikasyonunun gösterilmesi ile konur. PXE 16. kromozom üzerindeki ABCC6 genindeki mutasyon nedeni ile izlenir. Genetik geçiş otozomal resesif olmasına rağmen bazı heterozigot bireyler de hastalık özelliklerini gösterebilir. Hastalığın tedavisi yoktur ve yaşam tarzı değişiklikleri komplikasyonları bir nebze sınırlayabilir. Retinal kanamaların engellenmesi için yakın temaslı sporlar ve göz travmasına neden olabilecek aktivitelerden uzak durulması önerilir. Bazı diğer öneriler ise lipit profilinin düzenlenmesi, kalsiyum alımının sınırlandırılması, aspirin ve non-steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımının sınırlandırılması ve/veya çok gerekmedikçe kullanılmamasıdır.^[6]

Refsum Hastalığı ve Peroksizomal Hastalıklar

Çocukluk çağında göz bulgusu ile birlikte olan pek çok sistemik patolojinin temeli hücresel organellerden peroksizomların defektine bağlı olabilir.

Peroksizomal hastalıklar, peroksizomlar veya peroksizom enzim fonksiyonlarındaki eksikliklere bağlı olarak uzun zincirli yağ asitlerinin birikimi ile ilerleyen hastalıklardır. Üç alt grup halinde incelenirler;

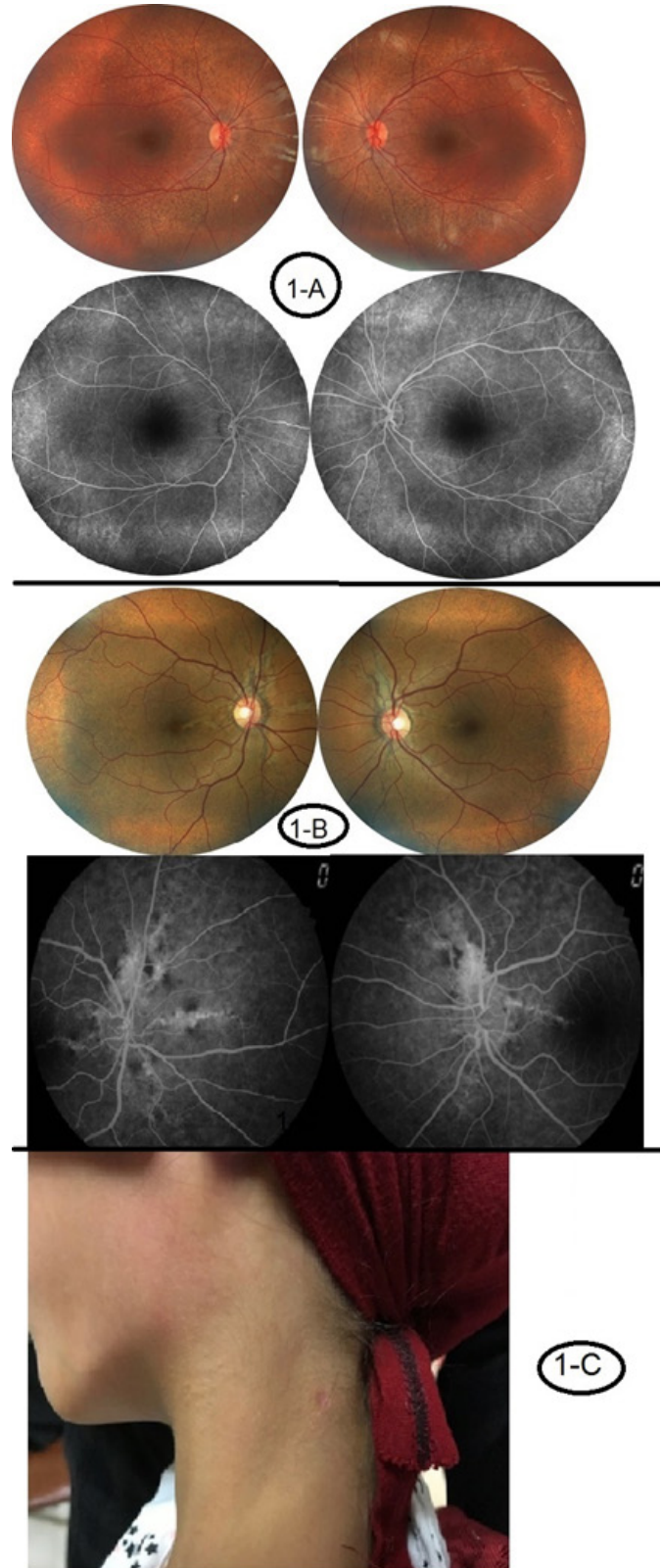
- 1) Peroksizom biyogenezindeki hatalara bağlı olanlar (Zellweger hastalığı, yenidoğan adrenolökodistrofisi, infantil Refsum)
- 2) Çoklu enzim defektine bağlı olanlar (Rizomelik kondrodizplazi punktata)
- 3) Tek enzim defektine bağlı olanlar (X'e bağlı adrenolökodistrofi, Primer hiperokzalüri tip1)

Zellweger hastalığı peroksizomal hastalıkların prototipi ve en şiddetli olanıdır. Zellweger Sendromu'nda psikomotor retardasyon, nöbetler, retinal dejenerasyon, hipotoni, renal ve hepatik kistler izlenir ve genelde ilk bir yılda ölümle sonuçlanır. Göz bulguları korneal opasite, katarakt, glokom, pigmenter retinopati ve optik atrofidir. Neonatal adrenolökodistrofi ve infantil Refsum ise Zellweger hastalığına benzer semptomlarla görülmekte olup, bu hastalıklarda farklı genetik bozukluklar etkili olmaktadır. Ayrıca klinik bulguları daha hafif seyretmektedir.

Refsum hastalığında serum fitanik asit seviyeleri yükselmiştir. Pigmenter retinopati, polinöropati, serebellar ataksi, anosmi, işitme kaybı ve kardiyomiyopati görülmektedir. Plazma fitanik asit seviyesi veya fibroblast kültüründe fitanik asit oksidaz aktivitesindeki düşüklüğün tespit edilmesi ile tanı konur. Fitanik asit öncülerinin diyetten uzaklaştırılması ile klinik stabilizasyon sağlanır.^[7]

Bietti Kristalin Distrofi

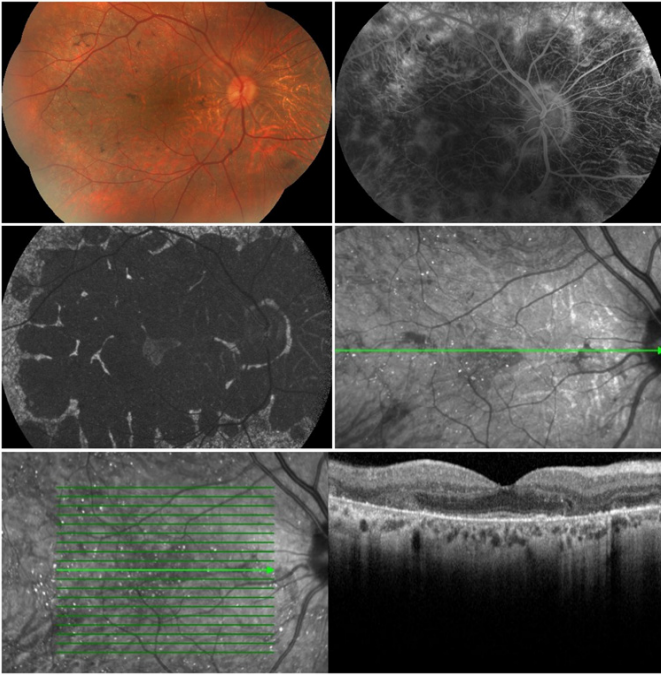
Bietti kristalin distrofi genetik geçişli, retinal dejeneratif hastalıktır. Retinada kristal deposit birikimiyle başlar sonrasında RPE, koryopakillaris ve fotoreseptör hücre dejenerasyonu ile ilerler



Resim-1: Psödoksantoma Elasticum tanılı bir olgunun görüntüleri

(A: Erken dönem portakal kabuğu görünüşü. Kristalin deposit görünümü, B: Geç dönem koroid çatlağı ve hiperfloresans, C: Yolunmuş tavuk derisi görünümü. Dr. Mehmet Yasin TEKE'nin arşivinden izni alınarak kullanılmıştır)

(Resim-2). CYP4V2 genindeki defekt bu patolojinin sebebi olarak tespit edilmiştir. CYP4V2, sitokrom P450 süper ailesinin bir üyesidir. Doymuş ve doymamış yağ asitlerinin yıkımı için gerekli enzim yağ asidi ω-hidroksilazı kodlar. CYP4V2 proteini baskın olarak RPE hücrelerinin endoplasmik retikulumunda bulunur. Görsel işlevi sürdürmek için RPE-fotoreseptör arası fizyolojik lipid geri dönüşümünün sağlanmasında etkin rol oynadığı düşünülmektedir. Semptomlar parasantral skotomlar ve gece körlüğüdür. Bulgular genelde hayatın 3. dekadında başlar. Kristalin depositlerin yapısı çeşitli lipid bileşenlerden oluşur. Lezyonlar zamanla RPE ve koryopakilları atrofie yol açar. OCT'de retina ve koroidin pek çok katmanında hiperreflektif noktalar izlenir^[8] (Resim 2).



Resim-2: Bietti Kristalin Distrofili bir olgunun retina görüntüleri (Sırasıyla RPE ve koryoretinal atrofi, koroidal dolum defekti, hiperreflektif noktalar ve OCT kesitlerinde myoid ve elipsoid zonlarda dejenerasyon izlenmektedir. Dr. Mehmet ÇİTİRİK'in arşivinden izni alınarak kullanılmıştır)

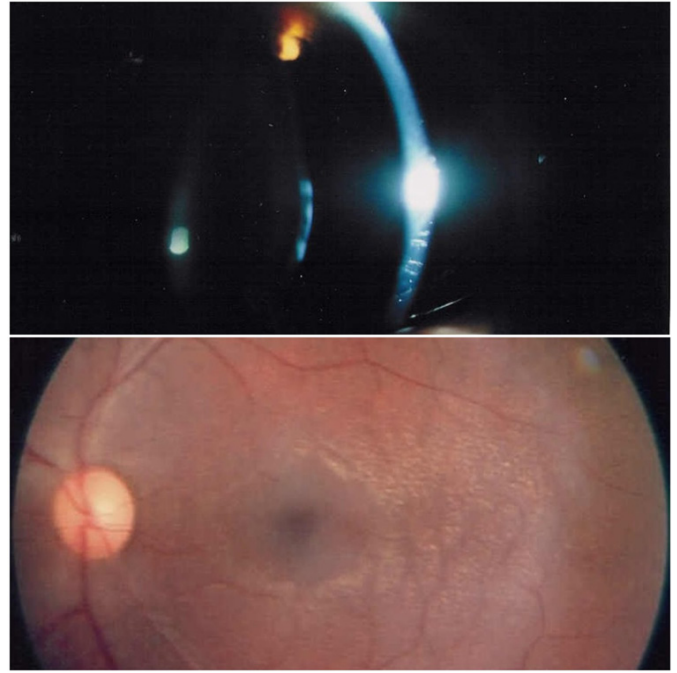
Alport Sendromu

Alport Sendromu bir metabolik bozukluğun yanı sıra ekstrasellüler matriksi hastalığıdır ve tip 4 kollajen sentezindeki genetik bozukluğa bağlı olarak izlenir. Herediter olup ilerleyici böbrek yetmezliği, işitme kusuru ve görme problemleri ile seyreden bir patolojidir. Tip 4 kollajen başlıca böbrek, retina ve kohleada bulunur. Asıl olarak X'e bağlı geçiş görülürken hastalığın otozomal resesif ve dominant kalıtımla da aktarıldığı tespit edilmiştir.^[9]

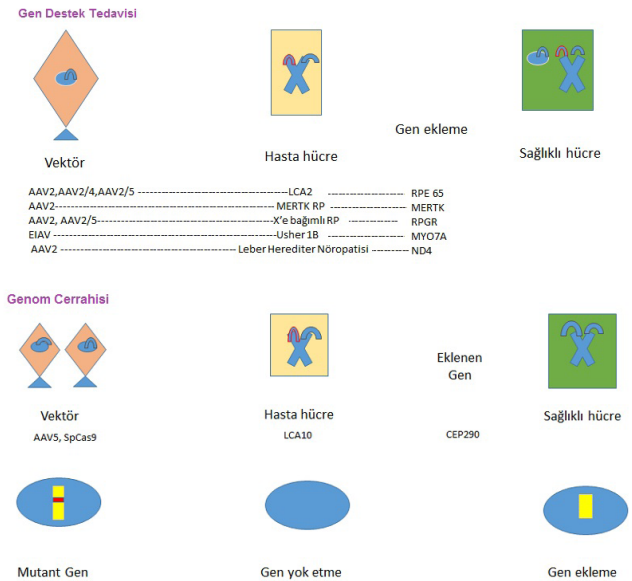
Oküler bulgular anterior lentikonus (%25), mikrosferofaki, anterior/posterior subkapsüler katarakt, posterior polimorföz kornea distrofisini içerebilir. Retina da çoklu kristalin depositler çoğunlukla makulada toplanmıştır^[10] (Resim 3).

Metabolik Bozukluklarla Birlikte Olan Retinopatilerde Tedavi

Günümüzde modern tıp patolojileri moleküler düzeyde çözümlenmeyi amaçlamaktadır. Gen sekans analizindeki ve gen tedavilerindeki gelişim, bilim insanları ve klinisyenleri genetik patolojileri olduğu seviyede çözümleme imkanı sunmuştur. Sonuç olarak birkaç on yılda genetik retinal tedaviler inanılmaz ilerleme



Resim-3: Alport Sendromlu bir olgunun lens ve retina görüntüleri (Sırasıyla anterior lentikonus ve makulada kristalin depositler görülmektedir. Dr. Mehmet ÇİTİRİK'in arşivinden izni alınarak kullanılmıştır.)



Şekil-1: Gen Destek Tedavisi ve Genom Cerrahisi

kaydetmiştir (Tablo-1). Viral ve nonviral gen taşıma vektörlerindeki yeni buluşlar pek çok başarılı çalışmanın da yolunu açmıştır. Dahası CRISPR-Cas (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) sistemi yani düzenli aralıklarla kümelenmiş kısa palindromik tekrarların gelişerek dominant ve resesif alellerin değişiminin sağlanması gen terapilerinin tedavi gücünü inanılmaz olarak artırmıştır.

Gözdeki gen destek terapi çalışmaları, eksojen genetik materyalin kalıtsal genetik kusurları olan hücrelere verilmesini içerirken, genom cerrahisi mutant alellerin düzeltilmesi için endojen

Tablo 1: Retina Gen Terapisi ve Gen Cerrahisi ile ilgili çalışmalar

HASTALIK	MÜDAHALE	NCT ID	KATILIMCI	SONLANIM
LCA2	SUBRETİNAL AAV2-hRPE65V2	NCT00516477	12	2024
		NCT01208389	12	2026
		NCT00999609	31	2029
	SUBRETİNAL AAV2/2.hRPE65	NCT00643747	12	2014
	SUBRETİNAL AAV2-CB-hRPE65	NCT00749957	12	2017
	SUBRETİNAL AAV2/4.hRPE65	NCT01496040	9	2014
	SUBRETİNAL AAV2/5OPTIRPE65	NCT02781480	27	2018
		NCT02946879	27	2023
	SUBRETİNAL AAV2-CBSB-hRPE65	NCT00481546	15	2026
KORİODEREMİ	SUBRETİNAL rAAV2.REP1	NCT02077361	6	2017
	SUBRETİNAL AAV2.REP1	NCT02553135	6	2021
	SUBRETİNAL AAV2.REP1	NCT01461213	14	2017
		NCT02407678	30	2021
	SUBRETİNAL rAAV2.REP1	NCT02671539	6	2018
	SUBRETİNAL AAV2-hCHM	NCT02341807	15	2019
AKROMATOPSİ	SUBRETİNAL rAAV2tYF-PR1.7-hCNGB3	NCT02599922	24	2022
	SUBRETİNAL rAAVh.CNGA3	NCT02610582	9	2017
	SUBRETİNAL AAV2/8-hCARp.hCNGB3	NCT03001310	18	2019
X'e BAĞLI RETİNOSEKİZİS	INTRAVITREAL AAV8-scRS/IRBPhRS	NCT02317887	24	2021
	INTRAVITREAL rAAV2tYF-CB-hR51	NCT02416622	27	2022
RETİNİTİS PİGMENTOSA	INTRAVITREAL RST-001	NCT02556736	21	2033
	SUBRETİNAL rAAV2-VMD2-hMRTK	NCT01482195	6	2023
	SUBRETİNAL rAAV2tYF-GRK1-RPGR	NCT03316560	15	2024
	SUBRETİNAL AAV2/5-hPDE6B	NCT03328130	12	2022
	SUBRETİNAL AAV2/5-hRKp.RPGR	NCT03252847	36	2020
	SUBRETİNAL AAV-RPGR	NCT03116113	24	2019
USHER SENDROMU	SUBRETİNAL EIAV-CMV-MYO7A	NCT01505062	18	2020
		NCT02065011	18	2035
STARGARDT SEND	SUBRETİNAL SAR422459	NCT01736592	46	2034
		NCT01367444	46	2019
NEOVASKÜLER YBMD	SUBRETİNAL rAAV.sFlt-1	NCT01494805	40	2017
	INTRAVITREAL AAV2-sFLT0	NCT01024998	19	2018
	SUBRETİNAL RetinoStat	NCT01301443	21	2015
		NCT01678872	21	2027
LHON	Intravitreal GSO10, sham-control	NCT02652767	26	2019
		NCT03293524	90	2021
		NCT02652780	36	2019
	Intravitreal rAAV2-ND4	NCT01267422	9	2015
		NCT03153293	40	2019
	Intravitreal scAAV2-P1ND4v2	NCT02161380	27	2019

NCT ID: National clinic trial identifier (Ulusal klinik araştırma tanımlayıcısı)

genomların hassas modifikasyonuna odaklanır. Hasta hücrelere gen desteği verme, viral veya viral olmayan vektörler yoluyla gerçekleştirilebilir (Şekil-1). Halen adenovirüsler, adeno ilişkili virüsler (AAV'ler) ve lentiviral vektörler, gen terapisi için kullanılan viral vektörlerin çoğunu temsil etmektedir.^[11-12] Ayrıca, bazı gruplar oküler genetik mutasyonların bölgeye özgü nükleazlar kullanılarak tam olarak düzeltilmesini incelemiş ve cerrahi hassasiyetle genom modifikasyonuna izin vermiştir (örnekler Şekil 1'de gösterilmiştir). Homolog rekombinasyon kullanılarak postmitotik diferansiye nöronların genomlarının düzenlenmesinin, rekombinasyon oranlarının düşük veya eksik olması nedeniyle zorlayıcı olduğu ve bu oranların optimize edilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir.^[13]

Sonuç

Günümüzde hala karışık ve öğrenmesi bir o kadar da zor olan bu genetik tabanlı hastalıkların tedavisi için umut ışığı doğmuştur. Kaydettiğimiz küçük ilerleme ile şimdiden inanılması güç sonuçlara ulaşılmaktadır. Fakat bu konuda bilgi birikimimiz ve deneyimimiz azdır. Genom üzerinde bilgi sahibi olup mutasyonları düzeltme ve genomu düzenleme yeteneğimiz arttıkça sahip olduğumuz tedavi yöntemleri de gelişecektir. Ayrıca genetik düzenlemeyle gece görme yetimizde gelişme ve süper görüş gibi yeteneklere sahip olmamız söz konusu olabileceği ön görülmektedir.

Kaynaklar

1. Brown J, Webster AR, Sheffield VC, Stone EM. Molecular genetics of retinal disease. In: Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP (eds), Retina, 4th ed, Philadelphia: Elsevier/Mosby; 2006:373-92.
2. Heckenlively JR, Daiger SP. Herediter retinal and choroidal degenerations. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR (eds). Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 5th ed, Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007: chap 137.
3. Weleber RG, Gregory-Evans K. Retinitis Pigmentosa and allied disorders. In: Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP (eds). Retina, 4th ed, Philadelphia: Elsevier/Mosby; 2006:395-498.
4. ISCEV, ERG. Standarts, Recommendations and Guidelines. www.iscev.org/standarts/
5. Roach ES, Islam MP. Pseudoxanthoma Elasticum. Handbook of Clinical Neurology. 2015; 132: 215-221.
6. Finger RP, Issa PC, Ladewig MS, Götting C, Szliska C, Scholl HPN et al. Pseudoxanthoma Elasticum: Genetics, Clinical Manifestations and Therapeutic Approaches. Surv Ophthalmol. 2009; 54(2):272-85
7. Folz SJ, Trobe JD. The peroxisome and the eye. Surv. Ophthalmol. 1991;35(5):353-68
8. Danny SCN, Timothy YYL, Tsz KN, Pang CP. Genetics of Bietti Crystalline Dystrophy. Asia Pac J Ophthalmol. 2016;5(4), 245-52
9. V Bruni, M Petrisiano, F Tarsitano, F Falvo, F Parisi, U Cucinotta et al. Alport's syndrome. J Biol Regul Homeost Agents. 2019;33(5):19-24.
10. Tsang SH, Sharma T. Adv. Atlas of Inherited Retinal Disease, Chapter 41, Alport syndrome. 2018;1085:198
11. Dang Y, Loewen R, Parikh HA, Roy P, Loewen NA. Gene transfer to the outflow tract. Exp Eye Res. 2017;158:73-84.
12. DiCarlo JE, Deeconda A, Tsang SH. Viral Vectors, Engineered Cells and the CRISPR Revolution. Adv Exp Med Biol. 2017;1016:3-27
13. Wolfrum U, Nagel-Wolfrum K. The Usher Syndrome, a human ciliopathy. Klin Monbi Augenheilkd. 2018;235(3):273-80.



Op. Dr. Hakkı Özgür Konya

Ekim 1984'te İzmir'de doğmuştur. Aydın'lı olup ilkokulu Söke Kocagözoğlu İlkokulu, ortaokul ve liseyi Aydın Süleyman Demirel Anadolu Lisesi'nde tamamlamıştır. 2002 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde öğrenim görmeye başlamış ve 2008 yılında mezun olmuştur. Mezuniyet sonrası 2009 yılından itibaren 1,5 yıl Kadın Hastalıkları ve Doğum bilimi dalında asistanlık yapmış olup 2011 yılında Göz Hastalıkları birimine geçmiştir. 2015 yılında Göz Hastalıkları Uzmanı ünvanını almış, zorunlu hizmetini tamamlamış ve sonrasında Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Cerrahi Retina yan dal eğitimi almıştır. Dr. Mehmet Yasin Teke ve Dr. Mehmet Çıtırık gözetiminde pek çok vakaya girmiş ve onların gözetiminde tüm vakaların cerrahisini bizzat uygulamıştır. Evli ve bir çocuk babası olan Hakkı Özgür Konya ağırlıklı olarak medikal ve cerrahi retina hekimi olarak görevini sürdürmekte ve iyi derecede İngilizce bilmektedir.