

DERLEME REVIEW**Yaygın Koroid Distrofileri****Diffuse Choroidal Dystrophies**

Hatice Selen Sönmez Kanar* / ORCID No: 0000-0001-6505-9714, Aynur Hacısalihoğlu* / ORCID No: 0000-0003-1324-5499, Muhammed Nurullah Bulut* / ORCID No: 0000-0002-2640-1115

* Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

Geliş Tarihi/Received: 30.05.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.11.2021

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hatice Selen Sönmez Kanar, Nish Adalar Sitesi, no: 22-2, Maltepe/İstanbul/Türkiye

Tel./Phone: +90 532 722 91 88, **E-posta/E-mail:** hselensonmez@hotmail.com

ÖZ

Kalıtsal yaygın koroidal distrofiler özellikle koryokapillaris, retina pigment epiteli ve dış retinal katmanlarda atrofiyle giden hastalık grubudur. X'e bağlı resesif geçişle aktarılan koroideremi ve otozomal resesif aktarılan Girat atrofi yaygın koroidal distrofilerdir. İlk dekatlarda özellikle gece görme azalmasıyla bulguları başlayan bu iki grup hastalık, periferik retinadaki pigmenter değişikliklerin ardından merkezi retinanın da etkilenmesiyle ileri dekatlarda progresif görme azalmasıyla seyreder. Girat atrofide diyet değişiklikleri ile ilerleyici görme azalması ve oküler komplikasyonlar durdurulabilir. Ancak koroideremi için gen tedavisi ve kök hücre tedavilerinin gelişmesi umut vericidir.

Anahtar Kelimeler: Girat atrofi, koroid distrofisi, koroideremi.

ABSTRACT

Hereditary diffuse choroidal dystrophies are conditions with atrophy especially in choriocapillaris, retinal pigment epithelium and outer retinal layers. Choroideremia transmitted by X recessive inheritance and autosomal recessive Gyrate atrophy are common choroidal dystrophies. In the first decades, these two groups of diseases, whose symptoms begin with a decrease in night vision, progress with a progressive decrease in vision in the advanced decades as the pigmentary changes in the peripheral retina are also affected by the central retina. In Gyrate atrophy, progressive vision decrease and ocular complications can be stopped with dietary changes. However, the development of gene therapy and stem cell therapies for choroideremia is promising.

Keywords: Choroidal dystrophy, choroideremia, Gyrate atrophy.

Giriş

Kalıtsal koroidal distrofileri spektrumundaki hastalıklar koroidal dolaşımın etkin olduğu retina pigment epiteli (RPE), dış retinal tabakaları ve koryokapillaris etkileyen patolojilerdir. Mevcut kanıtlar göstermektedir ki RPE'yi etkileyen genetik mutasyonlar hem RPE'de hem de koryokapillarisde atrofik değişikliklere yol açmaktadır.^[1] Bu distrofilerin ortak özellikleri, erken evrede RPE'deki dejeneratif değişikliklerin ilerleyen evrelerde koryokapillaris ve fotoreseptör tabakayı da içermesi ve geç evrelerde büyük koroidal damarları da etkilemesidir. Koroidal distrofiler retina ve koroid dokularında etkiledikleri alanlara ve progresyon şekline göre yaygın ve lokalize koroidal distrofiler olarak iki sınıfta incelenebilir. Bununla birlikte, her biri karakteristik fundus özelliklerine sahipken, bazı durumlarda hastalığın ileri evrelerinde fundus görünümünde bir örtüşme görülebilir. Bu nedenle kalıtsal koroidal distrofilerin ileri aşamalarında, RPE hücrelerinin, retina ve koroid dokusunun kaybı ve ayrıca pigment birikimi, bazı diğer kalıtsal dejeneratif veya enflamatuar retina bozukluklarında gözlenen fundus değişikliklerinden kolayca ayırt edilememesine neden olabilir. Bu derlemede yaygın koroidal distrofiler başlığı altında

koroideremi ve Girat atrofi hastalıklarının epidemiyolojisi, tanı ve tedavi başlıklarından bahsedilecektir.

KOROİDEREMİ

Koroideremi, X'e bağlı resesif aktarılan ve yaklaşık 50.000 kişiye 1 görülen nadir bir distrofidir. X kromozomu aktarımı nedeniyle erkekleri etkilemektedir ve kadınlar taşıyıcı olabilmektedir. Koroideremi her ne kadar ilerleyici bir koryoretinal hastalık olsa da ilk tanımlandığından beri koroideremi olarak isimlendirilmektedir. Özellikle dış retinal tabakalarda, RPE'de ve iç koroidde progresif bir bozulma ile karakterizedir, ancak bu yapılardan hangisinin ilk ve esas olarak etkilendiği konusunda hala tartışmalar vardır.^[2]

Genetik ve Patofizyoloji

Koroideremi, X kromozomunun q21.2 bölgesindeki CHM genindeki mutasyon nedeniyle oluşmaktadır. Bu mutasyon, RPE ve fotoreseptörlerde hücrelerel transportta görevi olan Rab escort protein (REP)-1 ekspresyonunu bozmaktadır. REP-1, proteinlerin, substratların ve organellerin hücre içi transportunda önemli bir role sahiptir. Bu süreç, Rab adı verilen küçük guanozin trifos-

fat bağlayıcı proteinler tarafından düzenlenir. Lipit membranlara bağlanmak ve taşımaya aracılık etmek için Rab proteinleri, prenilasyon adı verilen uygun lipid modifikasyonu gerektirir ve prenilasyon edilmiş Rab proteinini daha sonra REP1 eşliğinde hücre içi görevlerde yer alır.^[3]

Koroideremili hastalarda retina ve koroidin farklı görülebilen dejenerasyonları, CHM-benzeri (CHM-Like) geninin tanımlanmasına yol açmıştır. Bu gen kromozom 1q42 üzerinde bulunur ve homolog REP-2'yi kodlar. Bu protein ayrıca vücutta her yerde eksprese edilir, REP-1 ile %75 sekans homolojisi paylaşır ve REP-1 eksikliğini kısmen dengeleyebilir. Rab proteinlerinin bir alt kümesi, prenilasyon için REP-2 yerine REP-1 için rekabet eder ve REP-1'in yokluğunda, bir grup Rab proteinlerinin birikmesine neden olur.^[3]

Koroideremi fenotipi ise yaklaşık olarak 280 tanımlanmış mutasyonla ilgilidir ve en yaygın olarak nonsense ve çerçeve kayması mutasyonları (vakaların yaklaşık %70'i) sorumludur.^[4] Farklı mutasyonlar ve hastalık şiddeti arasında ve genotip-fenotip arasında korelasyonların belirsiz olduğunu bilmek önemlidir. Bu nedenle, aynı mutasyona sahip tek bir aile içinde bile, bu hastalığın klinik özelliklerinde ve ciddiyetinde değişkenlikler olabilir.^[5]

Patogenezdeki tetikleyici olayın RPE'den kaynaklandığını ve kademeli olarak fotoreseptörler ve koroid dejenerasyonuna dönüşüğünü gösteren bazı kanıtlar mevcutken, daha sonraki yapılan çalışmalar RPE ve koryokapillaris tutulumunun ilk önce fotoreseptörlerin etkilenmesinden ortaya çıktığını düşündürmektedir. Ayrıca histopatolojik uveal damar hastalığına sekonder koroid atrofisinin koroideremide birincil kusur olduğunu destekleyen veriler de mevcut.^[3] Hastalığın hücrel patofizyolojisi, zebra balığı ve fare koroideremi modellerinde mutasyona uğramış RPE hücrelerinde bulunan sindirilmemiş fotoreseptör dış segmentleri ile işlevsiz fagositoz ve ayrıca RPE içinde melanozom taşınması anormalliklerini ortaya koymuştur.^[6,7] Yine Tolmachova ark'larının knock-out koroideremili fare modeli çalışmalarında, dejeneratif fotoreseptör tabaka nedeniyle retinal disfonksiyonun olduğu ve bu deneklerde RPE'nin sağlam olduğu görülmüştür bu nedenle REP-1 genine yönelik tedavilerde fotoreseptör tabakayı da içeren tedavilerin yararlı olacağı vurgulanmıştır.^[8]

Klinik Özellikler ve Tanı

Etkilenen erkek hastalar genellikle gençlik yıllarında niktalopiden şikayet ederler. Görsel semptomları, yetişkinlikte ciddi bir periferik görme kaybına doğru yavaş yavaş ilerler ve 5. ile 6. dekalarda santral görme alanı kaybıyla legal körlükle sonuçlanır. Bazı hastalar, ışık hissi veya el hareketi seviyelerine kadar bir derece görme seviyelerini hala koruyabilir. Taşıyıcı kadın hastalar genellikle asemptomatiktir; ancak, niktalopi ve fundusta pigment değişiklikleri gibi hafif hastalık özelliklerine sahip olabilirler.^[9] Ancak yine de literatürde koroideremi taşıyıcısı kadınlarda subretinal neovaskülarizasyon ve fibrozis gelişebileceğini raporlayan olgu sunumları mevcuttur.^[10]

Hastalığın erken evrelerinde periferik retinada RPE düzeyinde kümelenme tarzında pigmentasyon değişiklikleri görülür. Bu değişikliklere komşu bölgelerde ilerleyici koryoretinal atrofi gelişir ve sklera ve koroidal damarlar görünür hale gelir. Bu dejeneratif süreç ekvator seviyesinde başlar ve sentripedal yayılımla ön retina ve arka kutuba doğru ilerler. Benzer atrofik değişiklikler, ileri aşamalarda bile nispeten korunmuş retina dokusundan oluşan bir merkezi ada barındıran peripapiller bölgede de tespit edilir.^[11] Gözlenen dejenerasyon alanlarına karşılık gelen simetrik görme alanı kayıpları görülür. Koroideremi hastaları için görme alanı verileri ile genotip-fenotip korelasyonuna dair bir kanıt yok-

tur.^[12] Retinadaki progresif atrofi, skotomlara ve kademeli olarak merkezi ve periferik görme alanı kaybına neden olacaktır, ileri hastalık evrelerinde görsel işlevi korunan retina dokusu adacıkları görme alanında görülür.

Koroideremide sorunlu olan RPE-1 proteini göz dışı dokularda bulunmadığı için sistemik bulgularla birlikteliği nadirdir. Oküler bulgular arasında, miyop refraktif kusur, arka subkapsüler katarakt, vitreus dejenerasyonu, maküla ödemi ve koroidal neovaskülarizasyon sayılabilir.^[13]

Koroideremi genellikle klinik ile tanı konulan bir hastalık olsa da doğrudan genetik tanıda halen en sık kullanılan yöntem immünblot analizidir. Hastaların fibroblastlarında immünblot analize REP-1 proteini varlığı ve anti-REP antikor oluşumu değerlendirilir. Bu yöntem dışında PCR ile DNA ve RNA analizleriyle koroideremideki defektif dizilimler gösterilebilir.^[12]

Fundus Flöresin Anjiografi (FFA) ve Fundus Otofloresans (FOF)

FFA, koroid neovaskülarizasyonu şüphesi olan vakalar dışında, koroideremili hastalarda yaygın olarak kullanılmamaktadır. Koroideremi hastalarında FFA ile retina damarlarında daralma, retinal ve koroidal akımda gecikme gösterebilir.^[14]

FOF'daki lipofuskinin RPE'deki dağılımı koroideremi hastalığının progresyon takibinde bir biomarker olarak kullanılabilir. Keskin hiperotofloresan kenarları olan hipootofloresan alanlar koroideremili hastalarda dejenerasyon RPE ve fotoreseptör kaybı nedeniyle oluşan koryoretinal atrofi bölgelerini ortaya çıkarır. Bu nedenle FOF, otofloresanstaki küçülme oranını tahmin ederek hastalığın progresyonunun değerlendirilmesine izin verir. Kadın taşıyıcı hastalar, hiperotofloresans alanların hipootofloresan granüler alanlarla çevrili olduğu tipik benekli otofloresans modeline sahip olabilir.^[13,15]

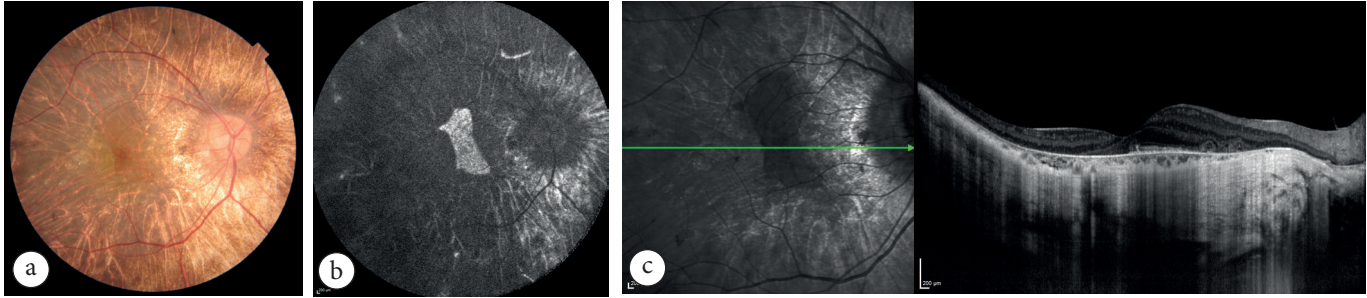
Optik Koherens Tomografi (OKT) ve Optik Koherens Tomografi Anjiografi (OKTA)

Koroideremili hastaların çocukluk çağlarında, OKT'de herhangi bir başka retinal ödem bulgusu olmaksızın asemptomatik santral retinal kalınlık artışı görülür. Ancak görme keskinliğinde düşüşle birlikte, retinal kalınlıkta 40'lı yaşlardan sonra kademeli olarak incelmeye görülmeye başlanır.^[16]

OKT bulgularında çeşitli değişiklikler tanımlanmıştır. RPE reflektansında azalma ve dış limitan membran-elipzoid zone değişiklikleri görülebilir. Koryoretinal atrofi ile dış retinal katmanlarda tübülasyon görülebilir ve bunun fotoreseptörlerin yeniden modellenmesi nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. OKT kullanımıyla, trikülar dış nükleer tabaka görünümü saptanabilir, bu yapı atrofik retina ile normal retina dokuları sınırındaki hiperplastik Müller hücrelerini temsil etmektedir.^[16,17] Resim 1'de koroideremi nedeniyle takipli bir hastanın renkli fundus görüntüsü, FOF ve OKT görüntüleri gösterilmiştir.

Retrospektif çalışmalar göstermiştir ki, asemptomatik çocuklarda progresif koroidal kalınlık azalması saptanmış ve bu durum asıl patolojik sürecin koroidden kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.^[18] Ek olarak, iç retinal tabakalardaki mikrokistlerin, koroideremi vakalarının yaklaşık %20'sinde ortaya çıktığı ve kötü prognozla ilişkili olduğu vurgulanmıştır.^[19]

OKTA'nın kullanıma girmesiyle, koroideremili hastalar incelenmiş ve özellikle koryokapillarisle incelmeye saptanmış ve bu incelenmenin RPE dejenerasyonu ve fotoreseptör tabakadaki değişikliklerin olduğu bölgelerin altında olduğunu vurgulamışlardır.^[20]



Resim 1: a: Koroideremili hastanın renkli fundus görüntüsü, b: FOF'ta maküladada hiperotofloresan kenarları olan hipootofloresans odak, c: OKT'de retinal ve koroidal incelmeyle birlikte dış retinal katmanlardaki kistoid ve tübüler değişiklikler gösterilmiştir. (Dr. Zafer Cebeci- İstanbul Üniversitesi, Çapa Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Arşivi.)

Elektroretinografi (ERG) ve Elektrookülografi (EOG)

Tam alan ERG'de, erkek hastalarda erken dönemde rod hücrelerinin etkilenmesini yansıtan anormal skotopik yanıt alınır ve bu yanıt gece görme bozulmasıyla korelidir. Ardından hastalık ilerledikçe koni hücrelerinin de dahil olmasıyla anormal fotopik yanıtlar da görülür. ERG'nin koroideremili hastalarda asıl önemi stabil görme keskinliğine sahip hastalarda ERG yanıtlarında bir azalma, ileri fonksiyonel azalmayı tespit etmede yüksek bir hassasiyete sahip olmasıdır.^[21] Kadın taşıyıcıların çoğunda normal ERG mevcutken, nadiren azalan skotopik dalgalarda ince değişikliklere sahip olabilirler.^[22]

EOG ise hasta erkelerde etkilenirken, taşıyıcı kadınlarda EOG'de normal bulgu ve normal Arden oranına rastlanabilir.^[23] Farklı yaş gruplarının verilerini karşılaştıran Yau ve ark. da normal EOG sonuçlarının taşıyıcılarda devam ettiğini, Pinckers ve ark. ise artan yaşla birlikte azalan Arden oranı bildirmiştir.^[24,25]

Ayırıcı Tanı

Karakteristik genetik ve klinik fenotipe rağmen, koroideremini; girat atrofi (GA), retinitis pigmentosa (X'e bağlı ve RPE-65 otozomal dominant fenotipler), Kearns-Sayre sendromu Bietti'nin kristalin distrofisi ve tiyridazin hidroklorür retinal toksisitesi ile aynı klinik farklılaşmayı göstermesi nedeniyle ayırıcı tanısı yapılması gerekebilir. GA'dan genetik aktarım şekli ve farklı yama tarzı atrofik alanlarla ayrılabilir. Retinitis pigmentozada görülen kemik spekülleri, optik disk soluklaşması, retinal damarların atenuasyonu ve kistoid maküler ödem koroideremiden ayırmada önemlidir. Koroideremide, Kearns-Sayre sendromundaki kardiyak sorunlar, progresif eksternal oftalmoloji ve serebellar ataksi görülmez. Koroideremide kristalin birikimler saptanmaz ve hastaların ilaç alımları sorgulanarak ilaç toksisitesi de dışlanmış olur.

Tedavi

Koroideremide klinik ve genetik tanılardaki ilerlemeye rağmen henüz tam bir tedavi seçeneği mevcut değildir. Sistemik lutein takviyesinin koroideremili hastalarda etkinliği değerlendirilmiş ancak 6 aylık takip sonrasında görme keskinliği ve absölu foveal duyarlılıkta herhangi bir iyileşme saptanmamıştır.^[26] Daha çok genetik temelli çalışmalara yönelim mevcuttur.

Gen Terapisi

Koroidereminin monojenik olması, ilerleyici bir hastalık olması nedeniyle erken teşhis imkanı olması adeno ilişkili virüs (AİV) vektör aracılı gen terapileri ümit verici bir seçenektir. Düşük bir bağışıklık reaksiyonu ve sistemik penetrasyon riski az olduğu varsayıldığında, göz gen terapisi için ideal bir hedef organ olarak düşünülebilir.

Birçok çalışmada AİV vektör aracılı gen terapilerinin etkinliği gösterilmiştir. Çok merkezli bir çalışmada, 14 koroideremi hastasının birer gözüne pars plana vitrektomi eşliğinde subretinal AİV-REP-1 vektörü enjekte edilmiş. Çalışmanın faz 1 ve faz 2 sonuçlarında, çalışmaya dahil edilen iki gözde cerrahi prosedür nedeniyle komplikasyon geliştiği ancak diğer 12 çalışma gözü hastaların koroideremili diğer gözlerine göre görme keskinliğinde anlamlı bir iyileşme görüldüğü raporlanmıştır.^[27] Xue ve arkadaşları da yine aynı vektörü kullandıkları çalışmada, çalışma gözlerinde kontralateral kontrol gözlerle göre görme keskinliğinde bir iyileşme saptadıklarını vurgulamışlardır.^[28]

Gen terapisini uygulamasında komplikasyonları azaltmak amacıyla otomatik subretinal enjeksiyon, operasyon sırasında intraoperatif OKT kullanımı ve post-operatif dönemde immün baskılayıcı ilaç kullanımının genişletilmesi gibi modifikasyonlar geliştirilmiştir.^[13] Farklı intravitreal uygulama yöntemleri üzerine çalışmalar hala devam etmektedir.

Kök Hücre Tedavileri

Koroideremili hastalarda hangi kök hücre türünün ideal olarak kullanılabileceği ve verilen kök hücrenin RPE'ye mi yoksa fotoreseptör hücreye mi dönüşeceği konusunda araştırmalar devam etmektedir. Duong ve ark.'ları, primatlarda indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin kullanımıyla, koroideremi hücrelerinde normal prenilasyon, fagositoz ve protein metabolizmasının geri getirebileceğini göstermişlerdir.^[29]

Küçük Molekül Tedavileri

Koroideremi hastaların yaklaşık %30'da görülen çerçeve kayması nonsense mutasyonlar ribozomlarda erken durdurma kodonlarını üretir. Küçük moleküllü ilaçlar, anormal sonlandırma sinyallerini atlayarak erken durdurma kodonlarının üretimini durdurmaya yardımcı olabilir. Zebra balığı koroideremi modelinde, bu yaklaşımın RPE-1 ekspresyonundaki bir artışı belirlemede etkili olduğu gösterilmiştir.^[30]

GİRAT ATROFİ

Koroid ve retinanın Girat atrofi (GA), otozomal resesif ve ornitin aminotransferaz (OAT) enziminin eksikliğinden kaynaklanan bir koryoretinal distrofidir. Nadir bir hastalıktır, ancak neden olduğu bilinmemekle birlikte Finlandiya'da prevalansı 50.000'de 1 olarak diğer ülkelere göre çok yüksek bulunmuştur.^[31] Öncelikle oküler dokuları etkiler ve plazma ornitin seviyesinde 10 ila 20 kat artışı mevcuttur. Hastalığın seyrinde, ilk dekatlarda orta periferik retinada başlayıp maküler alana yayılan korioretinal atrofik yamalar, miyopi, birinci ve ikinci dekatlarda ortaya çıkan maküladaki kistik değişiklikler ve arka subkapsüler katarakt görülür. Hastalık

genellikle gece körlüğü, ardından görme alanı daralması ve sonunda merkezi görme azalması ile seyredir.^[32]

Genetik ve Patofizyoloji

GA'daki asıl problem kromozom 10q26 üzerindeki OAT genini etkileyen mutasyonlardan kaynaklanır ve normalde ornitini pirolin 5-karboksilik aside metabolize eden piridoksal bağımlı mitokondriyal enzim olan OAT eksikliğine yol açar. Şu ana kadar, OAT geninde GA'ya yol açan 60'tan fazla mutasyon bildirilmiştir. Bozuk ornitin aminoasidi metabolizması, plazmada, idrarda, beyin omurilik sıvısında ve aköz hümmörde aşırı ornitin birikmesine yol açar.^[32]

Muhtemelen hiperornitineminin özellikle RPE hücreleri üzerindeki toksik etkilerine bağlı olarak koryoretinal atrofinin ortaya çıkmasına neden olduğu varsayılır. Bir fare modelinde, RPE'nin JA'daki ilk hasar bölgesi olduğuna dair histopatolojik kanıtlar vardır. OAT, RPE'de yüksek seviyelerde ve fotoreseptörlerde daha düşük seviyede ekspres edilir ve RPE, OAT eksikliği durumunda ornitin birikimine özellikle duyarlı olabilir. RPE hasarı ve atrofi, GA'da görülen karakteristik korioretinal dejeneratif yamalara yol açan koryokapillaris atrofisine yol açabilir. GA hastalarında fotoreseptörlere verilen hasar, hiperornitinemiden kaynaklanan doğrudan toksisite, dejenere RPE hücrelerinin ürettiği toksik kalıntılardan kaynaklanan hasar, RPE hücrelerinin fotoreseptörlere normal beslenme sağlayamaması, atrofiye bağlı azalmış beslenme gibi mekanizmaların bir kombinasyonunun sonucu olabilir. Koryokapillaris ve kan-retina bariyerinin bozulması, normal işlevlerini etkileyen bozulmuş bir fotoreseptör mikroçevresine yol açar. Bu, görme alanının giderek kötüleşmesine ve nihayetinde merkezi görme keskinliğinde azalmaya yol açar.^[33]

OAT enzimi çoğu dokuda bulunduğu ifade edilmesine rağmen, durumun ana patolojik belirtileri gözü ilgilendirmektedir ancak mental retardasyon ve epilepsi gibi merkezi sinir sistemi belirtileri olmak üzere çeşitli GA belirtileri ortaya çıkabilir.

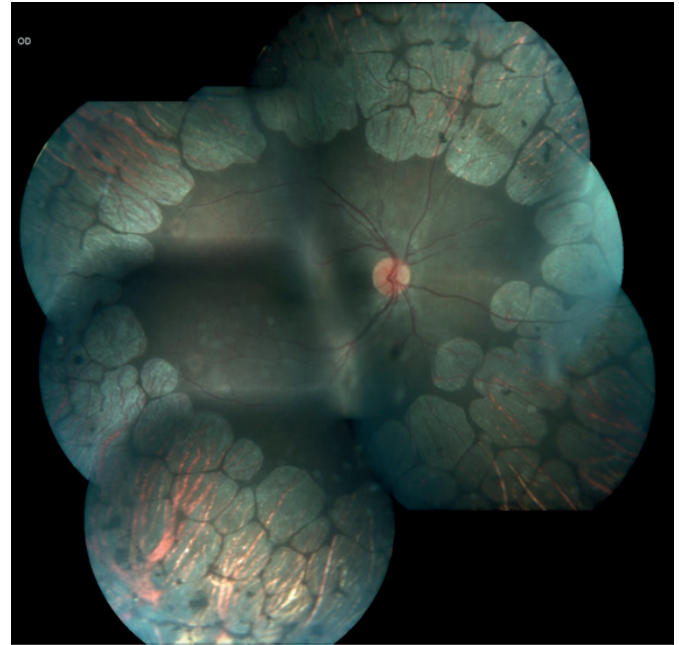
Klinik Özellikler ve Tanı

GA olan hastalar, genellikle progresif periferik korioretinal dejenerasyona bağlı olarak yaşamlarının ilk on yılında gece körlüğü ve progresif görme alanı daralması ile ortaya çıkarlar. Bazen bir aile öyküsü mevcut olabilir ve erken çocukluk döneminde tarama yoluyla durumun erken tespitine yol açabilir. Merkezi görme keskinliğinin kademeli olarak giderek azalması, genellikle bu belirtileri takip eder ve maküla değişiklikleri ile arka subkapsüler kataraktların gelişmesine bağlı olarak birinci veya ikinci on yılda daha sonra ortaya çıkar. Hastalarda genellikle miyopik refraktif kusur tespit edilir. GA ile ilişkili maküler değişiklikler arasında intraretinal kistik boşluklar, kistoid maküler ödem, foveasizis, epiretinal membran ve maküler atrofi bulunur. Maküler delik ve subfoveal koroidal neovaskülarizasyon gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilir. Çoğu hasta, korioretinal atrofinin geç maküla tutulumu nedeniyle 40 ile 55 yaşları arasında genellikle yasal olarak kör olur (görme keskinliği 20 / 200'den az).^[34]

GA tanısı, karakteristik klinik özelliklerinin varlığına ve durumun teşhisi için gerekli olan ve genellikle normal plazmadan 10 ila 20 kat daha yüksek olan plazma ornitin düzeyinin varlığına bağlıdır. Diğer laboratuvar bulguları, lizin, glutamin ve kreatinin plazma seviyelerinde bir düşüş ile idrarda aşırı lizin ve sistin atılmasını içerir. OAT enzim aktivitesinin eksikliği, aynı zamanda, taşıyıcılarda kısmen eksik olabilen, hastaların kültürlenmiş deri fibroblastlarında da gösterilebilir. Erken tanı ve tedavi daha iyi uzun vadeli görsel sonuçlar sağlayabileceğinden hasta yakınlarının, özellikle de kardeşlerinin taranması önemlidir.

GA'lı hastaların, fokal ve epileptojenik lezyonlarla birlikte anormal derecede yavaş arka plan elektroensefalogram aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur ve bazı hastalarda zeka geriliği, agresif davranış veya epilepsi de olabilir. Bazı hastalar ayrıca beyin manyetik rezonans spektroskopisinde ciddi kreatin eksikliği saptanan beyin manyetik rezonans görüntülemeye dejeneratif lezyonlar ve atrofik değişiklikler gösterir.^[35] Elektromiyografi ayrıca miyopatik bir patern ile anormal olabilir ve kas biyopsisi, kreatin eksikliği ile de ilişkili olabilen atrofi gösterebilir.^[36]

Oftalmoskopide, periferik korioretinal dejenerasyon, aşamalı olarak bir araya gelen ve altında görünür büyük koroid damarları olan pigmentli kenarlara sahip olan korioretinal atrofinin ayrı taraklı alanları olarak görünür. Bu atrofik yamalar genellikle retinal orta periferde başlar, ancak daha sonra merkezi olarak maküler alana ve periferik olarak ora serrata'ya yayılır ve sonuçta ortaya çıkan görme alanı bozulması ile tüm retinayı kapsar. (Resim 2) Ayrıca peripapiller atrofi ile ilişkilendirilebilirler. Retina kristalleri de mevcut olabilir. Normal foveal refle, ilişkili maküler kistik değişiklikler nedeniyle belirgin olmayabilir. GA ile ilişkili katarakt genellikle arka subkapsüler tiptedir ve en iyi, yarıık lamba biyomikroskopisi veya kırmızı refleks kullanan direkt oftalmoskopi ile değerlendirilir. Koroidal neovaskülarizasyon, çevreleyen subretinal sıvı, kanama ve eksüdalarla birlikte subretinal grimsi sarı bir lezyonun varlığında şüphelenilir.



Resim 2: Girat atrofilili bir hastanın perifer retinadan başlayıp sentripedal yayılan yama tarzı atrofik alanlar. (Dr. Alparslan Şahin izniyle.)

FFA ve FOF

GA'lı hastalarda FFA'da, periferik retinada başlayan RPE ve koryokapillaris atrofisi alanlarına karşılık gelen belirgin RPE pencere defektleri görülür. Bu atrofik alanlardan büyük koroid damarları açıkça görülebilir. Bu kusurlar, takipte kademeli olarak büyür ve bir araya gelerek ilerler. Bazı hastalarda ayrıca maküler sızıntıyla ilişkili kistoid maküler ödem vardır. FFA, koroidal neovaskülarizasyon ile komplike olan GA vakalarında yararlı olabilir. FOF, hipootofloresan alanlar olarak korioretinal atrofi alanlarının gösterilmesine ve izlenmesine yardımcı olabilir.^[37]

OKT ve OKTA

OKT, maküler bölgenin değerlendirilmesinde yararlıdır ve intraretinal kistik boşluklar, kistoid maküler ödem, foveasizis, maküler delik, koroidal neovaskülarizasyon, epiretinal membranlar, foveal incelme, dış retina tübülasyonları ve koroid incilmesi gibi değişken özellikler gösterebilir.^[32,38]

GA'lı hastalarda OKTA bulguları yakın zamanda tanımlanmıştır ve yüzeysel ve derin retina iskemisi, perifoveal derin retinal mikrovasküler değişiklikler, foveal kist boyutuyla ilişkili yüzeyel ve derin kapiller pleksus seviyesinde foveal avasküler zonun genişlemesi ve maküler vasküler yoğunluğun azalması gibi bulgular saptanmıştır.^[39]

ERG ve EOG

ERG, hastalığın erken döneminde önce rodların daha sonra da konilerin azalmış a ve b dalga yanıtlarını ortaya çıkarır; ancak, GA ile ilişkili neredeyse normal bir ERG de rapor edilmiştir.^[40] Hastalığın progrese olmasıyla neredeyse hiç yanıt alınamayan ERG'ler görülebilir. Ayrıca RPE etkilenmesi nedeniyle hastalarda erken dönemden itibaren EOG ve karanlık adaptometrisinde saptanan anormallikler vardır.^[41]

Ek olarak GA hastalarında geniş açılı görüntüleme sistemleri ve görme alanı kaybı progresyonu için hem statik hem de kinetik perimetri kullanılarak hastalık takibinde ek fayda sağlanır.^[42] Görme alanı ayrıca sürüş için değerlendirme ve görme engellilik durumunun belirlenmesi için önemlidir.

Ayırıcı Tanı

GA, koroideremi, retinitis pigmentoza, konjenital durağan gece körlüğü, X geçişli retinoskizis, Bietti'nin kristalin distrofisi, bifokal koryoretinal atrofi, patolojik miyopi ve normal plazma ornitin seviyeleriyle görülen girate atrofi benzeri hastalıkla klinikte ayırıcı tanı yapmak gerekebilir. Tüm bu patolojilerden GA'yı ayırmak, hastanın öyküsü, kalıtım paterni, klinik tablo, laboratuvar bulguları, genetik analiz, elektrofizyoloji ve multimodal görüntülemeler ile mümkündür.

Tedavi

GA'nın tedavisi, yüksek ornitin seviyelerini düşürmeye yardımcı olmak için temel olarak diyet değişikliklerinden oluşur.^[43] Ornitin için öncü amino asit olan diyetteki arginin kısıtlamasının plazma ornitin seviyelerini etkili bir şekilde düşürdüğü ve hem insanda hem de GA fare modellerinde koryoretinal dejenerasyonun ilerlemesini geciktirdiği bulunmuştur.^[44] Bununla birlikte, bazı hastalar, arginin kısıtlamasını takiben plazma ornitin seviyelerinin düşmesine rağmen ilerleyici koryoretinal dejenerasyon ve elektoretinografik değişiklikler geliştirmeye devam eder, bu durum genetik heterojeniteden kaynaklanıyor olabilir.^[45] Hastalar ve ebeveynleri, diyetlerinde argininin kısıtlanması da dahil olmak üzere diyet değişikliklerine uzun vadeli uymanın durumu ve önemi hakkında eğitilmelidir çünkü bunun hastaların görsel fonksiyonunu büyük ölçüde etkilediği gösterilmiştir. Diyetle kaçınılması veya azaltılması gereken arginin açısından zengin yiyecekler arasında fındık, tahıllar, süt ürünleri, deniz ürünleri, et, tavuk, karpuz ve çikolata bulunur.

Bazı hastalar, piridoksine bağımlı OAT enziminin aktivitesini artırarak etki eden plazma ornitin düzeylerini düşürmede B6 vitamini desteğinden yararlanabilirken, diğer hastalar bunu yapmaz. Bunlar, sırasıyla hem in vivo hem de in vitro yöntemlerle kanıtlanmış olan piridoksine yanıt verenler ve yanıt vermeyenler olarak bilinir. Bu muhtemelen OAT genini etkileyen farklı mutasyonlardan kaynaklanmaktadır.^[46] Çalışmalarda GA olan hastalar için kullanılan B6 vitamini takviyesi dozu değişkendir ve yaklaşık 120 ila 600 mg / gün arasında değişmektedir.^[46,47] Kreatin takviyesi ayrıca koryoretinal dejenerasyonu geciktirmede ve nörolojik ve kas belirtilerini iyileştirmede rol oynayabilir. Yararlı olabilecek diğer diyet modifikasyonları arasında prolin ve lizin takviyesi bulunur.

GA ile ilişkili kistoid maküler ödem ve intraretinal kistik değişikliklerin tedavisinde topikal ve oral karbonik anhidraz inhibitörleri, topikal non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar, intravitreal veya subtenon steroid enjeksiyonları ve intravitreal antivasküler endotelial büyüme faktörü enjeksiyonları yer alır. Ancak katarakt ilerleme riski ve göz içi basıncı yükselmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Şahin ve ark.'ları GA'ya bağlı kistoid maküler ödem tedavisinde subtenon triamsinolon enjeksiyonunun etkili olduğunu bir vaka sunumunda göstermişlerdir.^[48]

GA'nın oküler komplikasyonlarının tedavisi, zonüler güçsüzlük ile ilişkili olabilecek görsel olarak önemli katarakt için katarakt cerrahisi, maküler delikler, yırtıklı retina dekolmanı ve vitreus hemorajisi için pars plana vitrektomi ve koroidal neovaskülarizasyon için intravitreal antivasküler endotelial büyüme faktörü enjeksiyonlarını içerir.

Koroid ve retinanın Girat atrofisinin doğru yönetimi, pediatristlerin, göz doktorlarının, nörologların, genetikçilerin, diyetisyenlerin ve diğer sağlık profesyonellerinin ortak çabalarını gerektirir. Yalnızca bu sağlık hizmeti sağlayıcıları arasında çok çeşitli disiplinler arasında ve hastalar ve ebeveynleriyle etkili meslekler arası iletişim, bu hastalara uygun bakımın sunulmasını sağlayabilir. GA'nın yönetiminde halihazırda en etkili yaklaşım, durumun erken teşhisi ve ardından diyet değişiklikleri, özellikle diyetle arginin kısıtlanması ve komplikasyonların tedavisidir. Bu, hastaların erken taranması ve sevk edilmesi ve ardından uygun hasta eğitimi, kanıta dayalı yönetim ve uzun vadeli takip ile sağlanabilir. Ancak şu anda, bu nadir otozomal resesif durumun ve komplikasyonlarının tedavisi ile ilgili kanıtların çoğu, tarihsel kohort çalışmaları ve vaka serilerinden gelmektedir.^[37]

SONUÇ

Hereditör yaygın koroidal distrofilerin erken dönemde saptanması ve tedaviye erken başlanması için aile üyelerinin retina muayeneleri ile incelenmesi, ilerlemeyi azaltacak yöntemlerin denenebilmesi için çok önemlidir. Giderek kullanımını yaygınlaştıran az görme yardımı ve az görenlerin rehabilitasyonu, tedavinin önemli bir parçasını oluşturur ve hastaların yaşam kalitesini artırabilir.

Teşekkür

Doçent Doktor Zafer Cebeci'ye ve Dr. Alparslan Şahin'e yazımıza verdiği figür destekleri nedeniyle teşekkür ederiz.

Kaynaklar

- MacDonald IM, Sereda C, McTaggart K, Mah D. Choroideremia gene testing. *Expert Rev Mol Diagn.* 2004; 4(4):478-84.
- Xue, K., R.E. MacLaren. Ocular gene therapy for choroideremia: clinical trials and future perspectives. *Expert review of ophthalmology*, 2018;13(3):129-138.
- Mitsios, A., A.M. Dubis, M. Moosajee. Choroideremia: from genetic and clinical phenotyping to gene therapy and future treatments. *Therapeutic advances in ophthalmology*, 2018;10(6):1-18.
- Preisling, M., C. Ayuso. Rab escort protein 1 (REP1) in intracellular traffic: a functional and pathophysiological overview. *Ophthalmic genetics*, 2004; 25(2):101-110.
- Furgoch, M.J.B., Mewes-Arès J, Radziwon A, Macdonald IM. Molecular genetic diagnostic techniques in choroideremia. *Mol Vis.* 2014;20(3):535-544.
- Wavre-Shapton ST, Tolmachova T, Lopes da Silva M, Futter CE, Seabra MC. Conditional Ablation of the Choroideremia Gene Causes Age-Related Changes in Mouse Retinal Pigment Epithelium. *PLoS ONE*, 2013; 8(2):e57769.
- Krock, B.L., J. Bilotta, and B.D. Perkins. Noncell-autonomous photoreceptor degeneration in a zebrafish model of choroideremia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007; 104(11):4600-5.
- Tolmachova T, Wavre-Shapton ST, Barnard AR, MacLaren RE, Futter CE, Seabra MC. Retinal pigment epithelium defects accelerate photoreceptor degeneration in cell type-specific knockout mouse models of choroideremia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(10):4913-4920.
- Coussa, R.G., J. Kim, E.I. Traboulsi. Choroideremia: Effect of age on visual acuity in patients and female carriers. *Ophthalmic genetics*, 2012; 33(2): 66-73.
- Bonilha VL, Trzupek KM, Li Y, Francis PJ, Hollyfield JG, Rayborn ME, et al. Choroideremia: Analysis of the Retina from a Female Symptomatic Carrier. *Ophthalmic genetics*, 2008; 29(3): 99-110.
- Khan KN, Islam F, Moore AT, Michaelides M. Clinical and Genetic Features of Choroideremia in Childhood. *Ophthalmology*, 2016;123(10): 2158-2165.
- Dimopoulos, I.S., Radziwon A, St Laurent CD, MacDonald IM. Choroideremia. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2017; 28(5):410-415.
- Brambati M, Borrelli E, Sacconi R, Bandello F, Querques G. Choroideremia: Update On Clinical Features And Emerging Treatments. *Clin Ophthalmol.* 2019;13(3):2225-2231.
- Forsius H, H.L., Nieminen H, Flower R. Fluorescein and indocyanine green fluorescence angiography in study of affected males and in female carriers with choroideremia. *Acta Ophthalmology.* , 1977; 55(3): 459-470.
- Preisling MN, Wegscheider E, Friedburg C, Poloschek CM, Wabbels BK, Lorenz B. Fundus Autofluorescence in Carriers of Choroideremia and Correlation with Electrophysiologic and Psychophysical Data. *Ophthalmology*, 2009;116(6): 1201-1209.
- Heon E, Alabduljalil T, McGuigan III DB, Cideciyan AV, Li S, Chen S et al. Visual Function and Central Retinal Structure in Choroideremia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2016; 57(9): 377-387.
- Abbouda A, Lim WS, Sprogyte L, Webster AR, Moosajee M. Quantitative and Qualitative Features of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Provide Prognostic Indicators for Visual Acuity in Patients With Choroideremia. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 2017; 48(9): 711-716.
- Erçalık NY. Koroideremi. *Güncel Retina* 2021; 5 (3): 213-217.
- Syed R, Sundquist SM, Ratnam K, Zayit-Soudry S, Zhang Y, Crawford JB, et al. High-Resolution Images of Retinal Structure in Patients with Choroideremia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2013;54(2):950-961.
- Patel RC, Gao SS, Zhang M, Alabduljalil T, Al-Qahtani A, Weleber RG, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Choroidal Neovascularization in Four Inherited Retinal Dystrophies. *Retina*, 2016; 36(12):2339-2347.
- Renner AB, Kellner U, Cropp E, Preisling MN, MacDonald IM, van den Hurk JA, et al. Choroideremia: Variability of Clinical and Electrophysiological Characteristics and First Report of a Negative Electroretinogram. *Ophthalmology*, 2006; 113(11): 2066-2073.
- Sieving, P.A., J.H. Niffenegger, and E.L. Berson. Electroretinographic findings in selected pedigrees with choroideremia. *American Journal of Ophthalmology*, 1986; 101(3):361-367.
- Renner AB, Fiebig BS, Cropp E, Weber BH, Kellner U. Progression of Retinal Pigment Epithelial Alterations During Long-term Follow-up in Female Carriers of Choroideremia and Report of a Novel CHM Mutation. *Archives of Ophthalmology*, 2009;127(7): 907-912.
- Yau RJ, Sereda CA, McTaggart KE, Sauvé Y, MacDonald IM. Choroideremia carriers maintain a normal electro-oculogram (EOG). *Documenta Ophthalmologica*, 2007; 114(3):147-151.
- Pinckers, A., A. van Aarem, and H. Brink. The electrooculogram in heterozygote carriers of Usher syndrome, retinitis pigmentosa, neuronal ceroid lipofuscinosis, Senior syndrome and choroideremia. *Ophthalmic genetics*, 1994; 15(1): 25-30.
- Jacque L, Duncan, Tomas S, Aleman, Leigh M, Gardner, Elaine De Castro, Daniel A. Marks, Jessica M. Emmons. et al. Macular Pigment and Lutein Supplementation in Choroideremia. *Experimental Eye Research*, 2002;74(3): 371-381.
- MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR, Cotttriall CL, Tolmachova T, Seymour L. et al. Retinal Gene Therapy for Choroideremia in a Multicenter Dose Escalation Phase I/II Clinical Trial. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2018; 59(9):1195-1195.
- Xue K, Jolly JK, Barnard AR, Rudenko A, Salvetti AP, Patriocio MI, et al. Beneficial effects on vision in patients undergoing retinal gene therapy for choroideremia. *Nature Medicine*, 2018; 24(10):1507-1512.
- Duong TT, Vasireddy V, Ramachandran P, Herrera PS, Leo L, Merkel C, et al. Use of induced pluripotent stem cell models to probe the pathogenesis of Choroideremia and to develop a potential treatment. *Stem Cell Research*, 2018; 27(3):140-150.
- Moosajee M, Tracey-White D, Smart M, Weetall M, Torriano S, Kalatzis V, et al. Functional rescue of REP1 following treatment with PTC124 and novel derivative PTC-414 in human choroideremia fibroblasts and the nonsense-mediated zebrafish model. *Human Molecular Genetics*, 2016; 25(16): 3416-3431.
- Mitchell GA, Brody LC, Sipila I, Looney JE, Wong C, Engelhardt JF, et al. At least two mutant alleles of ornithine delta-aminotransferase cause gyrate atrophy of the choroid and retina in Finns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1989; 86(1): 197-201.
- Sergouniotis PI, Davidson AE, Lenassi E, Devery SR, Moore

- AT, Webster AR. Retinal Structure, Function, and Molecular Pathologic Features in Gyrate Atrophy. *Ophthalmology*, 2012; 119(3): 596-605.
33. Wang T, Milam AH, Steel G, Valle D. A mouse model of gyrate atrophy of the choroid and retina. Early retinal pigment epithelium damage and progressive retinal degeneration. *The Journal of Clinical Investigation*, 1996; 97(12):2753-2762.
34. Elnahry, A.G., F.K. Hassan, and A.A. Abdel-Kader. Bevacizumab for the treatment of intraretinal cystic spaces in a patient with gyrate atrophy of the choroid and retina. *Ophthalmic genetics*, 2018; 39(6):759-762.
35. Valtonen M, Nantö-Salonen K, Jääskeläinen S, Heinänen K, Alanen A, Heinonen OJ, et al., Central nervous system involvement in gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinaemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 1999; 22(8): 855-866.
36. Aydoğan TB, K.E., Gazel E, Yalçın S, Aybal HÇ, Tunç L. Impact of metabolic syndrome on pre- and postoperative parameters in patients undergoing a HoLEP surgery. *Turk J Urol*, 2019; 45(Supp. 1): S98-S103.
37. Ercan, S. Diffused Choroidal Dystrophy. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2009; 2(1): p. 39-42.
38. Oliveira TL, Andrade RE, Muccioli C, Sallum J, Belfort R Jr. Cystoid Macular Edema in Gyrate Atrophy of the Choroid and Retina: A Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Evaluation. *American Journal of Ophthalmology*, 2005; 140(1):147-149.
39. Mansour AM, Elnahry AG, Tripathy K, Foster RE, Mehanna CJ, Vishal R, et al. Analysis of optical coherence angiography in cystoid macular oedema associated with gyrate atrophy. *Eye*, 2021; 35(6):1766-1774
40. Raitta, C., S. Carlson, and K. Vannas-Sulonen. Gyrate atrophy of the choroid and retina: ERG of the neural retina and the pigment epithelium. *The British Journal of Ophthalmology*, 1990; 74(6): 363-367.
41. Weleber, R.G., N.G. Kennaway, and N.R. Buist, Gyrate atrophy of the choroid and retina. Approaches to therapy. *International Ophthalmology*, 1981; 4(1-2): 23-32.
42. Salcedo-Villanueva G, Paciuc-Beja M, Villanueva-Mendoza C, Harasawa M, Smith JM, Velez-Montoya R, et al. Progression of gyrate atrophy measured with ultra-wide-field imaging. *International Ophthalmology*, 2016; 36(1): 111-120.
43. Mashima YG, Weleber RG, Kennaway NG, Inana G. Genotype-phenotype correlation of a pyridoxine-responsive form of gyrate atrophy. *Ophthalmic genetics*, 1999; 20(4): 219-224.
44. Santinelli R, Costagliola C, Tolone C, D'Aloia A, D'Avanzo A, Prisco F, et al. Low-protein diet and progression of retinal degeneration in gyrate atrophy of the choroid and retina: A twenty-six-year follow-up. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2004; 27(2): 187-196.
45. Vannas-Sulonen, K., O. Simell, and I. Sipilä, Gyrate Atrophy of the Choroid and Retina: The Ocular Disease Progresses in Juvenile Patients despite Normal or Near Normal Plasma Ornithine Concentration. *Ophthalmology*, 1987; 94(11):1428-1433.
46. Hayasaka S, Saito T, Nakajima H, Takahashi O, Mizuno K, Tada K. Clinical trials of vitamin B6 and proline supplementation for gyrate atrophy of the choroid and retina. *The British Journal of Ophthalmology*, 1985; 69(4): 283-290.
47. Javadzadeh, A. and D. Gharabaghi, Gyrate atrophy of the choroid and retina with hyper-ornithinemia responsive to vitamin B6: a case report. *Journal of medical case reports*, 2007;1(1): 27-27.
48. Alparslan Ş, Fatih MT, Muhammed Ş, Adnan Y. Cystoid macular edema secondary to gyrate atrophy in a child treated with sub-tenon injection of triamcinolone acetonide. *Romanian journal of ophthalmology*, 2018; 62(3): 246-249.



Uzm. Dr. Hatice Selen SÖNMEZ KANAR

8 Ağustos 1988, Manavgat-Antalya'da doğdum. İlköğretim ve Lise eğitimimi Manavgat'ta tamamladıktan sonra Tıp eğitimimi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladım (2005-2011). Göz Hastalıkları ihtisasımı Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2012-2016 yılları arasında yaptım. Daha sonra 2016-2018 yılları arasında Ağrı Devlet Hastanesinde zorunlu hizmet görevimini yerine getirdim. 2018 yılı temmuz ayından itibaren çalışma hayatıma. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde devam etmekteyim. Özellikle tıbbi retina, vitreoretinal cerrahi ve az gören hastalara yardım birimlerinde faaliyet göstermekteyim.