

DERLEME

REVIEW

Optik Sinir Hipoplazisi: Oküler Genetik Çalışmalar**Optic Nerve Hypoplasia: Ocular Genetic Studies**¹Halil İbrahim SÖNMEZOĞLU / ORCID No: 0000-0001-6553-065X²Büşra GÜNER SÖNMEZOĞLU / ORCID No: 0000-0002-2113-8450³Emine DOĞAN / ORCID No: 0000-0002-6505-3328¹Op. Dr., Hendek Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye²Op. Dr., Serdivan Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye³Doç. Dr., Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 01/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18/09/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0534**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Akpınar Mahallesi 4083 Sokak No:4 54300 Hendek, Sakarya**Tel./Phone:** +905058406661 **E-posta/E-mail:** ibram8191@gmail.com**ÖZ**

Optik sinir hipoplazisi (OSH), optik sinirin gelişimini tamamlayamaması nedeniyle retinal ganglion hücre aksonlarının sayısında eksiklik ile karakterize en yaygın konjenital optik sinir anomalisidir. OSH tipik olarak azalmış görme keskinliği ve görme alanı kayıpları ile seyreder. OSH izole olarak ortaya çıkabilmekle birlikte genellikle çeşitli nörogelişimsel bozukluklar, beyin malformasyonları ve sistemik patolojiler ile birliktelik gösterir. Çoğu durumda etyoloji bilinmemekle birlikte bazı genetik ve çevresel faktörler tanımlanmıştır. Genetik çalışmalardaki son gelişmeler, OSH'nin genetik heterojenitesini vurgulamıştır. Birçok vaka sporadik olarak ortaya çıkarken, önemli bir kısmı da genellikle de novo mutasyonları içeren tanımlanabilir genetik nedenlerle ortaya çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Genetik, heterojenite, mutasyon, optik sinir, sporadik

Abstract

Optic nerve hypoplasia (ONH) is the most common congenital optic nerve anomaly characterized by a deficiency in the number of retinal ganglion cell axons due to incomplete development of the optic nerve. ONH is typically characterized by decreased visual acuity and visual field loss. Although ONH can occur in isolation, it is often associated with various neurodevelopmental disorders, brain malformations and systemic pathologies. Although the etiology is unknown in most cases, some genetic and environmental factors have been identified. Recent advances in genetic studies have emphasized the genetic heterogeneity of ONH. While many cases occur sporadically, a significant proportion are due to identifiable genetic causes, often involving de novo mutations.

Keywords: Genetic, heterogeneity, mutation, optic nerve, sporadic

Giriş

Optik sinir hipoplazisi (OSH), optik sinirin gelişimini tamamlayamaması nedeniyle retinal ganglion hücre aksonlarının sayısında eksiklik ile karakterize en yaygın konjenital optik sinir anomalisidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde pediatrik ve konjenital körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir.¹ OSH'nin prevelansı Kuzeybatı

İngiltere'de 100.000'de 10,⁹² ve İsveç, Stockholm'de 100.000'de 17,³³ olarak bildirilmiştir.

OSH tipik olarak azalmış görme keskinliği ve görme alanı kayıpları ile seyreder. Görme fonksiyonu 20/20'den hiç ışık algısı olmamasına kadar değişebilir.⁴ Tek taraflı formunda, genellikle tek taraflı görme kaybı, infantil şaşılık

ve ışık reflekslerinde patoloji ile birlikte görülür. Daha sık görülen bilateral OSH ise genellikle 1 ila 3 aylıkken ortaya çıkan nistagmus ile farkedilebilir.⁴

OSH izole olarak ortaya çıkabilmekle birlikte genellikle çeşitli nörogelişimsel bozukluklar, beyin malformasyonları ve sistemik patolojiler ile birliktelik gösterir.^{5,6} Septum pellucidum agenezisi veya anomalisi ile seyreden septo-optik displazi, ONH ile ilişkili en yaygın sendromdur.⁴

Çoğu durumda etyoloji bilinmemekle birlikte bazı genetik ve çevresel faktörler tanımlanmıştır. Gebelikte annenin alkol kullanması, genç anne yaşı, primiparite, annenin keyif verici ilaçlar, antikonvülzan veya antidepresan ilaç kullanması gibi birçok çevresel risk faktörü bildirilmiştir.⁷ Bununla birlikte, genetik etiyolojileri düşündüren ailesel OSH vakaları da mevcuttur.⁸ Moleküler tanı teknolojisindeki son gelişmelerle birlikte, OSH'ya neden olduğu bildirilen gen mutasyonlarının sayısı giderek artmaktadır.⁵ Transkripsiyon regülasyonu, kromatin remodelling, α -dystroglikan glikozilasyonu, sitoskeleton proteini, RNA splicing ve MAP kinaz sinyal yolağı ile ilgili genlerdeki varyantlar OSH ile ilişkilendirilmiştir.

Genetik çalışmalardaki son gelişmeler, OSH'nin genetik heterojenitesini vurgulamıştır. Birçok vaka sporadik olarak ortaya çıkarken, önemli bir kısmı da genellikle de novo mutasyonları içeren tanımlanabilir genetik nedenlerle ortaya çıkmaktadır.^{5,6} Bu derlemede OSH ile ilgili genler detaylı şekilde ele alınacaktır. OSH ile ilişkili genetik varyantlar ve klinik özellikleri Tablo'da özet halinde verilmiştir.

Transkripsiyon Faktörleri

HESX1 (HESX Homeobox 1)

HESX1 normal ön beyin gelişimi için esastır. Farelerde HESX1'in hasarında, optik veziküllerin yokluğu, baş boyutunun küçülmesi, nazal kavite ve olfaktör bulbus hipoplazisi, mikroftalmi ve anoftalmi, ön hipofiz, ventral diensefalon ve hipotalamus hipoplazisi gibi ön beyin gelişiminin bozulduğu durumlar ortaya çıkmıştır.⁹ Dattani ve ark.¹¹ HESX1'deki ilk genetik mutasyonu (homozigot p.R160C) ailesel bir septo-optik displazi (SOD) vakasında (akraba bir aileden gelen kardeşler) bildirmişlerdir.¹⁰ SOD hastalarında HESX1 mutasyonlarının sıklığı yaklaşık %1'dir,

Tablo: OSH ile ilişkili genetik varyantlar ve klinik özellikleri

Yaş (ay)	Genler	Klinik özellikler
Transkripsiyon faktörleri	HESX1	-Ön beyin gelişim bozukluğu, SOD
	PAX6	-Oküler bozukluklar, gelişimsel gecikme, bilişsel bozukluk, otizm, epilepsi, korpus kallozum agenezisi
	SOX2	-Mikroftalmi/anoftalmi, bilateral OSH ve nistagmus
	SOX5	-Lamb-Schaffer sendromu, OSH, optik atrofi, gelişimsel gecikme, davranış sorunları, konuşma bozukluğu, hafif dismorfik özellikler ve iskelet anormallikleri
	NR2F1	-Kolobom, mikroftalmi ve anormal optik cup
	OTX2	-Hipofiz anormallikleri, genel gelişimsel gecikme, otizm, dikkat eksikliği bozukluğu, beslenme güçlükleri, nöbetler, mikrosefali, korpus kallozum ve hipokampus anomalileri
	VAX1	-Genel gelişimsel gecikme, hipokampal malformasyonlar, pineal bez ve korpus kallozum agenezisi, yarık dudak/damak
	ATOH7	-Retina gelişim bozukluğu, OSH
Kromatin remodeling	KANSL1	-Koolen-de Vries sendromu (gelişimsel gecikme/zihinsel yetersizlik, hipotoni ve karakteristik yüz dismorfizmi)
α dystroglikan glikozilasyonu	B3GALNT2	-Konjenital kas distrofisi/dystroglikanopatisi, beyin ve göz anomalileri
	ISPD	-Konjenital kas distrofisi/dystroglikanopatisi, beyin ve göz anomalileri
	TUBA8	-Polimikrogiri, nöbetler, ince veya hiç olmayan korpus kallozum ve beyin sapı anormallikleri
Hücre iskeleti	CASK	-Otistik özellikler, gelişimsel gecikme/ zihinsel engellilik, aksiyel hipotoni ve/veya periferik hipertoni, hareket ve davranış bozuklukları ve nöbet
RNA splicing	PUF60	-Verheij sendromu yüz yapısı, gelişimsel gecikme, kardiyak defektler, kısa boy, eklem gevşekliliği ve/veya çıkığı, vertebral anomaliler ve beslenme güçlükleri
MAPK yolu	BRAF	-Kardio fasio kutanöz sendrom
Diğer	ALDH1A3	-Mikroftalmi/anoftalmi, nörolojik ve kardiyak anomaliler
	DDHD2	-Gelişimsel gecikme/zihinsel engellilik, hipotoni, şaşılık ve ince korpus kallozum
	COL4A1 ve COL4A2	-Porencefali, intraserebral kanamalar, optik atrofi ve OSH
	KIF 7	-Hidrolethalis, akrokallozal sendrom (kraniofasial özellikler, yani makrosefali, belirgin alın, hipertelorizm, aşağı eğik palpebral fissürler ve geniş ve çökük burun kökü) ve Joubert sendromu (ataksi, kaba ve ince motor işlevlerinde bozukluklar ve zihinsel engellilik)
	LAMB2	-Nefrotik sendrom, nörogelişimsel gecikme ve OSH

OSH: Optik sinir hipoplazisi, SOD: Septo-optik displazi

bu da etiyojisine diğer genlerin veya çevresel faktörlerin katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

PAX6 (Paired Box 6)

PAX6, göz morfogenezinde rol oynayan bir transkripsiyon faktörünü kodlar.⁵ PAX6'nın aynı zamanda nörogenezin ana düzenleyicisi olduğu göz önüne alındığında,¹² gelişimsel gecikme,¹³ bilişsel bozukluk, otizm, epilepsi ve çoğunlukla korpus kallozum¹⁴ olmak üzere beyaz maddenin yapısal beyin anormallikleri gibi oküler kusurlar dışında anormallikler de bildirilmiştir.

SOX2 (SRF ilişkili Box 2)

SOX2, beyin, gözler ve birçok organın embriyonik gelişimi için gerekli olan bir transkripsiyon faktörünü kodlar. SOX2 mutant fareler, insan sendromlarına benzer şekilde göz fenotipi gösterir ve bu fenotiplerin şiddeti, doğrudan nöral retinanın progenitör hücrelerinde bulunan SOX2 ekspresyon seviyeleriyle ilişkilidir.¹⁵ Heterozigot SOX2 mutasyonları, bilateral anoftalmi ve şiddetli mikroftalminin en yaygın genetik nedenidir. Mikroftalmi/anoftalmisi olan tüm hastaların %10-20'sini oluştururlar.^{16,17} Kelberman ve ark.¹⁸ bilateral OSH ve nistagmusu olan iki hasta bildirmiştir. Ancak her ikisi de sağlam babadan kalıtıldığı için, bu iki SOX2 varyantının olasılığı tartışmalıdır. SOX2 mutasyonları için eksik penetransın başka yerlerde bildirildiği unutulmamalıdır.¹⁹

SOX5 (SRF ilişkili Box 5)

SOX5, nörogenez için önemli olan bir transkripsiyon faktörünü kodlar.²⁰ SOX5'in hem mutasyonları hem de delesyonları daha önce Lamb-Schaffer sendromunda tanımlanmıştır. Bu otozomal dominant sendrom, OSH, optik atrofi, gelişimsel gecikme, davranış sorunları, konuşma bozukluğu, hafif dismorfik özellikler ve iskelet anormallikleri gibi çeşitli fenotiplere sahiptir.²¹

NR2F1 (Nükleer Reseptör 2 Ailesi F Grubu 1. Üyesi)

NR2F1'in merkezi ve periferik sinir sisteminin kritik bir düzenleyicisi olduğu, akson rehberliğinde ve miyelinasyonunda, arborizasyonda, korteks modellemesinde önemli roller oynadığı bulunmuştur.²²⁻²⁴ Missense, transkripsiyon başlatma varyantları, çerçeve kaydırma defektleri ve tüm gen delesyonları gibi defektler sonucunda patojenik NR2F1 varyantları oluşabilir. Missense mutasyonlar NR2F1 DNA bağlayıcı alan (DBA) ve ligand bağlayıcı alanda zenginleşmiştir. DBA'da missense mutasyonları olan hastalar, heterozigot tüm gen delesyonu taşıyanlara kıyasla genellikle daha şiddetli fenotiplere sahiptir.⁵ NR2F1'in bir paraloğu olan NR2F1 ve NR2F2'nin göze özgü double knockout defekti, kolobom, mikroftalmi ve anormal optik cuplara yol açar.⁵

OTX2 (Ortodenticle Homeobox 2)

Ön beyin ve göz gelişiminde önemli bir rol oynayan homeodomain içeren bir transkripsiyon faktörünü kodlar.²⁵ OTX2 mutasyonu olan hastaların %35'inde OSH olduğu bildirilmiştir.²⁶ Oküler anormalliklere ek olarak, OTX2 mutasyonlarının fenotipik spektrumu, hipofizin yapısal ve işlevsel anormallikleri, genel gelişimsel gecikme, otizm, dikkat eksikliği bozukluğu, beslenme güçlükleri, nöbetler, mikrosefali, korpus kallozum ve hipokampusu etkileyen diğer yapısal beyin anomalilerini içerir.^{26,27}

VAX1 (Ventral Anterior Homeobox)

Ön beyin ve görsel sistemde önemli bir rol oynayan bir homeobox transkripsiyon faktörünü kodlar.²⁸ Slavotinek ve ark.²⁹ mikroftalmi/anoftalmisi olan 70 bireyde yaptıkları bir taramada homozigot bir missense VAX1 varyantı (p.R152S) tanımladılar. Mikroftalmiye ek olarak, diğer klinik özellikler arasında OSH, genel gelişimsel gecikme, hipokampal malformasyonlar, pineal bez ve korpus kallozumun agenezisi ve yarık dudak/damak yer alıyordu.

ATOH7 (Atonal Homolog 7)

Retinanın gelişimini yönlendiren temel proteinlerin nükleer transkripsiyon faktörleri olduğu ileri sürülmektedir. Basic helix-loop-helix (bHLH) transkripsiyon faktörü hem omurgalılarda hem de omurgasızlarda retina nöron oluşumunun düzenlenmesinde rol oynar.³⁰ Drosophila'da fotoreseptör gelişimini yönlendiren temel pronöral bHLH geni atonal'dır. İnsanlardaki atonal homolog, kromozom 10q21.3'te bulunan Atonal homolog 7'dir (ATOH7).⁴ Özellikle, ATH5/7 alt sınıfı, çeşitli omurgalı modellerinde göz gelişiminin erken aşamalarında retinal progenitörler tarafından yüksek oranda ifade edilir.³¹ ATOH7, 41-96 kalıntıları kapsayan bHLH alanına sahip 152 amino asitli bir proteini kodlayan tek bir ekzondan oluşur.³² Retinal ganglion hücre gelişiminde çok önemli olan ATOH7 genindeki mutasyonlar da, OSH ve ilişkili oküler anormalliklere yol açabilmektedir.³³

Kromatin Remodelling

KANSL1 (KAT8 Düzenleyici NSL Kompleks Alt Birimi 1)

Bir histon asetiltransferaz kompleksinin önemli bir bileşeni olan nükleer proteini kodlar.³⁴ KANSL1'in inaktif hale gelmesi sonucu, Koolen-de Vries sendromu (KdVS) olarak da bilinen 17q21.31 mikrolelesyon sendromu ortaya çıkar. KdVS, gelişimsel gecikme/zihinsel yetersizlik, hipotoni ve karakteristik yüz dismorfizmi ile karakterize bir multisistem bozukluğudur.³⁴ Koolen ve ark.³⁵ OSH, hipermetropi, şaşılık, ezotropiya ve korpus kallozum anormallığı olan başka bir delesyon vakası bildirmişlerdir.

α -Distroglikan Glikozilasyonu

B3GALNT2 (Beta-1,3-N-Asetilgalaktozaminiltransferaz 2)

B3GALNT2), distrofin glikoprotein kompleksinin ayrılmaz bir bileşeni olan α -distroglikanı sentezlemeye yardımcı olan bir glikoziltransferaz kodlar. Glikozilasyondaki kusurlar, α -distroglikanın hücre dışı matris ligandlarına bağlanma yeteneğini azaltarak distroglikanopatiye neden olur.⁵ Stevens ve ark.,³⁶ konjenital kas distrofisi-distroglikanopatisi olan ve 'beyin ve göz anomalileri tip A11' (MDDGA11, MIM 615181) olarak tanımlanan bir fenotipe sahip yedi kişi bildirdiler. Bu kişiler, B3GALNT2'de homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar taşıyordu. Etkilenen kişilerden ikisinde ONH vardı.

ISPD (Isoprenoid Synthase Domain-Containing Protein)

İzoprenoid sentaz alanı içeren protein α -distroglikan modifikasyonu için gerekli olan bir proteini kodlar. B3GALNT2'ye benzer şekilde, beyin ve göz anomalileri ile birlikte konjenital musküler distrofi-distroglikanopati tanısı alan hastalarda ISPD mutasyonları tanımlanmıştır.⁵ Willer ve ark.,³⁷ ISPD'de homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar taşıyan, aralarında bir çift kardeşin de bulunduğu yedi birey bildirmiştir. Yedi hastanın ikisinde OSH vardı. Etkilenen kardeşlerden birine bilateral OSH, diğerine ise bilateral mikroftalmi tanısı konmuştur (optik sinirlerin durumu çalışmada belirtilmemiştir).

Hücre İskeleti ve İskelet Proteini

TUBA8 (Tubulin Alpha 8)

TUBA8 mutasyonu bir alfa-tubulin varyantını kodlar ve polimikrogiri ve OSH ile karakterize bir sendromda rol oynar, bu da TUBA8'in nöronal göç ve beyin gelişimindeki rolünü düşündürür.³⁸ Abdollahi ve ark.,³⁸ Pakistanlı akraba bir ailenin etkilenen üç üyesinde TUBA8'in bir intronunda homozigot indel bildirmişlerdir. Aynı homozigot delesyon ikinci bir Pakistanlı ailenin hastalıktan etkilenmiş bir çocuğunda da bulunmuştur. Delesyonun doğru splicing ile etkileşime girdiği tahmin edilmiş ve bu da hastadan alınan lenfoblastoid hücre hattı RNA'sının ters transkripsiyon PCR'ı ile doğrulanmıştır. Etkilenen dört çocuğun hepsinde polimikrogiri, nöbetler, ince veya hiç olmayan korpus kallozum ve beyin sapı anormallikleri ile birlikte OSH bildirilmiştir.

CASK (Calcium/Calmodulin-Dependent Serine Protein Kinase)

CASK, hücreler arası bağlantılarla ilişkili iskelet proteinlerinden oluşan membran ilişkili guanilat kinaz

(MAGUK) protein ailesinin bir üyesini kodlar.³⁹ CASK mutasyonlarının fenotipik spektrumu otistik özellikler, gelişimsel gecikme/zihinsel engellilik, aksiyel hipotoni ve/veya periferik hipertoni, hareket ve davranış bozuklukları ve nöbetleri içerir. OSH/optik atrofi, tam olarak ifade edilmese de çok sayıda çalışmada bildirilmiştir.^{40,41}

RNA Splicing

PUF60 (Poly(U) Binding Splicing Factor 60)

PUF60, Pre-mRNA ekleme ve transkripsiyonel düzenlemede rol oynayan bir ribonükleoprotein bağlayıcı protein kodlar.⁵ PUF60'da p.H169Y de novo heterozigot varyantı olan ilk hastayı Dauber ve ark.⁴² tanımlamıştır. El Chehadeh ve ark.⁴³ PUF60'da de novo heterozigot varyantları olan beş hasta daha bildirmiştir. Bugüne kadar tanımlanan altı hastanın tümünde, Verheij sendromu olarak da bilinen 8q24.3 mikrolezyon sendromlu bireylerde görülen yüz yapısının aynısı vardır. Diğer ortak klinik özellikler arasında bilateral ONH (2/6), gelişimsel gecikme (6/6), kardiyak defektler (5/6), kısa boy (5/6), eklem gevşekliliği ve/veya çıkığı (5/6), vertebral anomaliler (3/6) ve beslenme güçlükleri (3/6) yer almaktadır.

MAPK Sinyal Yolu

BRAF (B-Raf Proto-Onkogeni)

BRAF, MAP kinaz sinyal yolunun düzenlenmesinde rol oynayan bir serin/treonin protein kinazını kodlar.⁵ Armour ve Allanson, kardio fasio kutanöz sendromlu 38 kişi bildirdiler, bunlardan 32'sinde BRAF'de otozomal dominant varyantlar vardı.⁴⁴ Bunlardan 20 kişiye yapılan oftalmolojik muayenede 9'unda OSH/displazisi tanısı kondu.

Diğer Genler

ALDH1A3 (Aldehit Dehidrogenaz Bir Aile Üyesi A3)

ALDH1A3, göz gelişiminde kritik bir rol oynayan retinoik asidi sentezlemek için substrat olarak retinal (retinaldehit) kullanan bir aldehit dehidrogenaz enzimi kodlar.⁴⁵ Fares-Taie ve ark.⁴⁶ üç akraba aileden dört bireyde iki homozigot missense mutasyon (p.R89C ve p.A493P) ve bir homozigot splice-site mutasyonu tespit etmiştir. Bu mutasyonlar ailede mikroftalmi/anoftalmi ile birlikte nadiren orbital kistik, nörolojik ve kardiyak anomaliler ile birlikte görülmüştür. İki bireyden elde edilen mevcut MRG verileri hipoplastik optik sinirleri göstermiştir. Yahyavi ve ark.,⁴⁷ mikroftalmi/

anofalmi ve optik sinir ve optik kiazma hipoplazisi olan bir hastada, nonsense aracılı bozulmaya neden olduğunu tahmin ettikleri homozigot bir nonsense mutasyonu, p.L389*, tanımlamışlardır.

DDHD2 (DDHD Domain Containing 2)

DDHD alanı içeren protein 2, bir fosfolipaz enzimi kodlar ve önemli bir beyin trigliserit hidrolazıdır.⁵ Schuurs-Hoeijmakers ve ark.⁴⁸ DDHD2'de biallelik mutasyonlar taşıyan, kompleks kalıtsal spastik parapleji teşhisi konmuş beş kişiden üçünde OSH olduğunu bildirdi. Diğer ortak özellikler arasında gelişimsel gecikme/zihinsel engellilik, hipotoni, şaşılık ve ince korpus kallozum yer alıyordu.

COL4A1 ve COL4A2

COL4A1 ve COL4A2, sırasıyla, tip IV kollajenin alfa-1 ve alfa-2 alt birimlerini kodlar. Tip IV kolajen, bazal membranlar için gereklidir ve hücre adezyonu, göçü, çoğalması ve farklılaşmasında rol oynar.⁴⁹ COL4A1 konjonktivanın bazal laminasında, kornea epitelinde, kornea endotelinde, trabeküler ağda, Schlemm kanalında, lenste, siliyer cisimde, retina iç sınırlayıcı membranda (ILM), Bruch membranında ve vasküler bazal membranlarda bulunur.⁵⁰ COL4A1 her yerde bulunan bazal membran proteinidir ve mutasyonun pleotropik etkileri vardır. COL4A1 proteininin üçlü sarmal alanındaki mutasyon hem COL4A1'in hem de COL4A2'nin salgılanmasının inhibisyonuna yol açar.^{51,52} COL4A2'deki mutasyonlar da porensfali, intraserebral kanamalar, optik atrofi ve OSH ile ilişkilendirilmiştir.⁵²

KIF7 (Kinesin Family Member Protein 7)

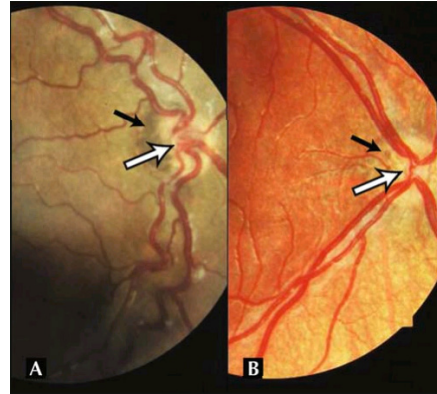
KIF7, Sonic Hedgehog sinyal yolunda (SHSY) önemli bir rol oynayan silya ilişkili bir proteindir.⁵³ Özellikle, KIF7, Gli2'nin uygunsuz aktivasyonunu önleyerek SHSY'nin negatif düzenleyicisi ve Gli3'ün baskılayıcı formuna işlenmesini önleyerek pozitif düzenleyicisi olarak işlev görür.⁵⁴ KIF7'deki mutasyonların, hidrolethalis, akrokallozal sendrom (AKS) ve Joubert sendromu dahil olmak üzere bir dizi fenotipe neden olduğu bildirilmiştir.⁵⁵ Dahl ve arkadaşlarının⁶ OSH çalışmasında vaka 29'da KIF7'de patojenik homozigot nonsense varyantı bulmuşlar. Bu vakanın fenotipik özelliklerinin ataksi, kaba ve ince motor işlevlerinde bozukluklar ve zihinsel engellilik ile Joubert sendromu ile, kraniyofasiyal özellikler, yani makrosefali, belirgin alın, hipertelorizm, aşağı eğik palpebral fissürler ve geniş ve çökük burun kökü ile de AKS ile uyumlu olduğunu farketmişlerdir.

LAMB2 (Beta 2 Laminin)

Pierson sendromu ile ilişkili LAMB2 mutasyonları, nefrotik sendrom ve nörogelişimsel gecikme gibi diğer sistemik belirtilerle birlikte OSH'ye yol açabilir.⁵⁶

Klinik Yaklaşım ve Tanı

OSH nadiren izole olarak görüldüğü için bu hastalarda medikal ve gelişimsel riskler yönünden dikkatli olunmalıdır. OSH, nörogelişimsel bozukluklar, hipofiz hormonu eksiklikleri ve beyin malformasyonları da dahil olmak üzere bir takım klinik belirtilerle ilişkilidir.^{57,58} Geçici veya sürekli hipoglisemi, mikropenis ve/veya kriptorşidizm, doğum sonrası uzamış sarılık gibi karakteristik bulgulardan 1 veya daha fazlası görüldüğünde pediatrik endokrinoloji konsültasyonu yapılmalıdır. 3 aya kadar gelişen şaşılık, nistagmus gibi görme bozukluğu belirtilerinde OSH ekarte edilmelidir. Direkt veya indirekt oftalmoskopi ile horizontal disk çapının disk-maküla uzaklığına oranına bakılabilir. DÇ/DM oranının 0.35'in altında olması genellikle OSH tanısı koydurur.⁵⁹ Ayrıca, fundus fotoğrafı ve optik koherens tomografi dahil olmak üzere kapsamlı oftalmik değerlendirmeler, doğru tanı ve yönetim için gereklidir.⁶⁰ OSH vakalarında, olası skleral kanalın alanını tanımlayan pigmentli bir halka sıklıkla diski çevreler. Şekil'de OSH olan bir vakanın fundus fotoğrafı gösterilmiştir. Şekil a'da içi boş ok kıvrımlı damarlarla birlikte OSH'yi, içi dolu ok 'pigmentli çift halkayı' göstermektedir. Bazen Şekil b'deki gibi hipopigmente çift halka (içi dolu ok) ve düz damarları olan OSH (içi boş ok) optik atrofi ile karıştırılabilir.⁶¹



Şekil: Optik sinir hipoplazisi fundus fotoğrafı

Deneysel Hayvan Çalışmaları

Minyatür kanış cinsi köpeklerde yapılan çalışmalar, ONH'nin genetik temelini araştırmak için kullanılmıştır. Bu çalışmalar henüz net bir genetik ilişki tespit edememiştir, bu da karmaşık bir kalıtım modeline işaret etmekte ve daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir.⁶² Bu tür çalışmalar, OSH patogenezi anlamak ve potansiyel terapötik müdahaleler geliştirmek için çok önemlidir.

OSH'nin Genetik Yönü

OSH ile ilişkili genetik mutasyonların tanımlanması tanı, tıbbi bakım ve genetik danışmanlık açısından önemlidir. OSH'nin genetik temelini anlaşılmaması, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir ve etkilenen bireylerin yaşam kalitesini artırabilir.^{5,6} Genetik çalışmalar, oküler ve sistemik gelişimde rol oynayan COL4A1 ve COL4A2 gibi birkaç aday gen tanımlamıştır.^{57,63} Bu bulgular, özellikle izole olmayan vakalarda, OSH tanısı ve yönetiminde genetik testlerin önemini vurgulamaktadır.⁶

Sonuç

OSH, genetik heterojeniteye sahip karmaşık bir konjenital durumdur. Genetik araştırmalardaki ilerlemeler, OSH'de rol oynayan birkaç anahtar geni tanımlayarak patogenezin anlaşılmasını ve potansiyel tedavi yöntemlerine ilişkin bilgiler sağlamıştır. OSH'ye katkıda bulunan genetik ve çevresel faktörlerin daha fazla aydınlatılması için araştırmaların sürdürülmesi gerekmektedir.

Açıklama

Yazar bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirmektedir.

Kaynaklar

1. Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, Foster A, Collins ML, Coats DK. Childhood blindness. *J AAPOS*. 1999;3(1):26-32. doi:10.1016/s1091-8531(99)70091-1
2. Patel L, McNally RJ, Harrison E, Lloyd IC, Clayton PE. Geographical distribution of optic nerve hypoplasia and septo-optic dysplasia in Northwest England. *J Pediatr*. 2006;148(1):85-88. doi:10.1016/j.jpeds.2005.07.031
3. Teär Fahnehjelm K, Dahl S, Martin L, Ek U. Optic nerve hypoplasia in children and adolescents: prevalence, ocular characteristics and behavioural problems. *Acta ophthalmologica*. 2014;92(6):563-570. doi:10.1111/aos.12270
4. Lim SH, St Germain E, Tran-Viet KN, et al. Sequencing analysis of the ATOH7 gene in individuals with optic nerve hypoplasia. *Ophthalmic Genet*. 2014;35(1):1-6. doi:10.3109/13816810.2012.752017
5. Chen CA, Yin J, Lewis R, Schaaf C. Genetic causes of optic nerve hypoplasia. *J Med Genet*. 2017;54:441-449. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104626
6. Dahl S, Pettersson M, Eisfeldt J, et al. Whole genome sequencing unveils genetic heterogeneity in optic nerve hypoplasia. *PloS One*. 2020;15(2):e0228622. doi:10.1371/journal.pone.0228622
7. Ryabets-Lienhard A, Stewart C, Borchert M, Geffner ME. The optic nerve hypoplasia spectrum: review of the literature and clinical guidelines. *Adv Pediatr*. 2016;63(1):127-146. doi:10.1016/j.yapd.2016.04.009
8. Benner JD, Preslan MW, Gratz E, Joslyn J, Schwartz M, Kelman S. Septo-optic dysplasia in two siblings. *Am J Ophthalmol*. 15 1990;109(6):632-637. doi:10.1016/s0002-9394(14)72430-4

9. McCabe MJ, Alatzoglou KS, Dattani MT. Septo-optic dysplasia and other midline defects: the role of transcription factors: HESX1 and beyond. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol*. 2011;25(1):115-124. doi:10.1016/j.beem.2010.06.008
10. Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nature Genetics*. 1998;19(2):125-133. doi:10.1038/477
11. McNay DE, Turton JP, Kelberman D, et al. HESX1 mutations are an uncommon cause of septooptic dysplasia and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2007;92(2):691-697. doi:10.1210/jc.2006-1609
12. Paridaen JT, Huttner WB. Neurogenesis during development of the vertebrate central nervous system. *EMBO Reports*. 2014;15(4):351-364. doi:10.1002/embr.201438447
13. Azuma N, Yamaguchi Y, Handa H, et al. Mutations of the PAX6 gene detected in patients with a variety of optic-nerve malformations. *Am J Human Genet*. 2003;72(6):1565-1570. doi:10.1086/375555
14. Davis LK, Meyer KJ, Rudd DS, et al. Pax6 3' deletion results in aniridia, autism and mental retardation. *Human Genet*. 2008;123(4):371-378. doi:10.1007/s00439-008-0484-x
15. Taranova OV, Magness ST, Fagan BM, et al. SOX2 is a dose-dependent regulator of retinal neural progenitor competence. *Genes Develop*. 2006;20(9):1187-1202. doi:10.1101/gad.1407906
16. Fantes J, Ragge NK, Lynch SA, et al. Mutations in SOX2 cause anophthalmia. *Nature Genet*. 2003;33(4):461-463. doi:10.1038/ng1120
17. Gerth-Kahlert C, Williamson K, Ansari M, et al. Clinical and mutation analysis of 51 probands with anophthalmia and/or severe microphthalmia from a single center. *Mol Genet Genom Med*. 2013;1(1):15-31. doi:10.1002/mgg3.2
18. Kelberman D, Rizzoti K, Avilion A, et al. Mutations within Sox2/SOX2 are associated with abnormalities in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in mice and humans. *J Clin Investigat*. 2006;116(9):2442-2455. doi:10.1172/JCI28658
19. Zhou J, Kherani F, Bardakjian TM, et al. Identification of novel mutations and sequence variants in the SOX2 and CHX10 genes in patients with anophthalmia/microphthalmia. *Mol Vision*. 2008;14:583-592.
20. Lai T, Jabaudon D, Molyneaux BJ, et al. SOX5 controls the sequential generation of distinct corticofugal neuron subtypes. *Neuron*. 2008;57(2):232-247. doi:10.1016/j.neuron.2007.12.023
21. Nesbitt A, Bhoj EJ, McDonald Gibson K, et al. Exome sequencing expands the mechanism of SOX5-associated intellectual disability: a case presentation with review of sox-related disorders. *Am J Med Genet Part A*. 2015;167a(11):2548-2554. doi:10.1002/ajmg.a.37221
22. Al-Kateb H, Shimony JS, Vineyard M, Manwaring L, Kulkarni S, Shinawi M. NR2F1 haploinsufficiency is associated with optic atrophy, dysmorphism and global developmental delay. *Am J Med Genet Part A*. 2013;161a(2):377-381. doi:10.1002/ajmg.a.35650
23. Tomassy GS, De Leonibus E, Jabaudon D, et al. Area-specific temporal control of corticospinal motor neuron differentiation by COUP-TFI. *Proceed Nati Acad Sci Unit Stat Am*. 2010;107(8):3576-3581. doi:10.1073/pnas.0911792107
24. Armentano M, Chou SJ, Tomassy GS, Leingärtner A, O'Leary DD, Studer M. COUP-TFI regulates the balance of cortical patterning between frontal/motor and sensory areas. *Nature Neurosci*. 2007;10(10):1277-1286. doi:10.1038/nn1958
25. Wyatt A, Bakrania P, Bunyan DJ, et al. Novel heterozygous OTX2 mutations and whole gene deletions in anophthalmia, microphthalmia and coloboma. *Human Mutat*. 2008;29(11):E278-E283. doi:10.1002/humu.20869
26. Schilter KF, Schneider A, Bardakjian T, et al. OTX2 microphthalmia syndrome: four novel mutations and delineation of a phenotype. *Clin Genet*. 2011;79(2):158-168. doi:10.1111/j.1399-0004.2010.01450.x
27. Ashkenazi-Hoffnung L, Leberthal Y, Wyatt AW, et al. A novel loss-of-function mutation in OTX2 in a patient with anophthalmia and isolated growth hormone deficiency. *Human Genet*. 2010;127(6):721-729. doi:10.1007/s00439-010-0820-9

28. Hallonet M, Hollemann T, Pieler T, Gruss P. Vax1, a novel homeobox-containing gene, directs development of the basal forebrain and visual system. *Genes Develop.* 1999;13(23):3106-3114. doi:10.1101/gad.13.23.3106
29. Slavotinek AM, Chao R, Vacik T, et al. VAX1 mutation associated with microphthalmia, corpus callosum agenesis, and orofacial clefting: the first description of a VAX1 phenotype in humans. *Human Mutat.* 2012;33(2):364-368. doi:10.1002/humu.21658
30. Vetter ML, Brown NL. The role of basic helix-loop-helix genes in vertebrate retinogenesis. *Semin Cell Develop Biol.* 2001;12(6):491-498. doi:10.1006/scdb.2001.0273
31. Masai I, Stemple DL, Okamoto H, Wilson SW. Midline signals regulate retinal neurogenesis in zebrafish. *Neuron.* 2000;27(2):251-263. doi:10.1016/s0896-6273(00)00034-9
32. Khan K, Logan CV, McKibbin M, et al. Next generation sequencing identifies mutations in Atonal homolog 7 (ATOH7) in families with global eye developmental defects. *Hum Mol Genet.* 2012;21(4):776-783. doi:10.1093/hmg/ddr509
33. Atac D, Koller S, Hanson J, et al. Atonal homolog 7 (ATOH7) loss-of-function mutations in predominant bilateral optic nerve hypoplasia. *Hum Mol Genet.* 2020;29(1):132-148. doi:10.1093/hmg/ddz268
34. Koolen DA, Kramer JM, Neveling K, et al. Mutations in the chromatin modifier gene KANSL1 cause the 17q21.31 microdeletion syndrome. *Nature Genet.* 2012;44(6):639-641. doi:10.1038/ng.2262
35. Koolen DA, Pfundt R, Linda K, et al. The Koolen-de Vries syndrome: a phenotypic comparison of patients with a 17q21.31 microdeletion versus a KANSL1 sequence variant. *Eur J Human Genet.* 2016;24(5):652-659. doi:10.1038/ejhg.2015.178
36. Stevens E, Carss KJ, Cirak S, et al. Mutations in B3GALNT2 cause congenital muscular dystrophy and hypoglycosylation of α -dystroglycan. *Am J Human Genet.* 2013;92(3):354-365. doi:10.1016/j.ajhg.2013.01.016
37. Willer T, Lee H, Lommel M, et al. ISPD loss-of-function mutations disrupt dystroglycan O-mannosylation and cause Walker-Warburg syndrome. *Nature Genet.* 2012;44(5):575-580. doi:10.1038/ng.2252
38. Abdollahi MR, Morrison E, Sirey T, et al. Mutation of the variant α -tubulin TUBA8 results in polymicrogyria with optic nerve hypoplasia. *Am J Human Genet.* 2009;85(5):737-44. doi:10.1016/j.ajhg.2009.10.007
39. Atasoy D, Schoch S, Ho A, et al. Deletion of CASK in mice is lethal and impairs synaptic function. *Proceed Nat Acad Sci Unit Stat Am.* 2007;104(7):2525-2530. doi:10.1073/pnas.0611003104
40. Moog U, Bierhals T, Brand K, et al. Phenotypic and molecular insights into CASK-related disorders in males. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:44. doi:10.1186/s13023-015-0256-3
41. Moog U, Kutsche K, Kortüm F, et al. Phenotypic spectrum associated with CASK loss-of-function mutations. *J Med Genet.* 2011;48(11):741-751. doi:10.1136/jmedgenet-2011-100218
42. Dauber A, Golzio C, Guenot C, et al. SCRIB and PUF60 are primary drivers of the multisystemic phenotypes of the 8q24.3 copy-number variant. *Am J Human Genet.* 2013;93(5):798-811. doi:10.1016/j.ajhg.2013.09.010
43. El Chehadeh S, Kerstjens-Frederikse WS, Thevenon J, et al. Dominant variants in the splicing factor PUF60 cause a recognizable syndrome with intellectual disability, heart defects and short stature. *Eur J Human Genet.* 2016;25(1):43-51. doi:10.1038/ejhg.2016.133
44. Armour CM, Allanson JE. Further delineation of cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features of 38 individuals with proven mutations. *J Med Genet.* 2008;45(4):249-254. doi:10.1136/jmg.2007.054460
45. Dupé V, Matt N, Garnier JM, Chambon P, Mark M, Ghyselinck NB. A newborn lethal defect due to inactivation of retinaldehyde dehydrogenase type 3 is prevented by maternal retinoic acid treatment. *Proceed Nat Acad Sci Unit Stat Am.* 2003;100(24):14036-14041. doi:10.1073/pnas.2336223100
46. Fares-Taie L, Gerber S, Chassaing N, et al. ALDH1A3 mutations cause recessive anophthalmia and microphthalmia. *Am J Human Genet.* 2013;92(2):265-270. doi:10.1016/j.ajhg.2012.12.003
47. Yahyavi M, Abouzeid H, Gawdat G, et al. ALDH1A3 loss of function causes bilateral anophthalmia/microphthalmia and hypoplasia of the optic nerve and optic chiasm. *Hum Mol Genet.* 2013;22(16):3250-3258. doi:10.1093/hmg/ddt179
48. Schuur-Hoeijmakers JH, Geraghty MT, Kamsteeg EJ, et al. Mutations in DDHD2, encoding an intracellular phospholipase A(1), cause a recessive form of complex hereditary spastic paraplegia. *Am J Human Genet.* 2012;91(6):1073-1081. doi:10.1016/j.ajhg.2012.10.017
49. Khoshnoodi J, Pedchenko V, Hudson BG. Mammalian collagen IV. *Microsc Res Techniq.* 2008;71(5):357-370. doi:10.1002/jemt.20564
50. Gould DB, Marchant JK, Savinova OV, Smith RS, John SW. Col4a1 mutation causes endoplasmic reticulum stress and genetically modifiable ocular dysgenesis. *Hum Mol Genet.* 2007;16(7):798-807. doi: 10.1093/hmg/ddm024
51. Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, et al. Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol.* 2013; 73(1):48-57. doi:10.1002/ana.23736
52. Meuwissen ME, Halley DJ, Smit LS, et al. The expanding phenotype of COL4A1 and COL4A2 mutations: clinical data on 13 newly identified families and a review of the literature. *Genet Med Offic J Am College Med Genet.* 2015;17(11):843-853. doi:10.1038/gim.2014.210
53. Endoh-Yamagami S, Evangelista M, Wilson D, et al. The mammalian Cos2 homolog Kif7 plays an essential role in modulating Hh signal transduction during development. *Curr Biol.* 2009;19(15):1320-1326. doi:10.1016/j.cub.2009.06.046
54. Liem KF, Jr., He M, Ocbina PJ, Anderson KV. Mouse Kif7/Costal2 is a cilia-associated protein that regulates Sonic hedgehog signaling. *Proceed Nat Acad Sci Unit Stat Am.* 2009;106(32):13377-13382. doi:10. 1073/pnas.0906944106
55. Barakeh D, Faqeh E, Anazi S, et al. The many faces of KIF7. *Human Genome Variat.* 2015;2:15006. doi:10.1038/hgv.2015.6
56. Tahoun M, Chandler JC, Ashton E, et al. Mutations in LAMB2 are associated with albuminuria and optic nerve hypoplasia with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2020;105(3):595-599. doi: 10.1210/clinem/dgz216
57. Dahl S. Optic nerve hypoplasia in children - prevalence, associated disorders and genetic causes (2018). Karolinska Institutet. Thesis. <https://hdl.handle.net/10616/46381>
58. Traboulsi E. Clinical and molecular genetic aspects of optic nerve hypoplasia. *Acta Ophthalmol.* 2011;89. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.308.x
59. Küçüköğüt A, Gedik Ş. Anormal disk boyutu ile seyreden optik disk anomalileri. *Güncel Retina Derg.* 2022;6(2):60-62.
60. El-Dairi M, House R. Optic Nerve Hypoplasia. Handbook of Pediatric Retinal OCT and the Eye-Brain Connection. 2020; pp. 285-287. Elsevier.
61. Borchert M, Garcia-Filion P. The syndrome of optic nerve hypoplasia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008;8(5):395-403. doi:10.1007/s11910-008-0061-7
62. Becker D, Niggel J, Pearce-Kelling S, Riis R, Aguirre G. Optic nerve hypoplasia in miniature poodle dogs: a preliminary genetic and candidate gene association study. *Veterinary Ophthalmol.* 2020;23(1):67-76. doi:10.1111/vop.12691
63. Gould D, Marchant J, Savinova O, Smith R, John S. Col4a1 mutation causes endoplasmic reticulum stress and genetically modifiable ocular dysgenesis. *Human Mol Genet.* 2007;16(7):798-807. doi:10.1093/hmg/ddm024



Op. Dr. Halil İbrahim SÖNMEZOĞLU

1991 yılında Sivas Gemerek'te doğdu. 2015 yılında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olduktan sonra Kocaeli Derince Toplum Sağlığı Merkezinde pratisyen hekim olarak atandı. 2016 yılında asistanlık eğitimi için Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları kliniğine başladı, 2021 yılında Göz Hastalıkları Uzmanı oldu. Devlet hizmet yükümlülüğünü Sakarya Geyve Devlet Hastanesi'nde tamamladıktan sonra halen Göz Hastalıkları uzmanı olarak görev yaptığı Sakarya Hendek Devlet Hastanesine geçiş yaptı. 2024 yılında Fellow of the European Board of Ophthalmology (FEBO) ünvanını aldı.