

Ailesel Retinal Ven Dal Tıkanıklığı

Familial Branch Retinal Vein Occlusion

Sirel GÜR GÜNGÖR¹, Almıla SARIGÜL², İmren AKKOYUN³, Ahmet AKMAN⁴,
Gürsel YILMAZ⁴, Sema KARAKUŞ⁵

ÖZ

Elli altı yaşında erkek hasta 5 yıl önce sol gözde görme bulanıklığı ile kliniğimize başvurdu. Görme keskinliği sol gözde 20/60 düzeyindeydi. Dilate fundus muayenesinde sol gözde üst temporal retinal ven dal tıkanıklığı ve maküler ödem tespit edildi. Yapılan sistemik inceleme sonrası arteriyel hipertansiyon, metiltetradihydrofolat redüktaz (MTHFR) C677T mutasyonu homozigotluğu, yüksek homosistein düzeyi, düşük vitamin B12 düzeyi ve düşük folik asit düzeyi olduğu saptandı. Yaklaşık 2 yıl sonra 40 yaşındaki kızı sağ gözde görme bulanıklığı ile başvurdu. Sağ gözde görme keskinliği 20/40 idi. Sağ fundus muayenesinde üst temporal ven dal tıkanıklığı ve maküler ödem mevcuttu. Hastanın MTHFR C677T mutasyonu yönünden heterozigot olduğu ve homosistein düzeyinin normal sınırlarda olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Metiltetradihydrofolat redüktaz, retina ven dal tıkanıklığı, homosistein.

ABSTRACT

A 56-year-old male patient, with a complaint of blurred vision in his left eye, was referred to our clinic 5 years ago. His visual acuity was 20/60 in the left eye. Dilated fundus examination revealed superior temporal branch retinal vein occlusion and macular edema in the left eye. The patients was homozygous for the C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and arterial hypertension, high blood homocysteine level, low blood vitamin B12 and folic acid levels were detected after systemic evaluation. Approximately 2 years later, his 40-year-old daughter had a complaint of blurred vision in her right eye. Her visual acuity was 20/40 in the right eye. In the fundus examination of the right eye, superior temporal branch retinal vein occlusion and macular edema were noticed. The patient was heterozygous for the C677T mutation of the MTHFR gene and her homocystein level was within normal limits.

Key Words: Methylenetetrahydrofolate reductase, branch retinal vein occlusion, homocysteine.

GİRİŞ

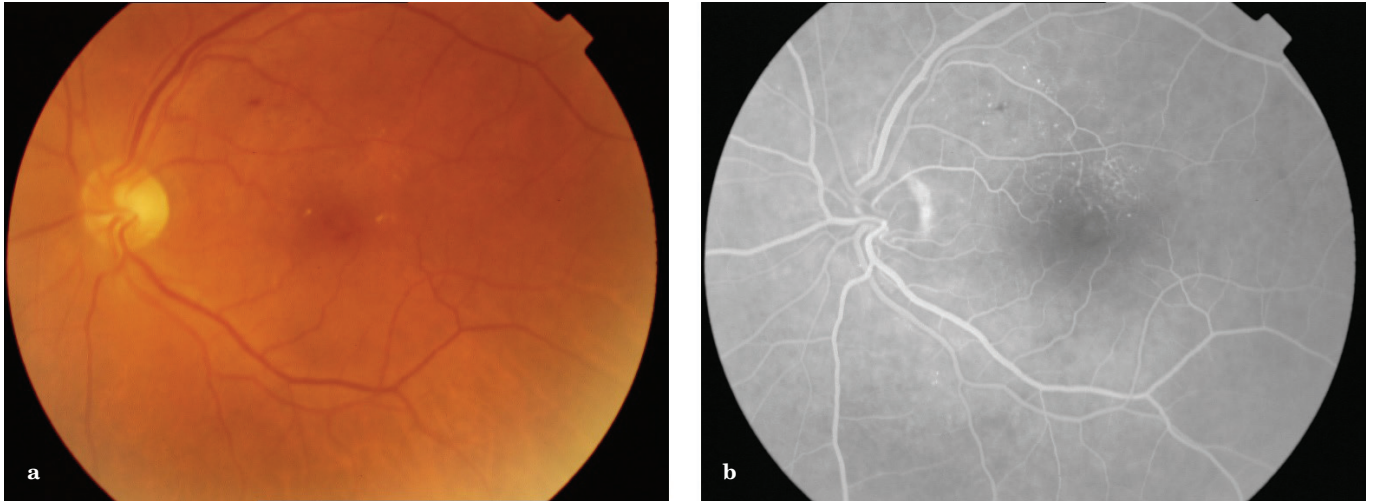
Retinal ven dal tıkanıklıkları (RVDT) orta ve ileri yaşta sık görülen ve diyabetik retinopatiden sonra görme azalmasına en sık neden olan retinal vasküler hastalıktır.¹ RVDT genellikle arteryovenöz çapraz yerinde görülür, bu bölge retinal arter ve venin ortak adventisyayı paylaştığı bölgedir.²⁻³ Çaprazlaştığı arterde aterosklerotik hastalıktan dolayı rijiditenin artmasının altta venin kompresyonuna neden olduğu düşünülmektedir, bu durum da kan akımında türbülansa, endotel hasarına ve trombus oluşumuna neden olur.⁴ Tromboz da etkin olduğundan, retinal ven dal tıkanıklığının sadece periferik arter hastalığına bağlı değil prokoagülan hastalıklara da bağlı olduğu düşünülür.⁵⁻⁶ Bu çalışmada bir baba ve kızında metiltetradihydrofolat redüktaz (MTHFR) C677T mutasyonu ile birliktelik gösteren RVDT tablosu sunulmuştur.

- 1- M.D. Baskent University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
GUR GUNGOR S.,
- 2- M.D. Asistant, Baskent University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
SARIGUL A., almilasarigul@yahoo.com
- 3- M.D. Associate Professor, Baskent University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
AKKOYUN I., retina95akk@yahoo.de
- 4- M.D. Professor, Baskent University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
AKMAN A., ahmetakman@hotmail.com
YILMAZ G., gurselyilmaz79@yahoo.com
- 5- M.D., Baskent University Faculty of Medicine, Department of Hematologies, Ankara/TURKEY
KARAKUS S., semakarakus@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 28.01.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 24.04.2014
Ret-Vit 2015;23:75-79

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D., Sirel GUR
Baskent University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
Ankara/TURKEY

Phone: +90 312 215 03 49
E-Mail: sirelgur@yahoo.com



Resim 1a,b: Olgu 1'in sol renkli fundus fotoğrafında üst temporal ven boyunca noktasal kanama ve sert eksüdar izleniyor (a), fundus florescein anjiyografi görüntüsünde üst temporal ven dal tıkanıklığı ile uyumlu sızıntıya bağlı hiperflöresans izlenmektedir (b).

OLGU SUNUMU

Olgu 1

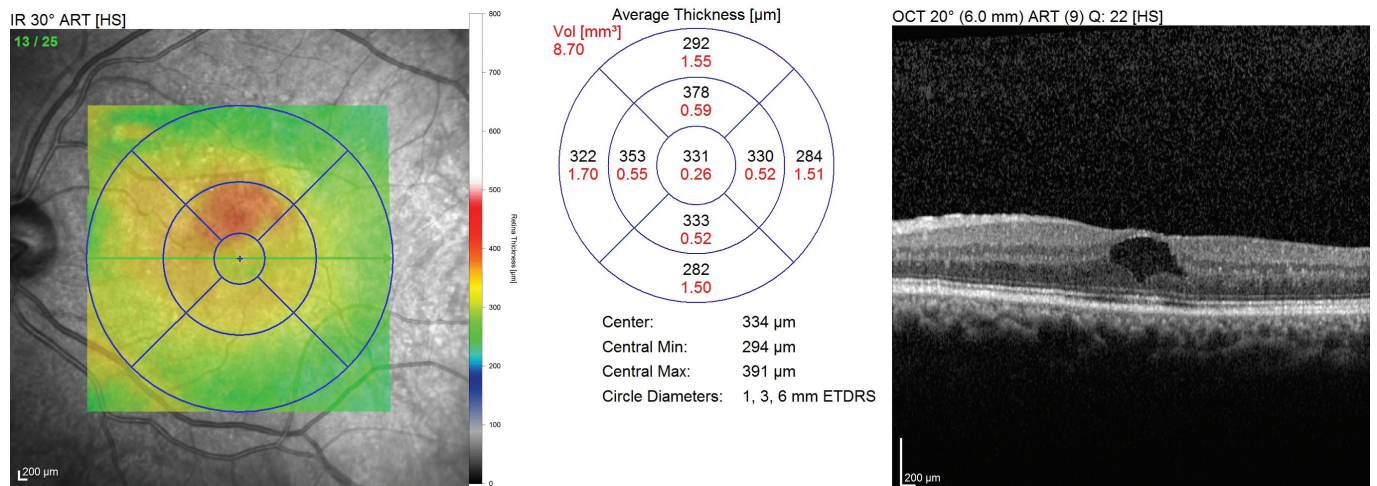
Elli altı yaşında erkek hasta yaklaşık 5 yıl önce sol gözde görme bulanıklığı ile kliniğimize başvurdu. Hastanın medikal öyküsünde 10 yıldır sistemik hipertansiyon tanısı olduğu ancak antihipertansif tedavi ile arteriyel kan basıncının kontrol altında olduğu öğrenildi. Yapılan muayenede görme keskinliği sağ gözde 20/20, sol gözde 20/60 düzeyindeydi. Göz içi basıncı sağ gözde 16 mmHg, sol gözde 17mmHg düzeyindeydi. Biyomikroskopik ön segment muayenesi her iki gözde normaldi.

Dilate fundus muayenesinde sağ göz muayenesi doğaldı, sol gözde üst temporal retinal ven dal boyunca noktasal kanamalar, sert eksüda ve maküler ödem tespit edildi (Resim1a). Fundus florescein anjiyografi üst temporal RVDT ile uyumluydu (Resim 1b). Optik koherens tomografide sol gözde maküler ödem mevcuttu (Resim 2). Hasta sistemik araştırma için dahiliye bölümüne konsülte edildi.

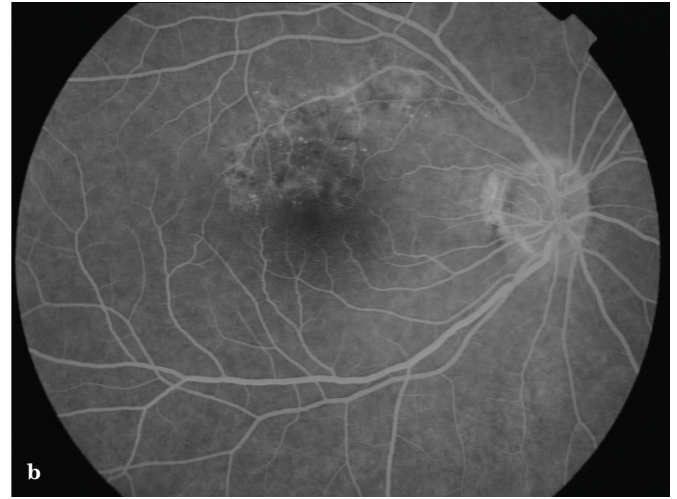
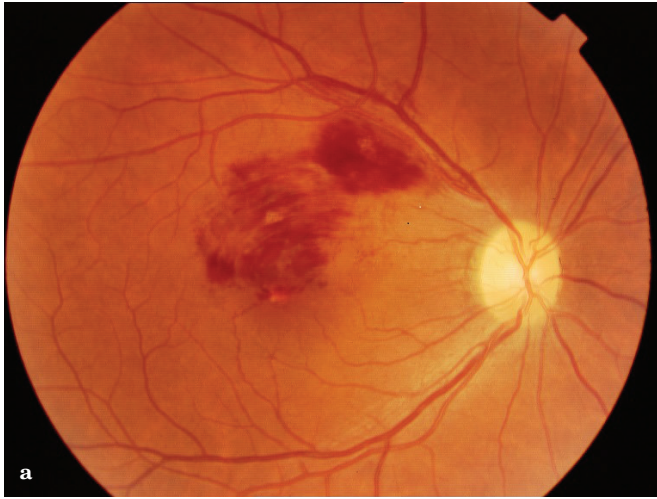
Protein C ve S, antitrombin III, antifosfolipid antikor, antinükleer antikor ve plazma homosistein düzeyleri dahil sistemik tarama yapıldı. Sigara içmediği netleştirildi. Kan homosistein düzeyi 35 Mmol/L (5-16 Mmol/L) olarak saptandı. Hastanın MTHFR C677T mutasyonu yönünden homozigot olduğu tespit edildi. Hastanın kan folik asit düzeyi 4,5 ng/ml (3-20 ng/ml) ve B12 düzeyi 86 pg/ml (138-652 pg/ml) olarak tespit edildi. Folik asit 5 mg/gün ve B12 vitamini 1000 mcg/ay başlandı. Takibimizdeki 5 yıl boyunca hastaya 5 kez maküler ödem nedeniyle intravitreal triamsinolon asetat 4mg/ml enjeksiyonu yapıldı. Yaklaşık 3 ay önceki son muayenesinde görme keskinliği sol gözde 20/30 düzeyindeydi, dilate fundus muayenesinde ve optik koherens tomografisinde maküler ödemi yoktu.

Olgu 2

Olgu 1'in kızı (40 yaş) 3 yıl önce sağ gözde görme bulanıklığı ile başvurdu. Medikal öyküsünde bir özellik yoktu. Sağ gözde görme keskinliği 20/40, sol gözde 20/20 düzeyindeydi.



Resim 2: Olgu 1'in optik koherens tomografisinde maküler ödem izlenmektedir.



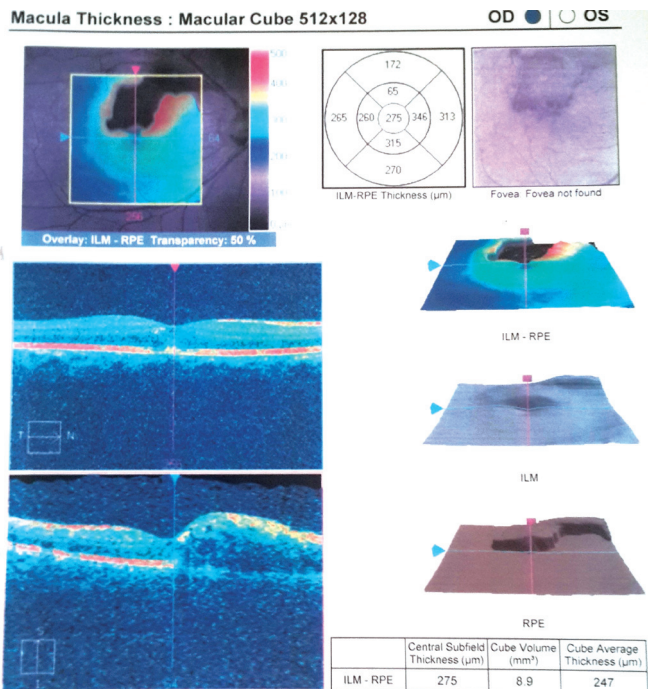
Resim 3a,b: Olgu 2'nin sağ renkli fundus fotoğrafında makülada retinal kanama izlenmektedir (a), fundus floresein anjiyografi görüntüsünde üst temporal ven dal tıkanıklığı ile uyumlu sızıntıya bağlı hiperflöresans izlenmektedir (b).

Ön segment muayenesi her iki gözde normaldi. Göz içi basıncı sağ gözde 12mmHg, sol gözde 14mmHg düzeyindeydi. Sağ fundus muayenesinde maküla bölgesinde retinal kanama ve sert eksüda mevcuttu (Resim 3a). Sol göz fundus muayenesi doğaldı. Fundus floresein anjiyografi sağ üst temporal RVDT ile uyumluydu (Resim 3b). Optik koherens tomografide sağ gözde maküler ödem mevcuttu (Resim 4). Hasta sistemik araştırma için dahiliye bölümüne konsülte edildi. Protein C ve S, antitrombin III, antifosfolipid antikor, antinükleer antikor ve plazma homosistein düzeyleri dahil sistemik tarama yapıldı. Sigara içmediği netleştirildi. Hastanın MTHFR C677T mutasyonu yönünden heterozigot olduğu tespit edildi.

Kan homosistein düzeyi 10 Mmol/L (5-16 Mmol/L) olarak saptandı. Hastanın kan folik asit düzeyi 6 ng/ml (3-20 ng/ml) ve B12 düzeyi 331 pg/ml (138-652 pg/ml) olarak tespit edildi. Dahiliye bölümü folik asit 5 mg/gün ve B12 vitamini 1000 mcg/ay kullanmasını önerdi. Hastaya 2 kez maküler ödem nedeniyle intravitreal triamsinolon asetat 4mg/ml enjeksiyonu yapıldı. Bir yıl önceki kontrol muayenesinde hastanın sağ gözünde görme keskinliğinin 20/40'a düştüğü tespit edildi. Biyomikroskopik ön segment muayenesinde arka subkapsüler katarakt mevcuttu.

Optik koherens tomografide maküler ödem tespit edilmedi. Hastanın sağ gözüne fakoemülsifikasyon ve göz içi lens uygulaması yapıldı. Hastanın 3 ay önceki muayenesinde sağ gözde görme keskinliği 20/20 düzeyindeydi, dilate fundus muayenesinde ve optik koherens tomografisinde maküler ödemi yoktu.

Olgu 2; Olgu 1'in tek kızıydı ve Olgu 1'in ebeveynleri yaklaşık 10 yıl önce ölmüştü. Ölüm nedeni sorgulandığında annede akciğer kanseri, babada kalp yetmezliği olduğu, herhangi bir göz rahatsızlığı geçirmediği öğrenildi. MTHFR C677T mutasyonu yönünden ek bir ailesel tarama yapılamadı.



Resim 4: Olgu 2'nin optik koherens tomografisinde maküler ödem izlenmektedir.

TARTIŞMA

Açık açılı glokom ve retrobulber hastalıklar gibi oküler hastalıklar dış basınçla retina ven tıkanıklığı (RVT) ve RVDT'ye neden olabilir.^{7,8} Ancak damar duvarı hasarı, staz ve hiperkoagülabileteye neden olabilen sistemik hastalıklar da RVT ile ilişkili bulunmuştur.^{9,10} Arteriyel hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, obezite ve sigara içimi özellikle yaşlılarda yatkinlik nedenleri olarak düşünülür.¹⁰⁻¹²

Özellikle genç kişilerde kalıtsal trombofili, hiperhomosisteinemi ve antifosfolipid antikörlerin bulunması gibi hiperkoagülabilité durumlarında RVDT gelişebilir.^{5,13} İlaçlar, vaskülit ve hematolojik hastalıklar da kan viskozitesini yükselterek RVT/RVDT'ye neden olabilir.¹⁰ Bizim hastalarımızda babada arteriyel hipertansiyon mevcuttur, bunun yanında MTHFR C677T mutasyonu yönünden homozigottur, homosistein düzeyi yüksek, vitamin B12 düzeyi düşük, folik asit düzeyi ise alt sınıra yakındır. Ancak kızında herhangi bir sistemik hastalık yoktur, MTHFR C677T mutasyonu yönünden heterozigottur ve homosistein düzeyi normal sınırlardadır.

Metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimi homosisteinin remetilasyon yolunda rol oynayan bir enzimdir. Bu enzimde yetersizlik olduğunda hiperhomosisteinemi görülebilir. Homosistein remetilasyon yolunda MTHFR enzimi ile birlikte yeterli miktarda folik asit ve vitamin B12 desteğine gereksinim vardır.¹⁴ Folik asit, vitamin B6 ve B12 kofaktörlerinde eksiklik olması da homosistein düzeyinde yükselmeye neden olabilir.¹⁵ Genel olarak kabul edilen hafif yükselmiş homosistein düzeyi ateroskleroz için bir risk faktörüdür.¹⁶ Literatürde homosistein seviyesi ve MTHFR C677T homozigotluğu ile retinal ven oklüzyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında farklı sonuçlar mevcuttur. Retinal vasküler hastalıklarda homosistein düzeyinin yüksek olduğu¹⁷⁻¹⁹ ama MTHFR C677T homozigotluğu ile ilişki olmadığını gösteren çalışmalar vardır.^{17,20}

Yapılan başka çalışmalar ise homosistein düzeyinin retinal vasküler hastalık için risk faktörü olarak düşünülebileceği ama MTHFR C677T homozigotluğunun RVT ile daha ilişkili olduğunu belirtmiştir.^{21,22} Bütün bunların yanında retinal ven oklüzyonları ile ne homosistein düzeyinin ne de MTHFR C677T homozigotluğunun ilişkisi olmadığı yönünde çalışmalar da mevcuttur.²³⁻²⁴ Homosistein düzeyinden bağımsız olarak folik asit ve vitamin B6 düzeyinin RVT gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir. Vitamin desteğinin RVT rekürrenslerini ve komplikasyonları önleyebileceği düşünülmektedir.²⁵⁻²⁷ Literatürde ailesel RVT olan toplam 5 sunum vardır, bunların hepsi santral retinal ven tıkanıklığıdır. Ancak bu olguların çoğunda arteriyel hipertansiyon veya glokom gibi RVT için önemli risk faktörleri mevcuttur.²⁷⁻³³

Ancak bizim olgumuzda olduğu gibi çocuklar ebeveynlerine göre hastalığı daha erken yaşta geçirmektedir.²⁸⁻³¹ Bu tür ailesel kümelenmeler ve pedigrileri incelendiğinde genetik predispozisyona ait kanıt saptanmamış daha çok ailede ko-insidans olarak düşünülmüştür.³¹

Sonuç olarak bu çalışmada RVDT geçiren bir baba ve kızı incelenmiştir. Daha önceki ailesel RVT olguları gibi kızı babasına göre hastalığı daha erken yaşta geçirmiştir. Babada arteriyel hipertansiyon, MTHFR C677T mutasyonu yönünden homozigotluk, düşük vitamin B12 düzeyi gibi risk faktörleri mevcutken, kızında bu risk faktörlerinin hiçbiri yoktur. Genel olarak ailesel RVDT'leri spesifik patolojik olay gibi görünmektedir, bunun için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 2008;33:111-31.
2. Frangieh GT, Green RW, Barraquer-Somers E, et al. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:1132-40.
3. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD et al. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology* 1993;100:423-8.
4. Fekrat S, Finkelstein D. Venous occlusive disease. In Regillo CD, Brown GC, Flynn HW Jr: Vitreoretinal disease. The Essentials. New York, Stuttgart: Thieme; 1999;P:117-32.
5. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR et al. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A metaanalysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost* 2005;93:1021-6.
6. Cahill MT, Stinnett SS, Fekrat S. Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B(12), and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1136-50.
7. Müftüoğlu G, Akar S, Ocakoglu Ö, Özkan Ş. Glokomlu olgularda meydana gelen ven tıkanıklıklarının incelenmesi. *Ret-Vit* 1997;5:13-5.
8. Balcı Ö, Engör E: Retina ven tıkanıklıkları. *T Oft Gaz* 2004;34:445-55.
9. Yau JWY, Lee P, Wong TY et al. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med* 2008;38:904-10.
10. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ et al. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2001;131:61-77.
11. Di Capua M, Coppola A, Albisinni R et al. Cardiovascular risk factors and outcome in patients with retinal vein occlusion. *J Thromb Thrombolysis* 2009;30:16-22.
12. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* 2008;126:692-9.
13. Arsene S, Delahousse B, Regina S et al. Increased prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion and under 60 years of age. *Thromb Haemost* 2005;94:101-106.
14. Larsson J, Hultberg B, Hillarp A. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T mutation in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:340-3.
15. Young IS, Woodside JV. Folate and homocysteine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000;3:427-32.
16. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995;274:1049-57.

17. Cahill M, Karabatzaki M, Meleady R et al. Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol* 2000;84:154-7.
18. Martin SC, Rauz S, Marr JE et al. Plasma total homocysteine and retinal vascular disease. *Eye* 2000;14:590-3.
19. Vine AK. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2000;129:640-4.
20. Weger M, Stanger O, Deutschmann H et al. Hyperhomocyst(e)inemia and MTHFR C677T genotypes in patients with central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:286-90.
21. Terrazzi P, Di Micco P, Quaglia I et al. Homocysteine, MTHFR C677T gene polymorphism, folic acid and vitamin B 12 in patient with retinal vein occlusion. *Thromb J* 2005;3:13.
22. Marcucci R, Bertini L, Giusti B et al. Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Haemostasis* 2001;86:772-6.
23. Pianka P, Almog Y, Man O et al. Hyperhomocysteinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2000;107:1588-92.
24. Boyd S, Owens D, Gin T, et al. Plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T and factor II G20210A polymorphisms, factor VIII, and VWF in central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1313-5.
25. Sofi F, Marcucci R, et al. Low vitamin B6 and folic acid levels are associated with retinal vein occlusion independently of homocysteine levels. *Atherosclerosis* 2008;198:223-7.
26. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1243-7.
27. The Central Vein Occlusion Study group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997;115:486-91.
28. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. *Ophthalmology* 1998; 105:765-71.
29. The Eye Disease Case-Control Study Group: Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1996;114:545-54.
30. McGimpsey SJ, Woodside JV, Bamford L et al. Retinal vein occlusion, homocysteine, and methylene tetrahydrofolate reductase genotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4712-6.
31. Girmens JF, Scheer S, Héron E et al. Familial central retinal vein occlusion. *Eye* 2008;22:308-10.