



Bietti Kristallin Distrofisinde Retinal Fonksiyonun Objektif Tayini

Objective Determination of Retinal Function in Bietti Crystalline Retinopathy

Dorukcan Akıncıoğlu*, Ümit Yolcu**, Abdullah İlhan***, Fatih Çakır Gündoğan*

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Siirt Asker Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Siirt, Türkiye

***Erzurum Asker Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

Öz

Bilinen oftalmolojik veya sistemik bir rahatsızlığı olmayan 44 yaşında kadın hasta her iki gözde ilerleyici görme kaybı ve gece görememe şikayeti ile başvurdu. Görme keskinliği sağ gözde 0,6, sol gözde 0,2 idi. Fundus muayenesinde her iki gözde fundusta sarı renkli parlak kristaller görüldü. Bunun yanı sıra yer yer retina pigment epiteli ve koryokapillaris atrofi alanları mevcut idi. Tam-alan flaş elektroretinogram testinde rod ve kon yanıtları baskılanmış idi. Multifokal elektroretinogram testinde foveada daha şiddetli olmak üzere periferde doğru gidildikçe düzelen ancak normal değerlerle karşılaştırıldığında düşük olan amplitütler saptandı. Optik koherens tomografide retinada çok sayıda hiperreflektan lezyonlar izlendi. Olgunun bulgu ve semptomları, klinik oküler elektrofizyoloji sonuçlarıyla ilişkilendirilerek Bietti'nin kristallin distrofisinde tanı ve takipte oküler elektrofizyolojinin rolünü tartışmak amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: Bietti kristallin distrofi, elektroretinografi, multifokal elektroretinografi

Summary

A 44-year-old female patient without any known systemic or ocular disease presented with progressive visual loss and night vision disturbance. Visual acuity was 0.6 in the right eye and 0.2 in the left eye. Tiny, yellow crystalline deposits were seen on fundus examination. In addition, areas of retinal pigment epithelium and choriocapillaris atrophy were detected. Rod and cone responses were depressed in full-field flash electroretinogram. Multifocal electroretinogram testing showed severe foveal function disturbance with less severe but still depressed responses toward the periphery. Multiple hyperreflective lesions were detected in the retina in optical coherence tomography. We aimed to present the role of ocular electrophysiology by comparing the patient's signs and symptoms with her ocular electrophysiological test results.

Keywords: Bietti crystalline dystrophy, electroretinography, multifocal electroretinography

Giriş

Bietti'nin korneoretinal kristallin distrofisi (BKD) retinada sarı görünümlü birikimlerle birlikte retina pigment epiteli (RPE) ve koryokapillarisin ilerleyici atrofisiyle karakterize nadir bir hastalıktır. İlk olarak 1937 yılında Bietti tarafından korneal kristaller, retinada parlak sarı görünümlü birikimler ve RPE atrofisinin beraber görüldüğü üç olgu ile tanımlanmıştır. Kristal birikimler anormal lipid metabolizmasına bağlı biriken lipidlerden oluşmakta olup birikimler konjonktiva, fibroblast ve lenfositlerde de görülebilmektedir.^{1,2} Bazı olgularda paralimbal yüzeyel kornea stromasında kristaller bulunsa da çoğu olguda korneada birikimler olmadığı için tanı kriterleri arasında kornea tutulumunun yeri yoktur.³ Etkilenen olgularda 3.-4.

dekatta görme keskinliğinde azalma, gece körlüğü ve periferik görme alanının bozulması gibi şikayetler ortaya çıkmaktadır.¹ Son yapılan çalışmalarda hastalığın 4q35 kromozomunda *CYP4V2* geninde ortaya çıkan mutasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{4,5,6} *CYP4V2* sitokrom P450 enzim grubundan olup buradaki mutasyon sonucunda hücresel düzeyde lipid metabolizmasında bozulma görülmektedir.⁷ Histopatolojik çalışmalar koroidal fibroblastlarda kompleks lipid inklüzyonları ve kristallerle birlikte yaygın koroid atrofisinin varlığını göstermiştir.²

Bu olgu sunumunda amacımız BKD'de multifokal elektroretinogram (mfERG) ve elektroretinogram (ERG) bulgularının tartışılmasıdır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Dorukcan Akıncıoğlu, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 458 94 55 E-posta: dr.dorukcan@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 25.01.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.09.2014

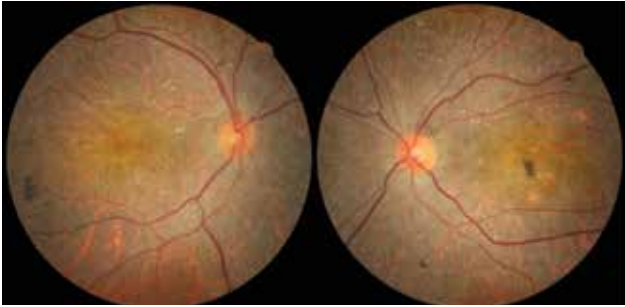
©Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Bu makale Creative Commons Attribution Lisansı koşulları altında korunmaktadır.

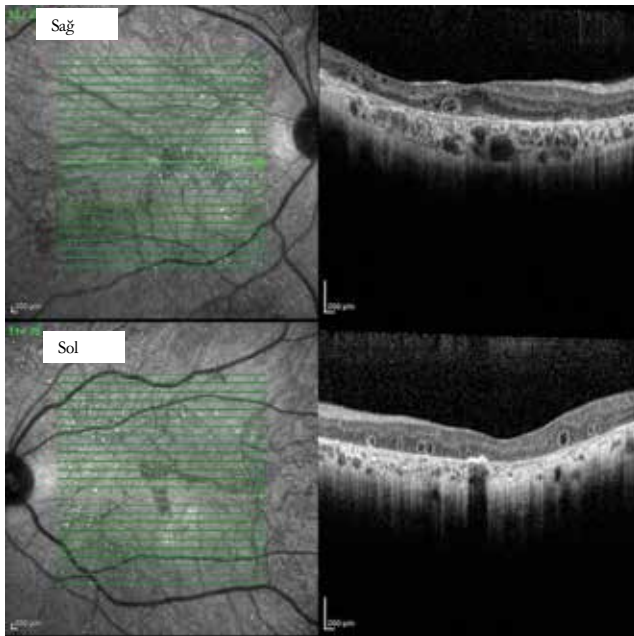
Olgu Sunumu

Kırk dört yaşında kadın hasta son 6 yıldır görme keskinliğinde ilerleyici azalma şikayeti ile başvurdu. Öyküsünde herhangi bir kronik rahatsızlığı veya ilaç kullanımı yok idi. Görme keskinliği tashihi olarak 0,6/0,2 (OD/OS) düzeyinde, göz içi basınçları 13/11 (OD/OS) mmHg idi. Biyomikroskopik muayenesi normal sınırlarda idi. Fundus muayenesinde her iki gözde arka polü ve midperifer retinayı tutan intraretinal sarı renkli parlak noktasal tarzda küçük birikimler izlendi. Fundus muayenesinde her iki gözde lokal RPE ve koryokapillaris atrofi alanları ile pigment kümeleri mevcut idi (Resim 1).

Optik koherens tomografide (OKT), dış ve iç retina katlarında çok sayıda hiperreflektans gösteren noktasal lezyonlarla birlikte dış retina katlarında çok sayıda kistik değişiklikler saptandı (Resim 2). Bu değişikliklerin kristalin birikimi alanları ile tamamiyle uyumlu olmadığı ve retinadaki kistik lezyonlarla yer yer uyumlu olmayan alanlarda koroid katmanında da kistik değişikliklerin olduğu izlendi. Fibrozisin geliştiği alanlarda ise bu lezyonların olmadığı görüldü. Hiperreflektif retinal



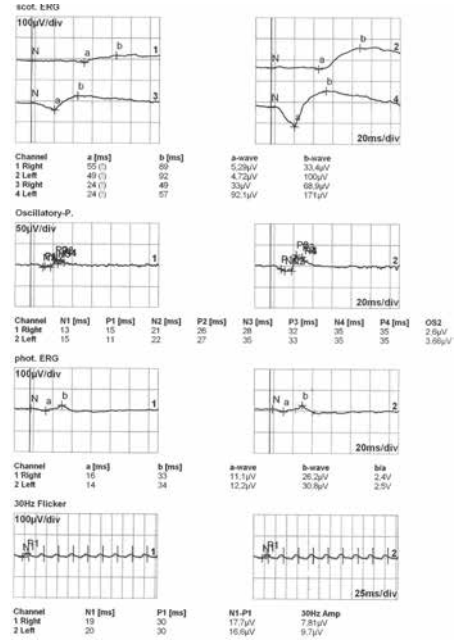
Resim 1. Olgunun fundus görüntüleri



Resim 2. Olgunun her iki gözüne ait optik koherens tomografi görüntüleri
ERG: Elektrofizyoloji

birikimler OKT kesitlerinde retinanın iç katmanlarında daha az olmak üzere genelde RPE-koryokapillaris birleşiminde ve koroidde görülmektedir.^{8,9}

Klinik normal tam-alan elektrofizyoloji değerlerimiz¹⁰ dikkate alındığında sağ gözde karanlık adapte 0,01 rod yanıtında b pik amplitütünün normal alt sınırının (normal: 47-124 μ V) altında olduğu (33,4 μ V), ancak sol gözde normal olduğu görüldü (100 μ V). Karanlık adapte 3,0 ERG yanıtında ise her iki gözde hem a hem b yanıtının gecikme zamanlarında uzama



olduğu, a yanıt amplitütünün sağ gözde daha belirgin olmak üzere her iki gözde düşük olduğu, b pik amplitütünün ise sağ gözde düşük olduğu görüldü. Aydınlik adapte 3,0 kon yanıtında a ve b pik gecikme zamanlarının normal olduğu fakat hem a hem de b pik amplitütlerinin normal alt sınırın altında olduğu görüldü. Aydınlik adapte 3,0 30-Hz fliker yanıtında ise P1 pik gecikme zamanının uzamış olduğu ve 30-Hz amplitütlerinin düşük olduğu görüldü (Resim 3).

Multifokal ERG testinde her iki gözde foveal yanıtların deprese olduğu, perifer retinaya doğru gidildikçe retinal fonksiyonda santrale kıyasla düzelme görüldüğü ve fakat amplitüt değerlerinin bir grup sağlıklı bireyden elde ettiğimiz normal verilerle¹¹ kıyaslandığında belirgin olarak düşük olduğu saptanmıştır (Resim 4).

Tartışma

Olgumuzun şikayeti her iki gözünde giderek ilerleyen bir görüş bulanıklığı ve yine son zamanlarda farketdiği karanlık ortamlarda cisimleri seçmekte zorlanması idi. Literatürde BKD'de ERG ile kaydedilemez seviyede patolojik yanıtlar^{1,12,13} skotopik kuvvetli flaş ERG'de a- ve b-pik amplitütlerinde azalmalar,¹⁴ rod b-pik amplitüt azalması,^{1,15} fotopik ERG'de a ve b-pik amplitütlerinin azalması,^{15,16} 30-Hz fliker amplitüt azalması^{1,16} ve anormal S-kon ERG bulguları¹⁵ bildirilmiştir. Normal ERG bulguları varlığına rağmen fokal ve mfERG ile retinal fonksiyonun bozuk olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{16,17}

Olgumuzda sağ gözde rod b pik amplitütü normalin altında sol gözde ise normal sınırlarda saptanmıştır. Kombine rod-kon yanıtlarında ise hem a hem de b pik amplitüt ve latanslarında azalmalar/uzamalar saptanmıştır. Fotopik yanıtlarda ise her iki gözde hem tek kon yanıtında hem de 30-Hz fliker yanıtlarında amplitüt ve gecikme zamanlarında azalmalar/uzamalar saptanmıştır. Bu elektrofizyolojik bulgular olgumuzda dış retina işlevlerinin yaygın şekilde bozulduğunun göstergesidir.

MfERG testi genellikle santral 30-40 derecelik retina bölgesinde kon fotoreseptörlerinin uyarımı sonucunda ortaya çıkan ve büyük oranda bipolar hücre aktivitesinden köken alan bir elektriksel yanıttır. MfERG testi ile 61, 103 ya da 241 retina bölgesine ait lokal retina işlevleri elde edilmektedir. Olgumuzda ERG'de kon yanıtları her iki gözde patolojik olduğundan mfERG testinde santrali tutan alanlarda daha belirgin olmak üzere her iki gözde de amplitütlerde belirgin düşüş izlenmiştir. BKD progresyon gösteren bir hastalık olduğundan hastalığın değişik dönemlerine ait elektrofizyolojik yanıtların farklı olması anlaşılır bir bulgudur. Ancak hastalığın başlangıç dönemlerinde ERG test sonucunun normal olduğu durumlarda retina fonksiyonunun mfERG testi ile izlenmesi mümkündür. Özellikle santral tutulum olan olgularda santral retinada daha yoğun bulunan kon hücrelerinin işlevini gösterdiğinden mfERG testinin bu olgularda progresyon takibinde kullanılmasının makul olduğunu düşünüyoruz. Dolayısıyla BKD düşünümlere ERG testi yapılan olgularda fotopik ve skotopik yanıtların doğal olması halinde tanıdan hemen uzaklaşılmalıdır. Erken

dönemlerde ERG sonuçlarının normal sınırlarda olabileceği akılda tutularak bu gibi durumlarda mfERG testi ile lokal retina fonksiyonlarının bozuk olduğunun gösterilebileceği akılda tutulmalıdır.

Olgumuzun OKT tetkikinde hiperreflektif alanların tamamında retinal kristalin birikimler ile uyumu yoktu fakat Ayata ve ark.⁹ bu hiperreflektif alanlarla kristalin birikimlerin uyduğuna göstermişlerdir. Retinal kristalin birikimlerin görme prognozu ile ilişkisi net olarak gösterilememiş olsa da sensöriyel retinada yaygın kristalin birikimin olduğu olgularda görme keskinliği daha düşük olmaktadır.¹⁸ Dış katmanlarda daha yaygın olarak izlenen kistik değişikliklerin dış retinal tübülyasyonlar olduğunu düşünmekteyiz. Zweifel ve ark.¹⁹ tarafından tanımlanan ve retinal dejeneratif hastalıklarda fotoreseptör tabakadaki hücrelerin harabiyeti sonrası geçtikleri morfolojik değişiklikler sonucunda oluştuğu tanımlanan bu OKT bulgusunun BKD'de de görülebileceği yazarlar tarafından belirtilmiştir. Pennesi ve Weleber²⁰ ise bu lezyonların kristalin birikimlerin retina pigment epiteli tarafından enkapsülasyonu olarak değerlendirmiştir. Bu lezyonların klinik anlamı ise B-scan OKT kesitlerinde bu lezyonların kistik maküler ödem ile karışabilmesi olup en-face OKT'deki C-scan kesitlerde lezyonun tübüler yapısı daha net olarak izlenmektedir. Korooiddeki değişiklikleri ise dış retinal katmandaki bu tübüler değişikliklerin yol açtığı bir optik yanılsama olduğu kanaatindeyiz.

Literatürdeki olgular ile birlikte değerlendirildiğinde mfERG ve ERG bulgularımız BKD'de retina dış katmanında yaygın işlev bozukluğu olduğunu göstermektedir. MfERG testi santral retina işlevini gösterdiğinden BKD'de maküla işlevinin takibinde objektif bir test olarak kullanılabilir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Dorukcan Akıncıoğlu, Fatih Çakır Gündoğan, Konsept: Dorukcan Akıncıoğlu, Fatih Çakır Gündoğan, Ümit Yolcu, Dizayn: Abdullah İlhan, Fatih Çakır Gündoğan, Veri Toplama veya İşleme: Dorukcan Akıncıoğlu, Fatih Çakır Gündoğan, Analiz veya Yorumlama: Ümit Yolcu, Abdullah İlhan, Literatür Arama: Dorukcan Akıncıoğlu, Fatih Çakır Gündoğan, Yazan: Dorukcan Akıncıoğlu, Fatih Çakır Gündoğan, Abdullah İlhan.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Wilson DJ, Weleber RG, Klein ML, Welch RB, Green WR. Bietti's crystalline dystrophy. A clinicopathologic correlative study. Arch Ophthalmol. 1989;107: 213-221.
2. Kaiser-Kupfer MI, Chan CC, Markello TC, Crawford MA, Caruso RC, Csaky KG, Guo J, Gahl WA. Clinical biochemical and pathologic correlations in Bietti's crystalline dystrophy. Am J Ophthalmol. 1994;118:569-582.
3. Grizzard WS, Deutman AF, Nijhuis F, de Kerk AA. Crystalline retinopathy. Am J Ophthalmol. 1978;86:81-88.

4. Wada Y, Itabashi T, Sato H, Kawamura M, Tada A, Tamai M. Screening for mutations in CYP4V2 gene in Japanese patients with Bietti's crystalline corneoretinal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:894-899.
5. Lin J, Nishiguchi KM, Nakamura M, Dryja TP, Berson EL, Miyake Y. Recessive mutations in the CYP4V2 gene in East Asian and Middle Eastern patients with Bietti crystalline corneoretinal dystrophy. *J Med Genet.* 2005;42:38.
6. Xiao X, Mai G, Li S, Guo X, Zhang Q. Identification of CYP4V2 mutation in 21 families and overview of mutation spectrum in Bietti crystalline corneoretinal dystrophy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;409:181-186.
7. Li A, Jiao X, Munier FL, Schorderet DF, Yao W, Iwata F, Hayakawa M, Kanai A, Shy Chen M, Alan Lewis R, Heckenlively J, Weleber RG, Traboulsi EI, Zhang Q, Xiao X, Kaiser-Kupfer M, Sergeev YV, Hejtmancik JF. Bietti crystalline corneoretinal dystrophy is caused by mutations in the novel gene CYP4V2. *Am J Hum Genet.* 2004;74:817-826.
8. Toto L, Carpineto P, Parodi MB, Di Antonio L, Mastropasqua A, Mastropasqua L. Spectral domain optical coherence tomography and in vivo confocal microscopy imaging of a case of Bietti's crystalline dystrophy. *Clin Exp Optom.* 2013;96:39-45.
9. Ayata A, Tatlipinar S, Unal M, Ersanli D, Bilge AH. Autofluorescence and OCT features of Bietti's crystalline dystrophy. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:718-720.
10. Gundogan FC, Erdem U, Hamurcu MS, Bayraktar MZ. Our normal values of flash electroretinogram. *Güllhane Medical Journal.* 2006;48:14-18.
11. Gundogan FC, Isilak Z, Erdurman C, Mumcuoglu T, Durukan AH, Bayraktar MZ. Multifocal electroretinogram in mild to moderate essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2008;30:375-384.
12. Usui T, Tanimoto N, Takagi M, Hasegawa S, Abe H. Rod and cone a-waves in three cases of Bietti crystalline chorioretinal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:395-402.
13. Bernauer W, Daicker B. Bietti's corneal-retinal dystrophy. A 16-year progression. *Retina.* 1992;12:18-20.
14. Weber U, Adler K, Hennekes R. Crystalline chorioretinopathy with marginal corneal involvement. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1984;185:268-271.
15. Yamamoto S, Kataoka Y, Kamiyama M, Hayasaka S. Nondetectable S-cone electroretinogram in a patient with crystalline retinopathy. *Doc Ophthalmol.* 1995;90:221-227.
16. Yagasaki K, Miyake Y. Crystalline retinopathy. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* 1986;90:711-719.
17. Kretschmann U, Usui T, Ruether K, Zrenner E. Electroretinographic campimetry in a patient with crystalline retinopathy. *Ger J Ophthalmol.* 1996;5:399-403.
18. Öztürk B, Bozkurt B, Kaniş Ü, Okka M. Bietti kristalin retinopatisinde optik koherens tomografi bulguları. *Ret-Vit.* 2011;19:198-200.
19. Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, Margolis R, Spaide RF, Freund KB. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:1596-1602.
20. Pennesi ME, Weleber RG. High-resolution optical coherence tomography shows new aspects of Bietti crystalline retinopathy. *Retina.* 2010;30:531-532.