



Aynı Aileden X'e Bağlı Juvenil Retinoskizisli Üç Olguda Spektral-Domain Optik Koherens Tomografi Bulgularının Değerlendirilmesi

Assessment of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Findings in Three Cases of X-Linked Juvenile Retinoschisis in the Same Family

Sibel Doğuizi, Mehmet Ali Şekeroğlu, Salih Çolak, Mustafa Alpaslan Anayol, Pelin Yılmazbaş
Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

X'e bağlı juvenil retinoskizis (XBR), nörosensöriyal retinanın tabakalara ayrılması ile karakterli, X'e bağlı resesif geçiş gösteren bir retina distrofisidir. Hastaların fundus muayenelerinde sıklıkla maküla foveal kistleri gösteren bisiklet tekerleği görünümü mevcuttur ve spektral-domain optik koherens tomografide (SD-OKT) retinal tabakalardaki ayrışma tipiktir. XBR hastalığının aynı ailenin bireyleri arasında farklı klinik seyirleri, evreleri ve SD-OKT görüntüleri olabilir. SD-OKT; XLR ile ilgili daha detaylı bilgiler elde edebilmemizi sağlayan çok önemli bir görüntüleme yöntemidir. Bu çalışmada aynı aileden üç olgunun farklı klinik özellikleri ve SD-OKT bulguları incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hereditör retinal distrofi, spektral-domain optik koherens tomografi, X'e bağlı juvenil retinoskizis

Abstract

X-linked juvenile retinoschisis (XLR) is an X-linked hereditary retinal dystrophy characterized by splitting of the neurosensory retina. On fundus examination, the macula often has a spoke wheel appearance with foveal cystic lesions, and separation of the retinal layers is typical on spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT). Patients with XLR can exhibit different clinical courses, stages, and SD-OCT findings, even among members of the same family. SD-OCT is an important imaging method that allows us to achieve more detailed information about XLR. In this study, we report three patients in the same family who have different clinical features and SD-OCT findings.

Keywords: Hereditary retinal dystrophy, spectral-domain optical coherence tomography, X-linked juvenile retinoschisis

Giriş

X'e bağlı Juvenil Retinosikizis (XBR) prevalansı 1:5.000 ile 1:25.000 arasında olan hereditör bir retinal distrofidir.¹ Erkek çocuklar ve ergenlerdeki en sık maküla dejenerasyonudur ve X'e bağlı resesif geçiş gösterdiği için kadınlar taşıyıcı olmaktadır.¹ İlk semptomlar sıklıkla okul çağında 5-10 yaşlarında başlar ve bu dönemde görme düzeyleri sıklıkla 20/200 ile 20/50 arasındadır.^{1,2} Hastaların fundus muayenelerinde sıklıkla maküla foveal skizisi gösteren bisiklet tekerleği görünümü mevcuttur ve spektral-domain optik koherens tomografide (SD-OKT) retinal tabakalardaki ayrışma tipiktir.^{1,2,3} Ayrıca periferik retinoskizis en sık inferotemporalde olmak üzere %50 olguda bulunur. Elektoretinografide (ERG) tipik olarak iç retinal

katlardaki bozukluğa işaret eden normal a dalgası ile beraber B dalgasında azalma görülür.^{1,2,3} Retinada beyaz benekler, retina damarlarında incelleme, periferik retinada dendrit görünümü, vasküler kılıflanma diğer bulgulardır ve vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı gibi komplikasyonlar görülebilir.^{1,2,3}

XBR çok farklı klinik spektrumlarda ortaya çıkabilen bir hastalıktır ve aynı ailenin bireyleri arasında bile farklı klinik özellikleri ve SD-OKT görüntüleri olabilir. SD-OKT özellikle tanıda fundus muayenesinde seçilemeyen bulguları da saptaması nedeniyle çok değerlidir ve hastalığın farklı fenotipik bulgularının saptanmasında yardımcıdır.⁴ Biz de bu yazımızda aynı aileden üç olgunun farklı klinik ve SD-OKT bulgularını sunmayı ve tartışmayı amaçladık.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sibel Doğuizi, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 15375 77 E-posta: erylgt@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-6047-218X

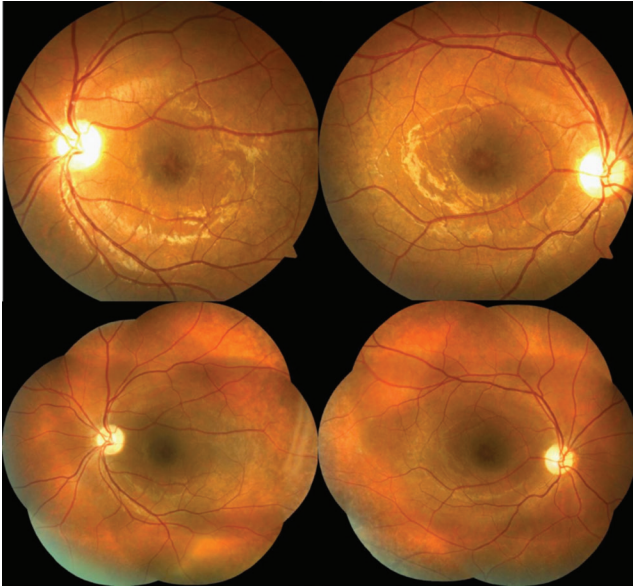
Geliş Tarihi/Received: 07.08.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.09.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

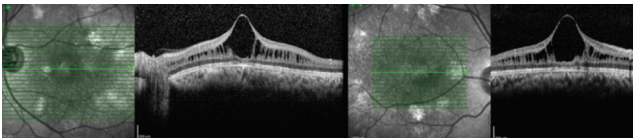
Olgu Sunumları

Olgu 1

On iki yaşındaki erkek hasta kliniğimize her iki gözde az görme şikayeti ile başvurdu. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği sağda 20/100, solda 20/80 seviyesindeydi. Görme azlığı şikayeti gece ve gündüz arasında fark göstermiyordu. Refraksiyonu sağda +2,25 solda +1,25 (-1,25&180) idi. Dilate fundus muayenesinde, hastanın her iki gözünde vitreus sinerezisi, periferik retinada pigmenter değişiklikler ve makülada foveal skizis ile uyumlu olabilecek bisiklet-tekerleği görüntüsü mevcuttu (Resim 1). SD-OKT'de (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) her iki göz foveada özellikle iç nükleer tabakada belirgin skizis kaviteleri ve beraberinde her iki gözde de büyük foveal kist olduğu görüldü (Resim 2). Sağ gözde santral foveal kalınlık (SFK) 606 µm iken, sol gözde 612 µm olarak belirlendi. Ayrıca her iki gözde SD-OKT'de foveal alanda elipsoid zonda ve eksternal limitan membranda bozulma olduğu da izlendi. Hastanın sistemik bir hastalığı yoktu. Aile hikayesinde erkek kardeşinde ve dayısında da görmede zorluk olduğu öğrenildi. Mevcut bulgularla hastaya XBRs tanısı konuldu. Hastanın diğer kardeşleri ve ailedeki erkek üyeler muayeneye çağrıldı.



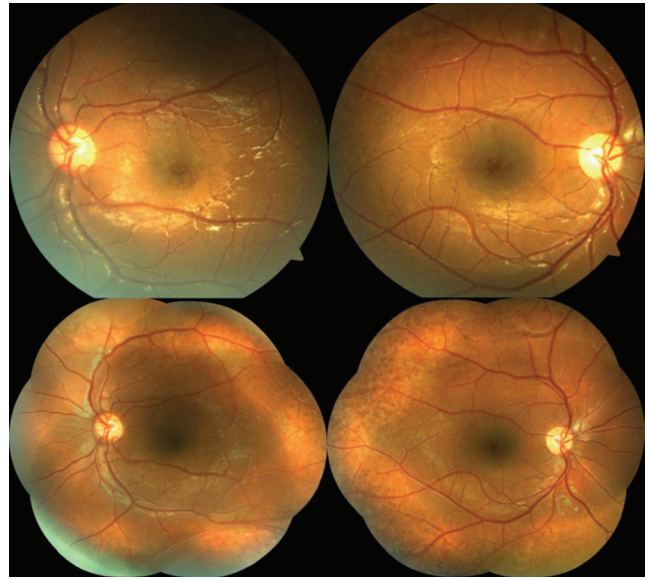
Resim 1. Olgu 1'in sol ve sağ gözlerine ait renkli fundus fotoğrafları; her iki gözde santral foveal skizis ile uyumlu bisiklet-tekerleği görüntüsü; periferik retinada pigment değişiklikleri ve vitreus sinerezisi izlenmektedir



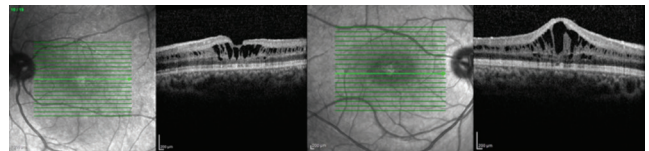
Resim 2. Olgu 1'in sol ve sağ gözlerine ait spektral-domain optik koherens tomografi görüntüleri; her iki göz foveada özellikle iç nükleer tabakada belirgin skizis kaviteleri ve beraberinde her iki gözde de büyük foveal kist izlenmektedir

Olgu 2

Birinci olgunun kardeşleri (1 kız, 1 erkek) muayene edildiğinde, 8 yaşındaki erkek kardeşin her iki gözünde görme azlığı olduğu görüldü. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği her iki gözde 20/100 seviyesindeydi. Refraksiyonu bilateral +0,75 idi ve ön segment muayeneleri her iki gözde de doğaldı. Dilate fundus muayenesinde, hastanın her iki gözünde vitreus sinerezisi, vitreus tülleri, periferik retinoskizis ve makülada foveal skizis ile uyumlu olabilecek bisiklet-tekerleği görüntüsü mevcuttu (Resim 3). SD-OKT'de her iki göz foveada özellikle iç nükleer tabakada kistler olduğu, kistik yapıların birleşerek retinada skizis oluşturduğu ve bunların foveadan periferiye doğru azalarak devam ettiği görüldü (Resim 4). Ayrıca az miktarda da dış pleksiform ve dış nükleer tabakalarda da kistler olduğu izlendi. Sol gözde SFK 324 µm iken, sağ gözde 456 µm olarak belirlendi. Ayrıca sağ gözde daha belirgin olmak üzere foveal alanda elipsoid zonda ve eksternal limitan membranda da düzensizlik olduğu izlendi. Hastanın sistemik bir hastalığı yoktu. Mevcut bulgularla hastaya XBRs tanısı konuldu.



Resim 3. Olgu 2'nin sol ve sağ gözlerine ait renkli fundus fotoğrafları; hastanın her iki gözünde makülada foveal skizis ile uyumlu olabilecek bisiklet-tekerleği görüntüsü, vitreus sinerezisi, vitreus tülleri ve periferik retinoskizis izlenmektedir



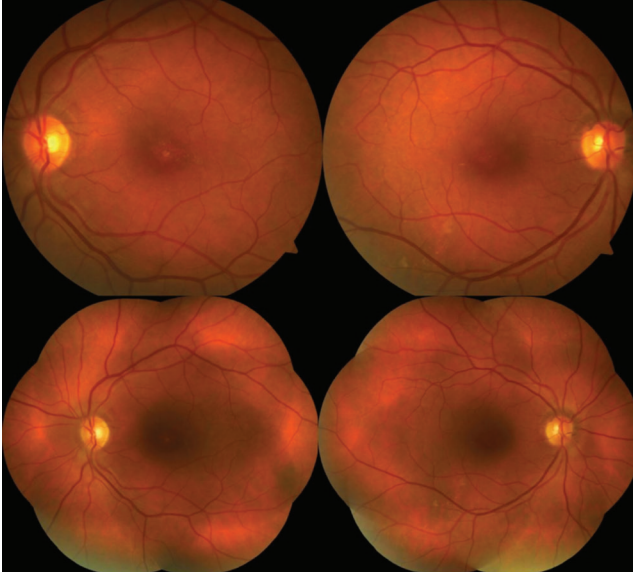
Resim 4. Olgu 2'nin sol ve sağ gözlerine ait spektral-domain optik koherens tomografi görüntüleri; iç nükleer tabakada kistler olduğu, kistik yapıların birleşerek retinada skizis oluşturduğu ve bunların foveadan periferiye doğru azalarak devam ettiği izlenmektedir; ayrıca az miktarda da dış pleksiform ve dış nükleer tabakalarda da kistler olduğu görülmektedir

Olgu 3

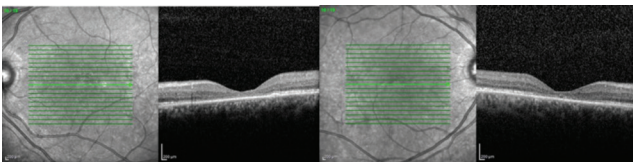
Ailedeki diğer erkek üyeler muayene edildiğinde, kardeşlerin 41 yaşındaki dayısında her iki gözde görme azlığı saptandı. Görme azlığının çocukluk döneminden beri olduğu öğrenildi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği her iki gözde 20/200 seviyesindeydi. Refraksiyonu bilateral +0,50 idi ve ön segment muayeneleri her iki gözde de doğaldı. Dilate fundus muayenesinde, hastanın her iki gözünde vitreus sinerezisi, periferik pigmenter değişiklikler ve silik foveal refle mevcuttu (Resim 5). SD-OKT'de her iki gözde belirgin foveal atrofi izlendi (Resim 6). Sağ gözde SFK 127 µm iken, sol gözde 125 µm olarak belirlendi. Ayrıca SD-OKT'de foveal alanda yoğun atrofi nedeniyle özellikle iç retinal katların net seçilemediği görüldü. Hastanın sistemik bir hastalığı yoktu. Mevcut bulgularla hastaya XBRs tanısı konuldu.

Tartışma

XBRs, nörosensöriyal retinanın tabakalara ayrılması ile karakterli, genellikle X'e bağlı resesif geçiş gösteren bir retina distrofidir. Hastalık X kromozomunun p22 bölgesinde yeralan *XLRS1* genindeki birçok farklı mutasyona bağlı olarak gelişir.⁵ *XLRS1* geni, özellikle fotoreseptör ve Müller hücreleri tarafından ekprese edilen ve retinanın anatomik ve fonksiyonel



Resim 5. Olgu 3'ün sol ve sağ gözlerine ait renkli fundus fotoğrafları; hastanın her iki gözünde maküladaki atrofi, vitreus sinerezisi ve periferik pigmenter değişiklikler izlenmektedir



Resim 6. Olgu 3'ün sol ve sağ gözlerine ait spektral-domain optik koherens tomografi görüntüleri: Her iki gözde de belirgin foveal atrofi izlenmektedir

bütünlüğünün korunmasında çok önemli bir rolü olan retinoskizisin proteinini kodlamaktadır. Bu proteinin mutasyon sonucunda anormal yapıda üretilmesi retina katlarındaki yapısal bütünlüğe zarar vererek, tüm retinal tabakalarda gelişebilen kistlerin ve skizis kavitelerinin oluşumuna neden olur.⁵

Hastalık, genellikle tipik olarak juvenil yaşlarda farkedilir ancak daha nadir olarak infantil dönemde nistagmus ve şaşılıkla da ortaya çıkabilir. Göz dibi muayenesinde özellikle foveal bölgede bisiklet tekerleğine benzer görünümde mikrokistlerin izlenmesi tanı için en önemli bulgu olarak kabul edilmektedir. Yıllar içinde bu görünüm kaybolabilir, mikrokistler birleşerek büyük foveal kistleri oluşturabilir veya daha da ileri dönemlerde foveal bölgede atrofi gelişebilir.^{3,6}

XBRs'nin ayırıcı tanısında retinitis pigmentosa, edinsel retinoskizis, Goldman-Favre hastalığı, Wagner hastalığı, Stickler sendromu, maküler distrofiler, koroidal distrofiler ve periferik vitreoretinal dejenerasyonlar sayılabilir. Olgularımız bu hastalıklardan; görme düzeyleri, klinik bulguları, sistemik hastalıklarla birliktelik göstermemesi, tipik maküla lezyonları, SD-OKT bulguları ve kalıtım özellikleri itibarıyla ayrılmaktadır.

XBRs tanısında klinik bulgular ve ERG önemlidir ancak, SD-OKT özellikle hastalığın erken evrelerinde nörosensöriyal retinadaki ayrılma planını, skizis kavitelerinin büyüklüğünü ve yayılımını göstermesi açısından oldukça önemli bir yere sahiptir. Hastalığın aynı aile bireyleri arasında bile farklı klinik özellikleri ve SD-OKT bulguları olabileceği gibi, aynı hastanın iki gözü arasında da farklılıklar saptanabilir. Ayrıca lezyon karakteristiği de zamanla değişebilir.⁷ Bizim olgularımızda da bu çeşitlilik görülmektedir.

XBRs hastalığında SD-OKT'de en sık görülen bulguların başında iç nükleer tabakada oluşan yaygın retinal ayrılma (skizis oluşumu) gelmektedir. Daha az sıklıkla olmak üzere dış nükleer, dış pleksiform tabakalarda da ayrılma bulguları saptanabilir ve sinir lifi-gangliyon hücre tabakasında küçük kistoid değişikliklerin olabileceği bildirilmiştir.^{8,9,10} Bizim de benzer şekilde ikinci olgumuzda SD-OKT'de her iki göz foveada özellikle iç nükleer tabakada belirgin skizis kaviteleri daha az olarak da dış pleksiform ve dış nükleer tabakalarda kistler görüldü. Tipik olarak skizis kaviteleri en uzun ve büyük olarak foveal çukurlukta oluşmakla beraber her iki yanda devam ederek tüm arka kutup boyunca devamlılık gösterebilmektedir ancak bizim olgularımızda foveal bölge ile sınırlı idi. Son yıllarda nadir görülen bu hastalıkla ilgili; SD-OKT ile yapılan çalışmalarda skizis seviyesinin daha çok iç nükleer ve dış nükleer-pleksiform tabakalarda olduğunun gösterilmesi, skizisin daha çok internal limitan membran ve sinir lifi gibi daha yüzeysel retina tabakalarında olduğunu gösteren daha önceki yıllara ait histopatolojik çalışmalarla çalışmaktadır.^{8,9,10} Histopatolojik çalışmalarda teknik yetersizliklerin böyle bir sonuca yol açtığını ve *in vivo* olarak retinanın yüksek çözünürlükte görüntülenememesine imkan veren SD-OKT ile XBRs hakkında daha doğru bilgiler edinme imkanı bulduğumuzu düşünmekteyiz.

İlk olgumuzda XBRs'de daha az sıklıkla görülen ve hemen her zaman iç nükleer tabakalardaki skizis kaviteleri ile birlikte

olan büyük foveal kist mevcuttu. Büyük foveal kistin daha önce mevcut olan kaviterler arasındaki septaların kopmasıyla oluştuğu düşünülmektedir ve daha düşük görme keskinliği ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir.^{7,8,9} Ancak bizim olgumuzda görme keskinliği ikinci olgumuzla benzerdi. XBRs'de retina içi skizis oluşumu ile seyreden fenotipik SD-OKT görünümü zamanla gerileyerek yerini atrofiye bırakabilmektedir.^{10,11,12,13} Benzer şekilde de bizim çalışmamızda da üçüncü olgumuz olan; diğer iki XBRs'li kardeşin 41 yaşındaki dayısında SD-OKT'de her iki gözde belirgin foveal atrofi saptandı. Bu evrede SD-OKT'de saptanan foveal atrofi tek başına tanı koydurucu özellikte değildir, ancak hastanın yeğenlerinde XBRs tanısının bulunması, hastanın çocukluk çağından beri az görme şikayetinin olması, muayenede periferik retinada pigmenter değişiklikler ve vitreusda değişikliklerin saptanması bizi tanıya ulaştırmıştır.

Bu çalışmada aynı aileden farklı klinik ve SD-OKT bulguları olan üç olgu sunulmuştur. XBRs hastalığının aynı ailenin bireyleri arasında bile farklı klinik seyirleri ve SD-OKT görünümüleri olabilir. SD-OKT; hastalığın makülada yol açtığı farklı yapısal bozuklukları, bunların seviyelerini ve evrelerini anlamamızı sağlayan çok önemli, eşsiz bir görüntüleme yöntemidir.

Etik

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Sibel Doğuizi, Mehmet Ali Şekeroğlu, Pelin Yılmazbaş, Konsept: Sibel Doğuizi, Mehmet Ali Şekeroğlu, Salih Çolak, Mustafa Alpaslan Anayol, Pelin Yılmazbaş, Dizayn: Sibel Doğuizi, Mehmet Ali Şekeroğlu, Salih Çolak, Mustafa Alpaslan Anayol, Pelin Yılmazbaş, Veri Toplama veya İşleme: Sibel Doğuizi, Mehmet Ali Şekeroğlu, Salih Çolak, Mustafa Alpaslan Anayol, Analiz veya Yorumlama: Sibel Doğuizi, Mehmet Ali Şekeroğlu, Salih Çolak, Mustafa Alpaslan Anayol, Pelin Yılmazbaş, Literatür Arama: Sibel Doğuizi, Mehmet Ali Şekeroğlu, Salih Çolak, Mustafa Alpaslan Anayol, Pelin Yılmazbaş, Yazan: Sibel Doğuizi, Mehmet Ali Şekeroğlu, Salih Çolak, Mustafa Alpaslan Anayol, Pelin Yılmazbaş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. George ND, Yates JR, Moore AT. X linked retinosis. Br J Ophthalmol. 1995;79:697-702.
2. Molday RS, Kellner U, Weber BH. X-linked juvenile retinosis: clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms. Prog Retin Eye Res. 2012;31:195-212.
3. Joseph E, Robertson Jr, S Martha Meyer. Hereditary vitreoretinal degenerations: Congenital hereditary retinosis. In: Ryan SJ, ed. Retina (1st ed). St. Louis; The CV Mosby Co; 1989:472-473.
4. Apushkin MA, Fishman GA, Janowicz MJ. Correlation of optical coherence tomography findings with visual acuity and macular lesions in patients with X-linked retinosis. Ophthalmology. 2005;112:495-501.
5. Sauer CG, Gehrig A, Warneke-Wittstock R, Marquardt A, Ewing CC, Gibson A, Lorenz B, Jurkles B, Weber BH. Positional cloning of the gene associated with X-linked juvenile retinosis. Nat Genet. 1997;17:164-170.
6. Kanski JJ, Bowling B. Hereditary Fundus Dystrophies; Juvenil X linked retinosis. Ken Nischal, Andrew Pearson; Clinical Ophthalmology: Systematic Approach (7th ed). Philadelphia; Elsevier Limited; 2011:15:674.
7. Xiao Y, Liu X, Tang L, Wang X, Coursy T, Guo X, Li Z. X-Linked Retinosis: Phenotypic Variability in a Chinese Family. Sci Rep. 2016;6:20118.
8. Gerth C, Zawadzki RJ, Werner JS, Héon E. Retinal morphological changes of patients with X-linked retinosis evaluated by Fourier-Domain optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 2008;126:807-811.
9. Gregori NZ, Berrocal AM, Gregori G, Murray TG, Knighton RW, Flynn HW Jr, Dubovy S, Puliafito CA, Rosenfeld PJ. Macular spectral domain optical coherence tomography in patients with X-linked retinosis. Br J Ophthalmol. 2009;93:373-378.
10. Ozdemir H, Karacorlu S, Karacorlu M. Optical coherence tomography findings in familial foveal retinosis. Am J Ophthalmology. 2004;137:179-181.
11. Menke MN, Feke GT, Hirose T. Effect of aging on macular features of x-linked retinosis assessed with optical coherence tomography. Retina. 2011;31:1186-1192.
12. Yu J, Ni Y, Keane PA, Jiang C, Wang W, Xu G. Foveomacular schisis in juvenile X-linked retinosis: an optical coherence tomography study. Am J Ophthalmol. 2010;149:973-978.
13. Özdemir H, Karacorlu S, Karacorlu M, Şentürk F. Geç Dönem Familial Foveal Retinosis'te Yüksek Çözünürlüklü Optik Koherens Tomografi. Turk J Ophthalmol. 2012;42:81-83.