



Ailesel *FLVCR1* Mutasyonlu İki Kardeşte Yeni Fenotip: Nörotrofik Keratopati

New Phenotype in Two Siblings with Familial *FLVCR1* Mutation: Neurotrophic Keratopathy

Betül Dertsiz Kozan, Mehmet Fuat Alakuş, Hamza Polat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Öz

Feline leukemia virus subgroup C receptor (*FLVCR1*) geni, hem, kolin ve etanolamin taşınmasında rol oynar. Biallelik patojenik *FLVCR1* varyantlarında, makrositer anemi, retina, omurilik ve periferik sinir sisteminin çocukluk veya yetişkin başlangıçlı nörodejenerasyonu ile ilişkili olabilir. *FLVCR1* varyantlarında, optik atrofi ve retinitis pigmentosa daha önce tariflenmiş göz bulgularından olup nörotrofik keratopati bildirilmemiştir. Bu çalışmada homozigot olası yeni gelişmiş patojenik varyantı olan iki olgu klinik bulguları ile incelenmiş ve nörotrofik keratopati tariflenmiştir. İki yaşındaki kız olguda her iki korneada santralde bulanıklık, lökom ve kepece kulak mevcuttu, fundus doğaldı, kornea refleksi alınamadı. Beş yaşında olan kız olguda her iki korneada belirgin korneal lökom, skar mevcuttu, her iki optik sinir soluk görünümündü, her iki el parmak uçlarında otoamputasyon mevcuttu, kornea refleksi alınamadı. Beş yaşındaki olguda genetik yeni nesil dizileme analizinde *FLVCR1* geninde GnomAD, ESP6500, ExAC ve Clinvar veritabanlarında bildirilmemiş homozigot olası patojenik c.160dup p.Arg54ProfsTer36 varyantı saptandı. *FLVCR1* mutasyonunda kolin taşıma defekti olduğundan asetilkolin üretilemez. Asetilkolin ise korneada cGMP'yi artırır ve bu nedenle epitel büyümesini teşvik eder. Bu nörotransmitter korneada salınmazsa, epitel yıkımı meydana gelir. Bu olguda ve kardeşinde nörotrofik keratopati gelişimi yeni tariflenen varyantın muhtemel yeni fenotipik özelliği olabilir.

Anahtar Kelimeler: *FLVCR1*, nörotrofik keratopati, nöropati, optik atrofi

Abstract

The feline leukemia virus subgroup C receptor (*FLVCR1*) gene plays a role in heme, choline, and ethanolamine transport. In biallelic pathogenic *FLVCR1* variants, macrocytic anemia may be associated with childhood- or adult-onset neurodegeneration of the retina, spinal cord, and peripheral nervous system. In patients with *FLVCR1* variants, optic atrophy and retinitis pigmentosa are previously described ocular findings, but neurotrophic keratopathy has not been reported. In this study, we describe two patients with homozygous novel likely pathogenic variants in terms of their clinical findings, including neurotrophic keratopathy. On examination, the 2-year-old sister had bilateral central corneal clouding, leukoma, absent corneal reflexes, normal fundus findings, and protruding ears. The 5-year-old sister exhibited significant bilateral corneal leukoma and scarring, optic disc pallor, absent corneal reflexes, and autoamputation-like defects on the fingertips of both hands. Next-generation sequencing analysis of the 5-year-old patient revealed a homozygous likely pathogenic c.160dup p.Arg54ProfsTer36 variant of the *FLVCR1* gene that was not listed in the GnomAD, ESP6500, ExAC, or Clinvar databases. *FLVCR1* mutations can disrupt choline transport and therefore acetylcholine production. Acetylcholine increases cGMP in the cornea, promoting epithelial growth. A lack of this neurotransmitter in the cornea leads to epithelial destruction. The development of neurotrophic keratopathy in this patient and her sibling may be a new phenotypic feature of this novel variant.

Keywords: *FLVCR1*, neurotrophic keratopathy, neuropathy, optic atrophy

Giriş

Feline leukemia virus subgroup C receptor (*FLVCR*) geni, hem, kolin ve etanolamin taşınmasında rol oynar. Biallelik patojenik *FLVCR1* varyantlarında makrositer anemi, retina, omurilik ve periferik sinir sisteminin çocukluk veya yetişkin başlangıçlı nörodejenerasyonu ile ilişkili NEDMISH (“nörogelişimsel bozukluğu, mikrosefali, konuşma bozukluğu ve hipotoni”) sendromu ve daha hafif bir fenotip olan retinopati-sensoriyal nöropati sendromu ile ilişkilendirilmiştir.¹ Her iki sendromda da optik atrofi veya retinitis pigmentosa gibi göz patolojileri bildirilmiştir.^{2,3} Bu çalışmada homozigot olası yeni gelişmiş patojenik varyantı olan iki olgu klinik bulguları ile incelenmiş ve nörotrofik keratopati tariflenmiştir.

Olgu Sunumları

İki ve 5 yaşlarında iki kız kardeş gözlerde beyazlık şikayetiyle göz hastalıkları polikliniğine başvurdu. Hastanın öyküsünde

Cite this article as: Dertsiz Kozan B, Alakuş MF, Polat H. New Phenotype in Two Siblings with Familial *FLVCR1* Mutation: Neurotrophic Keratopathy. *Türk J Ophthalmol.* 2025;55:287-290

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Betül Dertsiz Kozan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

E-posta: dr.dertsiz@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-0667-2866

Geliş Tarihi/Received: 19.05.2025 Kabul Tarihi/Accepted: 30.07.2025

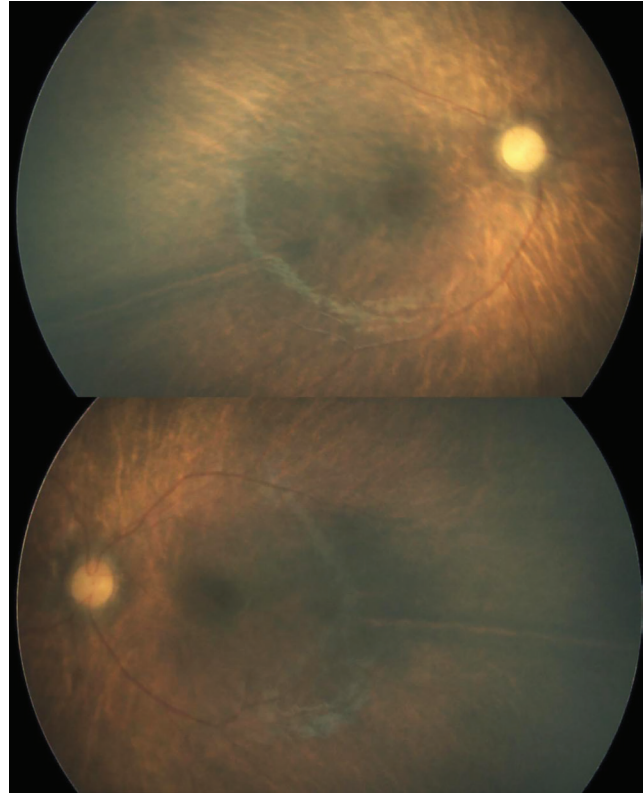
DOI: 10.4274/tjo.galenos.2025.05043

ebeveynleri arasında 1. derece kuzen evliliği olduğu öğrenildi. Prenatal patolojik öyküsü bulunmayan hastaların global bir gelişim geriliği nedeniyle takip edildiği, oturma, yürüme ve konuşma basamaklarını hiç gerçekleştiremedikleri öğrenildi. Belirgin hipotonisi olan olguların sık enfeksiyon nedeniyle çok sayıda hastane yatışının olduğu öğrenildi. Olgularda ağrı duyusunu algılamadıklarından yaygın cilt ülserleri, dil ve parmak bölgelerinde skarlar izlendi.

Olguların fiziksel ve göz muayenesinde ise 2 yaşında olan kız olguda her iki korneada santralde lökom ve ek olarak kepçe kulak mevcuttu (Şekil 1), kornea florescein boyamada epitelyal tutulum yoktu, fundus doğaldı (Şekil 2), kornea refleksi alınamadı. Beş yaşında olan kız olguda her iki korneada belirgin korneal lökom, skar mevcuttu (Şekil 3), kornea florescein boyamada tek taraflı epitelyal tutulum mevcuttu, her iki optik disk soluk görünümdeydi (Şekil 4), her iki el parmak uçlarında kısmi otoamputasyon izlendi (Şekil 5), kornea refleksi alınamadı. Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Beş yaşındaki olgu 8 ay sonrasında vefat etti. Ailede benzer klinik şikayetlerle 2 kız çocukta vefat mevcuttu.

Beş yaş olguda genetik yeni nesil dizileme analizinde *FLVCR1* geninde veri tabanlarında bildirilmemiş homozigot olası patojenik c.160dup p.Arg54ProfsTer36 varyantı saptandı. Moleküler analiz için hastadan 2 mL periferik kan örneği EDTA tüplerine toplandı ve -20 °C'de saklandı. Üreticinin protokollerine göre QIAamp DNA Blood Mini QIAcube Kiti (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak periferik kan

lökositlerinden genomik DNA izole edildi. Dört bin dört yüz doksan üç genin tüm kodlama ekzonları ve ekzon-intron sınırları Klinik Ekzom Çözümü v2 kiti (SOPHiA Genetics, Boston ABD) kullanılarak çoğaltıldı. Hazırlanan kütüphane Illumina NextSeq platformunda (Illumina Inc., San Diego, CA, ABD)



Şekil 2. İki yaş kız olgu, normal fundus görünümü



Şekil 1. İki yaş kız olgu, korneal lökom ve kepçe kulak



Şekil 3. Beş yaş kız olgu, korneada belirgin lökom ve skar

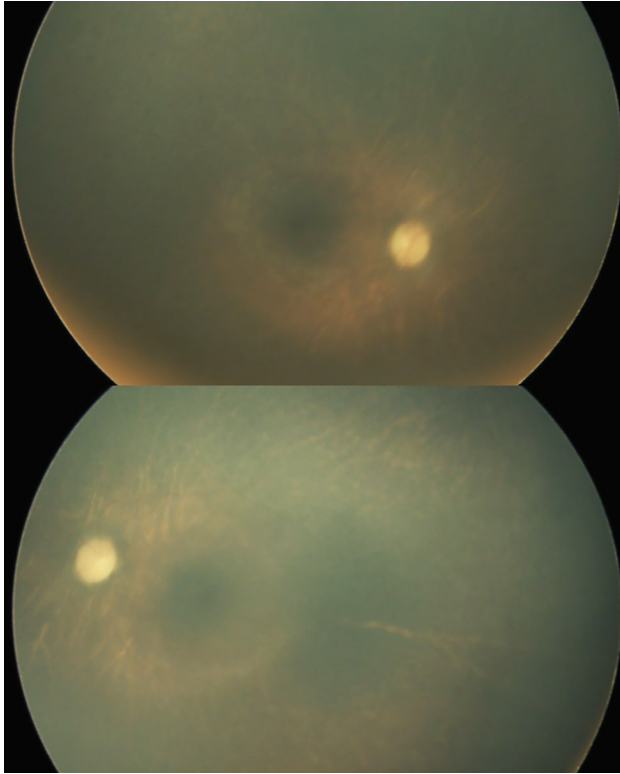
dizilendi. Veriler klinik bulgularla Sophia DDM veri analiz yazılımı kullanılarak analiz edildi (SOPHiA Genetics, Boston ABD) (Şekil 6).

Tartışma

FLVCR1 genindeki varyantların etkisi ile geniş ve pleiotropik bir fenotipik spektrum ortaya koymaktadır; bunlar



Şekil 4. Beş yaş kız olgu, el parmak uçlarında defekt



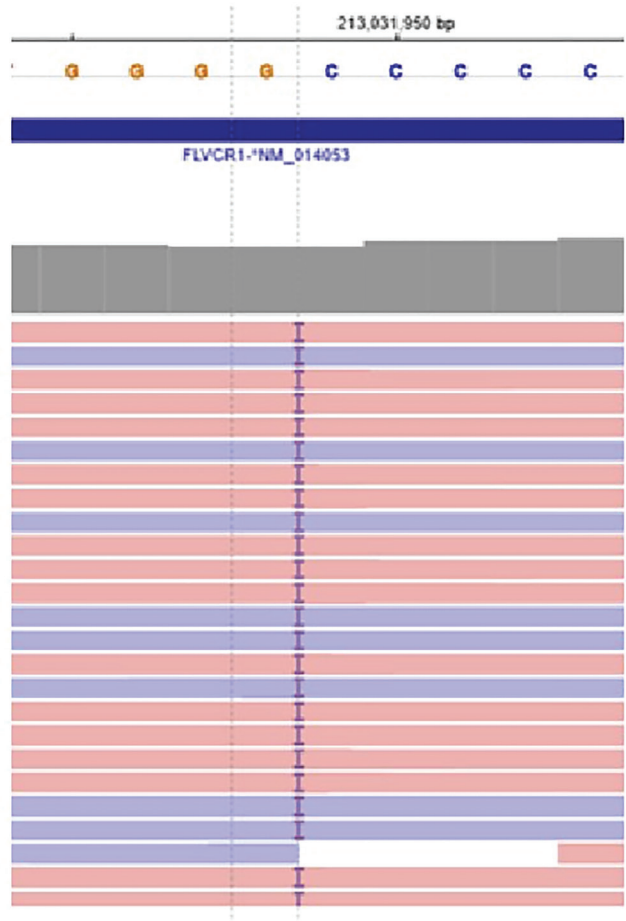
Şekil 5. Beş yaş kız olgu, bilateral optik atrofi

erişkin nörodejenerasyonundan değişken anemi ve iskelet malformasyonları olan şiddetli gelişimsel bozukluklara kadar uzanır. Nadir bildirilen bu gen defektinin farklı fenotipleri zamanla tanınmaktadır ve fenotipe göre yapılan genetik testler değişiklik göstermektedir.

FLVCR1 gen mutasyonunda taşıma defekti olan kolin, Kennedy yoluyla metil grubu metabolizmasında, fosfatidilkolin ve asetilkolin sentezinde önemli bir rol oynar. Kolin, normal

Tablo 1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

	Olgu 1	Olgu 2
Yaş (yıl)	2	5
Cinsiyet	Kız	Kız
Korneal bulgular	Bilateral lökom	Bilateral lökom, sol skar
Florescein boyama	Yok	Sol +
Kornea refleksi	Yok	Yok
Fundus	Doğal	Bilateral optik sinir soluk
Ek bulgu	Kepçe kulak	El parmak ucu otoamputasyon



Şekil 6. Entegre genomik görüntüleyici varyant görselleştirilmesi

nörogelişim için gereklidir.⁴ Maternal kolin eksikliğinin fare embriyolarında hipokampal gelişimi ve nöronal progenitör hücre ve retinal progenitör hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını bozduğu bildirilmiştir.^{5,6} Etanolamin ise insanlarda sentezlenemez ve Kennedy yolu aracılığıyla fosfatidiletanolamin sentezinin öncüsüdür.⁷ Fosfatidiletanolamin ve fosfatidilkolin, membran bütünlüğü, hücre bölünmesi ve mitokondriyal solunum fonksiyonu için gerekli membran fosfolipitleridir. Bu moleküller hayati öneme sahip olup eksikliğinde erken yaşta ölümle sonuçlanmaktadır.

Keratopati patofizyolojisinde, uzun posterior siliyer sinirlerden gelen yoğun korneal sinir uçlarının etkilenmesi temel rol oynamaktadır. Çalışmalar, bu duyuşal nöronların doğrudan kornea epitelinin bütünlüğünü etkilediğini göstermiştir. Nöronal yıkımın varlığında, epitel hücreleri şişer, mikrovillusları kaybeder ve anormal bazal lamina üretir. Bu, mitozu yavaşlatabilir veya durdurabilir ve bu da epitel bozulmasına yol açar.⁸ Korneadaki nöropati değerlendirmesi için Cochet-Bonnet estesiometresi ve *in vivo* konfokal mikroskopi yapılarak objektif olarak gösterilebilir fakat bizim olgularımızda uyum sağlanmadığı ve kliniğimizde olmadığı için yapılamamıştır. Benzer olgularda bu testlerin yapılması önerilir.

FLVCR1 mutasyonunda kolin taşıma defekti olduğundan asetilkolin üretilemez. Asetilkolin ise korneada cGMP'yi artırır ve epitel büyümesini teşvik eder. Bu nörotransmitter korneada salınmazsa, epitel yıkımı meydana gelir. Yıkımın artmasıyla keratopati oluşur. Mikrotravma, enfeksiyon, sinir hasarı ve diğer birçok neden hücre mitozunu engelleyerek tekrarlayan epitel erozyonu ve ülserasyon olaylarına yol açar. Kornea epitel bariyeri kaybı nedeniyle, epitel erozyon bölgelerinde stromal ödem oluşur.⁸

Bu olguda GnomAD, ESP6500, ExAC ve Clinvar veritabanlarında daha önce bildirilmemiş homozigot p.Arg54ProfsTer36 varyantı tespit edilmiştir. Olgular retinopati-sensoriyal nöropatiden ise retinitis pigmentosa ve ataxi olmamasıyla ayrılmaktadır. *FLVCR1* ile ilişkili fenotiplerin, fonksiyon kaybettirici varyantlar sonucunda ortaya çıkması; olgumuzda saptanan varyantın bir frame-shift niteliğinde olması ve klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, bu varyantın olası patojenik ve yeni bir varyant olarak sınıflandırılmasını desteklemektedir. Bu olguda ve kardeşinde nörotrofik keratopati gelişimi muhtemel yeni varyantın yeni fenotipik özelliği olarak düşünülebilir.

Belirli nedensel patojenik varyantları belirlemek için genetik test, tanıyı doğrulamak ve etkilenen ailelere doğru genetik danışmanlık sağlamak için önemlidir. Belirli genetik kusuru belirlemek, risk altındaki akrabaların öngörücü testine olanak sağlayarak gözetim ve önleyici tedbirlerle ilgili bilinçli kararlar alınmasını sağlar.

Etik

Hasta Onayı: Olguların ebeveyninden yazılı onam formu alınmıştır.

Beyan

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.D.K., M.F.A., H.P., Konsept: B.D.K., M.F.A., H.P., Dizayn: B.D.K., M.F.A., H.P., Veri Toplama veya İşleme: B.D.K., M.F.A., H.P., Analiz veya Yorumlama: B.D.K., M.F.A., H.P., Literatür Arama: B.D.K., M.F.A., H.P., Yazan: B.D.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Calame DG, Wong JH, Panda P, Nguyen DT, Leong NCP, Sangermano R, Patankar SG, Abdel-Hamid MS, AlAbdi L, Safwat S, Flannery KP, Dardas Z, Fatih JM, Murali C, Kannan V, Lotze TE, Herman I, Ammouri F, Rezic B, Efthymiou S, Alavi S, Murphy D, Firoozfar Z, Nasab ME, Bahreini A, Ghasemi M, Haridy NA, Goldouzi HR, Eghbal F, Karimiani EG, Begtrup A, Elloumi H, Srinivasan VM, Gowda VK, Du H, Jhangiani SN, Coban-Akdemir Z, Marafi D, Rodan L, Isikay S, Rosenfeld JA, Ramanathan S, Staton M, Oberg KC, Clark RD, Wenman C, Loughlin S, Saad R, Ashraf T, Male A, Tadros S, Boostani R, Abdel-Salam GMH, Zaki M, Mardi A, Hashemi-Gorji F, Abdalla E, Manzini MC, Pehlivan D, Posey JE, Gibbs RA, Houlden H, Alkuraya FS, Bujakowska K, Maroofian R, Lupski JR, Nguyen LN. Biallelic variation in the choline and ethanolamine transporter FLVCR1 underlies a severe developmental disorder spectrum. *Genet Med.* 2025;27:101273.
- Rajadhyaksha AM, Elemento O, Puffenberger EG, Schierberl KC, Xiang JZ, Putorti ML, Berciano J, Poulin C, Brais B, Michaelides M, Weleber RG, Higgins JJ. Mutations in FLVCR1 cause posterior column ataxia and retinitis pigmentosa. *Am J Hum Genet.* 2010;87:643-654.
- Kuehlewien L, Schöls L, Llavona P, Grimm A, Biskup S, Zrenner E, Kohl S. Phenotypic spectrum of autosomal recessive retinitis pigmentosa without posterior column ataxia caused by mutations in the FLVCR1 gene. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257:629-638.
- Ioannidis NM, Rothstein JH, Pejaver V, Middha S, McDonnell SK, Baheti S, Musolf A, Li Q, Holzinger E, Karyadi D, Cannon-Albright LA, Teerlink CC, Stanford JL, Isaacs WB, Xu J, Cooney KA, Lange EM, Schleutker J, Carpten JD, Powell JJ, Cussenot O, Cancel-Tassin G, Giles GG, MacInnis RJ, Maier C, Hsieh CL, Wiklund F, Catalona WJ, Foulkes WD, Mandal D, Eeles RA, Kote-Jarai Z, Bustamante CD, Schaid DJ, Hastie T, Ostrander EA, Bailey-Wilson JE, Radivojac P, Thibodeau SN, Whittemore AS, Sieh W. REVEL: an ensemble method for predicting the pathogenicity of rare missense variants. *Am J Hum Genet.* 2016;99:877-885.
- Siepel A, Bejerano G, Pedersen JS, Hinrichs AS, Hou M, Rosenbloom K, Clawson H, Spieth J, Hillier LW, Richards S, Weinstock GM, Wilson RK, Gibbs RA, Kent WJ, Miller W, Haussler D. Evolutionarily conserved elements in vertebrate, insect, worm, and yeast genomes. *Genome Res.* 2005;15:1034-1050.
- Cooper GM, Stone EA, Asimenos G; NISC Comparative Sequencing Program; Green ED, Batzoglou S, Sidow A. Distribution and intensity of constraint in mammalian genomic sequence. *Genome Res.* 2005;15:901-913.
- Schubach M, Maass T, Nazaretyan L, Röner S, Kircher M. CADD v1.7: using protein language models, regulatory CNNs and other nucleotide-level scores to improve genome-wide variant predictions. *Nucleic Acids Res.* 2024;52:D1143-D1154.
- Ruiz-Lozano RE, Hernandez-Camarena JC, Loya-Garcia D, Merayo-Llves J, Rodriguez-Garcia A. The molecular basis of neurotrophic keratopathy: diagnostic and therapeutic implications. A review. *Ocul Surf.* 2021;19:224-240.