

## Bietti'nin Kristalin Distrofisi:

# İki Vakanın Klinik ve Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi

Avni Murat AVUNDUK\*, Mustafa Cihat AVUNDUK\*\*, Kubilay ÇETINKAYA\*\*\*, Okan BÖLÜKBAŞI

### ÖZET

Bietti'nin kristalin distrofisi retina ve korolde görülen tapetoretinal dejenerasyona ek olarak, retina üzerinde ve gözün ekvatorunun arkasında yerleşimli, parlak sarı renkli çok sayıda depozitlerle karakterize, oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Benzer görünümdeki depozitlerin paralimbal kornea bölgesinde de bulunması hastalığın karakteristik özelliklerinden birini oluşturmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde gözlenen ve tanı olarak Bietti'nin kristalin distrofisi düşünülen iki kardeş hastanın klinik, elektrofizyolojik ve limbal konjunktiva biopsilerinin histopatolojik değerlendirilmesinin sonuçları sunulmaktadır. Hastalarımızın her ikisinde de retinal ve paralimbal yerleşimli tipik parlak sarı renkli depozitler, yaygın tapetoretinal dejenerasyon varlığı ve ERG ile otomatize perimetri yardımıyla yapılan görme alanı tetkiklerinde ileri derecede bozulma olduğu gözlemlendi. Biopsi örneklerinde ise konjunktival fibroblastların içinde inklüzyon cisimcikleri olduğu saptandı. Olguların kardeş olması nedeniyle ve literatürde bildirilen vakalar da gözönüne alındığında hastalığın otozomal çekinik olarak geçişinin muhtemel olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Bietti'nin kristalin distrofisi, Histopatoloji, ERG, Görme alanı

T Klin Oftalmoloji 1996, 5: 393-397

### SUMMARY

BIETTI'S CRYSTALLINE DYSTROPHY: CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION OF TWO CASES

Bietti's crystalline dystrophy is a rare condition which is characterised by tapetoretinal retinal degeneration plus multiple glistening, yellow-coloured small retinal deposits those are observed mostly in posterior pole. If someone finds similar deposits in paralimbal cornea, full picture of the disease will appear. We present in this study; clinical, electrophysiologic and histopathological evaluations of two sisters who have all of the characteristic features of the disease. Multiple glistening yellow-coloured retinal and paralimbal deposits are observed in both patients besides extensive tapetoretinal degeneration. ERG and visual field examinations of the both patients was found to be detornated excessively and inclusion bodies were seen in conjunctival fibroblasts. It may be possible that, the disease is inherited as autosomal recessively, because our cases and most reported cases to date are close relatives .

**Keywords:** Bietti's crystalline dystrophy, Histopathology, ERG, Visual field examination

T Klin J Ophthalmol 1996, 5 : 393-397

Geliş Tarihi 14.02.1996

### Giriş

\* Yard.Doç Dr. KTÜ Tıp Fak. Göz Hast. ABD., TRABZON  
\*\* Uzm.Dr.SB-Ankara Onkoloji Hast. Patoloji Böl., ANKARA  
Prof. Dr. KTÜ Tıp Fakültesi Göz Hast. ABD ., TRABZON  
Araş.Gör. Dr. KTÜ Tıp Fakültesi Nöroloji ABD., TRABZON

Yaaşma Adresi: Avni Murat AVUNDUK  
KTÜ Lojmanları No: 31/17  
61080 TRABZON

İlk kez 1937 yılında Bietti tarafından tarif edilen kristalin distrofi üç ana bileşenden oluşmakta idi (1). a.) Arka kutupta yerleşimli çok sayıda küçük, parlak, sarı renkli kristal benzeri depozitler ile birlikte yaygın retina pigment epiteli ve koroid atrofisi. b.) Benzer kristal görünümündeki depozitlerin paralimbal korneada da gözlenmesi c.) Hastalığın başlangıcının otuz yaş civarında

olması. Literatürde günümüze dek bildirilen vakaların çoğunda ebeveynler arasında akrabalık ilişkisi bulunması ve bu hastaların bazılarının da kardeş olması, hastalığın otozomal çekinik geçişli herediter bir hastalık olduğunu düşündürse de distrofinin herediter özelliği kesin olarak gösterilebilmiş değildir (2).

Biz, tanı olarak Bietti'nin kristalin distrofinini düşündüğümüz iki kızkardeşin klinik ve elektrofizyolojik değerlendirilmesine ek olarak, limbal konjunktiva biyopsi materyallerini de histopatolojik olarak tetkik ettik. Konjunktival biyopsi materyallerinin incelenmesi tanının teyit edilmesi açısından oldukça yararlı olabilir. Çünkü, bazı çalışmalarda bu hastalarda konjunktival fibroblastlar ve korneal keratositler içinde inklüzyon cisimcikleri bulunduğu ve bu bulgunun hastalık için tanısız değer taşıdığından söz edilmektedir (2,3).

### Gereç ve Yöntem

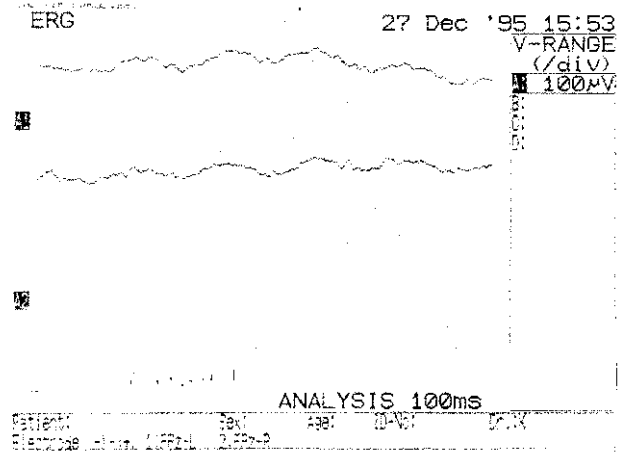
Hastalarımız öncelikle tam bir klinik oftalmik muayeneden geçirildi. Muayene pupilla genişletilmesini takiben indirekt oftalmoskopi, +90 dioptri fundus lensleri ve Goldmann'ın üç aynalı fundus kontakt lensi ile yapılan ayrıntılı fundus değerlendirilmesini ve fundus kamerası yardımı ile fotoğraflanmasını da içermekte idi. Biyomikroskopla yapılan ön segment muayenesi esnasında yüksek büyütme kullanılarak kornea periferinde kristaloid görünümde depozitlerin olup olmadığına özel bir dikkat gösterildi. Hastaların fundus flöresein anjiyografileri (FFA) çekilerek, retina ve koroidde klinik olarak gözlenen atrofik değişiklikler teyit edilmeye çalışıldı. Retina ve korneada benzer kristaloid görünümde depozitlere yol açabilecek birtakım sistemik hastalıkları ekarte edebilmek amacı ile hastaların serum lipoprotein elektroforezleri, serum ornitin düzeyleri, lökosit hücresel sistin seviyeleri, renal fonksiyon testleri (BUN, kreatinin) ve kreatinin klerensleri araştırılarak herhangi bir patoloji olup olmadığı not edildi.

Klinik gözlemlere ek olarak hastaların fotopik ve skotopik ortamlarda ERG'leri alındı ve Bio Rad P 750 otomatize statik perimetrisinin Full-Field 80 programı kullanılarak görme alanları incelendi.

Hastalarımızın her ikisinden de ameliyat mikroskopu yardımı ile topikal anestezi kullanılarak limbal konjunktiva biyopsisi alındı. Biyopsi materyalleri formaldehit ile tespit edildikten sonra ototekikon ile takibe alındı. Takip sonrası parafin blokları hazırlanarak LBK-4 ultramikrotomu yardımı ile yarı ince kesitler elde edildi. Hazırlanan yarı ince kesitler hematoxilen-eozin ile boyanarak Carl-Zeiss Oberkochen foto mikroskobunda incelenerek fotoğrafları çekildi.

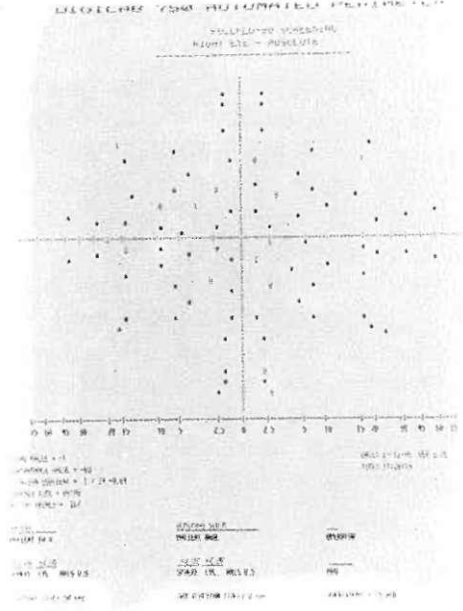


Şekil 1. İlk vakamıza ait fundus fotoğrafında, retinada küçük, parlak sarı renkli çok sayıda depozitin olduğu ve buna eşlik eden yaygın RPE-koroid atrofisinin bulunduğu görülmektedir.



Şekil 2. İlk vakamıza uygulanan ve fotopik ve skotopik ortamlarda tekrarlanan ERG tetkikinde herhangi bir retinal cevabın oluşmadığı görülmektedir.

VAKA 1: 45 yaşında bayan hasta son beş yıldır belirginleşen her iki gözündeki görme azalması şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Yapılan muayenesinde hastanın her iki gözünde belirgin bir refraksiyon kusuru tesbit edilemezken, görme keskinliğinin sağ gözünde 2/10, sol gözünde ise 3/10 seviyesinde olduğu tesbit edildi. Yapılan fundus muayenesinde optik sinir başı ve retinal damarlar normal olarak değerlendirilirken, arka kutupta yoğunlaşan çok sayıda parlak sarı renkli, kristal benzeri depozitlerin varlığı dikkati çekti. Depozitler retinanın tüm katlarına dağılmış olarak gözlenirken, yaygın retina pigment epitel (RPE) ve koroid atrofisi olaya eşlik ediyordu (Şekil 1). Bu görünüm üzerine Bietti'nin kristalin

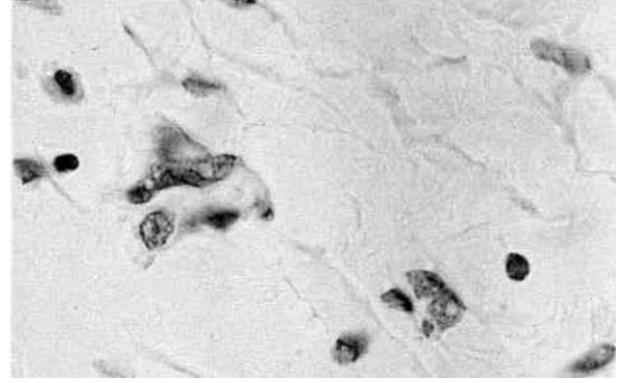


Şekil 3. Yine ilk vakamızda otomatize statik perimetri (Bio Rad P 750 perimetrisinin Full-Field 80 programı) ile gerçekleştirilen görme alanı incelemesinde görme alanında yaygın skotomların bulunduğu izlenmektedir.

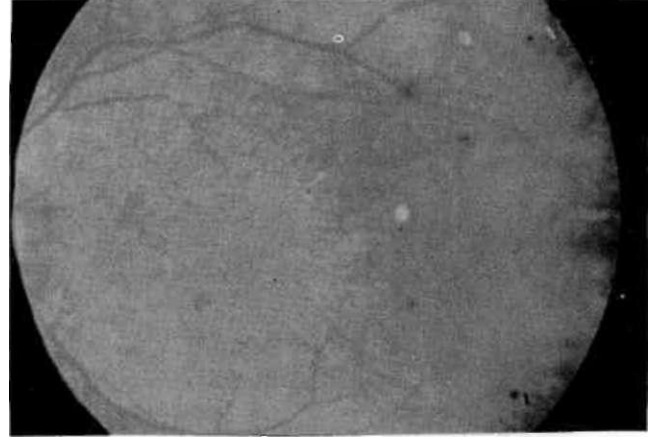
distrofisi tanı olarak düşünüldüğünden korneanın biyomikroskopik muayenesi daha dikkatli olarak tekrarlandı ve yüksek büyütme ile paralimbal bölgede yerleşimli stromal ve subepitelyal kristal benzeri görünümdeki depozitlerin varlığı gözlemlendi. FFA tetkikinde her iki gözde de yaygın RFE ve koroid atrofisi varlığı gözlemlendi. Fotopik ve skotopik şartlarda gerçekleştirilen ERG tetkikinde her iki gözde de belirgin bir cevap alınmazken (Şekil 2), otomatize perimetri ile incelenen görme alanlarında her iki gözde yaygın skotomların bulunduğu gözlemlendi (Şekil 3).

Limbal konjunktiva biyopsisinin histopatolojik olarak incelenmesinde, konjunktival fibroblastlar içinde yerleşimli, fakat membran bağımlı olmayan intrasitoplazmik inklüzyonların varlığı gözlemlendi. Aynı inklüzyonlar daha az belirgin olmak üzere intersellüler aralıklarda da gözlemlendi (Şekil 4).

Yapıcı kan biyokimyası ve renal fonksiyon testlerinde belirgin bir patolojik bulgu tesbit edilmezken;



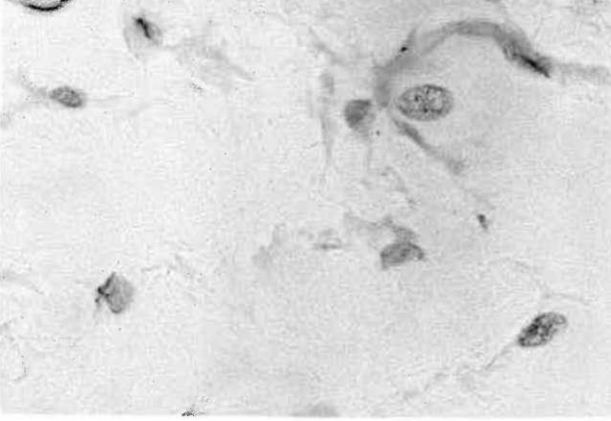
Şekil 4. İlk hastamızdan aldığımız limbal konjunktiva biyopsisinin histopatolojik olarak değerlendirilmesinde, konjunktival fibroblastların içinde vakuolizasyonlar şeklinde görülen intrasitoplazmik yerleşimli inklüzyon cisimciklerinin varlığı gözlemlenmektedir. Bu inklüzyonların kesin tabiatı bilinmese de alkol ile tesbitten sonra vakuoller şeklinde görülmeleri lipid tabiatında olduğunu düşündürmektedir (x 100 H.E.)



Şekil 5. İkinci hastamıza ait fundus fotoğrafında da ilk hastamıza benzer şekilde retinada tüm katlara dağılmış izlenimi veren parlak sarı renkli çok sayıda depozitin ve yaygın RPE-koroid atrofisinin varlığı görülmektedir.

serum lipoprotein elektroforezi, serum ornitin seviyesi ve lökosit hücresel sistin düzeyinin normal sınırlar içinde olduğu gözlemlendi. Renal kreatinin seviyesi de 1.4 ml/s yani yine normal limitler içinde tespit edildi.

Hastanın ailesel anamnezi ayrıntılı olarak araştırılarak, anne ve babasında akrabalık ilişkisi tarif etmemesine rağmen anne ve babasının ve hastanın bildiği tüm atalarının aynı küçük köyde yaşamış olduğu



Şekil 6. İkinci vakamıza ait konjonktiva biyopsi materyalinin histopatolojik resmi sunulmuştur. Bu preparatta da konjonktival fibroblastların sitoplazmaları içinde yerleşmiş vakuolizasyonlar şeklinde görülen Inklüzyon cisimciklerinin varlığına dikkat çekmek istiyoruz (x 100 H.E.).

tesbit edildi. Hasta anne ve babasının hayatta olmadığını, beş kardeş olduklarını ve kendisinden başka bir kardeşinin de göz rahatsızlığı olduğunu ifade etti. Hastanın tüm kardeşleri oftalmik muayene için kliniğimize davet edilerek, ayrıntılı olarak muayene edildi. İlk hastamızın üç kardeşi oftalmolojik açıdan normal olarak değerlendirilirken, bir kız kardeşinde Bietti'nin kristalin distrofisi ile uyumlu bulgular elde edildi.

VAKA 2 : 48 yaşında bayan hasta, ilk hastamızın kardeşi. Hasta, anamnezinde 35 yaşından sonra başlayan ve giderek artan görme azalması tariflemekte idi. Yapılan muayene sonucu heriki gözde görme keskinliği 3/10 seviyesinde bulunurken, fundoskopik muayenede arka kutupta yerleşimli, intraretinal parlak sarı renkli, kristal benzeri depozitler ve geniş RPE ve koroid atrofisinin varlığı gözlemlendi (Şekil 5). RPE - koroid atrofisi varlığı FFA tetkikiyle de doğrulandı. Limbal yerleşimli subepitelyal ve ön stromal depozitler bu hastamızda da biyomikroskopik inceleme ile gözlemlendi. Benzer şekilde konjonktiva biyopsi materyallerinin incelenmesi sonucunda konjonktival fibroblastlar içinde yerleşimli intrastoplazmik inklüzyonların varlığı bu vakada da saptandı (Şekil 6). Kan biyokimyası tetkiklerinde bu hastamızda da herhangi bir patolojik bulguya rastlanılmadı.

## Tartışma

Vakalarımızın klinik ve laboratuvar bulguları Bietti tarafından tarif edilen vakaların bulgularına büyük bir benzerlik göstermektedir. Zaten, kornea ve retinada kristal şeklinde depozitlerin birikmesi ile kendisini gös-

teren çok az sayıda patoloji mevcuttur. Sistinozis bu gibi durumlardan birisi olabilir. Ancak sistinozis de korneadaki kristaloid birikimi paralimbal korneada sınırlı değil, tüm korneaya yayılmış görünümündedir. Fundusda ortaya çıkan depozitler ise, RPE ve koroid seviyesinde olup Bietti'nin kristalin distrofisinde olduğu gibi duysal retinayı da içerecek şekilde retinanın tüm katlarına yayılmış değildir (4). Sistinozis aşırı yükselmiş hücrel lökosit sistin seviyesi ile karakterizedir. Tüm bu özelliklerin bizim hastalarımızdaki bulgularla uyuşmadığı açıktır. Üstelik hastalarımızda lökosit sistin seviyelerinin de normal bulunması bizi sistinozis tanısından iyice uzaklaştırmıştır. Retinada refraktil depozitlerin görülebildiği diğer bir durum olan Gyrate atrofisinin bulguları da bizim hastalarımızinkilerle uyum göstermemektedir. Gyrate atrofide lezyonlar perifer retinada yoğunlaşmakta ve karakteristik olarak hastalık plazma ornitin düzeylerinde artış ile seyretmektedir (5). Bizim hastalarımızda ise bu bulgulara rastlanılmamıştır. Tomoxifen kullanımı gibi retinada kristaloid depozit birikimine yol açabilecek bir nedenden de anamnez yardımı ile kolayca uzaklaşmıştır.

Bietti'nin kristalin distrofisinde, depozitlerin gerçek bileşimi ve altta yatan temel patoloji tam olarak anlaşılammıştır (6). Literatürde bazı vakalarda serum kolesterol seviyesinde artış olduğu bildirilirken, diğer bazı vakalarda böyle bir anomaliye rastlanılmamıştır (2,7,8). Biz de vakalarımızda serum lipoprotein analizinde bir patoloji tespit edemedik. Limbal bölgeden alınan kornea ve konjonktiva biyopsi örneklerinin elektron mikroskopisi ile incelenmesinde fibroblast ve keratositlerde intrastoplazmik yerleşimli inklüzyon cisimciklerinin olduğu ve bu depozitlerin kolesterol kristallerine benzediği bildirilmektedir (2). Ancak bu çalışma da birikintilerin kesin biyokimyasal içeriğini ve belki de hastalığın oluşmasına yol açan patolojiyi açıklamaktan uzaktır, çünkü bahsedilen çalışmada biyokimyasal içeriği belirleyebilecek analizler yapılmamıştır ve yargıya sadece elektron mikroskopik görünümün kolesterolü andırması nedeniyle varılmıştır. Histopatolojik olarak bizim gözlediğimiz paralimbal yerleşimli konjonktival fibroblastlardaki intrastoplazmik inklüzyonların da kolesterol olduğunu söylemenin imkansız olduğu açıktır. Ancak limbal konjonktiva biyopsisinin histopatolojik olarak değerlendirilmesinin tanı konulmasına yardımcı, kolay ucuz ve hasta ile hekime fazla zahmet vermeyen bir yöntem olduğu söylenebilir. Çünkü limbal yerleşimli bu kristallerin çok ince yapıları nedeniyle biyomikroskopun en büyük büyütmelerinde dahi tesbiti oldukça zordur (2, 7, 8).

Literatürde bildirilen vakaların görsel, elektrofizyo-

lojik fonksiyonları ve fundus görünümleri oldukça büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Bazı hastalarda ERG tetkikinde geniş RPE ve koroid etkilenmesine de lalet edecek şekilde hiç cevap alınamazken (2), diğer bazı vakalarda ERG cevapları normal sınırlarda bildirilmekte veya skotopik cevapta çok hafif bazı değişimler gözlenmektedir (6). Bu durum büyük ölçüde hastalığın ilerleyici seyri nedeniyle hastaların değişik aşamalarda gözlenmesine bağlanabilir. Nitekim vakaların uzun süreli takiplerinin yapıldığı çalışmalarda, hastalığın 30 yaş civarında başladığı ve ilerleyici bir seyir gösterdiği; görme alanı ve ERG tetkiklerinin de bu seyre paralel olarak bozulduğu bildirilmektedir (2,10). Bu açıdan bakıldığında bizim hastalarımızın nisbeten ileri yaşlarda olması, fundoskopik muayenelerinde yaygın RPE ve koroid atrofisi görünümü ile görme alanı tetkikleri ve ERG'deki ilerlemiş defektlerin varlığını açıklayabilir.

Günümüze dek dünya literatüründe yaklaşık 80 Bietti'nin kristalin distrofisi bulunan hasta bildirilmiştir (7). Bu kadar sayının hastalığın herediter geçişli bir hastalık olup olmadığını veya eğer öyle ise geçiş paterninin ne olduğunu tesbit etmede yeterli olmadığı açıktır. Fakat bildirilen vakaların çoğunda yakın akrabalık ilişkisi olması veya ebeveynler arasında akraba evliliği anamnezi bulunması otozomal çekinik bir geçiş düşündürmektedir (6,11). Benzer şekilde bizim vakalarımızda kardeş idiler. Anne-babaları arasında akrabalık tarif edilmemesine rağmen, heriki ebeveynin de aynı küçük köyün nüfusundan olması, farkedilmeyen bir akrabalık ilişkisi bulunabileceğini düşündürmektedir. Bildirilen vakaların sayısı arttıkça hastalığın herediter özelliğinin olup olmadığının daha iyi anlaşılacağına inanmaktayız.

## Kaynaklar

1. Carr RE, Heckenlively JR: Hereditary pigmentary degenerations of the retina. In: Clinical Ophthalmology. Duane TD, Jaeger EA (eds.) 1986 vol. 3 24:19 Harper&Row Publishers Inc. Philadelphia.,
2. Wilson D, Weleber RG, Klein ML, et al : Bietti's crystalline dystrophy : A clinicopathologic correlative study. Arch Ophthalmol 1989 107, 213-21.
3. Welch RB : Bietti's tapetoretinal degeneration with marginal corneal dystrophy: Crystalline retinopathy. Trans.Am. Ophthalmol Soc.1975. 75:16-179.
4. Sanderson PO, Kuwabara T, Stark WJ, et al : Cystinosis. A clinical, histopathologic and ultrastructural study. Arch Ophthalmol 1974. 91:270-4.
5. Takki K : Gyrate atrophy of choroid and retina associated with hyperornithinemia. Br J Ophthalmol 1974. 58: 3-23.
6. Hamson RJ, Acheson RR, Dean-Hart JK: Bietti's tapetoretinal degeneration with marginal corneal dystrophy (crystalline retinopathy). Case report. Br. J. Ophthalmol 1987. 71:220-3.
7. Güven D, Aksünger A, Akbatur HH, Or M : Bir olgu nedeniyle Bietti'nin kristalin retina distrofisi. Retina- Vitreus 1994 2 :206-8.
8. Eldem B, Irkeç M: İki olgu nedeniyle Bietti'nin kristalin retina ve kornea distrofisi. T Oft Gaz 1989.19:102-7.
9. Grizzard WS, Deutmann AP, Nijhuis F, Aain De Kerk A : Crystalline retinopathy. Am J Ophthalmol 1978. 86 : 81-8.
10. Bagolini B, Ioli-Spada G : Bietti's tapetoretinal degeneration with marginal corneal dystrophy. Am J Ophthalmol 1986. 65:53-60.
11. Bozkır DM, Ekinciler ÖF, Mirza GE, Doğan H : Bietti'nin kristalin distrofisi. 15. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi Bülteni Cilt 4 İstanbul,1991,178-83.