

Bietti'nin Kristalin Distrofisinde Ultrastrüktürel Değişiklikler

Ultrastructural Changes in Bietti's Crystalline Dystrophy: Case Report

Ebru ESEN,^a
Nihal DEMİRCAN,^a
Meltem YAĞMUR,^a
Yurdun KUYUCU,^b
Sait POLAT^b

^aGöz Hastalıkları AD,
^bHistoloji-Embriyoloji AD,
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adana

Geliş Tarihi/Received: 18.11.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 28.03.2013

Bu çalışma, 46. TOD Ulusal Kongresi
(17- 21 Ekim 2012, Antalya)'nde poster olarak
sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ebru ESEN
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, Adana,
TÜRKİYE/TURKEY
ebrublg@yahoo.com

ÖZET Bietti'nin kristalin distrofisi (BKD), retinada parlak depozitler ile karakterize progresif bir tapetoretinal dejenerasyondur. Bazı olgularda kristalin birikimler, konjonktiva ve perifer korneanın yüzeyel katmanlarında da bulunabilir. Bu çalışmada, retina ve konjonktivada depozitleri olan, BKD tanısı almış 21 yaşındaki kadın hastanın oftalmolojik muayene bulguları, fundus florescein anjiyografisi, optik koherens tomografi, görme alanı ve sistemik tetkik sonuçları incelendi. Hastadan alınan konjonktiva doku örneklerinin histopatolojik özellikleri değerlendirildi. Rutin boyamalarla ışık mikroskopisi ile doku düzeyinde birikim tespit edilemedi. Elektron mikroskopik incelemesinde ise konjonktiva yüzey epitel hücre sitoplazmalarında ince granüler elektron lüsent materyalle dolu vakuoller izlendi ve bu oluşumların kristalin depozit görünümünden sorumlu olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Bietti kristalin distrofisi; konjonktiva; mikroskopi,elektron

ABSTRACT Bietti's crystalline dystrophy (BCD) is a progressive tapetoretinal degeneration characterized with glistening deposits in the retina. In some cases, crystalline accumulations are also found in the superficial layers of conjunctiva and peripheral cornea. In this study ophthalmologic examination, fundus fluorescein angiography, optical coherence tomography, visual field analysis and systemic workup results of a 21-year-old female patient with retinal and conjunctival crystalline deposits diagnosed as BCD were investigated. Histopathologic features of conjunctival tissue samples taken from the patient were evaluated. No accumulation was detected by light microscopy with routine staining. Electron microscopic examination revealed electron lucent vacuoles filled with fine granular material in the cytoplasm of conjunctival surface epithelial cells, and these formations were thought to be responsible for the crystalline appearance.

Key Words: Bietti's crystalline dystrophy; conjunctiva; microscopy, electron

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2013;22(3):196-200

B ietti'nin kristalin distrofisi (BKD), retinada küçük sarı-beyaz depozitler, pigment epitel atrofisi, koroidal skleroz ve pigment kümelenmeleri ile karakterize progresif bir tapetoretinal dejenerasyondur. Bazı olgularda tabloya konjonktiva ve perifer korneada yüzeyel yerleşimli parlak kristalin depozitler de eşlik eder. BKD gelişiminden dördüncü kromozomun kısa kolunda bulunan *CYP4V2* geninde meydana gelen ve otozomal resesif kalıtılan genetik bir mutasyon sorumlu tutulmaktadır.¹ Mekanizma tam olarak bilinmese de bu mutasyon sonucunda lipid metabolizmasında rol oynayan enzimde eksiklik ve buna bağlı olarak retina, kornea ve konjonktiva hücrelerinde kristalin materyal birikimi olduğu öne sürülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda bu birikimlerin kolesterol veya kolesterol esterlerine benzediği,

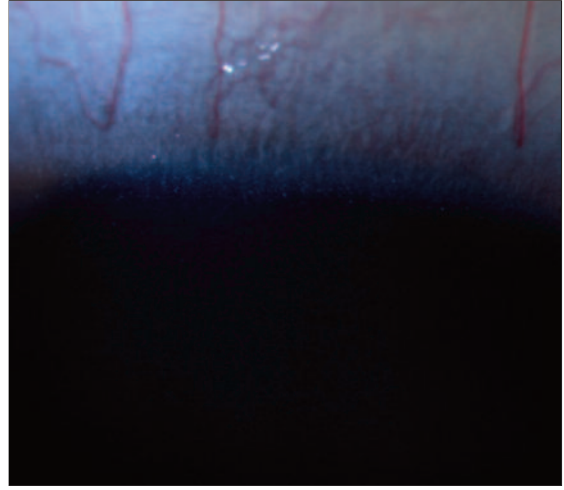
lipid içerikli inklüzyonlar olduğu rapor edilmiş ancak henüz biyokimyasal olarak kanıtlanamamıştır.²

Genellikle 20-30'lu yaşlara kadar asemptomatik seyreden BKD rutin muayenelerde tesadüfen saptanabildiği gibi hastalar gece görmede zorluk, renkli görme bozukluğu, görme alanı kaybı ve görme keskinliğinde azalma gibi yakınmalarla da başvurabilmektedir. Ön segment ve fundus muayenesinin yanında fundus floresein anjiyografi (FFA), optik koherens tomografi (OKT), konfokal mikroskopi, görme alanı (GA) ve elektrofizyolojik testler de hastalığın tanısı ve özellikle takibi bakımından değerlidir.^{2,3}

Bu çalışmada, BKD tanısı almış olan olgumuzun oftalmolojik muayene bulguları ile FFA, OKT, GA sonuçları ve hastadan alınan konjonktiva doku örneklerinin elektron mikroskopisi ile elde edilen ultrastrüktürel görüntüleri sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

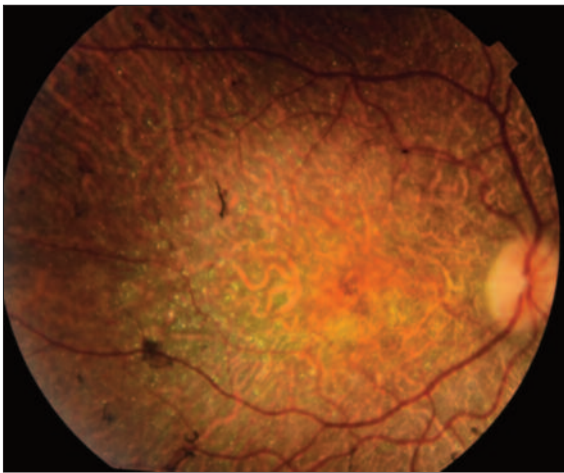
Göz kayması yakınmasıyla başvurduğu klinik tarafından retinopati ön tanısıyla sevk edilen 21 yaşındaki kadın hastanın öz ve soy geçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Oftalmolojik muayenesinde her iki gözde görme keskinliği tam, göz içi basıncı normaldi. Primer pozisyonda ortoforik olan hastanın açma kapama testiyle ortaya çıkan ekzoforyası



RESİM 1: Üst konjonktiva ve perifer korneada yüzeysel yerleşimli parlak kristalin depozitler.

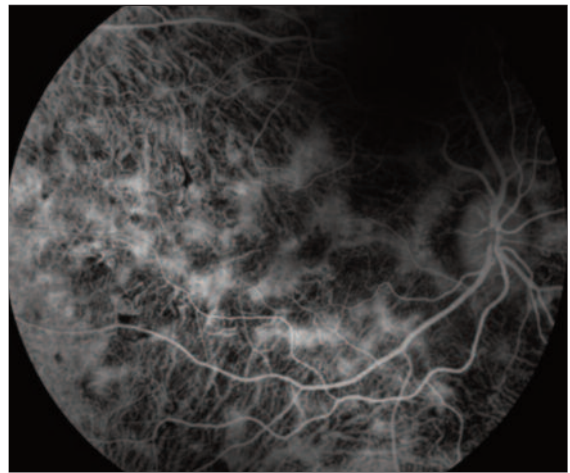
(Renkli hali için Bkz. <http://oftalmoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

mevcuttu. Ön segment muayenesinde, her iki göz üst konjonktiva ve perifer korneada yüzeysel yerleşimli parlak kristalin depozitler dikkati çekmekteydi (Resim 1), diğer ön segment yapıları doğaldı. Fundus muayenesinde her iki gözde arka kutupta çok sayıda sarı-beyaz refraktif retina depozitleri, yaygın pigment epitel atrofisi, periferde pigment kümeleri mevcuttu (Resim 2a). FFA'sında pigment epitel atrofisine bağlı pencere defekti ve koroid damarları belirgin izleniyordu; pigment kümelerinin neden olduğu hipofloresan alanlar dikkati çekmekteydi (Resim 2b). OKT'de her iki gözde retina

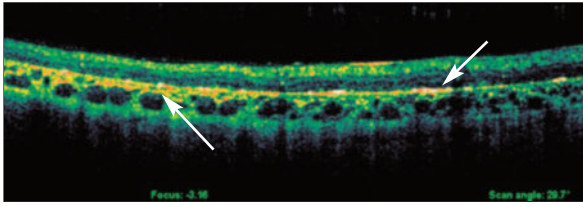


RESİM 2a: Solda sağ göze ait renkli fundus fotoğrafında arka kutupta izlenen çok sayıda sarı-beyaz refraktif retina depozitleri, yaygın pigment epitel atrofisi ve pigment kümeleri.

(Renkli hali için Bkz. <http://oftalmoloji.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 2b: Sağda aynı göze ait fundus floresein anjiyografisinde yaygın retina pigment atrofisi, koroidal damarlarda belirginleşme, perifer retinada pigment kümelerinin neden olduğu hipofloresan alanlar.



RESİM 3: Optik koherens tomografide retina pigment epitel tabakasında incelleme, retina pigment epitel ve koryokapiller tabaka içinde küçük hiperreflektif kırmızı ve beyaz noktalar olarak izlenen kristal depozitler (beyaz ok).

(Renkli hali için Bkz. <http://oftalmoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

pigment epitel (RPE) tabakasında incelleme mevcuttu, kristal depozitleri RPE tabakası iç yüzü ve koryokapiller tabaka içinde küçük hiperreflektif kırmızı ve beyaz noktalar olarak görünüyordu (Resim 3). GA'da her iki gözde difüz hassasiyet kaybı tespit edilen hastanın kontrast duyarlılığı normalin alt sınırındaydı. Ishihara izokromatik renk kartları ile renk görmesi doğaldı.

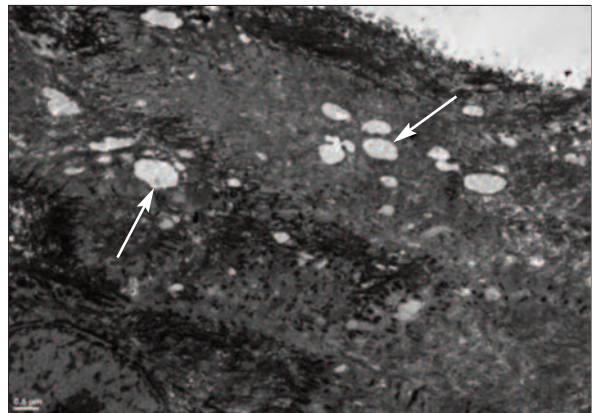
Hastadan, bu tabloya neden olabilecek sistemik bir hastalığı dışlamak için laboratuvar tetkikleri istendi. Bu tetkikler tam kan sayımı, kan biyokimyası, tam idrar tetkiki, kan lipid profili, 24 saatlik idrarda okzalit ve sistin ölçümünü içermekteydi. Kan biyokimyasında lipoprotein(a) yüksekliği dışında patoloji saptanmadı. Yirmi dört saatlik idrarda okzalit normal düzeydeydi ve sistin negatifti.

Oftalmolojik muayene ve laboratuvar bulguları doğrultusunda BKD olduğu düşünülen hastanın sağ gözünden, histopatolojik inceleme yapmak üzere konjonktiva doku örneği alındı. Topikal anestezi altında ameliyat mikroskopu ile depozitlerin bulunduğu üst konjonktivadan alınan biyopsi materyalleri ışık mikroskopisi için %10'luk formaldehit içinde Patoloji Anabilim Dalına ve elektron mikroskopisi için +4°C'de Millonig fosfat tamponu ile hazırlanmış %5'lik glutaraldehit içerisinde Histoloji Anabilim Dalına gönderildi. Hematoksilen-Eozinle boyanan doku örneklerinin ışık mikroskopisi ile incelenmesinde herhangi bir birikintiye rastlanmadı. Elektron mikroskopik inceleme için ise 1 mm³ büyüklüğündeki konjonktiva dokuları +4°C'de Millonig fosfat tamponu ile hazırlanmış %5'lik glutaraldehit içerisinde 4 saat süre ile tespit edildi. Daha sonra dokular Millonig fosfat

tampon solüsyonu ile yıkanarak, bu tampon ile hazırlanmış %1'lik osmium tetraoksit solüsyonunda +4°C'de 2 saat süreyle dokuların ikinci tespitleri yapıldı. Dehidrate edilen dokular araldit içerisinde gömülerek bloklar elde edildi. Bloklardan Reichert Ultracut S ultramikrotomu ile yarı ince kesitler alınarak Toluidin mavisi ile boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi. Belirlenen alanlardan 50 nanometre kalınlığındaki ince kesitler alınarak uranil asetat ve Reynolds'un kurşun sitrat solüsyonları ile boyandı. Boyanan kesitler Jeol JEM 1400 Transmisyon Elektron Mikroskobu ile incelendi ve mikrografları elde edildi. Konjonktiva örneğinin elektron mikroskopik incelenmesinde, çok katlı yüzey epitel hücreleri arasında yer alan desmozom tipi bağlantılar ve hücreler arası alan normal morfolojide izlenmekteydi. Konjonktivanın çok katlı yüzey epitel hücrelerinin sitoplazmaları içerisinde ince granüller, elektron lüsent materyalle dolu, çeşitli büyüklükte vakuollere sıklıkla rastlanmaktaydı (Resim 4).

TARTIŞMA

Literatürde günümüze kadar benzer klinik tablolara sahip olan yüzden fazla BKD olgusu bildirilmiştir.⁴ Sıklıkla çocukluk ve gençlik döneminde asemptomatik seyreden bu distrofi ilerleyen yıllarda progresif görme kayıplarına neden olabilmektedir.⁵ Hastalığa ait ön segment ve fundus bulgularının oldukça tipik olması nedeniyle genellikle oftalmolojik



RESİM 4: Elektron mikroskopisi ile konjonktivanın çok katlı yüzey epitel hücrelerinin sitoplazmaları içerisinde ince granüller, elektron lüsent materyalle dolu, çeşitli büyüklükte vakuoller (beyaz ok).

muayene ile tanı konabilir. Ancak ayırıcı tanıda özellikle sistinozis ve primer okzalüri gibi kristalin retinopatisine neden olabilecek sistemik nedenler; tamoksifen ve nitrofurantoin gibi ilaçların toksisitesi akılda bulundurulmalıdır. Bu nedenle hastalardan detaylı bir öykü alınması, kan tetkikleri ve idrar analizlerinin mutlaka yapılması gerekmektedir. Bizim olgumuzun da anamnezinde ve yapılan sistemik tetkiklerinde ilaç toksisitesi ya da sistemik bir hastalık saptanmadı.

Bu hastalıkta en çok ilgi uyandıran konulardan birisi BKD'de görülen kristalin yapıların içeriği olmuştur. Bu konuda yapılan çalışmalarda, kornea ve konjonktiva doku örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi suretiyle birikimin ne olabileceği araştırılmıştır. Bu araştırmalarda ışık mikroskopisi ile rutin boyamalarla her ne kadar kristalin materyale rastlanmamış olsa da Welch, konjonktiva fibroblastlarında "oil-red-O" boyasıyla pozitif reaksiyon elde ettiğini ve bunun da yağ içeriğine işaret ettiğini bildirmiştir.⁶ Avunduk ve ark. ise yine konjonktiva doku örneğinde intrasitoplazmik vakuoller tespit etmişler, bu görünümün alkolle tespitten sonra lipid içeriğin boşalmasından kaynaklandığını düşünmüşlerdir.⁷ Bizim olgumuzun konjonktiva biyopsi materyalinin Hematoksilen-Eozin boyasıyla ışık mikroskopisi incelemesinde herhangi bir birikime veya vakuol oluşumuna rastlanmadı.

BKD'de meydana gelen histopatolojik değişiklikleri hücre bazında incelemek amacıyla, daha büyük büyütme imkânı sağlayan elektron mikroskopisi ile de çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde Welch kornea ve konjonktiva fibroblastlarında lipid karakterinde inklüzyonlar tespit etmiştir.⁶ Wilson ve ark., bu birikimlerin kolesterol ve kolesterol esteri benzeri yapıda kristaller olduğunu bildirmişlerdir.² Furusato ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise pigmentli siliyer epitel melanozomlarında lipid bileşiklerini içeren inklüzyonlar, retina hücre sitoplazmalarında pigmentli granüller

ve vakuoller gösterilmiştir.⁴ Bizim olgumuzdan alınan konjonktiva doku örneğinin ultrastrüktürel incelemesinde de çok katlı yüzey epitel hücrelerinin sitoplazmaları içerisinde, ince granüler elektron lucent materyalle dolu, çeşitli büyüklükte çok sayıda vakuoller izlendi ve bu oluşumların kristalin depozit görünümünden sorumlu olabileceği düşünüldü.

Histopatolojik incelemelerde karşılaşılan en büyük sorun dokuların tespiti ve işlenmesi esnasında lipid içerikli olduğu düşünülen birikimlerin kaybolabilmesidir. Hücre düzeyinde inceleme olancağı sunan konfokal mikroskopisi ile kristalin depozitlerin korneadaki yerleşimlerini in vivo izleyebilmek, iğne ya da çubuk biçimli görülen bu kristalinleri erken dönemden itibaren saptayabilmek mümkün olabilmektedir.³

BKD'de hastalıktan sorumlu genetik mutasyon gösterilebilmiş olsa da henüz altta yatan temel mekanizma ve birikimlerin içeriği tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalarda kristallerin lipid içerikli olduğu sonucuna sadece görünüm üzerinden varılmış, ayrıntılı kimyasal bir analiz yapılmamıştır. Fakat bazı çalışmalarda olguların kan lipid profilinde bozukluk tespit edilmiş olması oldukça dikkat çekicidir. Bu çalışmalardan ikisinde kolesterol ve trigliserid düzeyleri yüksek olan olgular bildirilmiştir.^{8,9} Bizim olgumuzun da lipoprotein (a) düzeyinde yükseklik mevcuttu. Bunun yanı sıra bazı çalışmalarda kanda dolaşan lenfositlerde konjonktiva ve korneada görülen birikimlere benzer özellikte inklüzyonlar göze çarpmıştır.^{2,4} Sonuç olarak bu bulgular BKD'nin primer oküler bir hastalık olmaktan çok sistemik metabolik bozukluk olabileceği ihtimalini akla getirmektedir. Sunduğumuz olgu BKD'de görülen ultrastrüktürel değişikliklerin incelendiği, bilgimiz dâhilinde ülkemizden yapılan ilk çalışmadır. Daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalarla hücreler içinde biriken materyalin içeriğinin tanımlanması hastalığın etyopatogeneze ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Li A, Jiao X, Munier FL, Schorderet DF, Yao W, Iwata F, et al. Bietti crystalline corneoretinal dystrophy is caused by mutations in the novel gene CYP4V2. *Am J Hum Genet* 2004;74(5):817-26.
2. Wilson DJ, Weleber RG, Klein ML, Welch RB, Green WR. Bietti's crystalline dystrophy. A clinicopathologic correlative study. *Arch Ophthalmol* 1989;107(2):213-21.
3. Bozkurt B, Ozturk BT, Kerimoglu H, Irkec M, Pekel H. In vivo confocal microscopic findings of 2 patients with Bietti crystalline corneoretinal dystrophy. *Cornea* 2010;29(5):590-3.
4. Furusato E, Cameron JD, Chan CC. Evolution of Cellular Inclusions in Bietti's Crystalline Dystrophy. *Ophthalmol Eye Dis* 2010;2010(2): 9-15.
5. Afrashi F, Çınar E. Clinical, angiographic, optic coherence tomographic and electrophysiological findings in Bietti's crystalline dystrophy. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2012 ;32(6):1507-11.
6. Welch RB. Bietti's tapetoretinal degeneration with marginal corneal dystrophy crystalline retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1977; 75:164-79.
7. Avunduk AM, Avunduk CA, Çetinkaya K, Bölükbaşı O. [Bietti's crystalline dystrophy: clinical and histopathological evaluation of two cases]. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol* 1996; 5(4):393-7.
8. Güven D, Aksünger A, Akbatur H, Or M. [Bietti's crystalline retinal dystrophy.] *Ret-Vit* 1994; 2(2):206-8.
9. Özkırış A, Öner A, Evereklioğlu C, Erkılıç K, Mirza E, Doğan H. [A comparison of electroretinographic values of patients with Bietti's crystalline dystrophy with normal individuals]. *Erciyes Medical Journal* 2004;26(3):113-8.