

Bir Olgu Sebebiyle Genç Yaş Grubunda Venöz Staz Retinopati ve Hiperhomosisteinemi İlişkisi

THE RELATIONSHIP BETWEEN VENOUS STASIS RETINOPATHY AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA: CASE REPORT

Dr. Şansal GEDİK,^a Dr. Leyla ERKANLI,^a Dr. Gürsel YILMAZ,^a
Dr. O. İlhami ÖZCEBE,^b Dr. Yonca A. AKOVA^a

^aGöz Hastalıkları AD, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,

^bİç Hastalıkları AD, Hematoloji Ünitesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Yirmi dokuz yaşında erkek hasta sağ gözde bulanık görme şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Yapılan oftalmolojik muayenesinde görme keskinliğinin her 2 gözde 20/20 düzeylerinde, göz içi basıncı ölçümlerinin ise 14 mm Hg olduğu görüldü. Pupilla çaplarının her 2 gözde 3 mm, direkt ve indirekt ışık reaksiyonlarının her 2 gözde pozitif olduğu, relatif afferent pupilla defektinin bulunmadığı tespit edildi. Ishihara renkli görme testi normaldi. Biyomikroskopik muayenesi normal olan hastanın gözdibi muayenesinde sağ gözde optik disk sınırlarında silinme, retinal arterlerde kıvrımlaşma artışı, retinal venlerde belirgin dolgunluk, yaygın peripapiller ve 4 kadran retinal hemoraji olduğu görüldü. Fundus florescein anjiyografisinde sağ gözde hemorajilere uyan bölgelerde hipofloresan alanlar izlenirken; retinal iskemiye rastlanmadı. Hasta santral retinal ven tıkanıklığı etiyolojisi açısından araştırıldı, folik asit düzeyi 5.09 ng/ml (3-17), homosistein düzeyi ise 15 µmol/L (6-15) olarak saptandı, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu için heterozigot olduğu görüldü ve venöz staz retinopatisinin sebebi olarak hiperhomosisteinemi düşünüldü. Folik asit tedavisi sonrası total plazma homosistein düzeyi 15 µmol/L den güvenli aralıkta bulunan 8.9 µmol/L seviyesine indi, venöz staz retinopatisi ilerlemedi ve fundus muayene bulguları normale döndü. Bu olgu sunumunda genç yaş grubunda muhtemel venöz staz retinopati etiyolojileri, hiperhomosisteinemi ve tedavisi tartışılmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hiperhomosisteinemi;
retinal ven tıkanıklığı; folik asit

Abstract

Twenty nine-years-old male patient was examined for blurred vision in the right eye. Ophthalmologic examination revealed visual acuities of 20/20 in both eyes and intraocular pressure measurements of 14 mm Hg, bilaterally. Pupil diameter was 3 mm, direct and indirect light reflexes were positive and there was no relative afferent pupillary defect. Ishihara color vision test and anterior segment slit-lamp examination were within normal limits. Fundoscopy showed blurred optic disc margins, increased vascular tortuosity, congestion of retinal veins and hemorrhage in all retinal quadrants. In fundus fluorescein angiography, hypofluorescent areas were seen in sites of hemorrhage but there was no sign of retinal ischemia. The patient was investigated for the etiology of central retinal vein occlusion. Folic acid and homocystein levels were 5.09 ng/ml (3-17) and 15 µmol/L (6-15), respectively and the patient was heterozygous for methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutation. The etiology of venous stasis retinopathy was considered to be hyperhomocysteinemia. After folic acid treatment, total homocystein level decreased from 15 µmol/L to a safe value of 8.9 µmol/L. There was no progression in venous stasis retinopathy and retinal venous congestion was regressed. In this case report, we aimed to discuss the possible etiology of venous stasis retinopathy, hyperhomocysteinemia and its treatment in the young age group.

Key Words: Hyperhomocysteinemia;
retinal vein occlusion; folic acid

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2007, 16:136-140

Retinal ven tıkanıklığı küçük, orta ve büyük çaplı oküler damarları etkileyebilen multifaktöriyel bir hastalıktır. Santral retinal ven

tıkanıklığı (SRVT) bunun en ciddi klinik şeklidir.¹ SRVT'ni tanımlamak için ilk defa 1854 yılında Leibrich tarafından retinal apopleksi, daha sonra 1877 yılında Leber tarafından hemorajik retinit terimleri kullanılmıştır.² Gass asemptomatik vakalarda veya hafif geçici görsel semptomları olan olgularda görülen vasküler patolojileri "santral retinal ven tıkanıklığına gidiş" olarak tarif etmiştir.³ İskeminin gelişmediği bu hafif olgular Hayreh tarafından venöz staz retinopatisi olarak tanımlanmıştır.⁴

Geliş Tarihi/Received: 21.11.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 19.02.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Şansal GEDİK
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, ANKARA
san06200@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Yaşlılık, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler risk profili, santral retinal ven ve retinal ven dal tıkanıklığı olgularının %50-70'inde görülen bağımsız risk faktörleri olarak belirtilmiştir.⁵ Juvenil SRVT'nın patogenez ve risk faktörleri halen tam olarak aydınlatılamamış olsa da, son çalışmalarda koagülasyon anomalilerinin önemine değinilmektedir.⁶ Juvenil yaş grubunda retinal ven tıkanıklığı yaratabilen hematolojik sebepler arasında antifosfolipid antikor sendromu, protein C, S ve antitrombin-3 eksikliği gibi koagülasyon anomalileri ve hiperhomosisteinemi bulunmaktadır.⁷ Hiperhomosisteinemi ve vasküler bozukluklar arasındaki ilişki ilk olarak McCully tarafından bildirilmiştir.⁸ Vene ise, ilk kez santral retinal ven tıkanıklıklarında hiperhomosisteineminin bir risk faktörü olduğunu vurgulamıştır.⁹

Bu olgu sunumunda santral retinal ven tıkanıklığına gidiş ile hiperhomosisteinemi arasındaki ilişki tartışılarak, juvenil yaş grubunda muhtemel SRVT etiyolojileri incelenecektir.

Olgu Sunumu

Yirmi dokuz yaşında erkek hasta kliniğimize sağ gözde bulanık görme şikayetiyle başvurdu. Hastanın özgeçmişinden; daha önce 2 kez, başvurusundan 25 ve 6 gün önce olmak üzere, sırasıyla 5 ve 30 saat süren görme bulanıklığı olduğu, 12 yıldır günde bir paket sigara içtiği öğrenildi. Yapılan fizik muayenesinde kan basıncı 100/60 mm Hg olan hastanın tüm sistem muayene bulguları normal sınırlardaydı. Yapılacak tüm tetkikler ve işlemler için hastadan 'Bilgilendirilmiş Olur' alınarak yapılan oftalmolojik muayenesinde görme keskinliğinin sağ ve sol gözlerde 20/20 düzeylerinde, göz içi basıncı ölçümlerinin ise sağ ve solda 14 mm Hg olduğu görüldü. Ishihara renkli görme testi normaldi. Pupilla çaplarının her iki gözde 3 mm ve direkt, indirekt ışık reaksiyonlarının her 2 gözde pozitif olduğu, relatif afferent pupilla defektinin bulunmadığı tespit edildi. Biyomikroskopik muayenesi normal olan hastanın fundus muayenesinde, sağ gözde optik disk sınırlarının silindiği, retinal arterlerde kıvrımlaşma artışı, retinal venlerde belirgin dolgunluk ve konjesyon, yaygın peripapiller ve 4 kadran retinal hemoraji olduğu görüldü. Sol

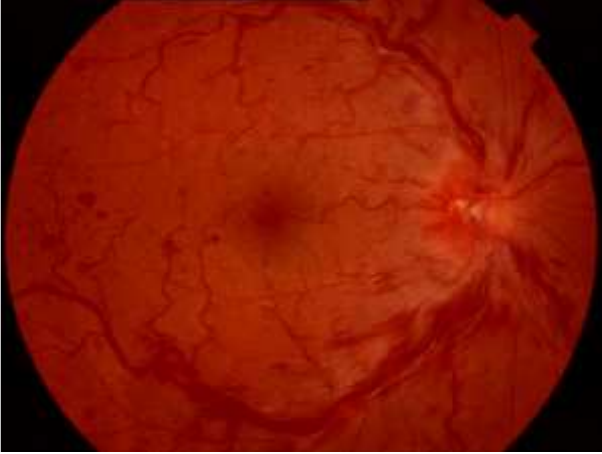
gözde ise rimin sağlam ve c/d oranının 0.5 düzeyinde olduğu tespit edildi (Resim 1 a, b). Fundus floresein anjiyografisinde sağ gözde hemorajilere uyan bölgelerde hipofloresan alanlar izlenirken; iskemiye rastlanmadı (Resim 2). Yapılan Humphrey Perimetri 30-2 görme alanı muayenesinde kör noktada genişleme ve minimal periferik konsantrik daralma izlendi (MD: -7.21 dB P<%0.5, PSD 3.74 dB P<%2).

Hastanın karotid renkli doppler ultrasonografisi, tam kan sayımı, periferik yayma ve idrar tetkiki, açlık glukozu, kolesterol, TG, LDL, VLDL, HDL ve lipoprotein a düzeyleri normal sınırlarda idi. Koagülasyon testlerinden protrombin zamanı aktivitesi, protrombin zamanı, PT INR, aPTT, fibrinogen, trombin zamanı, antitrombin-3 aktivitesi, D-dimer, Faktör 8, protein C aktivitesi, aktive protein C rezistansı, PTT-LA; serolojik tetkiklerden ise antikardiyolipin IgM, antikardiyolipin IgG, antifosfolipid IgM, antifosfolipid IgG, anti-ds-DNA ve anti-nükleer antikor düzeyleri normal sınırlardaydı. Folik asit, vitamin B12 ve homosistein düzeyleri sırasıyla 5.09 ng/ml (3-17); 559 pg/ml (160-800); 15 µmol/L (6-15) olarak tespit edildi. Hastada Faktör 5 Leiden mutasyonu ve protrombin 20210 A mutasyonuna rastlanmazken, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu için heterozigot olduğu görüldü. Hastanın homosistein düzeyinin üst sınırda olması ve herhangi bir koagülasyon anomalisine rastlanmaması nedeniyle hiperhomosisteinemiye bağlı 'santral retinal ven tıkanıklığına gidiş' tanısıyla 300 mg aspirin ile birlikte per oral 10 mg folik asit tedavisine başlandı, sigarayı bırakması önerildi.

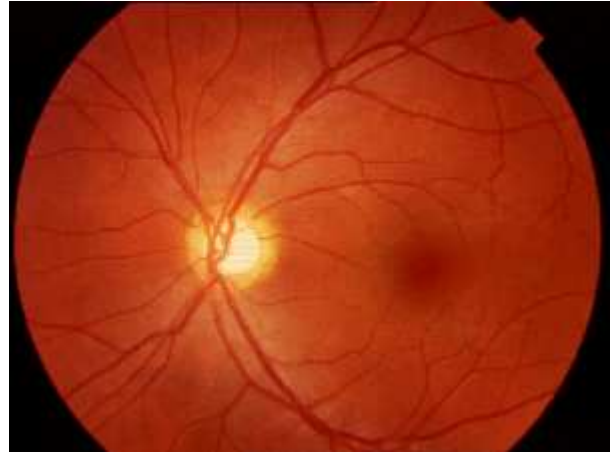
Hastanın 2 ay sonraki oftalmolojik muayenesinde sigara kullanımına devam ettiği öğrenildi, her 2 gözde görme keskinliği 20/20 düzeyindeyken, gözdibi muayenesinde sağ gözde ödem ve hemorajinin azalmış olduğu görüldü (Resim 3). Bu dönemde bakılan folik asit, vitamin B12 ve homosistein düzeylerinin sırasıyla >20 ng/ml; 551.9 pg/ml ve 8.9 µmol/L olduğu tespit edildi.

Tartışma

Retinal ven tıkanıklığı görülen birçok hastada normal hemostazın hiperkoagülabilite yönüne doğ-



a

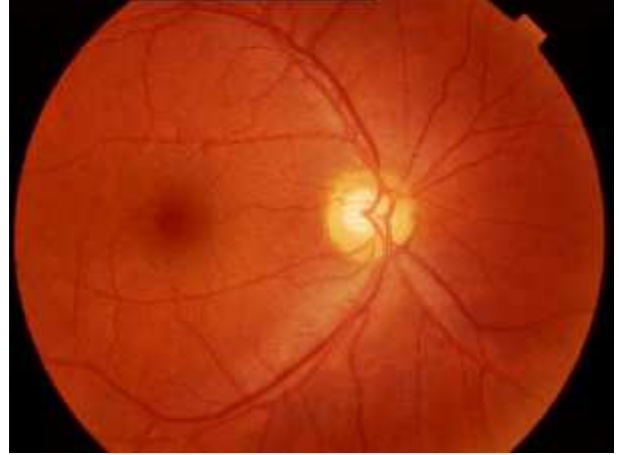


b

Resim 1 a, b. Sağ gözde optik disk sınırlarının silindiği, retinal arterlerde kıvrımlaşma artışı, retinal venlerde konjesyon, yaygın peripapiller retinal hemoraji izlenirken (a); sol gözde rim sağlam, c/d oranı ise 0.5 düzeyindedir (b).



Resim 2. Fundus floresin anjiyografisinde sağ gözde retinal iskemiye rastlanmadı.



Resim 3. İki ay sonraki muayenede sağ gözde ödem ve hemorajinin azalmış olduğu görüldü.

ru kaydığı saptanmıştır. Patogeneizde nadiren de olsa koagülasyon inhibitör protein eksiklikleri (protein S, protein C ve antitrombin-3) ve Faktör 12 eksikliği gibi kalıtsal trombofililer neden olarak gösterilmişse de Faktör 5 Leiden mutasyonunun rolü halen tartışmalıdır. Protrombin A 20210 gen polimorfizmi konusundaki bilgiler sınırlıdır. Antifosfolipid sendromuna bağlı edinsel trombofili ise retinal ven tıkanıklığı için kesinleşmiş bir risk faktörüdür.¹

Hiperhomosisteinemi plazma homosistein düzeyinin hafif-orta derecede yüksekliği için kullanı-

lan bir terimdir ve açlık plazma total homosistein düzeyi $>15 \mu\text{mol/L}$ olarak tanımlanmıştır.¹⁰ Hiperhomosisteineminin arterioskleroz, kardiyovasküler hastalıklar ve venöz tromboemboli gibi vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir.^{9,11,12} $15 \mu\text{mol/L}$ üzerindeki total plazma homosistein düzeylerinin artmış prematür vasküler tıkanıklık, $10-15 \mu\text{mol/L}$ düzeyinin ise orta derecede risk ile birlikte olduğu bildirilmiştir.^{9-10,12}

Homosisteinin vasküler hasar ve aterotromboz mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla

birlikte, proinflatuvar sitokin salınımı, süperoksit üretimine bağlı oksidatif stres, endoplazmik retikulum hasarı, bozulmuş hücrel lipit metabolizması, artmış apoptoz ve inflamasyona bağlı endotel disfonksiyonuna yol açtığı düşünülmektedir.¹¹ Deneysel çalışmalar hiperhomosisteineminin hem damar endotel hücreleri üzerinde oksidatif strese neden olduğunu, hem de düz kas hücrelerinde bölünmeyi artırdığını göstermektedir.¹³ Plazma homosistein düzeyinde hafif bir yükselme düşük folik asit alımı, yüksek serum kreatinini, sigara içimi, antihipertansif ilaç kullanımı ve MTHFR enziminde 677C-T mutasyonu nedeniyle oluşabilir. MTHFR enzimi, metilentetrahidrofolatın metiltetrahidrofolata dönüşümünü katalizlemektedir. Metiltetrahidrofolat, homosisteinin metionine dönüşümünde metil grubu vericisidir. MTHFR enziminin homozigot 677C-T mutasyonunda enzimin aktivitesinde %50 düşüş meydana gelmekte, homosisteinin metionine dönüşümü aksamakta ve hafif hiperhomosisteinemi ortaya çıkmaktadır.¹⁴ Yapılan çalışmalarda hiperhomosisteineminin retinal ven tıkanıklığı için bir risk faktörü olduğu ve aynı zamanda MTHFR 677C-T homozigot mutasyonunun retinal ven tıkanıklığı olan hastalarda kontrol grubuna göre daha sık olduğu, MTHFR 677C-T heterozigotların ise genç yaşta nadiren trombotik olay yaşadıkları bildirilmiştir.¹ Parodi ve Crecchio ise bunun tersine; hiperhomosisteineminin retinal ven tıkanıklığı için primer bağımsız bir risk faktörü olmaktan çok, ateroskleroz ve diğer risk faktörlerinin bir göstergesi olduğunu ve MTHFR 677C-T homozigot mutasyonunun da retinal ven tıkanıklığında artmış bir risk göstermediğini öne sürmüşlerdir.⁶ Literatürde hiperhomosisteineminin retinal ven tıkanıklığında bağımsız bir risk faktörü olmadığını gösteren diğer bazı çalışmalar olsa da⁵; çoğunlukla retinal ven tıkanıklığı olan genç hastalarda hiperhomosisteineminin daha sıklıkla görüldüğü, hiperhomosisteineminin retinal ven tıkanıklığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve kötü prognozla birlikte olabileceği de düşünülmektedir.^{9,11-13} Lattanzio ve ark. ise özellikle erken yaşta retinal ven tıkanıklığında orta derece hiperhomosisteineminin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir.¹⁵

Hiperhomosisteineminin tedavisi mümkün olup pahalı değildir. Hiperhomosisteinemili hastalarda günlük vitamin, özellikle folik asit takviyesi önerilmektedir.⁷ Vitamin takviyesinin, orta derece yüksek hiperhomosisteinemi ve trombozu olan hastalarda plazma total homosistein düzeyini normale indirdiği, gıdalardan alınan folik asitin yanında günlük 250 µg'lık takviyenin, plazma homosisteinini sağlıklı genç kadınlarda belirgin olarak düşürdüğü görülmüştür.¹⁵ Yapılan çalışmalarda homosistein düzeyi 11 µmol/L'nin üzerinde olan asemptomatik hastalarda aterosklerotik vasküler hastalık riskinin artmış olduğu görüldüğünden, plazma homosistein düzeyini 9-10 µmol/L düzeyinde tutmak gerektiği öne sürülmüştür.¹⁶

Bizim hastamız 29 yaşında genç, sigara kullanım öyküsü dışında risk faktörü bulunmayan, sistematik muayenesi açısından sağlıklı bir kişidir. Hastamızda tespit edilen total plazma homosistein seviyesinin yüksekliği (15 µmol/L) venöz staz retinopatisinin sebebi olarak düşünülmüş ve hastaya folik asit tedavisi başlanmıştır. Hastamız, MTHFR heterozigotesi olmasına rağmen genç yaşta retinal ven tıkanıklığına gidiş yaşamıştır. Tedavi sonrası total plazma homosistein düzeyi 15 µmol/L den güvenli aralıkta bulunan 8.9 µmol/L seviyesine inmiştir. Folik asit tedavisi ile hastanın venöz staz retinopatisi ilerlememiş, fundus muayene bulguları normale dönmüştür. Sonuç olarak, santral retinal ven tıkanıklığı geçiren genç hastalarda hiperhomosisteinemi her zaman önlenabilir bir risk faktörü olarak akılda tutulmalı ve hastalar bu açıdan ileri tetkiklerle araştırılmalıdır. Hiperhomosisteineminin erken tanı ve tedavisi istenmeyen göz komplikasyonlarının gelişmesini engelleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Terrazzi P, Di Micco P, Quaglia I, et al. Homocysteine, MTHFR C677T gene polymorphism, folic acid and vitamin B12 in patients with retinal vein occlusion. *Thromb J* 2005; 3:13.
2. Williamson TH. Central retinal vein occlusion: what's the story? *Br J Ophthalmol* 1997;81:698-704.
3. Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment. 4th ed. St Louis: CV Mosby, 1997.
4. Hayreh SS. So-called "central retinal vein occlusion". II. Venous stasis retinopathy. *Ophthalmologica* 1976;172:14-37.

5. Uçgun NI, Bilgin B, Yazar Z, Kılınç A, Çelebi N, Gürsel E. Retina ven tıkanıklığında bir risk faktörü; hiperhomosisteinemi? *Retina-Vitreus* 2006;14:49-52.
6. Parodi MB, Di Crecchio L. Hyperhomocysteinemia in central retinal vein occlusion in young adults. *Semin Ophthalmol* 2003; 18:154-9.
7. Pianka P, Almog Y, Man O, Goldstein M, Sela BA, Loewenstein A. Hyperhomocysteinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2000;107:1588-92.
8. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-28.
9. Vine AK. Hyperhomocysteinemia: a new risk factor for central retinal vein occlusion. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000; 98:493-503.
10. Measurement and use of total plasma homocysteine. ASHG/ACMG Statement. *Am J Genet* 1998;63:1541-3.
11. Chua B, Kifley A, Wong TY, Mitchell P. Homocysteine and retinal emboli: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:322-4.
12. Yildirim C, Yaylali V, Tatlipinar S, Kaptanoglu B, Akpinar S. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2004; 218:102-6.
13. Brown BA, Marx JL, Ward TP, et al. Homocysteine: a risk factor for retinal venous occlusive disease. *Ophthalmology* 2002;109:287-90.
14. Di Crecchio L, Parodi MB, Sanguinetti G, Iacono P, Ravalico G. Hyperhomocysteinemia and the methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T mutation in patients under 50 years of age affected by central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2004; 111:940-5.
15. Lattanzio R, Sampietro F, Ramoni A, Fattorini A, Brancato R, D'Angelo A. Moderate hyperhomocysteinemia and early-onset central retinal vein occlusion. *Retina* 2006; 26:65-70.
16. Omenn GS, Beresford SA, Motulsky AG. Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocysteine. *Circulation* 1998; 97:421-4.