

Pattern Distrofi, Diabetes Mellitus ve İşitme Kaybı İlişkisi: Olgu Sunumu

RELATIONSHIP BETWEEN PATTERN DYSTROPHY, DIABETTES MELLITUS, AND HEARING LOSS: CASE REPORT

Dr. Şansal GEDİK,^a Dr. Burcu AYNACI,^a Dr. Gürsel YILMAZ,^a Dr. Yonca A. AKOVA^a

^aGöz Hastalıkları AD, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Dört yıldır diabetes mellitus (DM) tanısıyla takip edilen 54 yaşındaki erkek hasta, retinopati açısından polikliniğimizde muayene edildi. Oftalmolojik bir yakınması olmayan hastanın görme keskinliği her iki gözde 20/20 idi. Biyomikroskopik muayenesi normal sınırlardaydı. Göziçi basıncı sağ ve sol gözlerde sırasıyla 15 ve 14 mm Hg olarak ölçüldü. Gözdibi muayenesinde her iki gözde fovea çevresinde, simetrik, kabarıklık olmayan hipopigmente lezyonlar görüldü. DM'ye bağlı retinopati bulgularına rastlanmadı. Fundus fluorescein anjiyografide; foveal bölgede iki taraflı, simetrik, etrafı hiperfluoresan pencere defektiyle çevrili hipofluoresan lezyonlar görüldü. Görme alanı ve Ishihara renkli görme testleri normal sınırlardaydı. Hasta bu bulgular ile pattern distrofi olarak değerlendirildi. Distrofiye eşlik edebilen işitme kaybını değerlendirmek amacıyla yapılan odyometri sonucunda, her iki kulakta saf ses ortalamalarının normal sınırlarda olduğu, alçak frekanslarda ise düşüş ve 4000 Hz. de çentiklenme olduğu tespit edildi.

Butterfly distrofisi genellikle otozomal dominant (OD) kalıtım gösteren nadir görülen bir hastalıktır. Hastaların çoğu, hastamızda olduğu gibi, asemptomatiktir. Tanı fundus muayenesi ve fluorescein anjiyografi ile konulabilir. DM ve işitme kaybı gibi ek sistemik bulgular olduğunda mitokondriyal nokta mutasyonu akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, işitme kaybı, pattern distrofi

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2006, 15:31-34

Abstract

54-years-old male patient who has been followed for diabetes mellitus (DM) for 4 years, was examined in our department because of the possible retinal complications. He didn't have any ophthalmologic complaints and best-corrected vision was 20/20 in both eyes. Anterior segment slit-lamp examination revealed normal findings. Intraocular pressure levels were 15 mmHg in right eye and 14 mmHg in left eye. Fundoscopy revealed bilateral, symmetrical, multiple hypopigmented flat lesions around the foveal region. There were no signs of diabetic retinopathy. Fundus fluorescein angiography showed bilateral symmetrically distributed hypofluorescent lesions, which were surrounded by hyperfluorescent window defects in the foveal region. Visual field and Ishihara color vision tests were within normal limits. In accordance with these findings, the patient was diagnosed as pattern dystrophy. To evaluate deafness accompanying the dystrophy, audiometer test was applied to the patient. Although the test was in normal limits; decrease at low frequency and incisures at 4000 Hz was assessed.

Butterfly-shaped dystrophy is a rare condition, which is usually inherited as autosomal dominant. The diagnosis is based on the fundus examination and fluorescein angiography. When associated systemic findings like DM and deafness are discovered, mitochondrial point mutation should be thought.

Key Words: Diabetes mellitus, hearing loss, pattern dystrophy

Butterfly distrofisi, genellikle otozomal dominant (OD) geçiş gösteren, nadir görülen ve pattern distrofiler içinde değerlendirilen bir hastalıktır. İlk kez Deutman tarafından

bir ailede makula bölgesinde retina pigment epiteli (RPE) seviyesinde iki taraflı kelebek şekilli lipofuksin birikimi olarak tanımlanmıştır.¹ Hastalar genellikle asemptomatik olduklarından, 2. veya 3. dekadlarda rutin fundus muayenesi sırasında tanı alırlar. Hastaların görme keskinlikleri hayatlarının büyük kısmında normal düzeyde kalırken; hastalık yaşla beraber ilerleyebilir ve yaşlı hastalarda peripapiller bölgedeki atrofik, depigmente lezyonlar görme keskinliğinde azalmaya neden olabilir. Butterfly distrofisi yanısıra diğer maküler pattern distrofilisi hastalarda diabetes mellitus ve işitme kaybı gibi sistemik bulgular bulunabilir.² Bu olgu-

Geliş Tarihi/Received: 17.08.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04.01.2006

XIII. Afro Asian Congress of Ophthalmology'de poster olarak sunulmuştur (18-22 Haziran, 2004 İstanbul, Türkiye).

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Şansal GEDİK
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD,
Fevzi Çakmak Cad. 06490 Bahçelievler, ANKARA
san06200@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2006, 15

da, pattern distrofisi tartışılmış, DM ve işitme kaybıyla birlikteliği incelenmiştir.

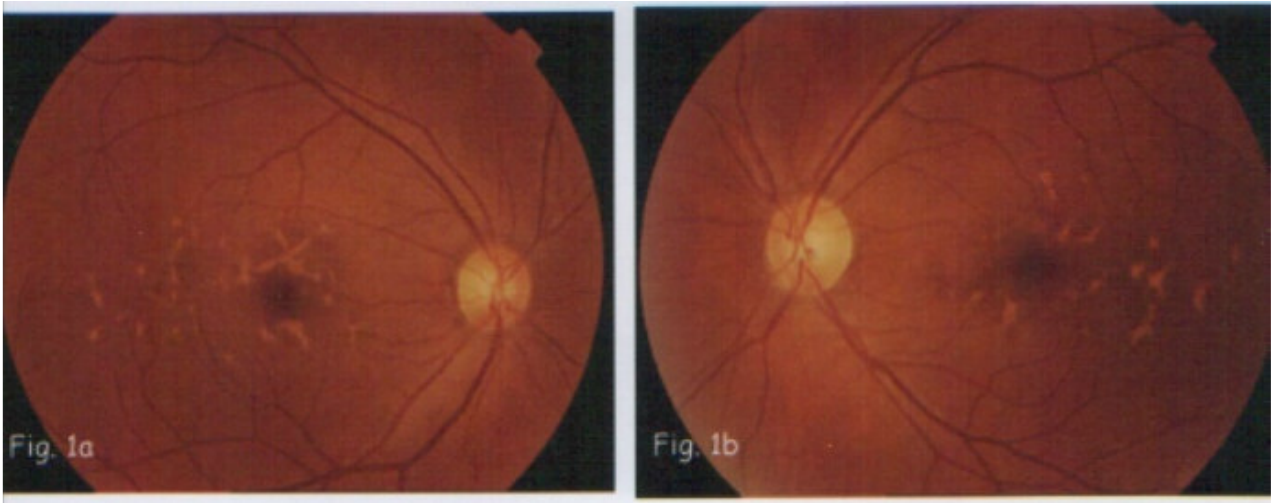
Olgu Sunumu

Elli dört yaşındaki erkek hasta diyabetik retinopati bulguları açısından kliniğimizde değerlendirildi. Hastanın özgeçmişinden, ilk defa göz muayenesi olduğu, dört yıldır DM tanısı ile takip edildiği, anti diyabetik metformine HCl 500 mg (Glucophage film tablet) kullandığı öğrenildi. Yapılan oftalmolojik muayenesinde görme keskinliği her iki gözde 20/20, göziçi basınçları sağ ve sol gözlerde sırasıyla 15 ve 14 mmHg olarak tespit edildi. Biyomikroskopik muayenesi normal sınırlarda değerlendirilirken; fundus muayenesinde iki taraflı ve simetrik olarak fovea çevresinde lokalize, kabarıklık olmayan, hipopigmente lezyonlar izlendi (Şekil 1a,b). Optik disk, retina vaskülarizasyonu ve periferik retina sahaları doğaldı. Çekilen fundus fluorescein anjiyografisinde fundus muayenesindeki hipopigmente alanlara uyan şekilde, santral hipofluoresan, etrafı hiperfluoresan lezyonlar görüldü, koroidal neovaskülarizasyon izlenmedi (Şekil 2a,b). Humphrey 30-2 görme alanı incelemesi, Ishihara renkli görme testi normaldi. Yapılan elektrookulogram (EOG) testinde sağ ve sol göz Arden oranları sırasıyla 2.66 ve 1.42 düzeyinde bulunurken; fotopik ve skotopik elektoretinogramları (ERG) normal sınırlardaydı (Şekil 3a,b).

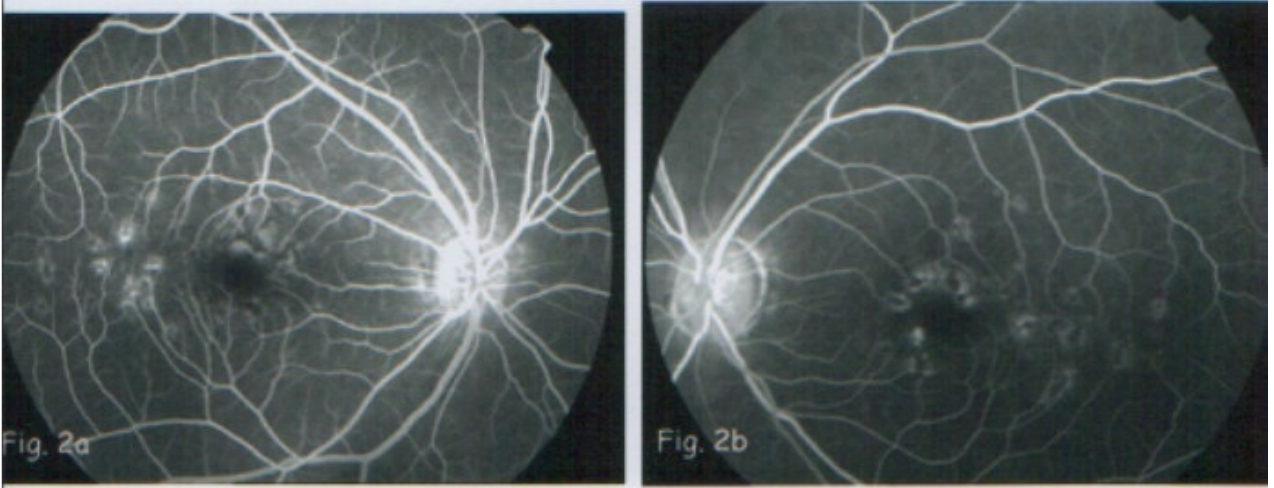
Fundus muayenesi ve anjiyografi bulgularına dayanarak hastadaki retinal lezyonların pattern distrofisi ile uyumlu olduğu düşünüldü. Pattern distrofisi beraberinde olabilecek muhtemel işitme kaybını değerlendirmek için yapılan odyometri testi sonucunda, her iki kulakta saf ses ortalamaları normal sınırlarda bulunurken, alçak frekanslarda düşüş ve 4000 Hz.de çentik tespit edildi. Hastanın 2'si kız, 1'i erkek 3 çocuğu ve erkek kardeşinde yapılan incelemede fundus bulgularının ve diğer oftalmolojik muayenelerin normal sınırlarda olduğu görüldü.

Tartışma

Makular distrofiler genellikle makula bölgesinde pigmentli materyallerin birikimiyle giden, heterojen bir hastalık grubudur. Bunlar arasında Stargardt, Best vitelliform distrofi, ailesel dominant drusen, santral areolar koroidal distrofi ve pattern distrofiler bulunmaktadır.^{3,4} Butterfly distrofisi 1970 yılında, 4 kardeş ve onlardan bir tanesinin oğlunda siyah, pigmente, kelebek şeklinde makula lezyonlarının görülmesiyle tariflenmiştir.¹ Butterfly distrofisi, genellikle OD geçiş gösteren bir pattern distrofidir. Ailesel geçiş göstermeyen sporadik olgular da tanımlanmıştır.⁵ Hastalar genellikle 20-30 yaş aralığında, asemptomatik olup, rutin oftalmoskopik muayenelerde tanı al-



Şekil 1a,b. Sağ ve sol göz fundus muayenesinde iki taraflı ve simetrik olarak fovea çevresinde lokalize, kabarıklık olmayan, hipopigmente lezyonlar.



Şekil 2a,b. Fundus fluoresein anjiyografisinde santral hipofluoresan, etrafı hiperfluoresan lezyonlar.

makla beraber, görsel keskinlikte düşüşle de kliniğe yansiyabilirler. Özellikle subretinal neovaskularizasyon gelişen olgularda görme keskinliğinde ciddi düşüş olabilir.^{6,7} Oftalmoskopik incelemede genellikle simetrik iki taraflı, kelebek şeklinde dağılım gösteren sarımsı pigmentasyon gösteren RPE seviyesinde lezyonlar görülür. Lezyonların perifoveal bölgeden merkeze doğru gruplaşarak ilerlemesi klasik kelebek tarzı görüntünün ortaya çıkmasını sağlar. Yaşla birlikte lezyonların birleştiği ve daha belirginleştiği görülür. Optik disk normal görünümündedir ve retinal damarlar pigmentli lezyonlarda değişime uğramadan seyrederek. Etkilenen aynı aile içinde dahi farklı klinik ekspresyonlar bulunabilir. Bazı bireylerde pattern distrofi görülürken; aynı ailede bazı bireylerde retinitis pigmentosa benzeri fundus bulguları da tespit edilebilir.

Elektrofizyolojik testlerden fotopik ve skotopik ERG genellikle normal sınırlarda olup, elektrookulogramda Arden oranında sınırda veya belirgin düşüklük görülebilir. Hastaların renkli görmeleri ve karanlık adaptasyonları normal sınırlardadır. FFA de klasik kelebek şekilli lezyonlar koroidal hiperfloresansın etkisiyle net şekilde sınırlanırlar.

Butterfly distrofisi, RPE OD geçişli bir distrofisidir. Son yıllarda 6. kromozomunun retinal degeneration slow (RDS)/peripherin geninde (6. p

Fig. 3a

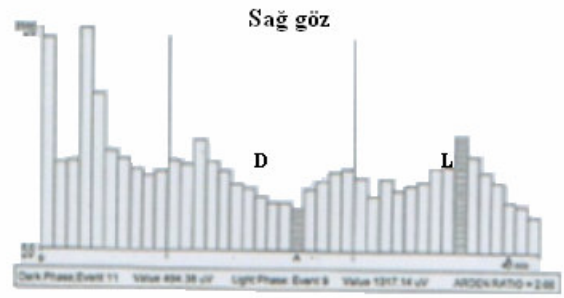
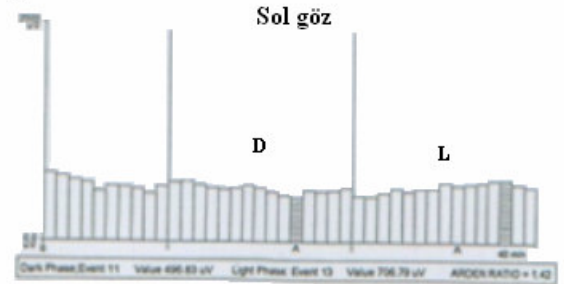


Fig. 3b



Şekil 3a,b. Yapılan EOG işleminde sağ göz Arden oranı normal sınırlarda (2.66) iken; sol göz Arden oranı normalin altında (1.42) bulunmuştur.

21.2) çeşitli ‘missense’ ve ‘nonsense’ mutasyonlar saptanmıştır.⁸ RDS/periferin geni 637. pozisyonunda guanin alanın yerdeğişimi sistein 213 tirozin değişimine neden olur. RDS/peripherin geni; fotoreseptör dış segment disk yapılarının gelişi-

minden sorumludur. 213 kodonundaki Cys213Tyr mutasyonu disülfid bağ oluşumunu bozarak fotoreseptör disk membran yapısını değiştirir.⁸ Bu değişim RPE de lipofuksin birikimine sebep olur. Bu mutasyon muhtemelen RPE’de pigment granüllerinin göçü ve birikimi ile sonuçlanır. Bu bölgedeki mutasyonların ayrıca makulanın diğer pattern distrofileri, retinitis pigmentosa ve fundus flavimaculatus ile de ilişkili olduğu bulunmuştur. Normal görme ve renkli görme düzeyi, normal görme alanı ve karanlık adaptasyonu, anormal EOG bulguları fotoreseptör ve retina iç tabakalarının sağlam olmasına rağmen RPE hücre tabakasında bir anormallik olduğunu göstermektedir. Butterfly distrofil hastanın bir gözünden yapılan postmortem histopatolojik incelemede, RPE kayıp izlenmiştir.⁹ Koryokapillaris tabakası normal olmakla beraber subretinal sahada yoğun lipofuksin birikimi gözlenmiştir.

Makular pattern distrofinin mitokondriyal kalıtım ile ortaya çıkan miyopati, ensefalopati, “lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS)” sendromu ile birlikteliği tarif edilmiştir.¹⁰ Bu hastalıkta mitokondriyal DNA’da 3243. pozisyonda nokta mutasyonu tespit edilmiştir. Son yıllarda aynı mutasyona sahip olan hastalarda DM, sağırılık ve makular pattern distrofi birlikteliği tanımlanmıştır.

Bizim hastamızda, rutin fundus muayenesi sırasında fark edilen, klinik olarak asemptomatik pattern distrofi bulunmaktadır. Hastanın 2’si kız 1’i erkek 3 çocuğunda ve erkek kardeşinde yapılan muayenelerde pattern distrofi bulgularına rastlanmaması OD kalıtım yerine sporadik kalıtımı akla getirmelidir.

Hastada ilave olarak, DM ve işitme kaybının bulunmasına rağmen miyopati, ensefalopati, laktik asidoz gibi hastalıklar bulunmamaktadır. Beraberinde DM, işitme kaybı, miyopati, laktik asidoz gibi ek semptomlar olan olgularda mitokondriyal mutasyonlar düşünülmeli, pattern distrofil hastalar gelişebilecek subretinal neovasküler membran açısından da takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Deutman AF, van Blummestein JAA, Henkes HE, Naardenburg PJ, Driest ES. Butterfly-shaped pigment dystrophy of the fovea. *Arch Ophthalmol* 1970;83:558-69.
2. Bante CA, Matthijs GL, Cassiman JJ, Leys AM. Macular pattern dystrophy in patients with deafness and diabetes. *Retina* 1997;17:216-21.
3. Önder F, Gültan E, İlker S, Kural G. Retina pigment epitelinin pattern distrofileri. *Ret-Vit* 1996;3:608-13.
4. Bilgin LK, Öngör E, Türker G, Hattat N, İdil MK. Makula distrofisi gösteren bir aile. *T Oft Gaz* 1977;7:57-64.
5. Mejia JR, Gieser RG. Sporadic butterfly macular dystrophy. *Ann Ophthalmol* 1981;13:1253-54.
6. Marano F, Deutman AF, Aandekerck AL. Butterfly-shaped dystrophy of the fovea associated with subretinal neovascularization.
7. Saatci AO, Yastı ZO, Köse S, Memişoğlu B. Butterfly-like pattern dystrophy and unilateral choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76: 734-6.
8. van Lith-Verhoeven JJC, Cremers FPM, van den Helm B, Hoyng CB, Deutman AF. Genetic heterogeneity of butterfly-shaped pigment dystrophy of the fovea. *Molecular Vision*, 2003;9:138-43.
9. Zhang K, Garibaldi DC, Li Y, Green WR, Zack DJ. Butterfly-shaped pattern dystrophy. A genetic, clinical, and histopathological report. *Arch Ophthalmol* 2002;119:485-90.
10. Onishi H, Inoue K, Osaka H et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) and diabetes mellitus: Molecular genetic analysis and family study. *J Neurol Sci* 1993;114:205-8.