



MTHFR A1298C Mutasyonuna Bağlı Santral Retinal Arter Oklüzyonu

Central Retinal Artery Occlusion Due to MTHFR A1298C Mutation

Turgay Demir¹, Harun Kara¹, Filiz Koç¹, Meltem Demirkıran¹

¹Cukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA

Cukurova Medical Journal 2015;40(3):632-635.

ABSTRACT

Central retinal artery occlusion (CRAO), a rare condition, is an important cause of acute vision loss. It always seen in elderly. CRAO is observed in youngs , if the patient has hypercoagulability. Here we presented a case who developed neurological findings due to CRAO with the mutation of MTHFR A1298C.

Key words: Central retinal artery occlusion, MTHFR mutation, hypercoagulability.

ÖZET

Santral retinal arter tıkanıklıkları (SRAT) ender görülen önemli akut görme kaybı nedenlerinden biridir. Etiyopatogenezde özellikle genç hastalarda rol oynayan faktörler biri hiperkoagülabilitedir. Bu makalede santral retinal arter tıkanıklığına bağlı nörolojik bulgular ile kliniğe kabul edilen ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) A1298C mutasyonu saptanan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Santral retinal arter tıkanıklığı, MTHFR mutasyonu, hiperkoagülabilité

GİRİŞ

Retinal vasküler olaylar, diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retinal vasküler hastalık olup, multifaktöryel nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar. Bu nedenlerden biri metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonudur.

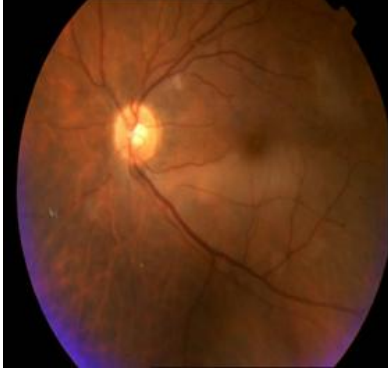
MTHFR folat metabolizmasında görev alan çok önemli bir enzimdir, bu enzimin kodlandığı gende ortaya çıkan mutasyon ilişkili enzim aktivitesini azaltmaktadır. Başlıca görülen mutasyonlar C677T ve A1298C polimorfizmidir. Mutasyon durumunda hiperhomosisteinemi veya homosistinüri gelişmekte ve bu durum ise arteriyel ve venöz tromboza eğilimi arttırmaktadır.

Santral retinal arter tıkanıklığı ani, ağrısız görme kaybının sebeplerinden biridir. Tıkanıklığın etkilediği damara göre; santral retinal arter tıkanıklığı, santral retinal arter dal tıkanıklığı, silyoretinal arter tıkanıklığı ve oftalmik arter tıkanıklığı olmak üzere dört farklı klinik tablo ortaya çıkabilir. Ancak olguların çoğunluğunda santral retinal arter tıkanıklığı vardır^{1,2}. Santral retinal arter tıkanıklığı en sık yedinci dekadta ortaya çıkar ve erkek/kadın oranı yaklaşık 2'dir³.

Bu çalışmada MTHFR A1298C mutasyonuna bağlı ani görme kaybı yakınması ile kliniğe kabul edilen kadın hasta klinik ve laboratuvar özellikleri ile irdelenmiştir.

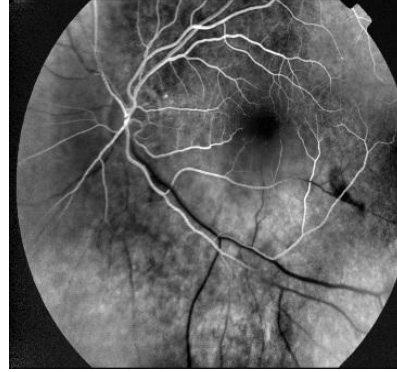
OLGU SUNUMU

Otuzsekiz yaşında kadın hasta, sol gözde ani gelişen ağrısız görme kaybı yakınması ile kliniğe kabul edildi. Özgeçmişinde 3 yıl önce tanınmış astım bronşit öyküsü dışında bir özellik yoktu. Nörolojik sistem muayenesi; solda görme keskinliği ışık persepsiyonu düzeyinde ve afferent pupil defekti (APD); fundoskopi: solda papil sınırları silik, venöz pulsasyon alınamıyor, makula kabarık görünümde (Resim 1), sağ göz görme keskinliği, fundoskopik muayene doğal. Nörolojik muayenede sol gözdeki oftalmolojik bulgular dışında ek bulgu yok. Laboratuvar; Serebral ve orbital Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG), servikal spinal MRG normal. Serebral-servikal anjiyografi; sol vertebral arter proksimal kesiminde % 60 stenoz mevcut. EKO kardiyografi normal. Vaskülitik testler



Resim 1. Santral retinal arter tıkanıklığı

(antinükleer antikor, antimitokondrial antikor, Romatoid Faktör, anti ds DNA, anti Sm antikor, antifosfolipit ve antikardiyolipin antikorlar, diffüz sitoplazmik ve perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor) negatif. Fundus floresein anjiyografi (FFA): santral retinal arter tıkanıklığı ile uyumlu (Resim 2). Görsel uyarılmış potansiyel çalışması: sol gözde geç ve deforme yanıt (P100 latansı: 163.3 ms) mevcut. Folik asit ve homosistein düzeyi normal, B12 düzeyi:172,2 pg/mL (200-866), Homozigot A1298C mutasyonu pozitif. Klinik, muayene ve laboratuvar bulguları olan olgunun yakınmaları MTHFR A1298C mutasyonu zeminde gelişen santral retinal arter tıkanıklığı ile ilişkilendirildi. Olguya siyanokobalamin, düşük moleküler ağırlıklı heparin, klopidogrel ve folik asit tedavisi başlandı ve poliklinik takibine alındı.



Resim 2. FFA'da Santral Retinal Arter Tıkanıklığı

TARTIŞMA

Retinal arter tıkanıklığı (RAT) genellikle ileri yaşta sık görülen acil oftalmolojik bir tablodur. RAT tıkanmanın yerleştiği vasküler lokalizasyona göre santral veya dal olmak üzere ikiye ayrılır. Tıkanıklık optik sinir yapısının içinde ise santral; eğer tıkanıklık lamina cribrosa distalinde ise dal tıkanıklığı olarak ifade edilir.

SRAT ilk olarak Von Graefe (1869) tarafından tanımlanmış olup risk faktörleri hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, obezite, sigara kullanımı, baş-boyun travmaları, cerrahi ve radyolojik işlemler, retrobulber enjeksiyon, ani göz içi basıncı artışları, prepapiller arteriyel lup ve optik

disk druzenidir. Genç yaş grubundaki olgularda ise en sık sebep protein C, S, antitrombin 3 eksikliği, MTHFR ve protrombin mutasyonları, faktör V Leiden mutasyonu gibi hiperkoagülabilitateye yol açabilen durumlardır.

SRAT'ın toplumda görülme sıklığı ise 1-3/10.000 olup, bu olguların da % 1-2'sinde klinik tablo bilateralidir. En sık neden emboli olmakla birlikte genç olgularda tromboz esas sorumlu mekanizmadır^{5,6}. Klinik ani ve ağrısız görme kaybı ile prezente olmaktadır. Olguların % 90'ında görme keskinliği ışık persepsiyonu veya parmak hareketi düzeyindedir⁷. APD varlığı erke dönem

bulgularının en dikkat çekici olanıdır ve göz dibi bulgularının çok belirgin olmadığı dönemde APD'in tespiti erken tanı ve tedavi açısından çok önemlidir. Olgumuzda fundoskopik muayenede papil ödem ile birlikte APD bulgularının varlığı ağrının olmaması da göz önüne alınarak bize öncelikli olarak SRAT'ı telkin ettirmiştir.

Yaş grupları dikkate alındığında etyolojide rol oynayan en sık neden emboli olmakla birlikte genç olgularda hiperkoagülabiliyeye yol açan nedenler göz önünde tutulmalıdır. Hiperkoagülabiliyete nedenlerinden biri MTHFR mutasyonlarıdır. Folat metabolizmasında önemli bir fonksiyonu olan MTHFR enzimi, homosisteinin metiyonine dönüşümü, pürin-primidin sentezi (DNA ve RNA biyosentezi) ve metilasyon reaksiyonlarının içerisinde görev alır¹⁰.

MTHFR geninde oluşan çeşitli mutasyonlar enzim inaktivasyonu yoluyla hiperhomosisteinemi ve homosistinüriye yol açarak kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk oluştururlar⁸. MTHFR folat ve homosistein metabolizmasında anahtar rolü olan bir enzimdir. Yapılan çalışmalarda MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmleri ile serebrovasküler hastalıklar ve venöz trombozlar arasında bir ilişki olduğu rapor edilmiştir⁹. Olgumuzda MTHFR A1298C mutasyonu tespit edilmiş olup mevcut klinik tablo bununla ilişkilendirilmiştir.

Kalıtsal trombofili saptanan hastaların öyküsünden hareketle tromboza eğilimli aile kanaati oluşmuş ise (ki bu durum VTE geçiren hastanın birinci derece yakınlarından (<40y) en az ikisinde semptomatik VTE bulunmasını ifade etmektedir) bu durumda aile taraması yapmak gerekir¹¹. Olgumuzunda soygeçmişinde VTE'yi telkin eden bulgulara sahip aile bireyleri olmadığı için aile taraması yapılmamış fakat danışmanlık hizmeti verilmiştir.

Sonuç olarak; SRAT sıklıkla ileri yaşın hastalığı olmakla birlikte bizim olgumuzda olduğu gibi genç yaşta da ortaya çıkabilmektedir. Ancak genç olgularda altta mutlaka hiperkoagülabiliyete yaratan bir durum yatmaktadır. Ani, ağrısız görme

kayıbı ile başvuran genç olgularda retinal arter hastalıkları, özellikle SRAT akılda tutulmalı ve etyolojide MTHFR mutasyonları gibi diğer tromboza eğilim yaratan diğer mutasyonlar araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bürümcek EY: Retina arter tıkanıklıkları ve tedavisi. Ret-Vit. 2004;12:225-32.
2. Türk A, Erdöl H, Akyol N, İmamoğlu Hİ. Retina arter tıkanıklıklarında görülen erken dönem optik koherans tomografi bulguları. Ret-Vit. 2008;16:137-41.
3. Greven C, Slusher M, Weaver R. Retinal arterial occlusions in young adults. Am J Ophthalmol. 1995;120:776-83. 104;294-6.
4. Erdoğan K, Şengör T, Alanyalı A: Santral retinal arter oklüzyonu: Retinal iskemi, fonksiyonel kayıp. Ptt Hastanesi Tıp Dergisi. 1999;21:39-40.
5. Sharma S, Brown GC. Retinal artery obstruction. In Retina, Ryan SJ. Ed. The C.W. Mosby Co. 2001;1350-67.
6. Kaynak S. Retina arter tıkanıklıkları. Oftalmoloji. 1993;5-65.
7. Duker JS. Retinal arterial obstruction. In: Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. London, UK: Mosby International Ltd. 1999:171-8.
8. Stern LL, Bagley PJ, Rosenberg IH, Selhub J. Conversion of 5-formyltetrahydrofolic acid to 5-methyltetrahydrofolic acid is unimpaired in folate-adequate persons homozygous for the C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. Journal of Nutrition. 2000;130:2238-42.
9. Dikmen M. Metilentetrahydrofolat Redüktaz (MTHFR) Enziminin Moleküler Biyolojisi ve Hastalıklarla İlişkisi. Molecular Biology of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Enzyme and Its Association with Diseases. Kocatepe Tıp Dergisi. The Medical Journal of Kocatepe. 2004;5:9-16.
10. Fidancı ŞB, Yaroğlu HY, Ünal N, Güneş G, Sert GA, Sucu N, Ayaz L, Gümüş LT. Venöz tromboz ön tanısı olan hastalarda Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonlarının dağılımı. Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg. 2010;3:30-4

11. Kalıtsal Trombofilii tanı ve tedavi kılavuzu, 2011.
Erişim:<http://www.thd.org.tr/thdData/Books>.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Turgay Demir
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı
ADANA
e-mail:tdemir@cu.edu.tr

Geliş tarihi/Received on : 04.02.2015

Kabul tarihi/Accepted on: 04.03.2015