

BIETTI'NİN KRİSTALİN DİSTROFİSİ SAPTANAN HASTALARIN ELEKTRORETİNOGRAFI DEĞERLERİNİN NORMAL OLGULAR İLE KARŞILAŞTIRILMASI

A comparison of electroretinographic values of patients with Bietti's crystalline dystrophy with normal individuals

Abdullah ÖZKIRIŞ¹, Ayşe ÖNER², Cem EVEREKLİOĞLU¹,
Kuddusi ERKİLİÇ³, Ertuğrul MİRZA³, Hakkı DOĞAN³

Özet

Amaç: Bietti'nin kristalin distrofisi olan olgularda elektroretinografik yanuların saptanması ve normal değerler ile karşılaştırılması.

Yöntem-Gereç: Bietti'nin kristalin distrofisi saptanan 11 hastaya tam oftalmolojik muayene sonrası fundus florescein anjiyografi (FFA), görme alanı ve elektrofizyolojik testler uygulandı. Görme alanı muayenesi Goldmann perimetresi, elektroretinografik değerlendirme ise tüm alan elektroretinogram (ERG) ile yapıldı. Bu olgularda saptanan ERG değerleri, yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu 15 normal bireyin ERG değerleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Bietti'nin kristalin distrofili olguların tümünde, FFA'da yaygın veya kısmi retina pigment epitel atrofileri mevcut idi. Görme alanı muayenesinde 2 olgu dışında çeşitli görme alanı defektleri saptandı. ERG'de ortalama rod yanıtı, maksimal kombine yanıt ve kon yanıtı b-dalga amplitüdüleri sırası ile 79.1±35.0 mV, 163.0±76.0 mV ve 69.0±27.0 mV idi. Normal olgularda ise bu değerler sırası ile 114.8±38.7 mV, 231.1±26.4 mV ve 88.0±13.9 mV idi ve aradaki fark tüm yanular bakımından istatistiksel olarak anlamlı idi (her biri için, P<0.05).

Sonuç: Bietti'nin kristalin distrofili hastalarda ERG değerleri, normal değerler ile karşılaştırıldığında oldukça düşük olup bu olgularının görsel prognozlarının değerlendirilmesinde ve takibinde ERG oldukça faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Bietti'nin kristalin distrofisi, Elektroretinogram, FFA, Görme alanı

Abstract

Purpose: To determine the electroretinographic responses in patients with Bietti's crystalline dystrophy and to compare them with normal values.

Materials-Methods: After a complete ophthalmologic examination, fundus fluorescein angiography (FFA), visual field examination and electrophysiological tests were performed in 11 patients with Bietti's crystalline dystrophy. Visual field examination was performed with Goldmann perimeter and electrophysiological examination with full-field electroretinogram (ERG). ERG values of these patients were compared with normal values of age-and sex matched 15 individuals.

Results: There were diffuse or focal pigment epithelial atrophies determined by FFA in all patients with Bietti's crystalline dystrophy. Visual field examination revealed various defects except in two cases. Mean b-wave amplitudes of rod response, maximal combined response and cone response of ERG were 79.1±35.0 mV, 163.0±76.0 mV, and 69.0±27.0 mV, respectively. The values of these parameters in normal individuals were 114.8±38.7 mV, 231.1±26.4 mV and 88.0±13.9 mV, respectively, and the differences were statistically significant for all responses (for each, P<0.05).

Conclusion: ERG values are reasonably low in patients with Bietti's crystalline dystrophy when compared with normal values. ERG may be very useful in evaluation of visual prognosis and follow-up of these patients.

Key Words: Bietti's crystalline dystrophy, Electroretinogram, FFA, Visual field

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Göz Hastalıkları. Yard.Doç.Dr.¹, Uzm.Dr.², Prof.Dr.³.

Geliş tarihi: 9 Mart 2004

Bietti, ilk olarak 1937 yılında üç hastada marjinal kornea ve retinada kristalin madde toplanması ile karakterli bir tapetoretinal dejenerasyon tanımlamıştır. Bu olgularda, arka kutupta küçük, refraktif, sarı-beyaz kristaller, retina pigment epitelinde atrofi ve koroidal skleroz ile birlikte

süperfisyonel marjinal korneada da sarı refraktil kristaller gösterilmiştir (1-5). Kristal oluşumunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, son çalışmalar lipit metabolizmasındaki bozukluğa, özellikle lipit bağlayıcı protein anomalisi veya yağ asidi elongasyon ve desaturasyonundan sorumlu enzim defektlerine bağlı olabileceğini desteklemektedir (6,7). Bu hastalarda kolesterol, kolesterol esterleri ve kompleks lipit inklüzyonları korneal ve konjonktival fibroblastlarda hatta dolaşımdaki lenfositlerde de gösterilmiştir (4,7,8).

Bietti'nin kristalin distrofisinde, hastalığın yavaş ilerlemesine bağlı gelişen retinal disfonksiyonu gösteren farklı elektoretinografik bulgular bildirilmiştir (9-13). Bu çalışmada, kliniğimizde Bietti'nin kristalin distrofisi tanısı ile takip edilen 11 olgunun detaylı klinik ve elektoretinografik bulguları sunulmuş ve saptanan ERG değerleri normal olgular ile karşılaştırılmıştır.

MATERYAL METOD

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina kliniğinde Bietti'nin kristalin distrofisi tanısı ile takip edilen 5'i erkek, 6'ı kadın, yaş ortalaması: 34.3±14.9 yıl olan 11 hastaya refraksiyon, GİB ölçümü, biomikroskopik ön segment ve fundus muayenesini içeren tam oftalmolojik muayene sonrası fundus floressein anjiyografi (FFA), görme alanı, Amsler kartı, renkli görme muayenesi ve elektrofizyolojik testler uygulandı. Görme alanı muayenesi Goldmann perimetresi, renkli görme Ishihara izokromatik tabloları, elektoretinografik değerlendirme ise tüm alan elektoretinogram (ERG, Tomey Primus 2.5, Tomey GmbH, Erlangen, Almanya) ile gerçekleştirildi. Göze giren ışık miktarının hep aynı düzeylerde olması için pupiller tam olarak genişletildi. Hasta yirmi dakika karanlık odada bekletildikten sonra gözlere topikal anestezi damlatılarak 15 wattlık kırmızı ışık kaynağı altında her iki göz alt fornikse altın yaprak korneal elektrodlar yerleştirildi. Kullanılan flaşın şiddeti ise 2 cd/m² idi. Yirmi dakika karanlık adaptasyonundan sonra skotopik yanıtlar, on

dakika aydınlık adaptasyonundan sonra fotopik yanıtlar kaydedildi.

Rutin laboratuvar testleri olarak serum kolesterol, trigliserit ölçümleri ve lipoprotein elektroforezi yapıldı. Bu olgularda saptanan ERG değerleri, yaş ortalaması 36.4±10.2 yıl olan ve herhangi bir sistemik veya göz hastalığı olmayan 15 normal bireyin (7 erkek, 8 kadın) ERG yanıtları ile karşılaştırıldı.

Her iki gruptaki verilerin karşılaştırılması, Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (SPSS 11.0 sürüm, Inc, Chicago, USA).

SONUÇLAR

Bietti'nin kristalin distrofisi nedeni ile takip edilen hastaların genel özellikleri ve görme keskinliği dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir. Bietti'nin kristalin distrofisi tanısı; 8 olguda rutin göz muayeneleri esnasında, 3 olguda ise aileden birinde hastalık saptanması üzerine diğer fertlerde yapılan kontrol muayenelerinde konuldu. İki aileden birinde 2 olguda, diğerinde 3 olguda Bietti'nin kristalin distrofisi saptanmış olup bu ailelerde akraba evliliği mevcut idi. Dokuz olguda marjinal korneada ve arka kutupta refraktil kristalin depozitler saptanırken 2 olguda sadece retinal tutulum vardı (Resim 1a). Ishihara izokromatik tabloları ile yapılan renk görme muayenesinde bir olguda kırmızı-yeşil renk körlüğü saptandı. Amsler kartı muayenesinde hastalar 4 gözde metamorfopsi, 5 gözde santral skotom tarif etti.

Olguların tümünde, FFA bulgusu olarak yaygın veya kısmi retina pigment epitel (RPE) atrofileri saptanırken görme keskinliği düşük olan olgularda RPE atrofileri daha yaygın idi (Resim 1b). Görme alanı muayenesinde sadece 2 olguda herhangi bir patoloji bulunmadı. Diğer gözlerde görme alanı defektleri, sıklıkla kör nokta genişlemesi, parasantral skotom ve periferik konsantrik daralma şeklinde iken bir olgunun her iki gözünde diffüz defekt ve sensitivite azalması tarzında idi. Serum

lipit değerleri ise bir olgu dışında normal olarak bulundu. Serum kolesterol ve trigliserit düzeyleri yüksek, a-, pre-b- ve b-lipoproteinleri ise normal olan bu hasta diffüz görme alanı defektleri de olan 57 yaşındaki hastamız idi.

Yapılan elektroretinografik değerlendirmede Bietti'nin kristalin distrofisi olan olgularda ortalama rod yanıtı b-dalga amplitüdü 79.1±35.0 mV iken, normal bireylerde 114.8±38.7 mV idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (P=0.003). Bietti'nin kristalin distrofisi olan olguların sadece ikisinde bu değerler normal

sınırlarda idi ve 4 gözde ise amplitüd 40 mV'un altında idi. Ortalama maksimal kombine yanıt b-dalga amplitüdü Bietti'nin kristalin distrofili olgularda 163.0±76.0 mV, normal bireylerde 231.1±26.4 mV idi (P=0.001). Bu değer, hasta grubumuzda 4 gözde normal olarak saptanırken 5 gözde 100 mV'un altında idi. Ortalama kon yanıtı b-dalga amplitüdü, Bietti'nin kristalin distrofili olgularda 69.0±27.0 mV iken normal olgularda 88.0±13.9 mV idi ve istatistiksel anlamlı fark mevcut idi (P=0.007). Kon yanıtı, Bietti'nin kristalin distrofisi olan olgularda 6 gözde normal sınırlarda saptandı. Olguların saptanan ERG yanıt

Tablo I. Olgularımızın genel özellikleri, görme keskinliği ve ERG yanıtları

Vaka	Yaş	Cins	Görme Keskinliği			ERG				
			Sağ	Sol	RY	Sağ		Sol		
						MKY (b-dalga)	KY (b-dalga)	RY	MKY (b-dalga)	KY (b-dalga)
1	33	K	6/10	7/10	25.2	78.8	56.2	103.5	209.5	53.3
2	32	E	10/10	10/10	110.8	142.0	67.3	89.9	100.7	67.2
3	51	K	EH (+)	2 mps	3.7	23.5	20.1	16.9	30.6	31.1
4	26	K	5 mps	10/10	135.8	198.4	36.8	94.9	210.5	75.9
5	28	K	9/10	7/10	52.1	150.2	62.0	65.0	193.4	52.2
6	32	E	10/10	10/10	124.5	213.9	88.1	96.5	230.5	113.1
7	57	E	10/10	9/10	115.8	225.5	114.0	80.5	249.5	109.5
8	49	E	1/10	9/10	53.1	74.4	34.1	86.8	48.4	76.4
9	8	K	10/10	10/10	95.7	278.9	80.5	92.1	191.1	96.8
10	45	K	10/10	1/10	71.7	140.1	76.0	39.3	145.0	39.4
11	17	E	10/10	10/10	81.6	181.2	92.0	105.9	269.9	77.1

RY: Rod yanıtı; **MKY:** Maksimal kombine yanıt; **KY:** Kon yanıtı, **EH:** El hareketi; **mps:** metreten parmak sayma

Bietti'nin kristalin distrofisi saptanan hastaların elektoretinografi değerlerinin normal olgular ile karşılaştırılması

Tablo II. *Bietti'nin kristalin distrofisi olan hastaların ERG değerlerinin normal olgular ile karşılaştırılması*

	Ortanca ERG değerleri (μV)		
	RY*	MKY (b-dalga)**	KY (b-dalga)***
BKD'li olgular (n=11)	88,3 (3.7-135.8 arası)	192,2 (23.5-278.9 arası)	71,6 (20.1-114 arası)
Normal (n=15)	103.5 (39.3-148.3 arası)	238.4 (78.5-366.9 arası)	91.5 (36.8-124.5 arası)

RY: Rod yanıtı; MKY: Maksimal kombine yanıt; KY: Kon yanıtı,

BKD: Bietti'nin kristalin distrofisi.

:P=0.003, **: P=0.001, *: P=0.007*

Resim 1. A. *Fundus fotoğrafında refraktil kristalin depozitler*

de;

Resim 1. B. B. *Aynı olgunun FFA görünümü*

TARTIŞMA

Bietti'nin kristalin distrofisi, süperfişiyel marjinal korneada ve retinada refraktil kristalin depozit birikimi, retina pigment epitel ve koriokapillaris atrofişisi ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın ileri dönemlerinde optik diskte solukluk ve retina damarlarında incelme görülebilmektedir. Gece az görme, görme alanında skotom veya daralma ile birlikte progresif bir seyir göstererek görme kaybına neden olabilmektedir (1-5). Yapılan çalışmalarda bu hastalığa yol açan gen lokusunun 4. kromozomun uzun kolunda olduğu ve hastalığın otozomal resesif geçiş gösterdiği belirlenmiştir (4).

Kristal oluşumunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, son çalışmalar lipit metabolizmasındaki bozukluğa, özellikle lipit bağlayıcı protein anomalisi veya yağ asidi elongasyon ve desaturasyonundan sorumlu enzim defektlerine bağlı olabileceğini desteklemektedir (6,7). Bu hastalarda kolesterol, kolesterol esterleri ve kompleks lipit inklüzyonları korneal ve konjonktival fibroblastlarda hatta dolaşımdaki lenfositlerde de gösterilmiştir (4,7,8). Bu bulgular lipit metabolizmasında sistemik bir anormalliği düşündürmektedir. Güven ve arkadaşları olgularında kolesterol ve trigliseritleri yüksek, alfa ve beta lipoproteinleri normal, pre-beta lipoproteinleri ise düşük bulmuşlardır (14). Bizim olgularımızda ise sadece bir olguda kolesterol ve trigliserit değerleri yüksek iken diğerlerinde kan lipit düzeyleri normal sınırlarda idi.

Bu hastalığın benekli retina sendromuna sebep olan klinik tablolardan ayırıcı tanısının yapılması gereklidir. Fundus flavimakulatusta makulada atrofik lezyon mevcut olup FFA' da koyu koroid gözlenir. Periferik görme ve gece karanlık adaptasyonu normaldir. Retinitis pigmentosada retina damarlarında incelme ve optik diskte balmumu görünümü mevcuttur. Fundus albipunktatusta ekvator arkasında çok sayıda küçük, punktata, beyaz renkli benekler vardır. FFA' da midperiferde benekli floresans gözlenir ve görme alanı normaldir. Retinitis punktata

albessenste beyaz renkli, yuvarlak ve opak depozitler ve retina damarlarında incelme gözlenir (14).

Sistinoziste kristal birikimi tüm korneada olmakta, retinada ise periferde tapetoretinal dejenerasyon oluşturmaktadır. Primer hiperoksalüride idrarda oksalat ve glikolat tespiti ayırıcı tanıya yardımcı olmaktadır (15). Bu arada ilaç toksisitesi gözönüne alınmalı ve ilaç kullanımı iyice sorgulanmalıdır. Olgularımızda tüm bu ayırıcı tanılara gidilmiş ve bunun sonucunda Bietti'nin kristalin distrofisi tanısı konmuştur. Literatürde korneada kristal depolanması olmaksızın sadece retinal tutulumun gözlendiği olgular da bildirilmiştir (16). Kliniğimizde saptanan olguların ikisinde sadece retinal tutulum saptanmıştır.

Bu hastalarda ERG değerleri normal olabilmekle birlikte, rod, kon ve maksimal kombine yanıtın a-ve b-dalga, ossilatuar potansiyel, 30-Hz flicker amplitüdlerinde azalmalar olduğu, hatta bazı olgularda ERG değerlerinin alınamadığı bildirilmiştir (9-13,16). Bazı hastalarda ERG bulguları normal olabilmekle birlikte, fokal veya multifokal ERG kayıtlarında anormallikler saptanabilmektedir (17). Hastalık yavaş progresyon gösterdiğinden, farklı zamanlarda kaydedilen ERG bulgularında anormallikleri saptamak mümkün olabilmektedir. Bizim olgularımızda 3 gözde rod yanıtı, 4 gözde maksimal kombine yanıt, 6 gözde kon yanıtı b-dalga amplitüdü normal olguların ortalama ERG değerlerinin üzerinde idi. Tüm yanıtların ortalama değerleri ise normal olgular ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük idi.

Sonuç olarak, Bietti'nin kristalin distrofisi nadir görülmekte olup genetik geçişli oluşu özellikle ülkemiz gibi akraba evliliğinin sık olduğu ülkelerde olgu sayısını daha da arttırmaktadır. Bu hastalığın yavaş ilerleyici seyirinden dolayı görme keskinliği tam olan olgularda bile ERG değerleri normal bireylere nazaran daha düşük olarak saptanabilmektedir. Bu nedenle, Bietti'nin kristalin distrofisi olan olguların takiplerinde ve görsel prognozlarının değerlendirilmesinde

elektoretinografik testler oldukça yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Gündüz K, Günalp İ, Atik Ü, Ergin A. Bietti'nin kristalin distrofisi. *MN Oftalmoloji* 1994;1:97-99.
2. Eldem B, İrkeç M. İki olgu nedeni ile Bietti'nin kristalin retina ve kornea distrofisi. *T Oft Gaz* 1989;19:602-607.
3. Bozkır DM, Ekinciler ÖF, Mirza E, Doğan H. Bietti'nin kristalin distrofisi. XXV. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi Bülteni. *İstanbul* 1991;178-183.
4. Kaiser-Kupfer MI, Chan CC, Markello TC, Crawford MA, Caruso RC, Csaky KG, Guo J, Gahl WA. Clinical biochemical and pathologic correlations in Bietti's crystalline dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1994;118:569-582.
5. Jurklies B, Jurklies C, Schmidt U, Wessing A. Bietti's crystalline dystrophy of the retina and cornea. *Retina* 1999;19:168-71.
6. Lee J, Jiao X, Hejtmancik JF, Kaiser-Kupfer M, Gahl WA, Markello TC, Guo J, Chader GJ. The metabolism of fatty acids in human Bietti crystalline dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;42:1707-14.
7. Lee J, Jiao X, Hejtmancik JF, Kaiser-Kupfer M, Chader GJ. Identification, isolation, and characterization of a 32-kDa fatty acid-binding protein missing from lymphocytes in humans with Bietti crystalline dystrophy (BCD). *Mol Genet Metab* 1998;65:143-54.
8. Wilson DJ, Weleber DJ, Klein ML, Welch RB, Green WR. Bietti's crystalline dystrophy: a clinicopathologic correlative study. *Arch Ophthalmol* 1989;107:213-221.
9. Hayasaka S, Okuyama S. Crystalline retinopathy. *Retina* 1984;4:177-81.
10. Yoshida A, Nara Y, Takahashi M. Crystalline retinopathy: evaluation of blood-retinal barrier by vitreous fluorophotometry. *Jpn J Ophthalmol* 1985;29:290-300.
11. Weber U, Adler K, Hennekes R. Crystalline chorioretinopathy with marginal corneal involvement. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1984;185:268-71.
12. Eldem B, Kiratli H, Tuncel M. Electron microscopic findings in Bietti's crystalline dystrophy. *Ann Ophthalmol* 1995;27:9-14.
13. Chan WM, Pang CP, Leung AT, Fan DS, Cheng AC, Lam DS. Bietti crystalline retinopathy affecting all 3 male siblings in a family. *Arch Ophthalmol* 2000;118:129-31.
14. Güven D, Aksünger A, Akbatur H, Or M. Bir olgu nedeniyle Bietti'nin kristalin retina distrofisi. *Retina* 1994;2:206-208.
15. Sanderson PO, Kuwabara T, Stark WJ, Wong VG, Collins EM. Cystinosis. A clinical, histopathologic, and ultrastructural study. *Arch Ophthalmol* 1974;91:270-4.
16. Mauldin WM, O'Connor PS. Crystalline retinopathy: Bietti's tapetoretinal degeneration without marginal corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1981;92:640-46.
17. Kretschmann U, Usui T, Ruether K. Electoretinographic campimetry in a patient with crystalline retinopathy. *Ger J Ophthalmol* 1997;5:399-403.