



Oftalmolojide Genetik III – Arka Segment Hastalıkları

Genetics in Ophthalmology III – Posterior Segment Diseases

Canan Aslı Utine, Gülen Eda Utine*

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Klinik Genetik Ünitesi, Ankara, Türkiye

Özet

Genetik hastalıklar insan genomunun yapısal/işlevsel bozukluklarından kaynaklanan konjenital veya sonradan ortaya çıkan kalıtsal hastalıklardır. Günümüzde genetik bilimindeki hızlı ilerlemelerle birçok hastalığın kökeninde rolü olan genetik etkenler aydınlatılmaktadır. Her disiplinden doktorların genetiğin temel prensipleri, kalıtım şekilleri vb konularında bilgi sahibi olmaları, gelişmeleri izleyebilmeleri için giderek önem kazanmaktadır. Genetik göz hastalıklarında da tanıya ve tedaviye yönelik uygun klinik yaklaşımın sunulabilmesi ve uygun genetik danışmanlığın verilebilmesi için, oftalmologlar bu hastalıkların temel klinik ve günümüzde büyük bir hızla gelişen genetik özelliklerini iyi bilmelidirler. Bu yazıda arka segmenti ilgilendiren genetik kökenli göz hastalıkları gözden geçirilmiş, sırasıyla retinoblastom, mitokondriyal hastalıklar, retina displazileri, retinitis pigmentosa, koroideremi, jirat atrofi, Alström hastalığı, oküler albinizm, optik sinir hipoplazisi, anoftalmi/mikroftalmi ve Leber'in konjenital amaurozisi ele alınmıştır. (*Turk J Ophthalmol* 2012; 42: 386-92)

Anahtar Kelimeler: Genetik, genetik danışmanlık, genetik göz hastalıkları

Summary

Genetic diseases are congenital or acquired hereditary diseases that result from structural/functional disorders of the human genome. Today, the genetic factors that play a role in many diseases are being highlighted with the rapid progress in the field of genetics science. It becomes increasingly important that physicians from all disciplines have knowledge about the basic principles of genetics, patterns of inheritance, etc., so that they can follow the new developments. In genetic eye diseases, ophthalmologists should know the basic clinical and recently rapidly developing genetic characteristics of these diseases in order to properly approach the diagnosis and treatment and to provide genetic counseling. In this paper, posterior segment eye diseases of genetic origin are reviewed, and retinoblastoma, mitochondrial diseases, retinal dysplasia, retinitis pigmentosa, choroideremia, gyrate atrophy, Alström disease, ocular albinism, optic nerve hypoplasia, anophthalmia/micropthalmia and Leber's congenital amaurosis are covered. (*Turk J Ophthalmol* 2012; 42: 386-92)

Key Words: Genetics, genetic counseling, genetic eye diseases

Giriş

Konjenital göz malformasyonları 10.000 doğumda 3,68 sıklığında görülürler.¹ Bunlar arasında anoftalmi / mikroftalmi (21.34/100.000) en sık görülen durumdur.¹

Gözün arka segmentini ilgilendiren herediter retina hastalıkları ve retinoblastom hastalarında gen tedavileri ile ilgili son yıllarda önemli gelişmeler söz konusudur,^{2,3} ve gözün diğer genetik hastalıklarının tedavisine de ışık tutmaları beklenmektedir. Genetik göz hastalıklarında da tanıya ve tedaviye yönelik uygun

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Canan Aslı Utine, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 211 40 00 Gsm: +90 533 558 76 35E-posta: cananutine@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 11.11.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.03.2012

klirik yaklaşımın sunulabilmesi ve uygun genetik danışmanlığın verilebilmesi için, oftalmologlar bu hastalıkların temel klinik ve günümüzde büyük bir hızla gelişen genetik özelliklerini iyi bilmelidirler. Bu yazıda arka segmenti ilgilendiren genetik kökenli göz hastalıkları gözden geçirilmiş, sırasıyla retinoblastom, mitokondriyal hastalıklar, retina displazileri, retinitis pigmentosa, koroideremi, jirat atrofi, Alström hastalığı, oküler albinizm, optik sinir hipoplazisi, anoftalmi/mikroftalmi ve Leber'in konjenital amaurozisi ele alınmıştır.

Arka Segmentin Genetik Geçişli Oftalmik Hastalıkları

A) Retinoblastom 13q14 bölgesinde yer alan bir tümör baskılayıcı gen olan RB1'deki mutasyonlarla ortaya çıkan retina kökenli embriyonik neoplazidir. 15.000-34.000'de bir görülür.⁴ Yüzde 90'ı 5 yaş öncesinde ortaya çıkar.

Retinoblastom yatkınlığı değişken penetranslı otozomal dominant bir özellik olarak görülür. Retinoblastom hastalığı ise her iki RB1 geninin etkilenmiş olması koşuluyla ortaya çıkar. Tümör baskılayıcı genin her iki allelinin etkilenmesiyle hastalığın ortaya çıkması "Knudson çift vuruş hipotezi" olarak bilinir, bu durum ilk kez retinoblastomda tanımlanmıştır.⁵ Germ hücre dizisinde RB1 geninin mutasyona uğrama hızı nispeten yüksektir, %85 paternal germ hücrelerde gerçekleşir. Retinoblastom yatkınlığına neden olan böyle bir mutasyonla tüm somatik hücreleri etkilenmiş olarak doğan bir bireyde ikinci RB1 alleli de –genellikle delesyona uğrayarak- işlevini kaybederse ("heterozigosite kaybı") tümör baskılayıcı aktivite ortadan kalktığı için retinoblastom gelişir. Bu bireylerde tümör daha küçük yaşta ortaya çıkar, multifokal olması ve bilateral görülmesi olasılığı daha fazladır. Birey germ hücre dizisinden gelen bir mutasyonla doğmazsa, retinoblastom gelişebilmesi için her iki allelin kaybı da postnatal dönemde gerçekleşmelidir. Ancak tek bir somatik hücrede her iki allelin de söz konusu işlev kaybından etkilenmesi olasılığı –doğumda tüm somatik hücrelerde bir allelde mutasyon taşıyan bireylere göre- daha düşük olduğu için, bu kişilerde tümör unilateral, tek odakta ve nispeten daha büyük yaşta ortaya çıkar. Bu durumu Knudson istatistiksel olarak açıklamıştır. Buna göre, RB1 geninin mitoz bölünmede mutasyon hızı yaklaşık 10^{-7} 'dir. Ortalama her on milyon hücre bölünmesinde bir RB1 geni kaybedilir veya inaktif hale geçer. Nöro-duyusal retina gelişiminde yaklaşık 10^8 mitoz bölünme gerçekleşmektedir. RB1 mutasyonu taşıyıcısında her bir gözde yaklaşık on RB1 mutasyonu oluşmaktadır. Bu nedenle ailesel retinoblastom bilateral ve multifokal tümörler ile karakterizedir. Sporadik hastalarda iki gende birden mutasyon oluşması 10^{-14} olasılıktır, bu nedenle tümör genellikle unilateral ve unifokal gelişir.⁵

"Retinoblastom yatkınlık geni" olarak bilinen RB1 geni bir tümör baskılayıcı gendir.⁶ Tümör baskılayıcı proteinlerin anahtar özelliği, tümör oluşumunu destekleyen mutasyonların, protein fonksiyonunu inaktive etmesidir. Gen ürünü olan protein,

transkripsiyon faktörü E2F gibi hücrel transkripsiyon faktörlerine bağlanarak inhibe eder. Böylece hücre bölünmesinin G1 fazından S fazına geçişi inhibe edilir ve hücre proliferasyonu düzenlenir. Proteine adenovirus, HPV, EBV gibi viral proteinler bağlanırsa tümör baskılayıcı aktivitesi kaybolur. Hastalarda tümörde hiç protein aktivitesi olmaması veya proteinin mutant bir biçimde varolması, hastalığın prognozunun tayininde önemlidir. Vahşi tip RB1 geni tümör hücrelerine verildiğinde tümörijenik potansiyel baskılanır.⁷ RB1 gen mutasyonu, osteosarkom (%38), mesane, prostat, meme, serviks karsinomlarıyla, skuamöz hücreli akciğer kanseri ve lösemide de saptanmıştır.

Hereditör retinoblastom hastalarının sadece yaklaşık %10'unda hastalığın aile hikayesi mevcuttur; geri kalan %90'ında sporadik olarak germ hücrelerinde yeni mutasyon oluşur. Somatik mutasyon sonucu ortaya çıkan retinoblastomda ilave tümör gelişme riski veya hastalığı yeni kuşağa kalıtma riski yoktur.

Retinoblastomun ailesel, bilateral, multifokal görüldüğü ailelerde prenatal tanı amacıyla RB1 genindeki mutasyon araştırılmalıdır. Hastaların %3'ünde 13q14 bölgesinde delesyon olabileceği için kromozom analizi de yapılmalıdır. Delesyonlar her zaman dismorfik bulgular ve başka sorunlarla birlikte olmayabilir, bu nedenle küçük delesyonları göstermek için FISH analizi de yapılmalıdır. Genetik danışmanlık, gelecek nesillerdeki hastalık riskinin saptanması ve diğer primer tümörler açısından riskin saptanması için yapılır.⁸ Bilateral hastalık ve pozitif aile hikayesi varsa, germ hücre mutasyonunun var olduğu kabul edilir. Bu hastalarda kalıtım riski %50, penetrans %85 olduğu için gelecek nesildeki risk %40 olmaktadır. Diğer organlarında malignansi gelişimi içinse risk ilk on yılda %5, ilk 20 yılda %18, ilk 30 yılda %26'dır. Otuz yıllık kümülatif insidans, hasta radyoterapi almamışsa %6 iken, radyoterapi aldığında %35'e çıkmaktadır. Ortalama latans 13 yıldır.⁹

B) Mitokondriyal Hastalıklar

Klinik ve genetik heterojenite nedeniyle hem klinik, hem de genetik tanısı zor bir hastalık grubu olan mitokondriyal hastalıklar, gözleri çeşitli şekillerde etkileyebilir. Yüksek oksidatif fosforilasyon ihtiyacı olan dokular olmaları nedeniyle, göz kapaklarından ekstraoküler kaslara, retina ve oksipital kortekse kadar tüm görme eksenini mitokondriyal hastalıklardan etkilenebilir. Optik atrofi, pigmenter retinopati, katarakt, ani görme kaybı, eksternal oftalmopleji en sık görülen bulgulardır. Mitokondriyal mutasyon taşıyan kişilerin görme kaybını artırabileceği için alkol ve tütün kullanımı kısıtlanmalıdır.

Mitokondriyal hastalıklardan bazıları, bilinen paternlerde organ tutulumu ile sendromik hastalıklara neden olur. Gözleri ilgilendiren sendromik mitokondriyal hastalıklar arasında kronik progresif eksternal oftalmopleji (CPEO), Kearns-Sayre sendromu (KSS), Leber'in hereditör optik nöropatisi (LHON), Leigh sendromu ve nörojenik güçsüzlük, ataksi ve retinitis pigmentosa sendromu (NARP) sayılabilir.

Leber'in hereditör optik nöropatisi (LHON) oldukça hızlı ilerleyerek genellikle geri dönüşümsüz görme kaybı ile sonuçlanan

bir tür optik nöritir. Hastaların %5'inde 10 yaş, %45'inde 20 yaş, %70'inde 30 yaş, %80'inde 40 yaş, %95'inde 50 yaş, %100'ünde 70 yaş itibarıyla görme kaybı gerçekleşir. LHON, Leber'in konjenital amaurozisi adıyla bilinen, körlüğe doğru ilerleyen ve otozomal resesif kalıtım şekli gösteren konjenital retinal distrofi ile karıştırılmamalıdır.

LHON'den sorumlu tutulan gen mutasyonları, primer ve sekonder mutasyonlar olarak iki grupta incelenmektedir. Primer mutasyonlar tek başına hastalığa neden olabilirler veya sekonder mutasyonlarla beraber sinerjistik etki gösterebilirler. Bu mutasyonlarla beraber evrimsel olarak çok iyi korunmuş aminoasitler etkiler ve mtDNA'da 11778, 3460 ve 14484 nükleotid pozisyonlarında yer alırlar.¹¹ LHON'nin %70'inin mtDNA'daki tek bir mutasyonla oluştuğu (G11778A), %20'sinde ise 3460. veya 14484. pozisyonlardaki nokta mutasyonları bulunduğu bildirilmiştir.¹⁰ G11778A mutasyonu, ND4 geninin 11778. pozisyonunda G>A değişimi sonucu NADH dehidrogenaz proteininde arjininin histidine değişmesine neden olur.¹¹ Bu mutasyon sonucu ortaya çıkan fenotip ciddidir ve ışık hissi negatif olabilir. Sekonder mutasyonlar ise evrimsel olarak daha az korunmuş aminoasitleri etkiler.¹² Bu mutasyonlar LHON hastalarında primer mutasyon ile eş zamanlı bulunabilir ve LHON patogenezinde ilave rol alabilirler; ancak tek başlarına patojeniteleri tartışmalıdır.¹² Örnek olarak ND1 (3460. baz çifti), ND6 (14484. baz çifti), Cyt-b (15257. baz çifti) etkilenmesi verilebilir. Heteroplazmi sonucu optik sinir hücrelerinde daha fazla anormal mitokondri bulunan kişilerde daha ciddi optik nöropati görülür. Ancak moleküler çalışmalarda LHON hastaları arasında erkek dominansı, kadınlarda düşük penetrans ve hastalığın geç başlangıcı, pek çok mtDNA mutasyonu taşıyıcısında görülen sağlıklı fenotip gibi bazı özellikler henüz açıklanamamıştır. Genetik tanı, periferik kandan alınan DNA ile PCR ve tüm mutasyonların taranması ile yapılabilir.¹³ Periferik kandan taşıyıcılığın gösterilmesi söz konusu olmadığından risk altındaki kişilerin alkol ve sigara gibi retinal toksinlerden uzak durmaları önerilmelidir. Tedavide steroidler, hidroksikobalamin ve siyanid agonistlerinin yeri henüz kanıtlanamamıştır.

Kronik progresif eksternal oftalmopleji (KPEO), progresif pitozis ve göz kaslarının paralizisi ile karakterize bir hastalıktır. Tipik olarak ergenlik ve genç erişkinlik yıllarında bulgu verir ve multisistemik olmayan nispeten hafif bir seyir gösterir. Kronik ilerleyici eksternal oftalmoplejinin yanı sıra pigmenter retinopati ve iskelet kası güçsüzlüğüne de yol açabilir. Pigmenter retinopati, retina pigment epitelinde anormal mitokondri proliferasyonu sonucu görülür; fonksiyonel etkileri ise bilinmemektedir.¹⁴ KPEO tablosu ile birlikte ciddi retinal ve sistemik tutulum olmasına **KPEO-plus**; kardiyak ileti defektleri, ataksi, pigmenter retinopati ve pleositoz bulunmasına ise **Kearns-Sayre Sendromu (KSS)** adı verilir. KSS'de bulgular 20 yaşından önce başlar ve prognoz daha kötüdür. Klinik bulgular hayatı kısıtlayıcı şekilde seyredebilir. Genetik patoloji ve kalıtım özellikleri KPEO ile benzerlik gösterir.

Genellikle mitokondriyal DNA (mtDNA) delesyonları ile oluşsa da, hastaların yaklaşık %30'unda otozomal dominant veya otozomal resesif kalıtım özelliği gösterecek şekilde nükleer genom mutasyonları da görülebilir. mtDNA delesyonları ile oluştuğunda çoğunlukla ovumdaki de novo mutasyonlarla ortaya çıktığı için aile öyküsü bulunmaz. mtDNA delesyon yüzdesi ve delesyon yeri, bu sendromlarda farklılık gösterebilir.¹⁶ Örneğin, KPEO'da %50, KPEO-plus'da %70-80, Kearns-Sayre Sendromunda %90 oranında mtDNA delesyonu saptanır. Bu delesyon DNA replikasyonu başlangıç noktasını içermediği için, defektif mitokondrilerin kontrolsüz proliferasyonu ortaya çıkar. Bu hastalarda histolojik olarak iskelet kasında delesyonlu mtDNA'nın fokal subsarkolemmal birikimleri ile birlikte sitokrom-oksidad histokimyasal boyanmasında negatif boyanma görülür.¹⁵ Modifiye Gomori trikrom boyası ile proliferasyon alan mitokondriler "ragged-red miyopati" tablosu oluştururlar. Mutasyon analizi ve Southern Blot teknikleri ile genetik tanı yapılabilir; ancak sonuçların yorumlanması mtDNA heteroplazmisi nedeniyle zordur.¹⁷

Leigh sendromu bebeklik çağında hipotoni, nöbetler ve gelişme gecikmesi ile ortaya çıkar ve 32.000-40.000'de bir görülür. İlerleyen yaşlarda retinitis pigmentosa, KPEO, spastisite ve ataksi klinik tabloya eklenebilir. Genetik heterojenite gösteren Leigh sendromu, piruvat dehidrogenaz eksikliği veya solunum zinciri defektleri nedeniyle oluşabilir. Hastaların bir kısmında mtDNA'daki T8993G ve T8993C nokta mutasyonları görülür. COX eksikliği gözlenen Leigh sendromlu hastaların %75'inden ise nükleer genomdan kodlanan SURF1 genindeki mutasyonlar sorumludur ve bu ailelerde otozomal resesif kalıtım şekli izlenir.¹⁸ T8993G ve T8993C mutasyonları **NARP sendromuna** da yol açabilir.¹⁸

C) Retina Displazileri

Retina displazileri retinanın bilateral konjenital yapısal anormallikleridir. Sıklıkla santral sinir sisteminin malformasyonlarıyla birliktelik gösterir; retina ve vitreusun gelişimsel anomalisi nedeniyle doğumda retina dekolmanı olabilir. Retinoblastom, prematüre retinopati, persistan hiperplastik primer vitreus gibi izole oftalmik hastalıklar dışında çeşitli sendromların bir parçası olarak da retina displazisi görülebileceğinden nörolojik muayene ve dismorfolojik muayene dikkatli yapılmalıdır. Tüm sistemlerin malformasyonları araştırılmalı ve gerekli görülen görüntüleme tetkikleri yapılmalıdır. Santral sisteminin yapısal anomalileri ile birlikte kas distrofisi bulguları da varsa "kas-göz-beyin" hastalığı (*muscle-eye-brain disease / muscular dystrophy-dystroglycanopathy*) ve ilgili hastalıkları düşünülmelidir.¹⁹ Polidaktili, trizomi¹³ veya Joubert sendromu işareti olabilir.²⁰ Dental, oküler, kardiyak ve nörolojik bulguların birlikteliği inkontinentia pigmentiye,²¹ tırnak veya parmak hipoplazisi ile diyafraz hernisi birlikteliği Fryns sendromunu düşündürülebilir.²²

Norrie hastalığı retina displazisinin en sık nedenidir. X'e bağlı kalıttır ve hastaların çoğu erkeklerdir. Bu sendromda oküler

belirtiler çok ciddidir; ayrıca hastaların yaklaşık üçte birinde işitme kaybı, üçte ikisinde mental retardasyon vardır. Norrie hastalığı olan erkek çocuklar, şiddetli retina displazisine sekonder olarak doğumdan itibaren veya sıklıkla ilk 3 ay içerisinde kör (ışık persepsiyonu negatif) olurlar. Bulgular arasında lökokori, iris atrofi, retrolental fibroplazi, vitreus hemorajisi, yalancı-glioma görünümünde displastik retina, retinada katlantılar ve sıklıkla hemorajik retina dekolmanı vardır. Hayatın ilk bir yılı içerisinde katarakt, kornea opasifikasyonu ve ftizis bulbi gelişebilir. Retinoblastom, ailesel eksudatif retinopatilerin ağır formları ve prematürelde prematüre retinopatisi dışlanması gereken başlıca durumlarıdır.²³

D) Retinitis pigmentosa (RP) erişkinlerde en sık görülen kalıtsal körlük nedenidir, 1/4000 gibi yüksek bir sıklıkta görülür.²⁴ Fototransduksiyon yolunda görev alan opsin moleküllerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. İlerleyici ve yaygın fotoreseptör dejenerasyonuna bağlı niktalopi ve periferik görme alanının kaybıyla seyredir. Genetik ve klinik olarak heterojen bir grup olan RP %50-60 oranında otozomal resesif, %30-40 otozomal dominant ve %10-15 oranında X'e bağlı kalıtımla izlenir, digenik ve mitokondriyal kalıtım nadir vakalardan sorumludur.²⁴ Ancak hastaların yaklaşık yarısı simpleks vakalardır; yani ailede etkilenmiş tek birey hastanın kendisidir ve kalıtım özelliği hakkında ipucu bulunmaz. Böyle hastalar otozomal resesif, de novo mutasyona bağlı otozomal dominant, eksik penetrans gösteren otozomal dominant veya X'e bağlı mutasyonlardan etkilenmiş olabilirler.

Sendromik ve izole RP arasında ayırımı yapılabilmesi için ayrıntılı aile öyküsü alınmalı, gebelikte bebeğin maruz kaldığı teratojenler ve travma sorgulanmalıdır. Hastalığın sendromik olup olmaması prognozun belirlenmesinde yardımcı olur. Sendromik RP eşlik eden klinik bulgular yardımıyla genetik uzmanları tarafından tanımlanabilir, ancak izole RP klinikte altta yatan genetik defekti ayırt ettirebilecek ipucu vermez, bulgular hastalar arasında klinik heterojenite göstermez. Günümüze kadar 42 lokus RP ile ilişkili bulunmuş, 33 gen haritalanmıştır, bunların 18'i otozomal resesif kalıtım şekli gösteren RP nedenidir.²⁵ Hem allelik heterojenite ve hem de lokus heterojenitesi sözkonusudur. Bu durum, bilinen genlerin fototransduksiyon işlevinde yer alan enzimleri ve yapısal proteinleri kodlamasıyla ve retinanın genetik hatalara cevaben morfolojik değişiklik repertuarının sınırlı olması ile açıklanabilir. Mutasyonun önceden belirlendiği aileler dışında prenatal tanı yapılamaz.

Otozomal dominant RP nedeni olarak belirlenen ilk mutasyon rodopsin genine aittir. McWilliam ve ark. 1989'da 3q lokusundaki ADRP lokusu arasında sıkı bağlantı saptadılar.²⁶ Rodopsin pigmenti geni de bu bölgede olduğu için, "aday gen yaklaşımı" ile 3q24 lokusundaki rodopsin geni sorumlu gen olarak belirlendi. Dryja ve ark. 1990 yılında mutasyonu tanımladılar.²⁷ Rodopsin geninde kodon 23'te C>A değişimi ile, rodopsin proteinindeki 23. aminoasit olan prolin yerine histidin gelir. Günümüzde rodopsin geninde 60'tan fazla farklı mutasyon saptanmıştır.²⁸ Bir çalışmada

mutant rodopsinin dış fotoreseptör segmentlerine anormal transportu sonucu iç ve dış segment birleşimindeki veziküller içinde rodopsin birikimi nedeniyle hücre rejenerasyonunun engellendiği gösterilmiştir.²⁹ Ayrıca, kromozom 6p lokusundaki periferin mutasyonları da sorumlu olarak tanımlanmıştır.³⁰

Otozomal resesif RP'de, rodopsin genindeki null mutasyon sonucu destrüktif olmayan defektif rodopsin kodlanır veya düzenleyici mekanizmalarla normal ekspresyon engellenir.³¹ Heterozigot bireyler klinikte normaldir. Ayrıca β -fosfodiesteraz gen mutasyonları da sorumlu olarak tanımlanmıştır.²⁹

X'e bağlı RP için tanımlanan mutasyonlardan iki tanesi önem taşır. Xp11.3-p11.22 lokusundaki RP2 genindeki R120X mutasyonu erken başlangıçlı gece körlüğü, miyopi, ciddi görme alanı daralması ve görme keskinliği kaybı;³² Xp21.1 lokusundaki RP3 bölgesindeki RPGR (retinitis pigmentosa GTPaz regülatör) geni mutasyonu ise geç başlangıçlı gece körlüğü ve hafif miyopi fenotipi gösterir.³³

RP, iki genli (digenik) kalıtım da gösterebilir.³⁴ Sadece bir gendeki mutasyon hastalık yaratmaz iken, hem periferin geninde, hem de ROM1 geninde mutasyon olması hastalığa neden olur. Ancak bu iki genin bazı mutant kopyaları da tek başına otozomal dominant RP'ye neden olabilir.

E) Koroideremi gece körlüğüyle çocukluk çağında bulgu veren ilerleyici bir hastalıktır. X'e bağlı resesif olarak kalıtılan, dolayısıyla erkeklerin primer olarak etkilendiği bir retina reseptör distrofi olan koroideremide periferik görme alanı kaybı zamanla oluşur ve erişkin hayatta santral görmeyi kaybına doğru ilerler. Hastalığın ilerleyen zamanlarındaki fundus görünümü tipiktir: Koryokapillaris ve retina pigment epitelinin şiddetli atrofi görülür. Taşıyıcı kadınlarda genellikle asemptomatiktir. Lyonizasyon mekanizması nedeniyle bazen taşıyıcı kadınlar da semptomatik olabilir ve oftalmoskopide hafif retina dejenerasyonu (subretinal pigment kümelenmesi ve granüler retina pigment epiteli görünümü) olabilir.

Koroideremi hastalığında Xq21.2 lokusundaki CHM (REP-1) genindeki nonsense mutasyon sorumlu tutulmuştur.³⁵ Rab escort protein 1 (REP-1), bir GTP bağlayıcı protein ailesine ait geranilgeranil transferaz enzimidir. Rab proteinlerinin hücre içine alınması, membran transportu ve sinyal transduksiyonu regülasyonunda önemli rol oynar.³⁶ Ayrıca, bir ras proteininin transportunu etkileyen ru848 mutasyonu da sorumlu tutulmuştur.³⁷ Koroideremi için genetik test ve prenatal tanı mümkündür.³⁸

F) Jirak atrofi otozomal resesif kalıtılan, 1:4.000.000 insidanslı bir hastalıktır. Mitokondriyal bir enzim olan ornitin aminotransferazı kodlayan 10q26 bölgesindeki OAT genindeki mutasyonlarla ortaya çıkar.³⁹ Hastalığın moleküler genetik temeli oftalmolojide az sayıda örneği bilinen "ileri yönde genetik" yöntemi ile belirlenmiştir; hastalığıdaki protein defekti, sebep olan genlerin kromozom lokuslarından daha önce bulunmuştur.

Ornitin aminotransferaz (OAT) adlı mitokondriyal enzimdeki mutasyon sonucu hastalarda hiperornitinemi görülür. OAT geni

sistemik olarak eksprese edilmesine rağmen, mutasyonların neden özellikle gözü etkilediği halen bilinmemektedir. Hastalar gece körlüğü ve miyopi ile başvurur. Histolojik olarak görülen fotoreseptör dış segment ve optik sinir lifi kaybı, arjininden yoksun diyet ve vitamin B desteğine cevap verir.⁴⁰ Bu nedenle genetik test yapılması görmeyi koruyabilir. Bu hastalık için prenatal tanı yapılabilir.⁴¹ Kutanöz gen terapisi üzerinde çalışılmaktadır.⁴²

G) Alström Hastalığı 2p13'teki ALMS genindeki mutasyonlarla ortaya çıkar. Çocukluk çağı obesitesi, tip 2 diabetes mellitus ve ilerleyici işitme kaybı, retinada kon-rod distrofisi gibi nöroduyusal defisitler vardır. Akantozis nigrikans ve glomerüloskleroze bağlı böbrek yetmezliği eşlik eder. Hastaların bazılarında dilate kardiyomyopati, hepatik disfonksiyon, hipotiroidi, erkeklerde hipogonadizm, boy kısalığı ve zihinsel yetersizlik bulunabilir. Retina distrofisi en belirgin erken semptomlardan biridir ve erken başlangıçlı kon-rod distrofisi ile ortaya çıkar.⁴³

H) Oküler Albinizm Xp21,3-21,1 bölgesindeki OA1 genindeki mutasyonlarla ortaya çıkan ve erkeklerde 1/50.000 sıklıkta görülen oküler bir hastalıktır.⁴⁴ İris ve retinanın hipopigmentasyonunun yanı sıra fovea hipoplazisi, nistagmus, strabismus, optik sinir liflerinin anormal deküzyonu ve görme keskinliğinde azalma vardır. X'e bağlı kalıtım özelliği nedeniyle ailedeki taşıyıcı kadınlarda mozaik retina pigmentasyonu görülür.

Otozomal resesif kalıtım gösteren **okülokutanöz albinizm** ise deri, saçlar ve gözlerde jeneralize hipopigmentasyona yol açan multisistemik bir hastalıktır. Optik sinir liflerinin deküzyonunda anormallik ve görme keskinliğinde azalma, nistagmus ve strabismus izlenir. Genetik olarak heterojen olarak bu hastalık başlıca iki grupta toplanabilir: beyaz ırkta okülokutanöz albinizmin %40'ından sorumlu olan OCA1 (tip 1) ve siyah ırkta %50'sinden sorumlu olan OCA2 (tip 2).⁴⁵ OCA1 11q14-21 bölgesinde tirozinaz enzimini kodlayan OCA1 genindeki mutasyonlarla otozomal resesif olarak ortaya çıkar. OCA1'de tirozinaz ekspresyonunda değişkenlik ve melanin pigmenti sentezindeki bir seri defekt sonucu tirozinden dihidroksifenilalanin sentezi bozulur. Defektif tirozinaz enzimi üretimi nedeniyle enzim aktivitesinin hiç olmadığı OCA1A ve enzim aktivitesinin mevcut fakat düşük seviyede bulunduğu OCA1B alt tiplerine ayrılır. Bu hastalıkta görme keskinliği 0,2-0,5 seviyesine düşer. Şeffaf iris, konjenital nistagmus, fotofobi, strabismus ve fovea hipoplazisi görülür. Diğer taraftan 15q11,2-q12 bölgesindeki OCA2 genindeki mutasyonlarla ortaya çıkan otozomal resesif kalıtılan OCA2'de ise tirozinazla ilgili bir sorun yoktur; ancak melanozom membranının bir parçası anormal olduğu için tirozinaz transportu bozulur. Doğumda saçlarda sonradan kaybolan bir miktar pigment bulunması ve pigmentli nevüslerin varlığı bunun bulgusudur.

9p23 lokusundaki TYRP1 (tyrosinase-related protein 1) genindeki mutasyon sonucu görülen OCA3 (tip 3) ve 5p'deki SLC45A2 (eski adıyla MATP) geninde resesif özellikte mutasyon

sonucu görülen OCA4 nadir okülokutanöz albinizm tipleridir.^{45,46} Başka lokusların da bulunduğu tahmin edilmektedir.

I) Optik sinir hipoplazisi parsiyel veya tam hipoplazi ile birlikte ilerleyici olmayan bir konjenital anomalidir. Bulgu bilateral veya unilateral olabilir. Bilateral hipoplazisi olan hastaların nistagmusla, unilateral hipoplazisi olan hastaların strabismusla gelmesi sıktır. Kolobom, "morning glory" disk anomalisi, persistan hiperplastik primer vitreus gibi anomaliler de eşlik edebilir. Görme normal veya tam kaybedilmiş olabilir. Küçük bebeklerde prognozu öngörmek zordur.

Optik sinir hipoplazisi alkol, antikonvülzanlar, maternal diyabet gibi teratojenik etkilerle birlikte olabilir. Santral sinir sistemi anomalileriyle birlikte görülmesi nadir değildir. Dışlanması gereken en önemli durum beyinde orta hattın gelişim defektleriyle seyreden septooptik displazi gibi durumlardır. Pitüiter anomaliler nedeniyle diabetes insipidus hayatı tehdit edebilir. Bu durumdan santral sinir sisteminin ve oküler dokuların gelişiminde rol oynayan PAX6 genindeki mutasyonlar da sorumlu olabilir.⁴⁷

J) Mikroftalmi ve Anoftalmi toplumda 3-21,34/100,000 sıklıkta görülür.^{1,48} **Mikroftalmide** göz küresi küçüktür, genellikle kolobom, katarakt, mikrokornea gibi başka oküler malformasyonlar da eşlik eder. Mikroftalmi normal adneksal elemanların bulunduğu ancak göz küresinin hiç gelişmemiş olduğu **anoftalmiye** doğru uzanan bir spektrum halinde görülebilir. Diğer göz sağlam görünüyorsa bile mutlaka değerlendirilmelidir, kontralateral göz küresi küçük olabilir veya küçük olmasa bile yapısal anomaliler bulunabilir. Gözün yapısal olarak normal fakat boyut olarak küçük olması **nanoftalmi** olarak adlandırılır, bu gözlerde -sklera normalden kalın ve lens normal boyutta olduğu için- ön kamara dar olabilir ve glokom gelişebilir. **Kriptoftalmi** durumunda ise normalden genellikle küçük göz küresi üzeri ciltle kapalıdır, göz kapaklarının korneaya yapışığıdır.

Gerçek veya primer anoftalmi son derece nadirdir, serebral vezikülden optik vezikül tomurcuklanmadığında ortaya çıkar. Optik sinirler de oluşmaz. Bu durumun SOX2 mutasyonlarıyla ilişkisi bulunmuştur.⁴⁹ Sekonder anoftalmi beyin malformasyonlarıyla beraberdir.

Mikroftalmi izole veya sendromik olabilir. Gebelikte teratojenlere, alkole, rubella veya varisella gibi enfeksiyonlara maruziyet sorgulanmalıdır; gözün embriyolojik gelişimi teratojenlere çok hassastır. Minimal etkilenmiş bireyler olabileceği için aile öyküsü hem iyi alınmalı, hem de risk altındaki aile bireyleri iyi muayene edilmelidir. Büyüme parametreleri, böbrek yapısı ve işlevleri değerlendirilmeli ve santral sinir sisteminin yapısal anomalileri, hipofiz yetmezliği araştırılmalıdır. İntrauterin enfeksiyonlar, maternal fenilketonüri mutlaka göz önüne alınmalıdır.

Mikroftalmi birçok tek gen ve kromozom hastalıklarında

bulunabilir, otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtım gösterebilir. Sendromik mikroftalmi nedenleri ise çok çeşitlidir; Goldenhar sendromu, Fraser sendromu, Lenz mikroftalmi sendromu, CHARGE sendromu, trizomi 13, Fryns 'anoftalmi plus' sendromu, fetal alkol sendromu, Goltz sendromu bunlardan sadece bazılarıdır. Muayene bulguları ve aile öyküsü belirli bir sendroma kolaylıkla yönlendirmiyorsa kromozom analizi mutlaka yapılmalıdır. Hastaların %10 kadarında 3q26,3 bölgesinde yer alan SOX2 geninde de novo mutasyonlar bulunabilir.⁴⁹

K) Leber'in konjenital amarozi çocukluk çağı körlüklerinin en sık görülen kalıtsal nedenlerinden biridir. Hayatın ilk aylarında ortaya çıkan ağır infantil rod-kon distrofisi nedeniyle görme kaybı, nistagmus ve arayıcı göz hareketleri vardır. Nöbetler ve değişken nörolojik bulgular eşlik edebilir.

Hastalarında yaklaşık yarısından sorumlu sekiz gen bilinmektedir. Bu genlerin kodladığı proteinler retinada ve retina pigment epitelinde eksprese olurlar. *CRX* geninin retinanın embriyonik gelişiminde, *CRB1*'in fotoreseptör yapısında, *GUCY2D*'nin fototransduksiyonda, *AIPL1* ve *RPGRIP1*'in protein taşınmasında, *RPE65*'in de vitamin A metabolizmasında görev yaptığı düşünülür.⁵⁰ En sık otozomal resesif kalıtım şekli izlenir.

Kaynaklar

- Bermejo E, Martinez-Frias ML. Congenital eye malformations: Clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *Am J Med Genet.* 1998;75:497-504.
- Kaderli B. Herediter retina hastalıklarında genetik tedavi. *Retina-Vitreus.* 2010;18:1-3.
- Güran Ş. Moleküler biyoloji ve genetikteki gelişmelerin ışığında göz hastalıklarında ileri tanı ve tedavi. *Gülhane Tıp Dergisi.* 2011;53:74-6.
- Chalam KV, Ambati BK, Beaver HA, et al. Part III. Chapter 6. Clinical Genetics. In: Skuta GL, Cantor LB, Weiss JS, eds. *Basic and Clinical Science Course Section 2, Fundamentals and Principles of Ophthalmology.* San Francisco, CA, American Academy of Ophthalmology; 2010:191-232.
- Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68:820-3.
- Murphree AL, Benedict WE. Retinoblastoma: clues to human oncogenesis. *Science.* 1984;223:1028-33.
- Huang HJ, Yee JK, Shew JY, et al. Suppression of the neoplastic phenotype by replacement of the RB gene in human cancer cells. *Science.* 1988;242:1563-6.
- Musarella MA, Gallie BL. A simplified scheme for genetic counseling in retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1987;24:124-5.
- Abramson DH, Ronner HJ, Ellsworth RM. Second tumors in nonirradiated bilateral retinoblastoma. *Am J Ophthalmol.* 1979;87:624-7.
- Phillips CI, Gosden CM. Leber's hereditary optic neuropathy and Kearns-Sayre syndrome: mitochondrial DNA mutations. *Surv Ophthalmol.* 1991;35:463-72.
- Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies-disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30:81-114.
- Matsumoto M, Hayasaka S, Kadoi C, et al. Secondary mutations of mitochondrial DNA in Japanese patients with leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmic Genet.* 1999;20:153-60.
- Johns DR, Neufeld MJ. Pitfalls in the molecular genetic diagnosis of Leber hereditary optic neuropathy (LHON). *Am J Hum Genet.* 1993;53:916-20.
- Chang TS, Johns DR, Walker D, de la Cruz Z, Maumence IH, Green WR. Ocular clinicopathologic study of the mitochondrial encephalomyopathy overlap syndromes. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:1254-62.
- Byrne E, Dennett X, Trounce I, Henderson R. Partial cytochrome oxidase (aa3) deficiency in chronic progressive external ophthalmoplegia: Histochemical and biochemical studies. *J Neurol Sci.* 1985;71:257-71.
- López-Gallardo E, López-Pérez MJ, Manteva J, Ruiz-Pesini E. CPEO and KSS differ in the percentage and location of the mtDNA deletion. *Mitochondrion.* 2009;9:314-7.
- Chinnery PF. Mitochondrial disorders overview. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle, WA. University of Washington, Seattle;1993-2000.
- Debray FG, Lambert M, Lortie A, Vanasse M, Mitchell GA. Long-term outcome of Leigh syndrome caused by the NARP-T8993C mtDNA mutation. *Am J Med Genet A.* 2007;143:2046-51.
- Shenoy AM, Markowitz JA, Bonnemann CG, Krishnamoorthy K, Bossler AD, Tseng BS. Muscle-Eye-Brain disease. *J Clin Neuromuscl Dis.* 2010;11:124-6.
- Parisi MA. Clinical and molecular features of Joubert syndrome and related disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009;151C:326-40.
- Emre S, Fırat Y, Güngör S, Fırat AK, Karıncaoğlu Y. Incontinentia pigmenti: a case report and literature review. *Turk J Pediatr.* 2009;51:190-4.
- Slovatinek AM. Fryns syndrome: a review of the phenotype and diagnostic guidelines. *Am J Med Genet A.* 2004;124A:427-33.
- Warburg M. Norrie's disease: a new hereditary bilateral pseudotumor of the retina. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1961;39:757-72.
- Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet* 2006;368:1795-809.
- Clark GR, Crowe P, Muszynska D, et al. Development of a diagnostic genetic test for simplex and autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 2010;117:2169-77.
- McWilliam P, Farrar GJ, Kenna P, et al. Autosomal dominant retinitis pigmentosa (ADRP): localization of an ADRP gene to the long arm of chromosome 3. *Genomics.* 1989;5:619-22.
- Dryja TP, McGee TL, Reichel E, et al. A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature.* 1990;343:364-6.
- Wang DY, Chan WM, Tam PO, et al. Genetic markers for retinitis pigmentosa. *Hong Kong Med J.* 2005;11:281-8.
- McLaughlin ME, Sandberg MA, Berson EL, Dryja TP. Recessive mutations in the gene encoding the beta-subunit of rod phosphodiesterase in patients with retinitis pigmentosa. *Nat Genet.* 1993;4:130-4.
- Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Eckstein A, et al. Ocular findings associated with a 3 base pair deletion in the peripherin-RDS gene in autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 1994;78:831-6.
- Rosenfeld PJ, Cowley GS, McGee TL, Sandberg MA, Berson EL, Dryja TP. A null mutation in the rhodopsin gene causes rod photoreceptor dysfunction and autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Nat Genet.* 1992;1:209-13.
- Mashima Y, Saga M, Akeo K, Oguchi Y. Phenotype associated with an R120X nonsense mutation in the RP2 gene in a Japanese family with X-linked retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genet.* 2001;22:43-7.
- Wang DY, Chan WM, Tam PO, et al. Gene mutations in retinitis pigmentosa and their clinical implications. *Clin Chim Acta.* 2005;351:5-16.
- Kajiwaru K, Berson EL, Dryja TP. Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and ROM1 loci. *Science.* 1994;264:1604-8.
- Schwartz M, Rosenberg T, Niebuhr E, et al. Choroideremia: further evidence for assignment of the locus to Xq13-Xq21. *Hum Genet.* 1986;74:449-52.
- Sergeev YV, Smaoui N, Sui R, et al. The functional effect of pathogenic mutations in Rab escort protein 1. *Mutat Res.* 2009;665:44-50.
- Cremers FP, van de Pol DJ, van Kerkhoff LP, Wieringa B, Ropers HH. Cloning of a gene that is rearranged in patients with choroideraemia. *Nature.* 1990;347:674-7.
- Hodgson SV, Robertson ME, Fear CN, et al. Prenatal diagnosis of X-linked choroideremia with mental retardation, associated with a cytologically detectable X-chromosome deletion. *Hum Genet.* 1987;75:286-90.
- Inana G, Hotta Y, Zintz C, et al. Expression defect of ornithine aminotransferase gene in gyrate atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29:1001-5.

40. Wang T, Steel G, Milam AH, Vale D. Correction of ornithine accumulation prevents retinal degeneration in a mouse model of gyrate atrophy of the choroid and retina. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:1224-9.
41. O'Donnell JJ, Sipilä I, Vannas A, Sandman R, Vannas-Sulonen K. Gyrate atrophy of the retina and choroid. Two methods for prenatal diagnosis. *Int Ophthalmol*. 1981;4:33-6.
42. Jensen TG, Sullivan DM, Morgan RA, et al. Retrovirus-mediated gene transfer of ornithine-delta-aminotransferase into keratinocytes from gyrate atrophy patients. *Hum Gene Ther*. 1997;8:2125-32.
43. Marshall JD, Beck S, Maffei P, Naggert JK. Alström syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2007;15:1193-202.
44. Oetting WS. New insights into ocular albinism type 1 (OA1): mutations and polymorphisms of the OA1 gene. *Hum Mutat*. 2002;19:85-92.
45. Oetting WS, King RA. Molecular basis of albinism: mutations and polymorphisms of pigmentation genes associated with albinism. *Hum Mutat*. 1999;13:99-115.
46. Suzuki T, Hayashi M. Oculocutaneous albinism type 4. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, eds. *GeneReviews*[Internet]. Seattle, WA; University of Washington, Seattle; 1993-2005.
47. Azuma N, Yamaguchi Y, Handa H, et al. Mutations of the PAX6 gene detected in patients with a variety of optic-nerve malformations. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1565-70.
48. Morrison D, FitzPatrick D, Hanson I, et al. National study of microphthalmia, anophthalmia, and coloboma (MAC) in Scotland: Investigation of genetic aetiology. *J Med Genet*. 2002;39:16-22.
49. Fantes J, Ragge NK, Lynch SA, et al. Mutations in SOX2 cause anophthalmia. *Nat Genet*. 2003;33:461-3.
50. Cremers FP, van den Hurk JA, den Hollander AI. Molecular genetics of Leber congenital amaurosis. *Hum Mol Genet*. 2002;11:1169-76.