



# Metilentetrahidrofolat Redüktaz Enzimi Mutasyonuna Bağlı Bilateral Papilloflebit Olgusu

## Bilateral Papillophlebitis in a Patient with Mutation of Methylenetetrahydrofolate Reductase Enzyme

Hüseyin Güzel\*, Banu Turgut Öztürk\*\*, Şansal Gedik\*\*, Berker Bakbak\*\*, Abdullah Beyoğlu\*\*, Nadir Koçak\*\*\*

\*Tatvan Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Bitlis, Türkiye

\*\*Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

\*\*\*Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

### Öz

Papilloflebit genç hastalarda görülen santral retinal ven tıkanıklığı olarak bilinmektedir. Genellikle tek taraflı optik diskte şişkinlik ile beraber peripapiller sahada atılmış pamuk manzarası ve hemorajilerle karşımıza çıkmaktadır. Otoimmün ve enflamatuvar birçok nedene bağlı olabileceğinden hastanın sistemik açıdan detaylı olarak incelenmesi gerekmektedir. Bu olgu sunumunda metilentetrahidrofolat redüktaz enziminde (C677T) polimorfizmine ikincil hiperhomosisteinemiye bağlı geliştiğini düşündüğümüz bilateral, eş zamanlı bir papilloflebit olgusu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Papilloflebit, hiperhomosisteinemi, metilentetrahidrofolat redüktaz mutasyonu

### Summary

Papillophlebitis is known as central retinal vein occlusion seen in young patients. It usually presents as unilateral optic disc edema with cotton wool spots and hemorrhage in the peripapillary region. As it may be due to many autoimmune and inflammatory causes, a thorough systemic evaluation of the patient is warranted. In this case report we describe a bilateral, simultaneous papillophlebitis case thought to be related to hyperhomocysteinemia secondary to C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase enzyme.

**Keywords:** Papillophlebitis, hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase mutation

### Giriş

Santral retinal ven tıkanıklığının (SRVT) bir alt grubu olarak tanımlanan papilloflebit daha çok genç erişkinlerde görülen bir klinik tablodur. Tutulum genellikle tek taraflı ve optik disk çevresinde lokalizedir. Fundusta disk ödemi ve etrafında, çeşitli derecede atılmış pamuk tarzında peripapiller eksüda ve hemoraji izlenir. Makülaya uzanmadığından görme keskinliği hafif derecede etkilenmekte ancak görme alanında kör noktanın genişlemesi sık görülmektedir.<sup>1,2</sup>

SRVT'den farklı olarak papilloflebit kendiliğinden iyileşme göstermektedir ve etiyolojik açıdan da SRVT'den farklıdır. SRVT yaşlı hastalarda genellikle trombüs ile ilişkili iken, papilloflebit etiopatogenezinde venöz konjesyona ikincil enflamasyonun söz konusu olduğu bildirilmektedir.<sup>1</sup> Bu nedenle bu olgularda hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz ve diabetes mellitus gibi sistemik hastalıkların yanı sıra Faktör V Leiden mutasyonu, vitamin B6 eksikliği, folik asit eksikliği,

hiperhomosisteinemi, Protein C ve S eksikliği gibi trombofilik risk faktörlerinin, otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların araştırılması önerilmektedir.<sup>1,2</sup>

Bu olgu sunumunda metilentetrahidrofolat redüktaz (*MTHFR*) (C677T) mutasyonu ve buna ikincil hiperhomosisteinemiye bağlı geliştiğini düşündüğümüz bilateral, eş zamanlı bir papilloflebit olgusu sunulmuştur.

### Olgu Sunumu

Kırk sekiz yaşında erkek hasta kliniğimize her iki gözüne perde inme şikayeti nedeniyle başvurduğu bir göz hastalıkları polikliniğinden refere edildi. Hastanın yakınmalarının üç hafta önce her iki gözünde eş zamanlı başladığını öğrenildi. Özgeçmişinde bir yıllık hipertansiyon öyküsü mevcut olup, anjiyotensin II reseptör antagonisti ve hidroklorotiyazid kombinasyonu (valsartan/hidroklorotiyazid) ile beraber alfa adrenoreseptör antagonisti (doksazosin mesilat) kullandığı öğrenildi.

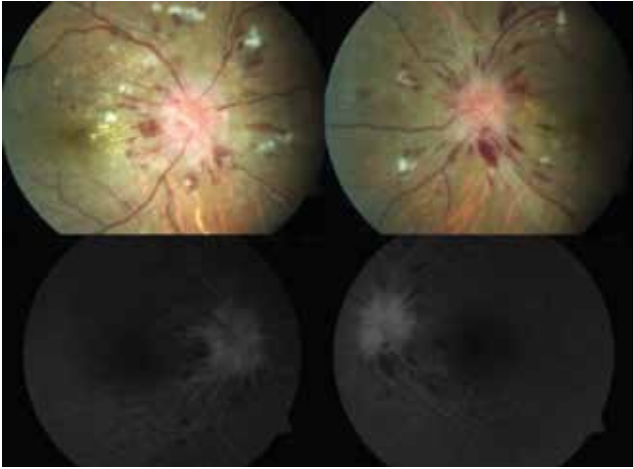
**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Hüseyin Güzel, Tatvan Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Bitlis, Türkiye

Tel.: +90 434 246 84 20 E-posta: drhsyngzl@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 11.03.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.10.2014

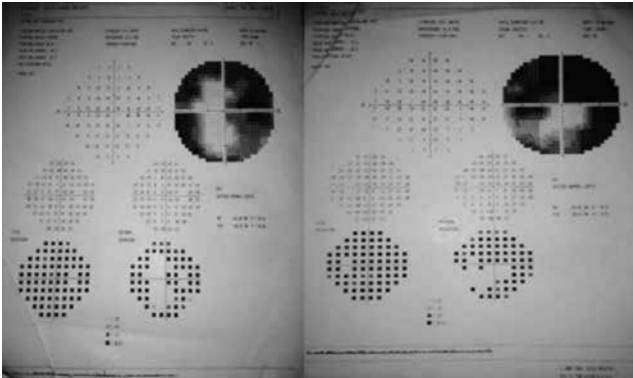
©Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Bu makale Creative Commons Attribution Lisansı koşulları altında korunmaktadır.

Oftalmolojik muayenesinde düzeltilmiş en iyi görme keskinliği sağ gözde 0,6 (silindirik -0,75 aks 180 tashihle) sol gözde 0,7 (sferik +0,50, silindirik -1,0 aks 175 tashihle) seviyesindeydi. İshihara testi yapılan renkli görme değerlendirmesi sağ gözde 6/12 iken sol gözde 10/12 idi. Göz içi basınçları aplanasyonla sağ ve sol gözde sırasıyla 14/16 mmHg idi. Biyomikroskopik muayenesinde ön segment yapıları doğaldı ve hücre izlenmedi. Fundus muayenesinde her iki optik disk ödemli, kenarları silik ve disk etrafından periferik uzanan kıymık tarzında hemorajilerle beraber intraretinal hemorajiler ve atılmış pamuk tarzında eksüdalar tespit edildi. Vitreusta hücre saptanmadı. Hipertansiyona bağlı arterlerde atenuasyon, arter-ven basısı gibi retinopati bulguları izlenmedi. Fundus floresan anjiyografide optik diskte erken dönemden başlayan hiperflöresans ve etrafa uzanan intraretinal kanamalı sahalarla uyumlu hipoflöresan sahalar olup vaskülitte uyumlu sızıntı saptanmadı (Resim 1). Optik koherens tomografide (OKT) santral maküla kalınlığı sağ gözde 260 µm sol gözde ise 237 µm idi. Görme alanında (Humphrey 30-2) iki gözde de kör noktada genişleme mevcut olup, sol göz üst altitudinal skotom ile beraber alt tarafta arkuat tarzı skotom mevcut iken, sağ gözde konsantrik tarzda skotom mevcuttu (Resim 2).



**Resim 1.** Hastanın ilk başvuru anındaki fundus fotoğrafları ve fundus floresan anjiyografisi



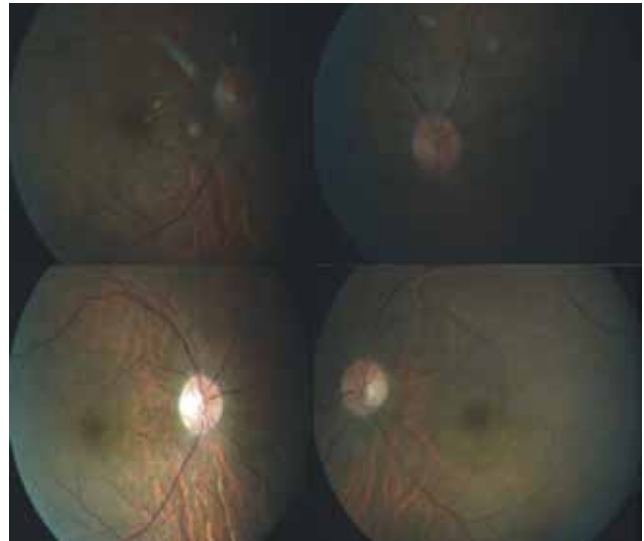
**Resim 2.** İlk başvuru esnasında sırasıyla sağ ve sol görme alanları

Muayene bulguları papilloflebit ile uyumlu bulunan hastanın görsel uyarılmış potansiyel incelenmesinde bilateral latanslarda uzama tespit edildi. Etiyolojide rol oynanan faktörlere yönelik araştırma yapıldı. Hastanın arteriyel kan basıncı 180/90 mmHg olarak ölçüldü ve ek tedavi için kardiyoloji bölümüne konsülte edildi. Hastada ağız içi yara öyküsü yoktu ve paterji testi negatif bulundu. Sedimantasyon oranı, C-reaktif protein düzeyi, protein C, protein S düzeyleri normal sınırlarda bulundu. Akciğer grafisinde tüberküloz veya sarkoidozu düşündürülecek herhangi bir bulgu saptanmadı. Hastanın çekilen beyin manyetik rezonans incelemesinde bilateral temporal ve paryetal bölgelerde gliotik değişiklikler saptandı. Trombofilik risk faktörleri açısından genetik analizinde hastada *MTHFR* (C677T) geninde homozigot mutant (T/T) mutasyon tespit edildi. *MTHFR* A1298C bölgesi ise normal bulundu. Hastanın anne babası arasında akraba evliliği öyküsü yoktu. Folik asit ve B12 değerleri normal sınırlarda bulunmasına rağmen, homosistein düzeyi 32,63 µmol/L olarak ölçüldü ki bu da normal sınırın iki katından fazla idi (referans aralığı: 5,5-14 µmol/L). Mevcut bulgulara göre hasta hematoloji ve kardiyoloji ile konsülte edilerek hiperhomosisteinemi açısından tedavisi düzenlendi.

Hastanın 12 ay süren takibinde görme keskinliği sağ ve sol gözde 1,0 seviyesine ulaştı. Biyomikroskopik ön segment muayenesinde iriste ve açıda herhangi bir neovasküler bulgu gözlenmedi. Fundus muayenesinde optik disk ödemi geriledi, intraretinal hemoraji ve atılmış pamuk tarzı eksüdaların tamamen kaybolduğu görüldü (Resim 3). Birinci yılda yapılan OKT'de santral maküla kalınlığı sağ gözde 179 µm, sol gözde 180 µm olarak ölçüldü.

## Tartışma

Papilloflebit literatürde benign retinal vaskülit, optik disk vaskülit, peripapiller retinal ven oklüzyonu, büyük kör nokta



**Resim 3.** Üst sıra üçüncü ay kontrolünde hemorajide gerileme ve tek tük eksüdalar izlenirken alt sırada birinci yıl kontrolünde ise eksüda ve hemorajilerin kaybolmuş olduğu izlenmektedir

sendromları veya venöz papillopati olarak da adlandırılmaktadır. İsimlendirmesi konusunda görüş birliği bulunmayan bu hastalığın patogenezi de tam olarak aydınlatılamamıştır.<sup>2</sup> Optik sinir başına yakın bölgedeki retinal venlerin santral retinal ven oklüzyonuna yol açan enflamasyonu sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Ayrıca hematolojik veya romatolojik bazı hastalıklara ikincil olabilen spesifik olmayan enflamatuvar bir süreç olduğunu savunanlar da mevcuttur.<sup>2</sup> Fakat bu duruma yol açan nedenler net olarak belirlenmemiştir. Hayreh<sup>3</sup> bu hastalığı tek taraflı belirsiz duman içinde görme olarak tanımlayıp iki alt gruba ayırmıştır. İlk grup 30-35 yaş arasında görülen optik disk bölgesiyle sınırlı olup herhangi bir sekel gelişmeden iyileşen, 2. grup ise 26-55 yaş arasında görülen, daha yoğun peripapiller hemorajisi ve %75'inde makülanın tutulduğu santral retinal ven oklüzyonu olgularıdır.

Papilloflebitli hastalarda genellikle başka hastalıklar bulunmazken, %23-42 hastada hipertansiyon, %3-9'unda diabetes mellitus olduğu tespit edilmiştir. Aynı yaş gruplarında yapılan karşılaştırmalarda hiperlipidemi, hiperviskozite ve hiperkoagülabilitate açısından fark bulunmamıştır.<sup>3</sup> Bizim olgumuzda da hastanın hipertansiyon tanısı almış olması papilloflebit için bir yatkınlık taşıdığını düşündürmektedir. Ancak yine papilloflebitte altta yatabilecek diğer durumlar analiz edilmiş serolojik, biyokimyasal, genetik ve trombofilik faktörlerin araştırılmıştır. Bununla beraber olgumuzda bilateral disk ödemi olması nedeniyle optik disk başında ödeme yol açan kafa içi nedenlerin ekartasyonu amacıyla manyetik rezonans inceleme ile beyin görüntülemesi yapılmıştır. Bizim hastamızda yapılan araştırmada biyokimyasal analizinde hiperhomosisteinemi tespit edilmiştir. Hastanın genetik analizinde ise *MTHFR* (C677T) geninde homozigot mutant (T/T) mutasyon tespit edilmiştir.

Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Metiyonin esansiyel bir aminoasit olup diyetle alınması gerekmektedir. Vücutta homosistein transülfürasyon veya yeniden metilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olur.<sup>4,5</sup> Transülfürasyon yolunda B6 vitamini, yeniden metilasyon yolunda ise folat ve B12 vitaminleri kofaktör olarak görev almaktadır. Bu vitaminlerin eksikliğinde homosistein düzeyinde artma görülür. Östrojen plazma homosistein düzeyini düşürdüğü için kadınlarda erkeklerden daha düşük seviyede bulunmaktadır. Plazma homosistein düzeyi 5-15 µmol/L normal ve 16 µmol/L üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir.<sup>6</sup> Hiperhomosisteinemi inme oluşumunda önemli risk faktörü olarak görülmektedir.<sup>7</sup> Ayrıca arteriyel ve venöz trombozis, miyokardiyal infarkt ve kronik böbrek yetmezliği içinde risk faktörü oluşturmaktadır.

Hiperhomosisteineminin bir varyantı kabul edilen homosisteinüri de lens dislokasyonu, mental gerilik ve tromboembolik durumlarla ilişkilidir. *MTHFR* enzim eksikliği de homosisteineminin yaygın nedenlerinden biridir. *MTHFR* genindeki homozigot mutasyonlar orta ve ciddi hiperhomosisteinemiye yol açıp erken yaşta ölümlerin görülmesine neden olmaktadır. *MTHFR* genindeki en yaygın mutasyon 677. kodondaki C-T değişimidir. Bu polimorfizm

homozigot sıklığı popülasyonlara göre değişiklik göstermekle beraber %5-10 oranındadır. Bu hastalarda homosistein düzeyi 20-40 µmol/L arasındadır.<sup>8</sup> Turaka ve ark.<sup>9</sup> 15 yaşındaki kadın hastada tek taraflı görülen papilloflebit olgusunda hiperhomosisteinemi ile beraber *MTHFR* C677T ve A1298C homozigot mutasyonu olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca sigara içimi de hiperhomosisteinemiye yol açan faktörler arasında bulunmaktadır. Olgumuzda da 30 paket/yıl sigara içme öyküsü mevcuttu.

Papilloflebit kendi kendine iyileşen bir hastalık olmakla beraber hastalığın iyileşmesini hızlandıracak tedavi protokolleri denenmiştir. Bu amaçla hastalara steroid tedavisi ve antikoagülan tedavi protokolleri verilmiştir. Yoğun steroid tedavisinin verilmesini savunanlar olduğu gibi, bu tedavinin altta yatabilecek ciddi durumları maskeleyebileceğini savunanlar da bulunmaktadır. Hayreh<sup>3</sup> ise sistemik steroid tedavisi önermektedir. Antikoagülan tedavinin ise herhangi bir faydası bulunmamıştır. Bu olguda da herhangi bir steroid veya antikoagülan tedavi verilmeden yapılan takibinde hastanın görme keskinliğinin tama çıktığı gözlemlendi.

## Sonuç

Görsel prognozu iyi olsa da altta yatan ciddi sistemik hastalıklardan kaynaklanabileceği için papilloflebitli olgularda etiyojolojiye yönelik sistemik, biyokimyasal, trombofilik yatkınlık yaratan risk faktörleri açısından gerekli genetik araştırmalarının yapılması hasta için hayati önem taşımaktadır. *MTHFR* mutasyonuna ikincil hiperhomosisteinemi olgumuzda olduğu gibi papilloflebit etiyojisinde akılda tutulması gereken nedenler arasında yer almalıdır.

### Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Hüseyin Güzel, Banu Turgut Öztürk, Konsept: Hüseyin Güzel, Banu Turgut Öztürk, Dizayn: Hüseyin Güzel, Banu Turgut Öztürk, Veri Toplama veya İşleme: Şansal Gedik, Berker Bakbak, Abdullah Beyoğlu, Nadir Koçak,

Analiz veya Yorumlama: Hüseyin Güzel, Banu Turgut Öztürk, Literatür Arama: Hüseyin Güzel, Banu Turgut Öztürk, Şansal Gedik, Berker Bakbak, Abdullah Beyoğlu, Nadir Koçak, Yazan: Hüseyin Güzel, Banu Turgut Öztürk.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. D'Amato RJ, Miller NR, Fine SL, Enger C, Quinlan P, Elman MJ. The effect of age and initial visual acuity on the systemic and visual prognosis of central retinal vein occlusion. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1991;19:118-122.
2. Hrabovsky M, Fraser CL, Graham E, Acheson J. Venous Papillopathy: A better term than papillophlebitis? *Neuro-ophthalmology.* 2012;36:232-235.
3. Hayreh SS. Optic disc vasculitis. *Brit J Ophthalmol.* 1972;56:652-670.

4. Fattal-Valevski A, Bassan H, Korman SH, Lerman-Sagie T, Gutman A, Harel S. Metylenetetrahydrofolate reductase deficiency: importance of early diagnosis. *J Child Neurol.* 1999;15:539-543.
5. Sucu M, Karadere AA, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2001;29:181-190.
6. Kostulas K, Crisby M, Huang WX, Lanfert L, Hagenfeldt L, Eggertsen G, Kostulas V, Hillert J. A Metylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in ischaemic stroke and in carotid artery stenosis. *Euro J Clin Invest.* 1998;28:285-289.
7. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA.* 2001;285:2481-2485.
8. Perna AF, Castaldo P, Ingrosso D, De Santo NG. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor, is also a powerful uremic toxin. *J Nephrol.* 1999;12:230-240.
9. Turaka K, Ziemianski MC, Bryan JS. Papillophlebitis in a young girl secondary to homozygous mutation of MTHFR C677T and A1298C Genotypes. *Retina Today.* 2013;3:54-57.