



Anne Karnında Katarakt Tanısı Konması ve Takibi

Intrauterine Cataract Diagnosis and Follow-up

Sevinç Aksay*, İbrahim Bildirici**, Cemile Banu Coşar***, Yasemin Alanay****,
Engin Çiğercioğulları*****

*Mersin Şehir Hastanesi, Göz Kliniği, Mersin, Türkiye

**Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

***Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

****Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Pediatrik Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

*****Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Bu makalede 21 haftalık iken ultrasonografi ile konjenital katarakt tanısı konulan fetüs sunuldu. Ebeveynler gebeliğin sonlandırılması ve fetüsün incelenmesine karar verdi. Fetal karyotip için amniyosentez yapıldı. Gebeliğin sonlandırılmasından sonra fetal otopsi yapıldı. Anne ve babanın periferik kan örneklerinden tüm ekzom dizi analizi (Trio-WES) yapıldı. Otopsi patoloji raporunda bilateral ön ve arka subkapsüler katarakt teyit edildi. Tüm ekzom dizi analizinde, konjenital kataraktla ilişkili *CRYBB1* geninde daha önce gösterilmemiş, sınıf 3-önemi bilinmeyen varyant (c755A>G [PLys252Arg]), fetüste homozigot, anne ve babada heterozigot saptandı. Elde edilen sonuç genetik olarak izole otozomal resesif konjenital katarakt ile uyumlu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Sınıf 3-önemi bilinmeyen varyant (c755A>G [PLys252Arg]), konjenital katarakt, otozomal resesif kalıtım

Abstract

In this article, we report a 21-gestational-week fetus diagnosed with congenital cataract by ultrasonography. The parents decided to terminate the pregnancy and asked for examination of the fetus. An amniocentesis was performed for fetal karyotyping. After termination of the pregnancy, fetal autopsy was conducted. Whole exome sequencing (Trio-WES) analysis of the mother and father was done from peripheral blood samples. In the pathologic autopsy report, bilateral anterior and posterior subcapsular cataracts were confirmed. Whole exome sequencing analysis revealed a previously unreported class 3 variant of uncertain significance (c755A>G [PLys252Arg]) of the *CRYBB1* gene, which is associated with congenital cataract, that was homozygous in the fetus and heterozygous in the parents. The obtained result is consistent with a genetic diagnosis of isolated autosomal recessive congenital cataract.

Keywords: Class 3 variant of uncertain significance (c755A>G [PLys252Arg]), congenital cataract, autosomal recessive inheritance

Giriş

Konjenital katarakt, çocuklarda görme kaybının en önemli nedenidir ve insidansı 4000 canlı doğumda 1 olarak bildirilmiştir.¹ Konjenital katarakt etiyolojisinde intrauterin enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar ve genetik bozukluklar gibi farklı nedenler rol oynar. Katarakt, izole özellik olarak

kalıtım gösterebilirken (konjenital katarakt olgularının yaklaşık %70'i), olguların %15'i mikrokornea ve mikroftalmi gibi diğer oküler anomalilerle ilişkilidir. Olguların geri kalan %15'i bir sendromun parçasıdır. Çoğu izole konjenital kataraktın kalıtımı otozomal dominanttır, ancak otozomal resesif ve X'e bağlı formlar da yayınlanmıştır.^{2,3,4,5} Günümüze kadar izole veya primer konjenital katarakt ile ilişkili 39 genetik mutasyon bildirilmiştir

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sevinç Aksay, Mersin Şehir Hastanesi, Göz Kliniği, Mersin, Türkiye

Tel.: +90 532 688 80 82 E-posta: saksay2000@yahoo.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-5080-7043

Geliş Tarihi/Received: 19.09.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.03.2020

Cite this article as: Aksay S, Bildirici İ, Coşar CB, Alanay Y, Çiğercioğulları E. Intrauterine Cataract Diagnosis and Follow-up. Turk J Ophthalmol 2020;50:245-247

ve bu sayı artmaya devam etmektedir. Bu mutasyonların 26'sı spesifik genlerdedir. Konjenital katarakt için mutant geni bilinen ailelerde mutasyonların yaklaşık yarısı lens ile ilişkili kristalin ve yaklaşık dörtte biri ise konneksinlerdedir.⁶ Bu olgu sunumunda in utero konjenital katarakt tanısı alan bir fetüs sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Otuz beş yaşında gravida: 1 parite: 0 olan hasta, *in vitro* fertilizasyon sonrası 21. gebelik haftasında perinatolog tarafından yapılan ultrasonografik muayenede fetüste bilateral yoğun ekojenik lensler saptaması üzerine göz kliniğimize sevk edildi (Şekil 1). Hastanın öyküsünde konjenital anomaliler açısından özellik yoktu. Hasta ve eşi ikinci derece kuzendi. Annenin hemogram, biyokimya ve mikrobiyolojik tetkikleri yapıldı. Fetal karyotipleme ve kromozomal mikroarray analizi için amniyosentez yapıldı. Ebeveynler konjenital kataraktın tedavisi ve takibi hakkında bilgilendirildi ve genetik danışmanlık sunuldu. Ebeveynlerin gebeliği sonlandırmaya karar vermesi durumunda ultrasonografi ile saptanamayacak olası defektler için fetal otopsi ve yeni nesil genetik test yapılması önerildi. Tedavinin olası zorlukları nedeniyle çiftin isteği ve Perinatoloji Konseyi'nin onayıyla medikal abortus ve otopsi gerçekleştirildi. Amniyosentez kültüründen alınan fetal DNA ve periferik kandan elde edilen ebeveyn DNA örnekleri kullanılarak tam ekzom dizi analizi (trio-WES) uygulandı.

Maternal hemogram ve biyokimya sonuçları normal sınırlardaydı. Mikrobiyolojik incelemede sitomegalovirüs (CMV) IgG antikor pozitif (165,1 AU/mL), CMV IgM antikor negatif (0,13 AU/mL), herpes simpleks virüsü (HSV) tip 2 IgG antikor negatif (0,1 RU/mL), HSV tip 2 IgM antikor negatif (0,1), rubella IgG antikor pozitif (64 IU/mL), rubella IgM antikor negatif (0,35 IU/mL), Toksoplazma IgG antikor negatif (0,1 IU/mL), Toksoplazma IgM antikor negatif (0,17 IU/mL), Zührevi Hastalıklar Araştırma Laboratuvarı testi negatif ve varisella-zoster virüsü IgG antikor pozitif (549 mIU/mL) olarak saptandı. Ebeveynlerin oftalmolojik muayeneleri normal ve lensleri saydamdı. Fetüsün ultrasonografik muayenesi gebelik haftası ile korele bulundu. Lenslerde bilateral yoğunluk artışı dışında fetal anomali saptanmadı. Otopside 20-21 gestasyon haftası

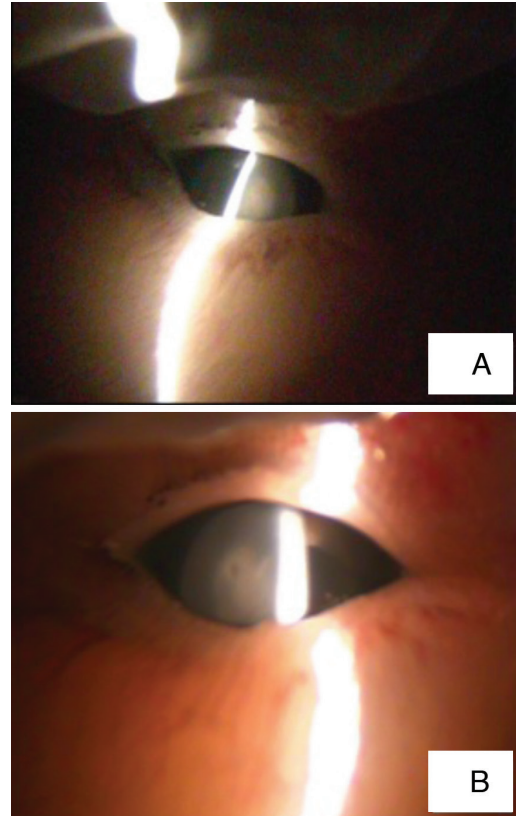


Şekil 1. Gebeliğin 21. haftasında fetüsün in utero ultrason görüntüsü. Gözlerde (oklar) içinde hiperekoik diskler şeklinde konjenital kataraktlar izlenmektedir

ile uyumlu erkek fetüste, makroskopik olarak başparmakların geniş olduğu ve katarakt ve/veya persistan hiperplastik primer vitreus ön tanısı konan bilateral opak lensler görüldü. Kornea saydamdı ve lens ön kapsülünün altında ve arka kutupta opaklık mevcuttu (Şekil 2A, B). Mikroskopik incelemede bilateral ön ve arka subkapsüler konjenital katarakt mevcuttu ve vitreus saydamdı. Santral sinir sistemi bulgusu yoktu. Trio-WES analizinde konjenital kataraktla ilişkili *CRYBB1* geninde (sınıf 3) önemi bilinmeyen varyant (c755A>G [PLys252Arg]), fetüste homozigot, anne ve babada heterozigot saptandı. Bu varyant daha önce literatürde bildirilmemiştir.

Tartışma

Katarakt, kristal lensin kırılma endeksinde farklılıklara neden olan herhangi bir opasite olarak tanımlanmaktadır. Konjenital kataraktların birçok klinik ve genetik varyasyonu vardır. Konjenital kataraktların %8,3 ile %25'inin kalıtsal olduğu ve yaklaşık yarısında kristalin genlerinde mutasyon olduğu düşünülmektedir.⁶ Kristalin genleri, kristal lens omurgasında bulunan suda çözünebilir proteinlerin %95'inden fazlasını kodlar ve alfa, beta ve gama alt gruplarına ayrılır.⁷ Normal göz lensinin şeffaflığı ve yüksek refraksiyon kapasitesi, yüksek konsantrasyonlarda ve belirli bir spasyal düzende kristalin proteinlerini içermesine bağlıdır. Kristalin genlerindeki mutasyonların kalıtsal konjenital kataraktın en önemli nedeni olduğu düşünülmektedir.⁴ Olgumuzda lens



Şekil 2. Sağ (A) ve sol gözde (B) kataraktların makroskopik görünümü

şeffaflığı ve homeostazisinde önemli rol oynayan beta kristalini kodlayan *CRYBB1* geninde mutasyon saptadık. *CRYBB1* gen mutasyonlarına bağlı konjenital kataraktlar daha önce bildirilmesine rağmen, bu nükleotitte mutasyon daha önce bildirilmemiştir. Bu mutasyon (c755A>G [PLys252Arg]) önemi bilinmeyen (sınıf 3) bir varyant olarak sınıflandırılmaktadır. Varyantın asemptomatik olan anne ve baba tarafından heterozigot olarak taşınması ve fetüste homozigot varlığı otozomal resesif kalıtımı düşündürmektedir. Otopsi bulguları ve literatür taraması, bu bulguların *CRYBB1* geninde yeni bir mutasyona bağlı olduğunu ve izole otozomal resesif kataraktın genetik tanısı ile uyumlu olduğunu düşündürmektedir. *CRYBB1* geni, esas olarak erken lens nükleusunda eksprese edilen 252-amino asitlik bir proteini kodlar. Beta-kristalinlerin önemli bir alt birimi olan Beta-B1 kristalin, insan lensindeki toplam çözünebilir kristallerin %9'unu oluşturur ve bu miktar yaşla birlikte önemli ölçüde azalır. Beta B1 kristalinin lens saydamlığının korunmasında önemli olduğu düşünülmektedir.⁷ *CRYBB1* geninde, tüm olgularda bilateral görülen otozomal dominant toz şeklinde katarakta neden olan, lensin esas olarak santral zonunu veya fetal çekirdeğini tutan ancak aynı zamanda korteks, ön ve arka Y-sütür bölgelerini de tutabilen ince, toz benzeri opasitelerden oluşan bir mutasyon saptanmıştır. Hastalarda başka oküler ve sistemik hastalıklara rastlanmamıştır.³ *CRYBB1* geninde otozomal dominant konjenital katarakt ve mikrokorneaya neden olan başka bir mutasyon bildirilmiştir. Hastalarda görülen katarakt yoğun ve nükleer olup kortikal lifler ile ön ve arka kutupta opasiteler izlenmektedir.⁸ *CRYBB1* geninde farklı bir mutasyona bağlı otozomal resesif kalıtmı başka bir konjenital katarakt daha bildirilmiştir ve tüm hastalarda bilateral ve nükleer katarakt izlenmektedir.⁴

Morfogenez sırasında lens, embriyonik çekirdek oluşumu ile gelişir. Yaşam boyunca, lens lifleri embriyonik çekirdeğin etrafında birikir ve önce fetal nükleer bölgeyi ve daha sonra korteksi oluşturur. Kalıtsal konjenital kataraktlarda lens opaklaşmasının yeri altta yatan genotip hakkında ipucu vermektedir. Genellikle bilateral ve simetrik olan nükleer katarakt yaygındır ve erken gelişimsel gen ekspresyonunda bozukluğa işaret eder. Korteksi etkileyen katarakt nadirdir. Opasifikasyon genellikle dış, üst kortikal bölgede görülürken, çekirdek saydamdır. Bu tür bir katarakt, lens gelişiminin ileri evrelerinde bozukluğa işaret eder.² Olgumuzda mutant genin fetal nükleusu ileri gelişim evrelerinde etkilediğini düşündüren ön ve arka subkapsüler kataraktlar mevcuttu. Mikrobiyolojik test sonuçları ile enfeksiyöz bir etyoloji dışlandı. Türkiye'de konjenital kataraktlar ile ilgili çeşitli makaleler yayımlanmış olsa da, olgumuz prenatal tanı alan ilk konjenital katarakt olgusudur.^{9,10}

Sonuç olarak, *CRYBB1* geninde ön ve arka subkapsüler katarakta neden olan yeni bir mutasyon bildiriyoruz ve mutant genin gelişimin ileri evrelerinde fetal nükleusu etkilediğini düşünüyoruz. Konjenital kataraktların rekürrens riski %25'tir. Günümüzde in utero katarakt tanısında genetik danışmanlık ve doğum öncesi yeni nesil testler en iyi yöntemlerdir.

Etik

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: İ.B., Dizayn: S.A., İ.B., C.B.C., Y.A., Veri Toplama veya İşleme: E.C., S.A., İ.B., C.B.C., Y.A., Analiz veya Yorumlama: S.A., İ.B., C.B.C., Y.A., E.C., Literatür Arama: S.A., Yazan: S.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Rahi JS, Dezateaux C, British Congenital Cataract Interest Group. Measuring and interpreting the incidence of congenital ocular anomalies: lessons from a national study of congenital cataract in the UK. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:1444-1448.
2. Francis PJ, Berry V, Bhattacharya SS, Moore AT. The genetics of childhood cataract. *J Med Genet.* 2000;37:481-488.
3. Mackay DS, Boskovska OB, Knopf HLS, Lampi KJ, Shields A. A nonsense mutation in *CRYBB1* associated with autosomal dominant cataract linked to human chromosome 22q. *Am J Hum Genet.* 2002;71:1216-1221.
4. Cohen D, Bar-Yosef U, Levy J, Gradstein L, Belfair N, Ofir R, Joshua S, Lifshitz T, Carmi R, Birk OS. Homozygous *CRYBB1* deletion mutation underlies autosomal recessive congenital cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:2208-2213.
5. Meyer E, Rahman F, Owens J, Pasha S, Morgan NV, Trembath RC, Stone EM, Moore AT, Maher ER. Initiation codon mutation in beta B1 crystallin(*CRYBB1*) associated with autosomal recessive nuclear pulverulent cataract. *Mol Vis.* 2009;15:1014-1019.
6. Hejtmancik JE. Congenital cataracts and their molecular genetics. *Semin Cell Dev Biol.* 2008;19:134-149.
7. Rao Y, Dong S, Li Z, Yang G, Peng C, Yan M, Zheng F. A novel truncation mutation in *CRYBB1* associated with autosomal dominant congenital cataract with nystagmus. *Mol Vis.* 2017;23:624-637.
8. Willoughby CE, Shafiq A, Ferrini W, Chan LLY, Billingsley G, Priston M, Mok C, Chandna A, Kaye S, Heon E. *CRYBB1* mutation associated with congenital cataract and microcornea. *Mol Vis.* 2005;11:587-593.
9. Pamukçu K, Üretmen Ö. Konjenital kataraktın tedavisi ve görsel rehabilitasyonu. *Türk Oftalmoloji Dergisi* 2000;30:134-143.
10. Yener HI, Gül A, Yasar T, Cinal A. A Family With Congenital Cataract From Grandfather Throughout Grandchildren. *Türk Oftalmoloji Dergisi* 2009;39:232-235.