



KCNV2 İlişkili Retinopatide Retinal Duyarlılık Kaybı ve Ötesi: Türkiye’de Genetik Kanıtlı İlk Olgu

Retinal Sensitivity Loss and Beyond in KCNV2-Related Retinopathy: The First Genetically Confirmed Case in Türkiye

Özlem Ural Fatihoğlu¹, Ayşe Bozkurt Oflaz², Özlem Özkan¹, Hande Taylan Şekeroğlu³, Ali Osman Saatci¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Sayın Editör,

Kalıtımsal retina distrofileri, fenotip-genotip çeşitliliği ve nadir görülme sıklıkları nedeniyle tanı ve izlem açısından önemli zorluklar barındırmaktadır. Bu grup içinde yer alan KCNV2 ilişkili retinopati, diğer adıyla süpernormal rod yanıtı kon distrofisi (SRYKD), literatürde ilk kez 1983 yılında tanımlanmış olup, elektroretinografi (ERG) sonuçlarında düşük şiddetli uyarılara karşı hem kon hem de rod yanıtlarının azalmış ve gecikmiş olması, yüksek şiddetli flaş uyarılarında ise paradoksal şekilde artmış b-dalgası amplitüdüleri ile karakterize bir klinik tablodur.¹ KCNV2 ilişkili retinopatinin genetik temeli, KCNV2 genindeki çift allelik patojenik mutasyonlara dayanmakta olup, bu genin kodladığı Kv8.2 proteini fotoreseptörlerde voltaj kapılı potasyum kanalının modülatör alt birimidir.² Hastalık tipik olarak çocukluk ya da ergenlik döneminde başlamakta; azalmış santral görme, fotofobi, renk görme kusurları ve niktalopi şikâyetleriyle ortaya çıkmaktadır. Tanı, özgül klinik bulguların

ve ERG sonuçlarının değerlendirilmesiyle konulabilmekte, ancak kesin doğrulama genetik analiz ile mümkün olmaktadır.^{1,2}

2020 yılında yayımlanan bir derleme, KCNV2 ilişkili retinopatiye ilişkin literatürde toplam 114 olgu tanımlandığını bildirmiştir.³ Ancak, ülkemizden bugüne dek genetik olarak doğrulanmış bir KCNV2 ilişkili retinopati olgusu yoktur. Bu mektupta, KCNV2 geninde homozigot c.782C>A (p.Ala261Asp) varyantı saptanan, elektrofizyolojik, multimodal görüntüleme ve mikropereometri bulguları ayrıntılı olarak sunulan bir kadın hasta bildirilmektedir.

Otuz beş yaşında kadın hasta, çocukluğundan itibaren devam eden görme azalması, fotofobi ve gece görme zorluğu nedeniyle tarafımıza başvurdu. Aile öyküsünde retinal hastalık bulunmadığı gibi ebeveynler arasında akrabalık da mevcut değildi. Doğum öyküsü miadında ve sorunsuzdu.

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, sferik -0,25 diyoptri, silindirik -2,50 diyoptri (aks 110°) kırma kusuru ile sağ gözde 0,1 (desimal) düzeyinde iken, sol gözde silindirik -1,25 diyoptri (aks 65°) kırma kusuru ile 0,16 (desimal) düzeyinde idi. Ishihara renk görme testi her iki gözde 1/21 olarak değerlendirildi. Ön segment muayenesi ve göz içi basınçları normal sınırlarda bulundu.

Fundus muayenesinde her iki gözde simetrik, iyi sınırlı dairesel foveal retinal pigment epitel (RPE) atrofisi izlendi. Sağ gözü temporal periferinde konjenital RPE hipertrofisi mevcuttu (Şekil 1a ve 1d). Otofloresans görüntüleme foveal bölgede hipofloresans gösterdi (Şekil 1b ve 1e). Spektral domain optik koherens tomografi (OKT) merkezi foveada elipsoid zon kaybı ve RPE kaybını, buna bağlı olarak koroid kılcal damarlarının daha belirgin görünümünü ortaya koydu (Şekil 1c ve 1f). OKT anjiyografi her iki gözde özellikle koryokapillaris kesitlerinde foveal alanda dolum defektlerini gösterdi (Şekil 2).

Uluslararası Klinik Görme Elektrofizyolojisi Derneği standartlarına uygun tam alan ERG’de karanlığa adaptasyon sonrası düşük şiddetli flaş yanıtı (DA 0,01) gecikmiş ve subnormaldi (Şekil 2). Artan flaş şiddetiyle (DA 3,0 ve kombine panel) b-dalgası yanıtı anormal derecede yükselmişti. Işığa adaptasyon sonrası yanıtlar (LA 3,0, tek flaş ve 30 Hz flicker)

Anahtar Kelimeler: KCNV2 retinopatisi, süpernormal rod yanıtı kon distrofisi, elektroretinogram, mikropereometri, genetik

Keywords: KCNV2 retinopathy, cone dystrophy with supernormal rod response, electroretinogram, micropereometri, genetic

Cite this article as: Ural Fatihoğlu Ö, Bozkurt Oflaz A, Özkan Ö, Taylan Şekeroğlu H, Saatci AO. Retinal Sensitivity Loss and Beyond in KCNV2-Related Retinopathy: The First Genetically Confirmed Case in Türkiye. Turk J Ophthalmol. 2025;55:352-356

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özlem Ural Fatihoğlu, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: drozlemural@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-5682-5429

Geliş Tarihi/Received: 05.09.2025

Revizyon Talebi/Revision Requested: 18.09.2025

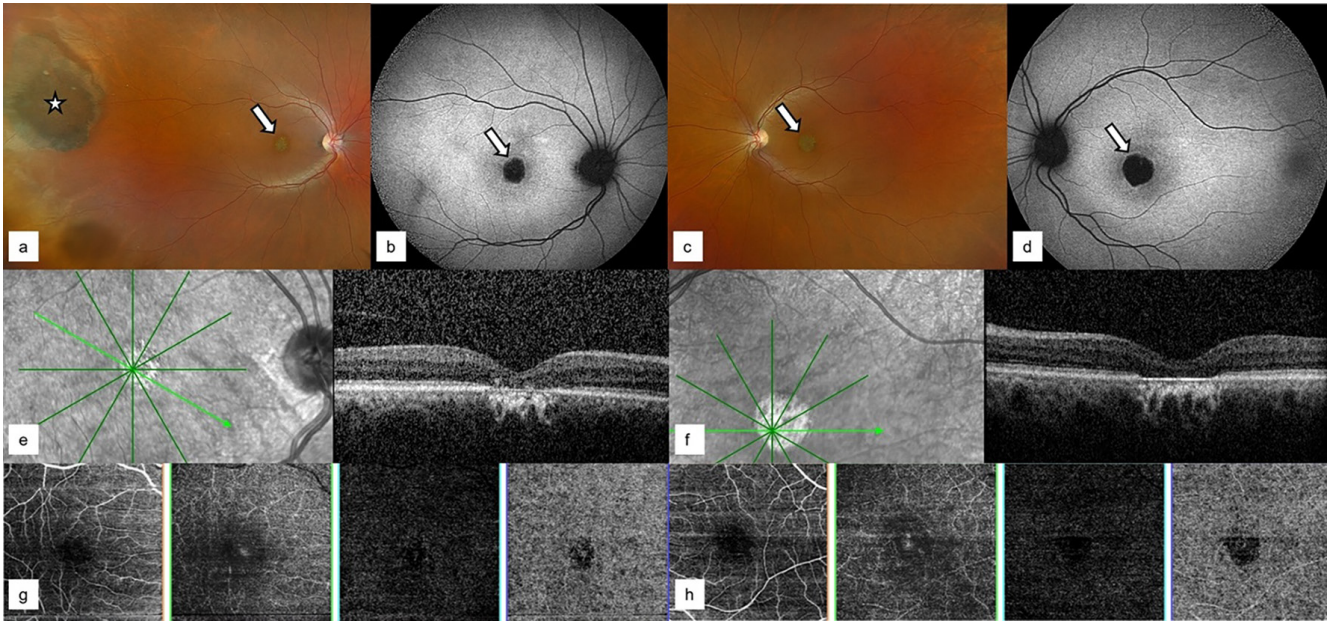
Son Revizyon Alınma/Last Revision Received: 23.09.2025

Kabul Tarihi/Accepted: 28.09.2025

Yayın Tarihi/Publication Date: 25.12.2025

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2025.03491





Şekil 1. Sağ göz: a) Renkli fundus görüntüsünde iyi sınırlı, dairesel foveal retinal pigment epitel (RPE) atrofisi (ok) ve temporal periferik retinada belirgin konjenital RPE hipertrofisi alanı (yıldız) izlenmektedir; b) Fundus otofloresans (FOF) görüntüsü santral hipo-otofloresan alanı (ok) göstermektedir; e) Spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) santral foveal bölgede elipsoid zon ve RPE kaybı ile koroid kılcal damarlarının artmış görünürlüğünü ortaya koymaktadır; g) Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), özellikle koryokapillaris kesitlerinde foveal alanda dolum defektini göstermektedir. Sol göz: c) Renkli fundus görüntüsünde sağ göze benzer şekilde dairesel santral foveal RPE atrofisi (ok) izlenmektedir; d) FOF görüntüsü santral hipo-otofloresan alan ile simetrik değişiklikleri (ok) göstermektedir; f) SD-OKT santral foveal bölgede elipsoid zon ve RPE kaybını, buna bağlı artmış koroid kılcal damar görünürlüğünü ortaya koymaktadır; h) OKTA, diğer gözde olduğu gibi özellikle koryokapillaris kesitlerinde foveal alanda dolum defektini göstermektedir

gecikmiş ve düşük amplitüdüydü. Multifokal ERG'de özellikle sağ gözde santral halka belirgin olmak üzere tüm halkalarda amplitüd düşüklüğü ve yanıt gecikme süresinde uzama kaydedildi. Bulgular SRYKD tanısını destekledi. Moleküler genetik incelemede hastada homozigot c.782C>A (p.Ala261Asp) varyantı saptandı. Ebeveynlerden biri heterozigot taşıyıcıydı, ancak görsel şikâyeti yoktu.

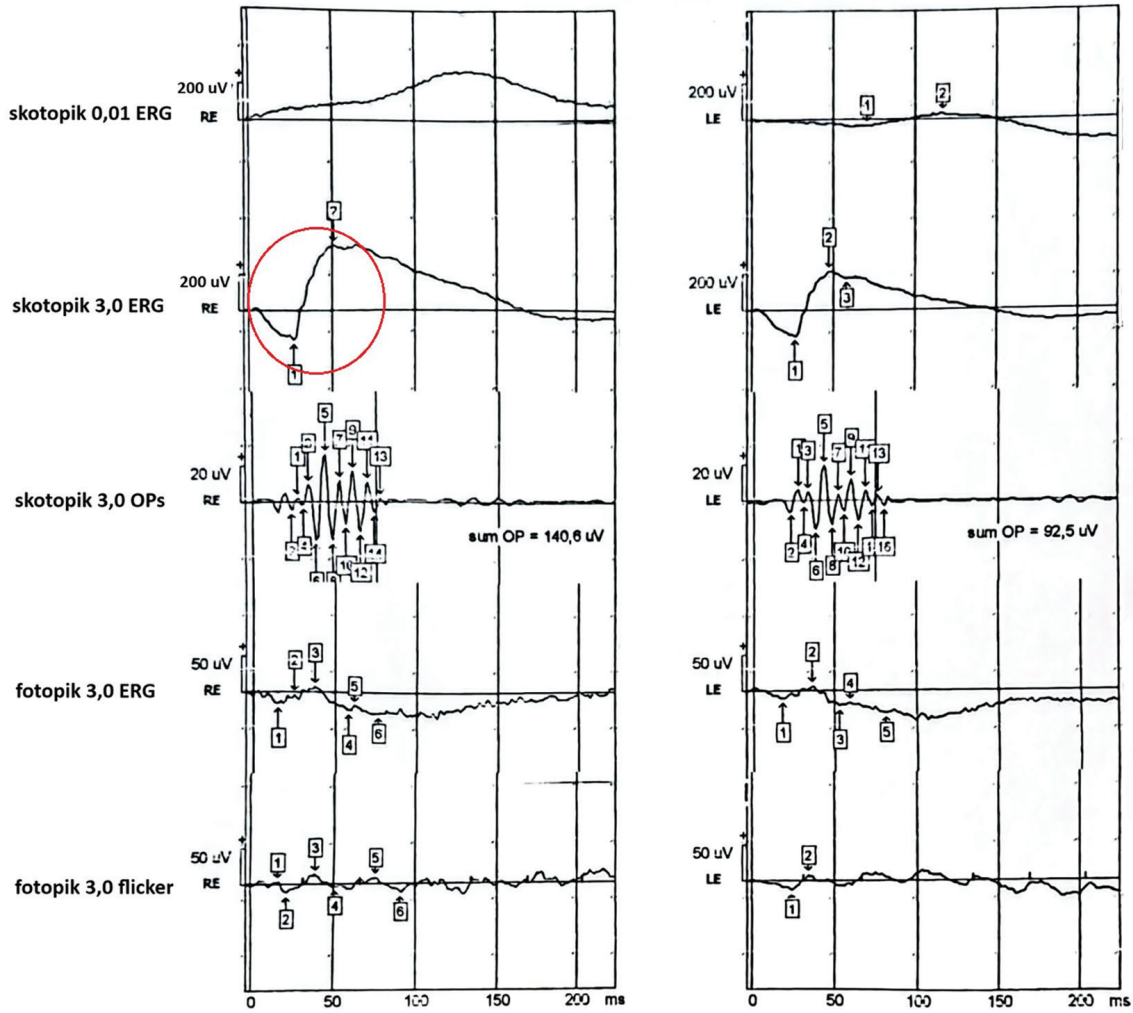
Mikroperimetri incelemesi (MAIA, CenterVue, Padova, İtalya) santral görme kaybını ve retinal duyarlılıkta anlamlı azalmayı doğruladı (Şekil 3). Ortalama duyarlılık değerleri 10-15 dB arasında bulundu ve santral skotom alanları belirgindi. Sağ gözde P1 %7, P2 %27; sol gözde P1 %13, P2 %49 olarak ölçüldü. İki değişkenli kontur elips alanı (Bivariate Contour Ellipse Area, BCEA) analizine göre sağ gözde fiksasyon noktaları daha dağınıktı (%63 BCEA: 46,9^{o2}, %95 BCEA: 140,5^{o2}), sol gözde ise daha stabildi (%63 BCEA: 19^{o2}, %95 BCEA: 56,8^{o2}). Sağ gözde fiksasyon süperonazal, sol gözde süperotemporal bölgede lokalizeydi. Eksantrik fiksasyon sağ gözde 7,6°, sol gözde 1,73° uzaklıktaydı. Parafoveal bölgelerde ≥20 dB duyarlılık kısmen korunmuştu.

Bu olgu, *KCNV2* ilişkili retinopatinin klinik, elektrofizyolojik ve genetik spektrumunu karakteristik biçimde yansıtmaktadır. Tespit edilen *KCNV2* geninde homozigot c.782C>A (p.Ala261Asp) varyantı, *KCNV2* ilişkili retinopati tanısı almış hastalarda literatürde daha önce bildirilmiştir.^{4,5} Ancak bilginiz dahilinde, bu olgu Türkiye'de genetik olarak doğrulanmış ilk

olgudur. İlginç olarak, aynı varyant daha önce Avusturya'da yaşayan bir Türk ailesinde de tanımlanmıştır.⁴ Akraba evliliği olan ailede iki farklı kalıtsal retinal distrofi saptanmış; annede *KCNV2* ilişkili retinopatiye yol açan homozigot p.Ala261Asp varyantı, oğulda ise *MFRP* geninde homozigot frameshift mutasyonu bildirilmiştir.⁴

KCNV2 Retinopati Çalışma Grubu'nun çok merkezli retrospektif serisinde 117 hastada 75 farklı varyant tanımlanmıştır.² Hastalığının erken yaşta başladığı, elektrofizyolojik olarak tipik ve stabil seyrettiği, ancak yapısal olarak progresif maküler atrofi ile karakterize olduğu gösterilmiştir.² Bizim olgumuzda saptanan OKT bulguları, elipsoid zon kaybı ve RPE defekti ile uyumlu olup literatürde tanımlanan ileri evreyle örtüşmektedir. *KCNV2* Çalışma Grubu'nun 1 ve 2 no'lu raporları, sırasıyla elektrofizyolojik ve yapısal özelliklere odaklanırken, 3 no'lu raporu, genotip-fenotip korelasyonlarının ayrıntılı bir analizini sunmuştur.^{2,6,7} Dahası, 3 no'lu rapor, anlam değiştiren (missens) varyant taşıyan hastalarda, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve retinal yapının daha iyi korunduğunu ortaya koyarak genetik tanının prognozadaki önemini göstermiştir.⁷

Mikroperimetri bulgularımız, *KCNV2* ilişkili retinopatide santral fonksiyon kaybının yanı sıra eksantrik fiksasyon stratejilerinin geliştiğini göstermektedir. Bu yönüyle mikroperimetri, ERG'nin tamamlayıcısı olarak hem fonksiyonel hem de topografik bilgi sunmakta; tedavi çalışmalarında hassas bir biyobelirteç olma potansiyeli taşımaktadır.⁸

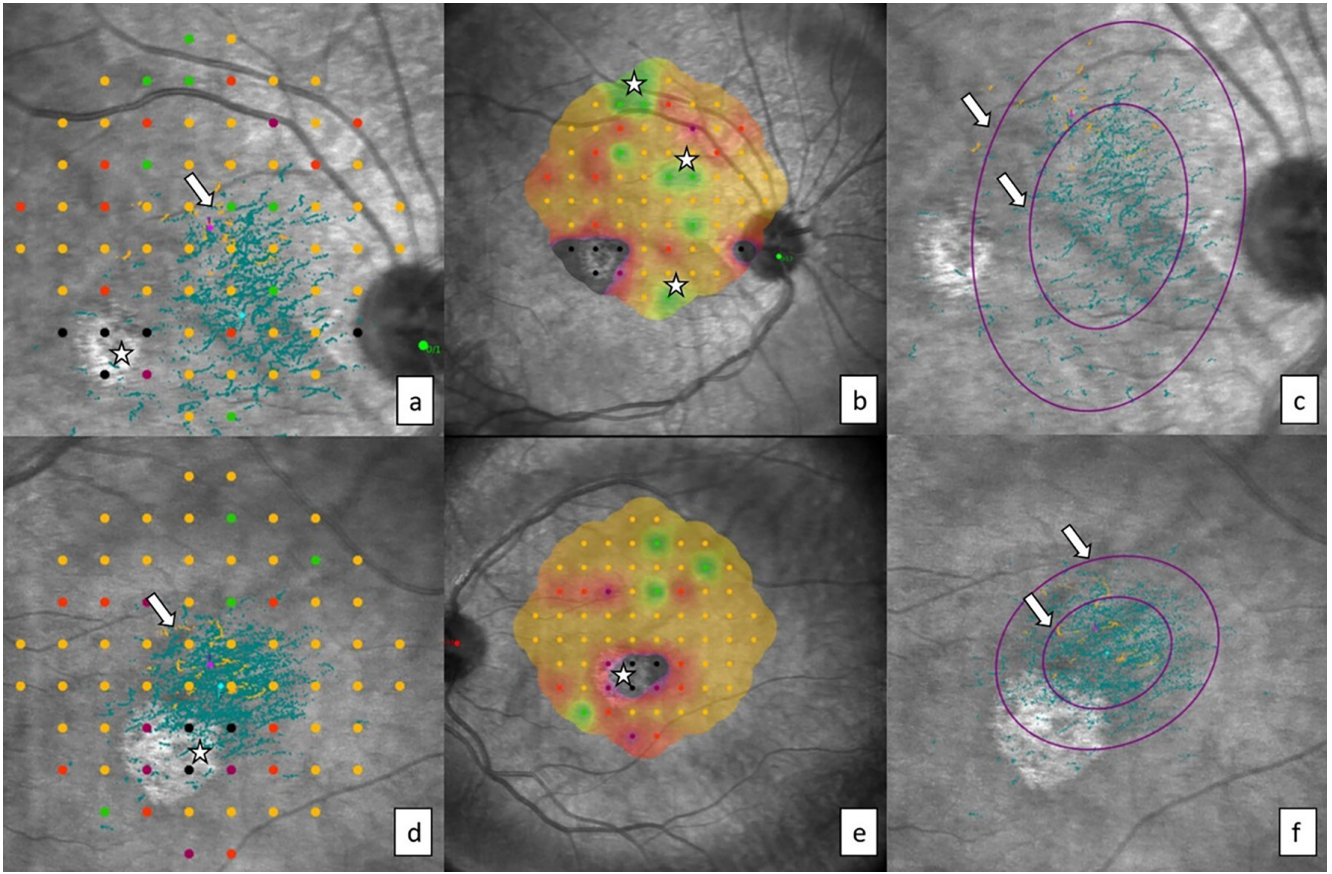


Şekil 2. Hastanın tam alan elektoretinografisi (ERG). Skotopik ERG - düşük şiddetli flaş (DA 0,01) b-dalgasında gecikmeyi DA 3,0 ERG ise genişlemiş negatif a-dalgasını takiben büyük pozitif bir b-dalgasını göstermektedir (kırmızı daire). Fotopik ERG, tek flaş ve 30 Hz flicker koşullarının her ikisinde de belirgin şekilde azalmıştır
OPs: "Oscillatory potentials"

KCNV2 genine bağlı gelişen retinopati, tek bir gendeki bozukluktan kaynaklanması, tedaviye uygun küçük gen boyutuna sahip olması ve hastalığın erken evrelerinde kon hücrelerinin korunabildiğini gösteren prelinik veriler nedeniyle gen tedavisi için umut verici bir aday olarak değerlendirilmektedir.³ Ayrıca, OKT ile gözlenen yapısal değişikliklerin hastalığın ileri dönemlerinde belirginleşmesi, tedavi için geniş bir terapötik pencere olduğunu düşündürmektedir.³ Buna ek olarak, potasyum kanal modulatorleri gibi farmakolojik yaklaşımlar da, genetik varyantın kanal fonksiyonu üzerindeki etkisine bağlı olarak teorik olarak uygulanabilir görünmektedir.³ Ancak bu olumlu biyolojik ve teknik koşullara rağmen, ClinicalTrials.gov gibi büyük veri tabanlarında KCNV2 ilişkili retinopatiye

yönelik kayıtlı herhangi bir gen veya farmakolojik tedavi çalışması bulunmamaktadır. Bu durum, söz konusu nadir hastalık için translaşyonel araştırmaların ve klinik çalışmaların geliştirilmesine duyulan ihtiyacı açıkça ortaya koymaktadır.

Türkiye'den bildirilen bu ilk genetik olarak doğrulanmış KCNV2 ilişkili retinopati olgusu, literatürde tanımlanan fenotip-genotip özellikleriyle uyumlu bulunmuştur. Multimodal görüntüleme ve mikropereometri bulguları, hastalığın hem yapısal hem de fonksiyonel spektrumunu ayrıntılı biçimde ortaya koymuştur. Bu olgu, KCNV2 ilişkili retinopatilerin ülkemizde de varlığını ortaya koyması, mikropereometrinin fonksiyonel değerlendirmedeki katkısını göstermesi ve gelecekteki tedavi çalışmalarına yol gösterici olma potansiyeli açısından önemlidir.



Şekil 3. a) Sağ gözün yakınlştırılmış ‘taramalı laser oftalmoskopi’ (SLO) görüntüsünde renkli duyarlılık değerleri; santral bölgede siyah noktalarla gösterilen mutlak skotom alanı (yıldız) ve nazal bölgede dağınık fiksasyon noktaları (ok) izlenmektedir; b) Sağ gözün retinal duyarlılık haritası santral ve parafoveal bölgelerde ≥ 25 dB ölçülen retina alanları (yıldız) yeşil renkte gösterilmektedir. c) Sağ gözün “iki değişkenli kontur elips alanı” (BCEA) görünümünde dağınık fiksasyon noktalarıyla çevrili geniş bir alan (ok) dikkati çekmektedir; d) Sol gözün yakınlştırılmış SLO görüntüsünde renkli retinal duyarlılık değerleri, santral bölgede mutlak skotom alanını (yıldız) ve süpero-temporal bölgede dağınık fiksasyon noktalarını (ok) göstermektedir; e) Sol gözün renkli duyarlılık haritasında mutlak skotom bölgesi (yıldız) siyah renkte görülmektedir; f) Sol gözün BCEA görünümünde, sağ göze kıyasla daha küçük ve daha sınırlı bir alan (ok) izlenmektedir

Etik

Hasta Onayı: Bu çalışmada yer alan klinik bulguların ve görsel materyallerin bilimsel amaçlarla yayınlanması için hastadan bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır.

Beyan

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.U.F., Konsept: Ö.U.F., Ö.Ö., H.T.Ş., A.O.S., Dizayn: Ö.U.F., A.B.O., Veri Toplama veya İşleme: Ö.U.F., Ö.Ö., H.T.Ş., Analiz veya Yorumlama: Ö.U.F., A.B.O., H.T.Ş., A.O.S., Literatür Arama: Ö.U.F., A.B.O., Ö.Ö., H.T.Ş., A.O.S., Yazan: Ö.U.F., A.B.O., A.O.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Wissinger B, Dangel S, Jägle H, Hansen L, Baumann B, Rudolph G, Wolf C, Bonin M, Koeppen K, Ladewig T, Kohl S, Zrenner E, Rosenberg T. Cone

dystrophy with supernormal rod response is strictly associated with mutations in KCNV2. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:751-757.

2. Georgiou M, Robson AG, Fujinami K, Leo SM, Vincent A, Nasser F, Cabral De Guimaraes TA, Khateb S, Pontikos N, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Tsunoda K, Hayashi T, Vargas ME, Thiadens AAHJ, de Carvalho ER, Nguyen XT, Arno G, Mahroo OA, Martin-Merida MI, Jimenez-Rolando B, Gordo G, Carreño E, Ayuso C, Sharon D, Kohl S, Huckfeldt RM, Wissinger B, Boon CJF, Banin E, Pennesi ME, Khan AO, Webster AR, Zrenner E, Héon E, Michaelides M. KCNV2-associated retinopathy: genetics, electrophysiology, and clinical course-KCNV2 study group report 1. *Am J Ophthalmol.* 2021;225:95-107.
3. Guimaraes TAC, Georgiou M, Robson AG, Michaelides M. KCNV2 retinopathy: clinical features, molecular genetics and directions for future therapy. *Ophthalmic Genet.* 2020;41:208-215.
4. Ritter M, Vodopietz J, Lechner S, Moser E, Schmidt-Erfurth UM, Janecke AR. Coexistence of KCNV2 associated cone dystrophy with supernormal rod electroretinogram and MFRP related oculopathy in a Turkish family. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:169-173.
5. Zelinger L, Wissinger B, Eli D, Kohl S, Sharon D, Banin E. Cone dystrophy with supernormal rod response: novel KCNV2 mutations in an underdiagnosed phenotype. *Ophthalmology.* 2013;120:2338-2343.
6. Georgiou M, Fujinami K, Vincent A, Nasser F, Khateb S, Vargas ME, Thiadens AAHJ, de Carvalho ER, Nguyen XT, De Guimaraes TAC, Robson

- AG, Mahroo OA, Pontikos N, Arno G, Fujinami-Yokokawa Y, Leo SM, Liu X, Tsunoda K, Hayashi T, Jimenez-Rolando B, Martin-Merida MI, Avila-Fernandez A, Carreño E, Garcia-Sandoval B, Ayuso C, Sharon D, Kohl S, Huckfeldt RM, Boon CJF, Banin E, Pennesi ME, Wissinger B, Webster AR, Héon E, Khan AO, Zrenner E, Michaelides M. KCNV2-associated retinopathy: detailed retinal phenotype and structural endpoints-KCNV2 study group report 2. *Am J Ophthalmol.* 2021;230:1-11.
7. de Guimaraes TAC, Georgiou M, Robson AG, Fujinami K, Vincent A, Nasser F, Khateb S, Mahroo OA, Pontikos N, Vargas ME, Thiadens AAHJ, Carvalho ER, Nguyen XT, Arno G, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Tsunoda K, Hayashi T, Jiménez-Rolando B, Martin-Merida MI, Avila-Fernandez A, Salas EC, Garcia-Sandoval B, Ayuso C, Sharon D, Kohl S, Huckfeldt RM, Banin E, Pennesi ME, Khan AO, Wissinger B, Webster AR, Heon E, Boon CJF, Zrenner E, Michaelides M. *KCNV2-associated retinopathy: genotype-phenotype correlations - KCNV2 study group report 3.* *Br J Ophthalmol.* 2024;108:1137-1144.
8. de Guimaraes TAC, de Guimaraes IMC, Muthiah MN, Kalitzeos A, Michaelides M. Retinal sensitivity in KCNV2-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2025;66:26.