

Posterior Polimorfoz Korneal Distrofi Ektatik Bir Hastalık mı?

Is Posterior Polymorphous Corneal Dystrophy an Ectatic Disorder?: Case Report

Mustafa KOÇ,^a
Yasin Şakir GÖKER,^a
Yaran KOBAN,^b
Murat UZEL,^a
Mahmut KAYA^a
Pelin YILMAZBAŞ^a

^aAnkara Ulucanlar Göz Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

^bGöz Hastalıkları AD,
Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kars

Geliş Tarihi/Received: 29.04.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 06.07.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Yaran KOBAN
Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, Kars,
TÜRKİYE/TURKEY
yarankoban@yahoo.com.au

ÖZET Az gördüğü fark edilip hekime yönlendirilen altı yaşındaki erkek olgu, dış merkezden keratokonus ön tanısıyla kliniğimize sevk edildi. Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği sağ gözde 0,3 (-4,0 -3,0α10), sol gözde 0,2 (-4,50 -3,50α170) seviyesinde idi. Ön segment muayenesinde her iki gözde kornea arka yüzeyde periferde daha fazla olmak üzere veziküler lezyonlar mevcuttu. Speküler mikroskopide hafif polimegatzim ve pleomorfizm ile karanlık odaklar, endotel hücre sayısı ortalama sağ gözde 2.283±212 hücre/mm², solda 2,268±189 hücre/mm² olarak saptandı. Topografik incelemede, bilateral simetriye yakın papyon görünümü ve ciddi korneal dikleşme (ortalama keratometri değeri sağ gözde 56,5 D sol gözde 57,1 D) saptandı. En ince kornea kalınlığı sağ gözde 719 µ sol gözde 728 µ olarak saptandı. Kornea arka yüz elevasyon değerleri normale göre yüksek (sağda +37 µ, solda +43 µ) idi. Bu çalışmada, posterior polimorföz korneal distrofi tanısı alan bir olguda saptanan ektatik bulgular tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kornea distrofileri, herediter; keratokonus; kornea topografisi

ABSTRACT A 6-year-old male patient with low vision was referred to our clinic with the diagnosis of keratoconus. His best-corrected visual acuity was 0.3 (-4.0 -3.0α10) in the right eye and 0.2 (-4.50 -3.50α170) in the left eye. Slit-lamp examination of his anterior segments revealed vesicular lesions located peripherally at the posterior surface of the cornea in both eyes. Specular microscopy findings in both eyes showed endothelial polymorphism and polymegathism with dark areas. The endothelial densities were 2,283±212 cells/mm² and 2,268±189 cells/mm² in the right and left eyes respectively. Corneal topography revealed bilateral symmetric bow-tie configuration and severe corneal steepening (mean keratometric values in the right and left eyes were 56.5 D and 57.1 D, respectively). The thinnest corneal thickness measurements were 719 µ and 728 µ in the right and left eyes respectively. The posterior corneal surface elevation values were higher than normal (+37 µ in the right eye, +43 µ in the left eye). In this study, ectatic changes are described in a patient having posterior polymorphous corneal dystrophy.

Key Words: Corneal dystrophies, hereditary; keratoconus; corneal topography

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2016;25(3):202-7

Posterior polimorföz korneal distrofi (PPKD) nadir görülen, Descemet membranı ve kornea endotel hücrelerini etkileyen, genelde bilateral ve asimetrik seyreden, otozomal dominant herediter korneal distrofidir.¹ Genelde izole olarak görülse de bazı durumlarda abdominal herni, Alport sendromu, korneal dikleşme, keratokonus, keratoglobus, druzen gibi oküler ve ekstraoküler bulgularla birliktelik gösterebilmektedir.²⁻⁵

Hastalar çoğunlukla asemptomatik olup yavaş progresyon göstermektedir. Ancak, bazı hastalarda korneal ödem ve sekonder glokom nedeni ile kısa zamanda görme kaybı gelişmektedir.³ Karakteristik klinik bulgusu, iki gözde endotelial yüzeyde bant/vezikül/coğrafi şekilli opasitelerdir. Zaten “polimorföz” tanımlaması da endotelde görülen polimorfik lezyonlardan kaynaklanmaktadır. Bunun yanında, tabloya iridokorneal yapışıklıklar, iris atrofisi, korektopi, pupiller ektropiyon ve retrokorneal membran eşlik edebilmektedir. Endotelde epitel benzeri yapısal değişim ve davranış şekli görülmektedir. Yani, endotel proliferere olabilmekte ve bazı bölgelerde çok katlı tabakalar oluşturmaktadır. Descemet membranı düzensiz olarak kalınlaşmış, patolojik posterior kollajenöz bir tabaka oluşturmıştır. Gerek endotelde açığı doğru olan proliferasyon gerekse iridokorneal yapışıklıklar sekonder glokoma yol açabilmektedir.^{6,7}

Speküler mikroskopide, endotelde guttadan daha büyük yuvarlak kistik alanlar ve bant benzeri karanlık lezyonlar görülmektedir. Bu kistik alanların merkezindeki ve bant benzeri alanların kenarlarındaki hücreler normal endotel hücrelere göre daha küçük ve parlak görülmektedir.⁸ Konfokal mikroskopide hiperreflektif, krater ya da çatlak benzeri alanlar ile polimegatizm ve pleomorfizm görülmektedir.⁹

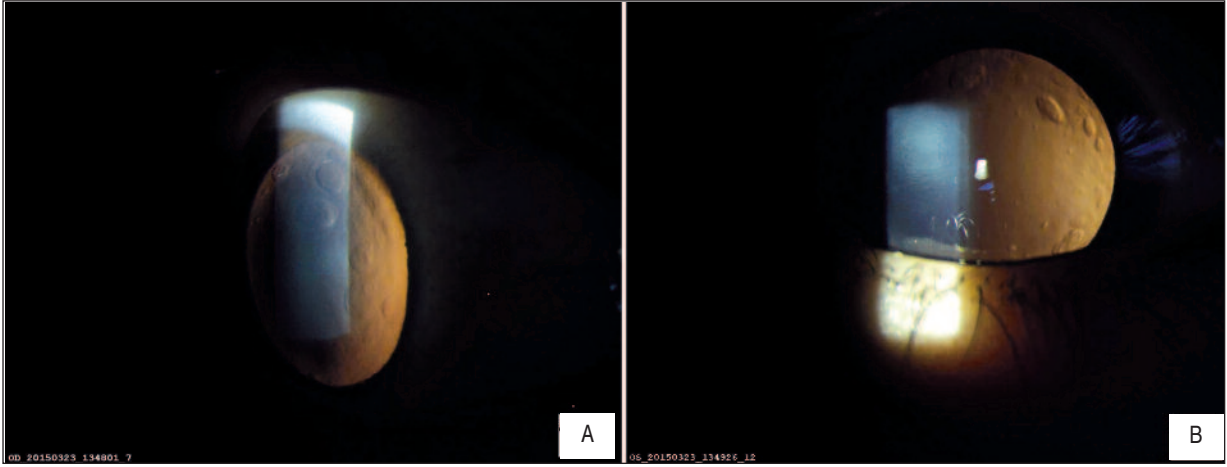
Şimdiye kadar üç gen ve bunların birçok mutasyonun distrofiyle ilişkisi bulunmuştur. *PPKD1* *VSI1* geni (Visual System Homeobox gene 1, 20q11) mutasyonu ile ilişkili olup, tipik özelliği elektoretinogram (ERG)’da anormal kon disfonksiyonunun da saptanmasıdır.^{10,11} *PPKD2*’de *COL8A2* geninde (Collagen type 8 α 2 gene, 1p34) mutasyon saptanmıştır. *PPKD3*’te *ZEB1* geninde (Zinc Finger E-box Binding homeobox, 10p11) değişik mutasyonlar saptanmış olup, *PPKD*’li hastaların yaklaşık 1/3’ünde *ZEB1* mutasyonu saptanmaktadır. *ZEB1* geni *COL4A3* (Collagen type 4 α 3 gene) geni için promotor görevi görmektedir. Genetik subgruplar arası fenotipik bazı farklılıklar tanımlanmış olsa da subgrupların klinik bulgularla ayrılması şu an için mümkün değildir.¹²

PPKD geleneksel olarak endotel distrofisi olarak bilinse de tüm hastaların %37’sinde, *PPKD3* hastalarının ise %86’sında keratometri değerleri her iki gözde de 48 dioptri (D) üzerindedir. *PPKD3*’te ortalama keratometri değeri 53,3 D olarak bulunmuştur. Ayrıca bilinmektedir ki *ZEB1* geni sadece endotelde değil, keratositler ve epitel hücrelerinde de ekspresyona sahiptir. Dolayısıyla başta *PPKD3* olmak üzere *PPKD*’nin keratokonus, keratoglobus ya da pellucid marjinal dejenerasyon gibi ektatik bir hastalık olabileceği düşünülmekte ve bu konuda yeni araştırmaların gereksinimi gün geçtikçe artmaktadır.¹³

Bu çalışma ile bizim amacımız da *PPKD* tanısı alan olgumuzun bulgularını bu gereksinim ışığında paylaşmak ve tartışmaktır.

OLGU SUNUMU

Öğretmeni tarafından az gördüğü fark edilip hekime yönlendirilen altı yaşındaki erkek olgu, dış merkezden yüksek astigmat ve dik korneaları nedeni ile keratokonus ön tanısıyla kliniğimize sevk edilmişti. Olgunun yapılan muayenesinde düzeltilmiş en iyi görme keskinliği Snellen eşeline göre sağ gözde 0,3 (-4,0 -3,0 α 10), sol gözde 0,2 (-4,50 -3,50 α 170) seviyesinde idi. Göz içi basıncı non-kontakt tonometri ile sağ gözde 28 mmHg, sol gözde 29 mmHg olarak ölçülse de, kornea kalınlığına göre düzeltildiğinde 19,5 mmHg ve 20 mmHg olarak değerlendirildi. Ön segment muayenesinde her iki gözde kornealar saydam olup arka yüzeyde periferde daha fazla olmak üzere veziküler lezyonlar mevcuttu (Resim 1a,b). Coğrafi şekilli lezyonlar ya da bant lezyonlar mevcut değildi. İris doğal görünümde idi. Fundus muayeneleri doğaldı. Dönen Scheimpflug kamera ile yapılan topografik incelemede (Pentacam HR, Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Almanya) bilateral simetriye yakın papyon görünümü ve ciddi korneal dikleşme (Ortalama keratometri değeri sağ gözde 56,5 D, sol gözde 57,1 D) saptandı. En ince kornea kalınlığı sağ gözde 719 μ sol gözde 728 μ olarak saptandı. Kornea arka yüz elevasyon değerleri keratokonusu düşündürecek şekilde normale göre yüksek (sağda +37 μ , solda +43 μ) idi. Ancak, ön yüz sagittal ha-



RESİM 1: Olgunun sağ (A) ve sol (B) gözünün biyomikroskopik görüntüleri. (Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

ritalarında alt ve üst kadran arası diklik asimetrisi keratokonus tanısı koyduracak kadar fazla değildi (Şekil 1a,b). Speküler mikroskopide (Noncon ROBO Pachy SP-9000; Konan Medical Inc, Tokyo, Japonya) endotel hücre sayısı sağ gözde $2,283\pm 212$ solda, $2,268\pm 189$ olarak saptandı. Ayrıca, hafif polimegatizm ve pleomorfizm ile karanlık odaklar mevcuttu (Resim 2a, b). Korneanın Ocular Response Analyzer (Reichert, ABD) ile yapılan biyomekanik ölçümlerinde sağ gözde korneal histerezis (CH) 16,1 mmHg, korneal rezistans faktör (CRF) 19,7 mmHg; sol gözde CH 15,2 mmHg, CRF 19,6 mmHg olarak ölçüldü.

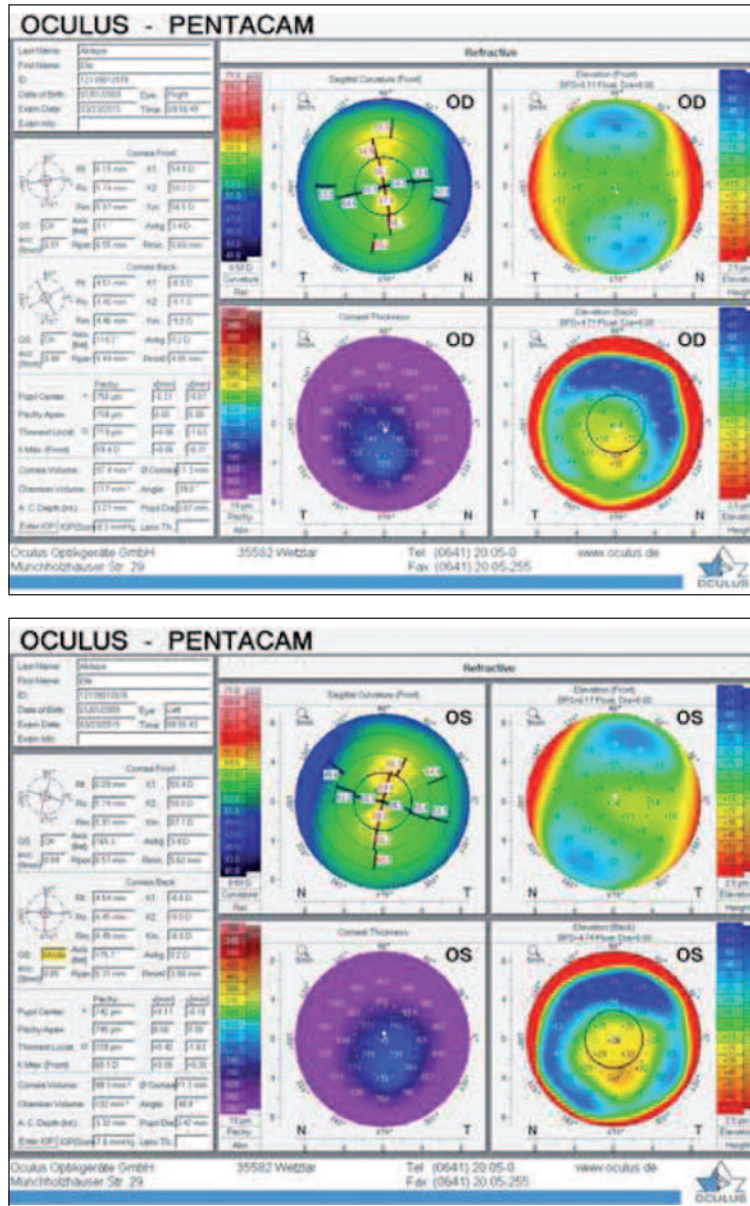
TARTIŞMA

PPKD nadir görülen, asemptomatik seyredebileceği gibi hızlı progresyonla kısa zamanda görme kaybına da yol açabilen korneal distrofidir. Görme azlığının temel iki nedeni kornea ödemi ve glokomdur.³ Ancak, erken yaşlarda gelişebilen korneal dikleşmeye bağlı yüksek miyopi ve astigmatizmanın ambliyojenik etkisi de görme azlığı yapabilmektedir.¹⁴ Çünkü korneal dikleşme PPKD'de oldukça sık görülmektedir.¹³ Olgumuzda kornea saydam olup, veziküler lezyonlar ağırlıklı olarak periferde yerleşmişti. Bu nedenle refraktif düzeltmeye rağmen artış sağlanamayan görme azlığı ambliyopiye bağlandı ve kapatma tedavisine başlandı.

Yayımlanmış PPKD olgularının çoğunda korneanın normale göre daha dik olduğu ifade edilse de ektazinin önemli bir bulgusu olan kornea arka yüz elevasyonunda artış ile ilgili veri sınırlıdır. Aldave ve ark.nın çalışmasında, 27 etkilenmiş hastanın slit-tarayıcı topografi ile yapılan incelemesinde 10 hastada 48,0 D üzerinde keratometri değeri saptanmış, bunların ise sadece birinde arka elevasyonda artış görülmüştür.¹³ Olgumuzda da hem keratometri değerleri aşırı yüksek hem de arka elevasyonları fazla idi. Bu durum hastalığın kendi doğasıyla ilgili olabileceği gibi, gelişecek keratokonusun erken habercisi de olabilir.

Olgumuzdaki endotel sayısı önceki çalışmalarda olduğu gibi, benzer yaş grubundaki normal bireylerin endotel sayısına göre (3.156 ± 283) daha düşüktü.¹⁵ Ayrıca, pleomorfizm ve polimegatizm de mevcuttu. Olgumuzun CH ve CRF değerleri korneanın kalınlaşmasıyla da ilgili olarak benzer yaş grubuna göre daha yüksekti.¹⁶

Klinik bulgular iridokorneal endotelial sendrom (IKE)'a benzediğinden ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. IKE sendromunda da endotelde dövülmüş bakır görünümü, korektopi, iridokorneal adezyonlar ve göz içi basıncı yüksekliği görülebilmektedir. IKE sendromu kalıtsal olmaması, tek taraflı olması, genelde daha ileri yaşlarda görülmesi ve spesifik speküler mikroskopi bulguları ile PPKD'den ayrılmaktadır.¹⁷



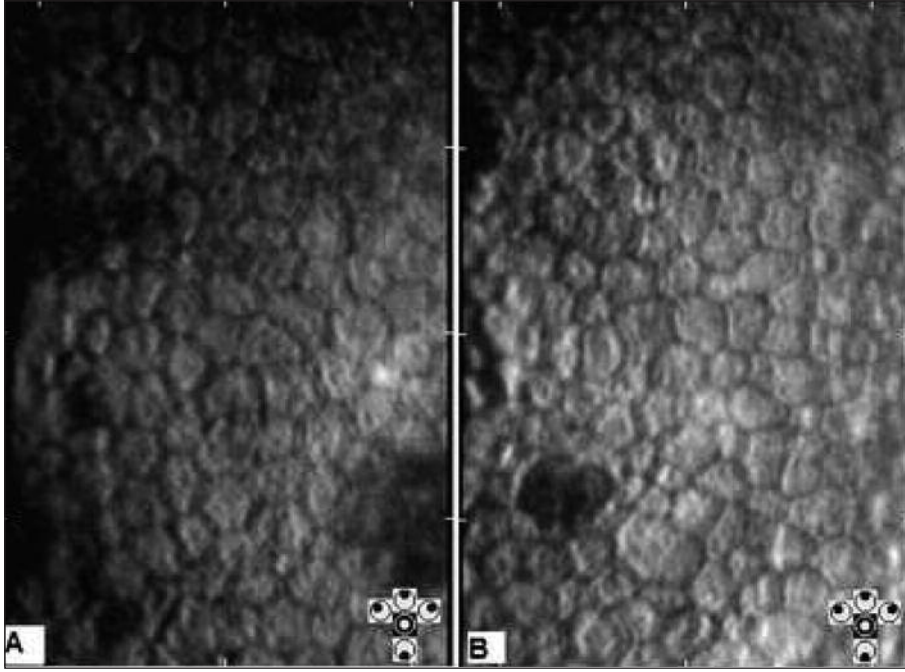
ŞEKİL 1: Olgunun sağ ve sol gözünün topografik haritası.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

PPKD tedavisinde öncelikle ambliyopi varlığında, hastanın yaşı uygunsa ambliyopi tedavisi başlanmalıdır.¹⁴ Kıırma kusurlarına yönelik uygun hastalarda fotorefraktif keratektomi ile başarılı sonuçların alındığı ve erken dönemde ciddi yan etki ile karşılaşmadığı bildirilmiştir.¹⁸ Hastalar glokom açısından takip edilmeli, ancak kornealarının normale göre kalın olabileceği, dolayısıyla yanlış yüksek ölçümler alınabileceği unutulmama-

lıdır. Görmeyi düşüren kornea ödemi varlığında ise keratoplasti yapılmaktadır. Korneal dikliği daha fazla olan hastaların daha sık korneal nakil gerektirdiği gösterilmiştir. Penetran keratoplasti yapılabileceği gibi, endotelial keratoplastilerle de başarılı sonuçlar alınmaktadır.¹³

PPKD'de mutasyonu saptanan genler, ağırlıklı olarak kollajen sentezinde rol oynayan ve stromada da eksprese olan genlerdir. Dolayısıyla endotelin



RESİM 2: Olgunun sağ (A) ve sol (B) kornea spekül mikroskop bulguları.

yanı sıra stromanın da etkilenmiş olması beklenmektedir. Yine *VSX1* gen mutasyonları keratokonus hastalarında da gösterilmiştir.¹³ PPKD hastalarının çoğunda aşikâr keratokonus bulguları saptanmasa da kornea normale göre daha diktir. Zaten hastaların

korneası genellikle normale göre daha kalın olduğundan keratokonus teşhisi koymak güçtür. Bu nedenlerle PPKD'nin gerçek bir ektazi olup olmadığı konusunda daha geniş olgu serilerinin, topografik takiplerinin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Waring GO 3rd, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. II. Endothelial dystrophies. *Surv Ophthalmol* 1978;23(3):147-68.
2. Teekhasaene C, Nimmanit S, Wutthiphan S, Vareesangthip K, Laohapand T, Malasit P, et al. Posterior polymorphous dystrophy and Alport syndrome. *Ophthalmology* 1991;98(8):1207-15.
3. Lam H, Wiggs JL, Jurkunas UV. Unusual presentation of presumed posterior polymorphous dystrophy associated with iris heterochromia, band keratopathy, and keratoconus. *Cornea* 2010;29(10):1180-5.
4. Harissi-Dagher M, Dana MR, Jurkunas UV. Keratoglobus in association with posterior polymorphous dystrophy. *Cornea* 2007;26(10):1288-91.
5. Del Turco C, Pierro L, Querques G, Gagliardi M, Corvi F, Manitto MP, et al. Posterior polymorphous corneal dystrophy concomitant to large colloid drusen. *Eur J Ophthalmol* 2015;25(2):177-9.
6. Krachmer JH. Posterior polymorphous corneal dystrophy: a disease characterised by epithelial-like endothelial cells which influence management and prognosis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1985;83:413-75.
7. Héon E, Mather WD, Alward WL, Weisenthal RW, Sunden SL, Fishbaugh JA, et al. Linkage of posterior polymorphous corneal dystrophy to 20q11. *Hum Mol Genet* 1995;4(3):485-8.
8. Nguyen DQ, Hosseini M, Billingsley G, Héon E, Churchill AJ. Clinical phenotype of posterior polymorphous corneal dystrophy in family with a novel ZEB1 mutation. *Acta Ophthalmol* 2010;88(6):695-9.
9. Küçümen RB, Görgün E, Yenerel NM. [Confocal microscopy in corneal dystrophies]. *TJO* 2011;41(2):66-72.
10. Mintz-Hittner HA, Semina EV, Frishman LJ, Prager TC, Murray JC. *VSX1* (RINX) mutation with craniofacial anomalies, empty sella, corneal endothelial changes, and abnormal retinal and auditory bipolar cells. *Ophthalmology* 2004;111(4):828-36.
11. Valleix S, Nedelec B, Rigaudiere F, Dighiero P, Pouliquen Y, Renard G, et al. H244R *VSX1* is associated with selective cone ON bipolar cell dysfunction and macular degeneration in a PPCD family. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(1):48-54.
12. Liskova P, Palos M, Hardcastle AJ, Vincent AL. Further genetic and clinical insights of posterior polymorphous corneal dystrophy 3. *JAMA Ophthalmol* 2013;13(10):1296-303.

13. Aldave AJ, Ann LB, Frausto FR, Nguyen CK, Yu F, Raber IM. Classification of posterior polymorphous corneal dystrophy as a corneal ectatic disorder following confirmation of associated significant corneal steepening. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(12):1583-90.
14. DeRespinis PA, Norden RA, Rispoli LC. Posterior polymorphous dystrophy associated with astigmatism and amblyopia in children. *J Refract Surg* 1996;12(6):709-14.
15. Abib FC, Barreto Junior J. Behavior of corneal endothelial density over a lifetime. *J Cataract Refract Surg* 2001;27(10):1574-8.
16. Kirwan C, O'Keefe M, Lanigan B. Corneal hysteresis and intraocular pressure measurement in children using the reichert ocular response analyzer. *Am J Ophthalmol* 2006;142(6):990-2.
17. Wilson MC, Shields MB. A comparison of the clinical variations of the iridocorneal endothelial syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989;107(10):1465-8.
18. Bower KS, Trudo EW, Ryan DS, Sia RK, Mines MJ, Stutzman RD, et al. Photorefractive keratectomy in posterior polymorphous dystrophy with vesicular and band subtypes. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(6):1101-8.