

# Lizozomal Depo Hastalıklarında Göz Bulguları

## Ocular Findings in Lysosomal Storage Diseases: Review

Cumali DEĞİRMENCI,<sup>a</sup>  
Süheyla KÖSE<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD,  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 26.09.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 24.08.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Cumali DEĞİRMENCI  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göz Hastalıkları AD, İzmir,  
TÜRKİYE/TURKEY  
cudegirmenci@yahoo.com

**ÖZET** Lizozomal depo hastalıkları (LDH), lizozomal enzim eksikliği sonucu ortaya çıkan, protein, karbonhidrat veya lipid metabolizmasında bozulma ile seyreden multisistem hastalıklardır. Günümüzde 50'den fazla tipi olduğu bilinmektedir. Hastalık genel popülasyonda 5000'de 1 oranında görülür. Tüm LDH'lerde patogeneze benzerdir. Spesifik lizozomal enzim eksikliği sonucu doku ve organlarda patolojik madde birikimi olur ve bu madde birikimi ilerledikçe hücre ölümleri ile sonuçlanır. Tanı gecikirse ve tedavi yapılmazsa vücut fonksiyonlarında bozulma ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlar gelişir. LDH'lerde göz bulgularına sıklıkla rastlanmaktadır. Hatta bazen göz bulguları ilk belirti olarak karşımıza çıkmaktadır ve nadiren taşıyıcı bireyleri saptamak için kullanılabilir. Bu hastalık grubu kornea, lens, retina ve optik siniri tutabilmektedir. Sık görülen bulgular korneal opasiteler, retinal pigment epitel değişiklikleri, "cherry red spot" ve optik atrofidir. Bu çalışmanın amacı, LDH'lerde görülen göz bulgularını vurgulamak ve bu hastalık grubunun tanısında bu bulguların önemini göstermektir. Bu hastalık grubundan sık görülenler bu yazıda ele alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Lizozomal depo hastalıkları; göz belirtileri; gangliozidler; mukolipidozlar; mukopolisakaridozlar

**ABSTRACT** Lysosomal storage diseases (LSD) are multisystemic diseases occurring due to lysosomal enzyme deficiency associated with degradation of protein, carbohydrate and/or lipid metabolism. Currently, more than 50 types are known. The disease occurs in 1:5000 ratio in general population. All LSDs share a common pathogenesis. As a result of a specific lysosomal enzyme deficiency pathologic material accumulate in tissues and organs and as this material accumulating progress it leads to cell death. If the disease is diagnosed late or left untreated it may lead to deterioration of body functions and life-threatening complications. Ophthalmic signs of LSD's are frequently seen. Moreover ophthalmic signs may be the first finding of the disease and rarely they can be used to identify carrier individuals. This group of diseases can involve cornea, lens, retina and optic nerve. The common findings are corneal opacities, retinal pigment epithelial changes, cherry red spot and optic atrophy. The purpose of this study is to emphasize eye findings which are seen in LSDs, and to show the importance of these findings in diagnosis of this group of diseases. Some of the diseases found in this group are extensively explained in this paper.

**Key Words:** Lysosomal storage diseases; eye manifestations; gangliosides; mucopolisaccharidoses; mucopolysaccharidoses

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2013;22(4):254-61

Lizozomal depo hastalıkları (LDH) nadir görülen metabolik hastalıklar grubudur. Bu hastalıklar her organ ve/veya dokuyu etkileyebilir. Göz tutulumu bu hastalıkların bir kısmında görülmekte ve oftalmoloğun da bu hastalıkların tanı ve tedavisinde rol almasını sağlamak ve bazen bu bulgular erken tanı imkânı sağlayabilmektedir. Bu hastalıkların erken tanı

almasıyla tedavi imkânı doğmaktadır. Lizozomal depo hastalıkları;

- Lipid depo hastalıkları
  - Nötral glikosfingolipidler (Gaucher hastalığı, Niemann Pick hastalığı, Fabry hastalığı)
  - Gangliosidozlar (Tay Sach hastalığı, Sandhoff hastalığı)
  - Lökodistrofler (Krabbe hastalığı, metakromatik lökodistrofi)
  - Nötral lipid hastalıkları (Farber hastalığı)
- Mukopolisakkaridozlar
- Mukopolidozlar
- Glikoproteinozlar (Mannosidoz, Sialidoz)
- Lipofusinozlar

## FABRY HASTALIĞI

Fabry hastalığı, lizozomal bir enzim olan  $\alpha$ -galaktozidaz A'nın ( $\alpha$ -D-galaktozidaz galaktohidrolaz) eksikliği ya da yokluğu sonucu ortaya çıkan doğumsal, ilerleyici, yaşamı tehdit eden bir hastalıktır. Hastalık X'e bağlı geçiş göstermektedir. Bu nedenle kadın hastalar daha çok taşıyıcı ve asemptomatik iken, erkekler hastalığı şiddetli geçirirler. Fabry hastalığında tanı zaman zaman gözden kaçmakta veya geç konmaktadır.

Oküler bulgular hastalığın erken tanısı için yol gösterici olabilir. Hatta hastalığın asemptomatik seyrettiği kadınlarda dahi oküler bulgular saptanabilmektedir. Bu da hastalığın bulunduğu diğer aile bireylerinin erken tanısına yardımcı olmaktadır. Fabry hastalığında gözde kornea, konjonktiva, lens ve retina tutulumu izlenmektedir.

Korneal opasiteler epitelde veya Bowman tabakasına yakın subepitelyal bölgede izlenmektedir. Bu opasiteler erkeklerin %95'inde, taşıyıcı kadınların ise %88'inde izlenmekte olup, genellikle erken çocukluk döneminden itibaren tüm korneaya yayılan ince, küçük bulanıklıklar şeklindedir. Zamanla bu opasiteler kornea verticillata olarak adlandırılan kornea epiteli üzerinde gri-sarımtırak çizgilenmeler şeklinde kendini gösterir (Resim 1). Bu çizgilenmeler kornea santralinin hemen altında merkezlenip periferde doğru yayılım



**RESİM 1:** Kornea verticillatanın biyomikroskopik görünümü.  
(Renkli hali için Bkz. <http://oftalmoloji.turkiyeklinikleri.com>)

gösterir. Bu bulgu, Fabry hastalığında izlenen en sık oftalmik patolojidir. Kornea verticillata Fabry hastalığı dışında bazı ilaçlar (amiodaron, klorokin, indometazin, tamoksifen, fenotiazinler) ile silika tozlarına maruziyet ve multipl miyelom gibi bazı durumlarda da tespit edildiğinden tanı için tipik değildir.<sup>1-7</sup>

Fabry hastalığında konjonktival tutulum genellikle vasküler anomaliler şeklindedir. En karakteristik bulgu venöz vasküler anevrizmal dilatasyonlardır. Bunun dışında vasküler tortuosite artışı da izlenmektedir. Bu lezyonlar genellikle bulber konjonktivanın alt yarısında görülmektedir. Ancak bu vasküler anomaliler diğer bazı hastalıklarda da (Diabetes mellitus, Osler Weber Rendu sendromu, Sturge Weber sendromu, orak hücreli anemi, Polisitemia rubra vera) izlendiği için tanısal değildir.<sup>1,7</sup>

Fabry hastalığında lens opasiteleri en iyi retroilimünasyon ile saptanmaktadır. Lensteki arka opasiteler ön opasitelerden daha sık izlenmektedir. Arka opasiteler lens korteksinde beyaz, granüler, tekerlek şeklinde lezyonlar halinde dikkati çekmekte ve "Fabry kataraktı" olarak adlandırılmaktadır. Fabry kataraktı erkek hastaların %70'inde, kadın hastaların ise %35'inde görülmektedir.<sup>1,7</sup>

Fabry hastalığında retinal bulgu olarak en sık rastlanan patoloji vasküler tortuosite artışıdır. Bazı olgularda fundus muayenesinde "tirbuşon benzeri" vasküler görünüm izlenmektedir. Erkeklerin %77'sinde ve kadınların %19'unda görüldüğü bil-

dirilmiştir. Ancak retinal vasküler tortuosite artışı hem çocukluk çağında hem de erişkinlik çağında birçok nedenden ortaya çıkabileceğinden Fabry hastalığı için tanısal değildir.

Hem konjonktival hem retinal vasküler tortuosite artışı hastalığın şiddeti ve süresi ile ilişkilidir. Özellikle renal ve kardiyak fonksiyonlarında azalma olan hastalarda daha belirgin olarak izlenmektedir. Bunlara ilaveten miyelinli sinir lifleri ve görme alanında kör nokta genişlemesi de bildirilmiştir.<sup>1,5,6</sup>

Tüm bu bulguların dışında Fabry hastalığında santral retinal arter tıkanıklığı, santral retinal ven tıkanıklığı, iskemik optik nöropati, optik atrofi, retinal iske mi ve koroidal perfüzyon defektleri olabileceği bildirilmiştir.<sup>1,4,7</sup>

Fabry hastalığında tedavi 2001 yılına kadar sadece semptomatik olarak yapılmaktaydı. Bu tarihten itibaren insan fibroblast hücrelerinden elde edilen  $\alpha$ -galaktozidaz enziminin infüzyonu ile se rebrovasküler hastalığı olanların semptomlarında belirgin iyileşme sağlanmıştır. Göz bulguları için tedavi gereksizdir, ancak katarakt görmeyi etkilerse cerrahi işlem yapılabilir.<sup>1,4,7,8</sup>

## GAUCHER HASTALIĞI

En sık görülen lizozomal depo hastalığıdır. Otozomal resesif geçiş gösteren ve kromozom 1q21 de glukoserebrozidaz genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan glukoserebrozidaz (asit- $\beta$ -glukozidaz) enzim eksikliğinin yol açtığı bir hastalıktır. Hastalık kendi içerisinde üçe ayrılmaktadır;

Non-nöropatik form (tip 1), hızlı fatal nöropatik form (tip 2) ve kronik nöropatik form (tip 3).

Kronik nöropatik formun tipik bir özelliği horizontal supranükleer bakış paralizisidir, bu hastalarda sakkad başlatma güçlüğü vardır, gözlerde hızlı faz olmadığı için göz hareketlerinde bozulma izlenir.<sup>9-12</sup>

Hastalıkta temel patolojik mekanizma, lizozomlarda eksik enzim nedeniyle glukoserebrozidin progresif olarak birikimidir. Lipid yüklü makrofajlar "Gaucher hücreleri" olarak adlandırılır.

Gaucher hastalığında tanı genetik çalışmalar ve enzim düzeyine göre konmaktadır. Hastalığın tanısı ne kadar erken yaşta konulabiliyorsa klinik seyri o kadar şiddetli olmaktadır.<sup>10</sup>

Gaucher hastalığında göz bulguları pek çok tabakada ortaya çıkmaktadır. Korneada, ön kamara açısında, silier cisimde, pupilla kenarında, vitreusta ve koroidde beyaz opasiteler izlenmektedir. Bu opasitelerin muhtemelen lipid dolu hücrelerden oluştuğu düşünülmektedir. Korneal opasiteler tipik olarak stromanın arka 2/3'ünü tutmaktadır, ön 1/3 saydamdır.<sup>12-15</sup>

Konjonktivada pinguekula dediğimiz korneoskleral limbusun hem temporal hem de nazal tarafında olabilen lipid yüklü makrofajların oluşturduğu sarımsı lezyonların bulunma oranı genel popülasyona göre artmıştır. Konjonktivadan alınan biyopsilerde normal epitelin altında Gaucher hücre infiltrasyonu izlenmiştir.<sup>12-14</sup>

Preretinal alanda yuvarlak depozitler izlenmiş ve patognomonik olarak kabul edilmiştir. Vitreusta ve retina iç tabakalarında da Gaucher hücre birikimleri rapor edilmiştir ve bunlar genellikle splektomize hastalarda izlenmektedir. Ancak bunun nöronal tutulumun göstergesi olup olmadığı hâlâ araştırma konusudur. Makulada "cherry red spot" bildirilmiştir. Koroidal neovaskülarizasyon ve yoğun retina pigment epitel değişiklikleri de tanımlanmıştır. Tüm bu değişikliklerin görme azlığına yol açıp açmadığı bilinmemektedir.<sup>14,16,17</sup>

Gaucher hastalığında uygulanan "Alglucerase", "Imiglucerase" ve substrat redüksiyon tedavisinin oküler bulgular ve görme üzerine olan yararlı etkisi henüz tam olarak gösterilememiştir.<sup>10,16</sup>

## NIEMANN PICK HASTALIĞI

Niemann Pick hastalığı, asit sfingomyelinaz eksikliğinde görülen ve klinik tablosu infantil dönemde ortaya çıkan ağır nörolojik bulgularla seyreden veya nörolojik tutulumun olmadığı ve erişkin döneme kadar hayatın devam ettiği bir spektrumda izlenir. Hastalık otozomal resesif geçiş göstermektedir. Temel olarak hastalık kendi içerisinde beş tipe ayrılmaktadır.<sup>18-20</sup>

**Tip A (İnfanıl Nöropatik Form):** En sık görülen ve santral sinir sisteminin en şiddetli tutulduğu formdur. İnfantil dönemde bulgular ortaya çıkmaktadır. Oküler yapılardan kornea, lens ve retina tutulumu izlenmektedir. Kornea ve lenste hafif opasiteler görülebilir. Korneal birikimlerin korneal bulanıklığa ve görmeye azalmaya yol açtığı izlenmektedir. Retinada ganglion hücrelerinde lipid birikimi sonucu şişme ve beyaz görüntü, ganglion hücresi içermeyen foveolar bölgede ise kırmızı renk görünüm olur, bu görünüm “cherry red spot” olarak isimlendirilir. Makulada “cherry red spot” yaklaşık olarak %50 hastada izlenmektedir. Retinada lipid birikimi herhangi bir fonksiyonel sonuca yol açmaz. Bu form genellikle iki-üç yaş civarında ölümle sonuçlanır.<sup>19,21,22</sup>

**Tip B (Juvenil Non-Nöropatik Form):** Nörolojik tutulum genellikle gözlenmez. Oftalmolojik muayenede “cherry red spot” ve makular halo izlenebilmektedir. Ancak bu hastalarda görme düzeyi pek etkilenmemiştir, çünkü lipid birikimi ganglion hücre tabakasında yani fotoreseptör tabakasının gerisindedir. Bunların izlenmesi nörodejenerasyon göstergesi değildir. Nieman pick hastalarında oküler tutulumu fonksiyonel açıdan değerlendirmek için lezyon derinliğini gösteren optik koherens tomografi (OCT) ve multifokal elektroretinografi (mfERG) yararlı olabilir.<sup>22,23</sup>

**Tip C (Juvenil Nöropatik Form):** Nörovisseral, atipik bir hastalıktır. NPC genindeki defektten kaynaklanır (%95 NPC1). Klinik spektrum hızlı fatal hastalıktan kronik nörodejenerasyona kadar değişir. Hastanın değerlendirmesinde tam bir nörolojik ve oftalmolojik muayene önemlidir. Çünkü bu hastalarda görülen karakteristik vertikal supranükleer bakış felci saptandığında erken dönem bir Niemann Pick tip C'nin belirtisi olabilir (NPC'nin en erken bulgusu). Ayrıca hastalığın progresyon takibinde de göz hareketleri önemlidir. Farelerde yapılan bir çalışmada, kornea saydam dahi olsa elektron mikroskobunda bazal epitelde, Bowman membranında ve yüzeyel stromada anormal kolesterol birikimi izlenmiştir, bu gelecekte non invaziv yöntemlerle tanıyı doğrulamada başka yöntemlerin de kullanılabilirliğini düşündürmektedir.<sup>24,25</sup>

Diğer iki tip nadiren görülen Nova Scotia Aca-dian (tip D) ve erişkin non nöropatik form (Tip E)'dur.

## TAY SACH HASTALIĞI

Tay Sach hastalığı, otozomal resesif geçişli, progresif nörodejenerasyonla giden  $\beta$  hexosaminidaz A (HEX A) enzimindeki yetmezlikten kaynaklanan bir hastalıktır. Hastalık kendi içerisinde üçe ayrılmaktadır.<sup>26,27</sup>

**İnfanıl form:** Bebekte dört-beş aylığa kadar normal gelişim izlenir. Hastalık üç-beş yaş civarında ölümle sonuçlanır. Bu hastalarda optik disk gayet sağlıklıdır. Fundusta retinal ganglion hücrelerde lipid birikimi olduğu için soluk görünür ve santral retinal arter tıkanıklığındaki fundus görünümüne benzer. Bu solukluğun santralindeki foveal çukurda ganglion hücresi olmadığı için kırmızımsı görünüm devam eder. Ancak ganglion hücrelerinde atrofi meydana geldiğinde “cherry red spot” görünümü ortadan kalkar ve bunu takiben optik atrofi ve körlük gelişir.<sup>27</sup>

**Juvenil başlangıçlı Tay Sach hastalığı:** Göz tutulumu görülmez.<sup>28</sup>

**Erişkin başlangıçlı Tay Sach hastalığı:** Hem nörolojik hem de psikiyatrik sorunların olduğu bir form olarak tanımlanmıştır. Etkilenen hastalar genç erişkinlik çağına kadar herhangi bir semptom göstermezler. Erişkin başlangıçlı Tay Sach hastalarında önemli bir özellik, hareket eden objelere karşı oluşan küçük sakkadik hareketlerdir. Fare modellerinde yapılan çalışmalarda bu sakkadik hareketlerin korteks ve serebellumda biriken lipidlerin yol açtığı atrofiden kaynaklanabileceği ifade edilmiştir. Bu formda fundus bulgusu tariflenmemiştir.<sup>28,29</sup>

Tay Sach hastalığında enzim replasman tedavisi, farmakolojik şaperonlar, substrat redüksiyonu gibi çeşitli tedaviler uygulansa da nörolojik bulguların tedavisini sağlayacak bir seçenek henüz yoktur.<sup>28</sup>

## SANDHOFF HASTALIĞI

Heksozaminidaz enzimindeki total defektten kaynaklanan bir hastalıktır ve otozomal resesif geçiş göstermektedir. Hastalığın klinik seyri şiddetli infanıl formdan daha hafif seyirli erişkin forma

kadar değişmektedir. GM2 gangliosidler kortikal nöronların lizozomlarında birikerek şişmesine ve sonuçta nöron kaybına neden olarak progresif nörodejenerasyona yol açar. İki formu vardır; infantil başlangıçlı, geç başlangıçlı.

**İnfantil başlangıçlı:** Hastalık üç-dokuzuncu aylar arasında başlar. "Cherry red spot" izlenir, ancak spesifik olmadığı için tek başına tanı koydurmaz. Görme genellikle etkilenmiştir. Hastalarda zamanla optik atrofi gelişimi de izlenmektedir. Tay Sach hastalığından farkı hafif hepatosplenomegali ve kemik deformitelerinin olmasıdır.<sup>14,30,31</sup>

### KRABBE HASTALIĞI (GLOBOİD HÜCRE LÖKODİSTROFİSİ)

Otozomal resesif geçişli bu hastalık, galaktoserebrozidaz (GALC) geninde mutasyon sonucu ortaya çıkan galaktoserebrozidaz enzimidaki defektten kaynaklanmaktadır. Hastalıkta temel patoloji, enzim defektine bağlı olarak anormal galaktoserebrozid ve galaktozilsfingozin (psychosine) maddelerinin demyelinizasyon veya dismyelinizasyondan sorumlu makrofajlarda birikmesidir. Gözde tanımlanan patolojik bulgular ise optik sinir liflerinde ve optik radyasyonda dejenerasyon ve retinanın ganglion hücre tabakası ile retina sinir lifi tabakasında çok belirgin azalmadır. Tipik olarak erken başlangıçlı, progresyonu hızlı, beyindeki beyaz cevher tutulumunun olduğu erken dönemde ölümle sonuçlanan bir hastalıktır.<sup>32-34</sup>

### METAKROMATİK LÖKODİSTROFİ

Metakromatik lökodistrofi, otozomal resesif geçiş gösteren hem santral sinir sisteminde hem de periferik sinir sisteminde demyelinizasyon ile giden bir hastalıktır. Hastalık arilsülfataz-A (ARSA) enzimidaki defektte karakterizedir. Hastalık yaş gruplarına bağlı olarak üç kategoriye ayrılmıştır.

Geç infantil başlangıçlı ve juvenil başlangıçlı tipler en sık görülen tiplerdir ve progresyonları hızlıdır. Hastalarda gelişme geriliği, psikomotor regresyon, spastik kuadriparezi, difüz atrofi, sağırılık ve körlük izlenir. Körlük optik atrofi nedeniyle-  
dir.<sup>14,35,36</sup>

### FARBER HASTALIĞI

Farber hastalığı otozomal resesif geçişli olup, dokularında, eklemlerde ve santral sinir sisteminde yağsı maddelerin birikimi sonucu ortaya çıkar. Hastalık tipik olarak infantil dönemde başlar, fakat geç dönemde de görülebilir. Hastalık çocuklarda nörolojik bulgularla başlamaktadır. Oftalmolojik olarak "chery red spot" görülebilir. Görme keskinliği bu olgularda normaldir.<sup>14</sup>

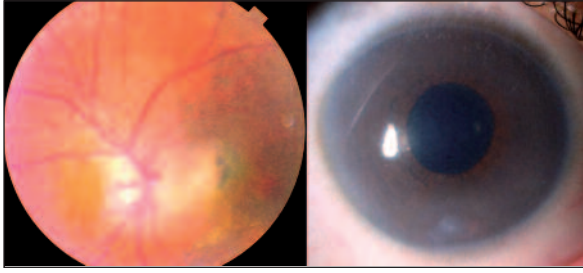
### MUKOPOLİSAKKARİDOZLAR

Mukopolisakkaridoz (MPS)'lar glukozaminglikan (GAG)'ların intraselüler ve ekstraselüler olarak hem öküler yapılarda hem de sistemik olarak birikmesi sonucu ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. Bu hastalık grubunda temel patolojik mekanizma GAG yıkımında görevli spesifik lizozomal enzimlerin aktivitesindeki azalmadır. Oküler yapıların etkilenmesi mukopolisakkaridozda önemli bir sorundur ve görme azalmasıyla sonuçlanır. En sık görülen öküler sorunlar korneal opasifikasyon, retinopati ve göz içi basıncında artıştır. Sistemik olarak karakteristik yüz görünümleri, iskelet, kalp, solunum problemleri ve entelektüel kapasitede azalma saptanır.

MPS'de gözde korneal bulanıklık, retina pigment epitel dejenerasyonu, glokom, optik sinir anomalileri ve/veya atrofisi, GAG birikimine bağlı sklerada kalınlaşma izlenir. Belirgin olarak etkilenmiş kişilerde hipertelorizm izlenebilir.

**Kornea:** Korneal opasifikasyon tipik olarak difüzdür ve azalmış santral görme ile ilişkilidir. Hafif vakalarda ise periferik korneada yoğun bulanıklık ve santral görmeyi etkilemeyen hafif bir santral bulanıklık vardır (Resim 2). GAG'ların stromal hücrelerde (keratosit) ve ekstraselüler stromal matrikste yoğun birikimi korneal şeffaflığın kaybolmasına yol açar. Korneal kollajenlerin dizilimi bozulur, endotel hücrelerinin metabolik aktivitesi azaldığı için korneal rijidite artar. Korneanın histolojik incelemesinde mukopolisakkarid dolu granüller, lizozomal inklüzyonlar ve Bowman membranında incelme saptanabilir. Bu bulgu MPS tip I ve VI'nın en önemli özelliği iken (tip VI'da en şiddetli), tip III ve tip IV ve tip VII'de hafif derecede izlenmektedir.





**RESİM 2:** Korneal bulanıklık, retina pigment epitelinde atrofiler.  
(Renkli hali için Bkz. <http://oftalmoloji.turkiyeklinikleri.com>)

**Glokrom:** Ön segment yapılarında biriken GAG'ın yol açtığı açılarda daralması ve trabeküler hücrelerde biriken GAG'ın trabeküler dışı akımı engelleyerek göz içi basınç artışına neden olduğu düşünülmektedir. Ancak bu hasta grubunda göz içi basıncını kalın ve rijid korneada ölçmek sağlıklı değildir. Optik disk ve açılarda korneal opasifikasyondan dolayı sağlıklı olarak değerlendirilemez. Bu hastaların entelektüel kapasitesi düşük olduğundan görme alanı yapılamaz. Bu nedenlerden dolayı bu hastaların tanı ve takibi zordur. Göz içi basıncı artışı özellikle tip I ve tip VI'da görülmektedir.

**Retina:** Retinal dejenerasyon öncelikle retinanın dış tabakalarından başlamaktadır. Hastalarda biriken GAG'a bağlı fotoreseptör kaybı meydana geldiğinden gece körlüğü ve periferik görme kaybı ortaya çıkar. Klinik olarak arterlerde daralma, foveal refle ve pigmentasyon kaybı, retina pigment epitel atrofi izlenir (Resim 2). Hastalarda ERG'de genellikle anormallikler saptanır, öncelikli olarak rod yanıtlarında, şiddetli etkilenen vakalarda ise kon yanıtlarında bozulma izlenir ve bu progresif bozulma retinadaki fonksiyon kaybını göstermektedir. Retina dejenerasyonu hemen tüm mukopolisakkaridozlarda görülmektedir.

**Optik Sinir:** Optik atrofi uzun süreli devam eden artmış intrakraniyal basınç ve hidrosefaliye sekonder gelişen optik sinir başı ödeminde kaynaklanmaktadır. Ancak bazı hastalar optik atrofi gelişene kadar yaşayamazlar. Optik sinir kılıfındaki kalınlaşma ultrasonografik olarak gösterilebilir. Bu bulgu özellikle tip I, II, III, IV'te görülmektedir.

MPS'de tüm bu bulgular görme azlığına neden olabilmektedir. Görme azlığı birçok hastada yavaş yavaş gelişirken, bazı hastalarda akut glokom, optik atrofi gibi nedenlerden ani gelişebilmektedir.

MPS'de hızlı ve kolay bir tanı için idrarda GAG analizi başlangıçta kullanılabilir. Ancak klinik bulgularıyla birlikte MPS lehine düşünülen olgularda serum, lökosit ve kulture fibroblastlarda lizozomal enzim düzeyi bakılabilir. Bazen prenatal dönemde amniyon sıvı incelemesi veya koryonik villus biyopsisi ile tanı konulabilir.

Tedavi seçenekleri arasında kemik iliği nakli, enzim replasman tedavisi, gen tedavisi gibi seçenekler mevcuttur, ancak göz bulguları üzerine belirgin etkileri yoktur.<sup>8,14,37-43</sup>

## MUKOLİPİDOZLAR

Mukolipidozis, lizozomal depo hastalıkları grubundan heterojen bir grup hastalıktır. Mukopolisakkaridoz ve sfingolipidozlarla ortak birçok özelliği olan otozomal resesif geçişli nörodejeneratif bir hastalıktır. Oftalmolojik olarak korneal bulanıklık, "cherry red spot", hipermetropikastigmat, pigmenter retinopati, makülopati, retinal vasküler tortuosite artışı, optik diskte şişme, atrofi ve şaşılık izlenebilmektedir.<sup>14,44</sup>

## GLİKOPROTEİNAZLAR

### MANNOSİDOZ

Alfa-mannosidoz enzimidaki defektten kaynaklanan 1/500 000 canlı doğumda görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu hastalıkta karakteristik olarak immün yetmezlik, fasiyal ve iskelet anomalileri, işitme problemleri ve mental retardasyon izlenir. Tanı lökosit, fibroblast gibi hücrelerde enzim aktivitesi ölçülerek konur. Hafif (tip 1), orta (tip 2) ve şiddetli (tip 3) olmak üzere üç ayrı formu vardır. Çocuk doğumda normaldir ancak progresif olarak kötüleşir. Erken tanı alırsa kemik iliği naklinden fayda görebilir. Oftalmolojik olarak bu çocuklarda hafif bir şaşılık, hipermetropi, yüzeysel korneal değişiklikler ve lentiküler değişiklikler izlenir. Uzun dönem prognozlar kötüdür.<sup>14,45,46</sup>

## SİALİDOZLAR

Otozomal resesif geçiş gösteren, lizozomal nöraminidaz (sialidaz) enzimidaki defekten kaynaklanan bir hastalıktır. Oftalmolojik olarak “cherry red spot” izlenebilmektedir.<sup>14</sup>

## LİPOFUSİNOZLAR

Otozomal resesif geçiş gösteren ve çocuklarda en sık görülen nörodejeneratif hastalık grubudur. Klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalık grubudur, otofloresan materyalin intraselüler birikimi, nörodejenerasyon ve körlükle karakterizedir. En sık formu juvenil nöronal lipofusinozistir.<sup>14</sup>

### BATTEN-MAYOU HASTALIĞI (JUVENİL NÖRONAL LİPOFUSİNOZİS)

En sık görülen lipofusinoz grubudur. Genellikle ilk bulgu hemen her zaman görme kaybıdır, hatta bazı olgularda erken dönemde hafif mental gerilik saptanmış olsa da ilk ortaya çıkış yine görme kaybı ile olur. İlerleyen vakalarda yaygın retinal dejenerasyon ve retinitis pigmentozadaki gibi atrofi ve gliosis, öküç gözü makülopatisi gibi bulgular ortaya çıkar. Hastalık daha da ilerlerse optik atrofi ve vasküler yapılarda incelmeye olur. ERG tanıda yardımcıdır. Hatta görme keskinliğinin normal olduğu durumlarda dahi ERG’de B dalgası anormallikleri izlenebilmektedir. Ancak bu hastalıkta retinal dejenerasyonun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın tedavisi semptomatiktir.<sup>14,47</sup>

## SONUÇ

LDH’ler iskelet anomalileri, nörolojik bozukluklar ve entelektüel kapasitede azalma olan hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu hastaları oftalmolojik açıdan değerlendirirken sistemik bulgular da göz önünde bulundurulmalıdır. LDH tanısı olan hastalarda diğer aile bireylerinin de muayenesinin önemi ortaya çıkmaktadır. Tablo 1’de bu hastalıklarda sık görülen oftalmolojik bulgular özetlenmiştir.

**TABLO 1:** Lizozomal depo hastalıklarında sık görülen göz bulguları.

	Konjonktiva	Kornea	Lens	Retina	Optik Sinir	Diğer
Nötral Glikosfingolipidler						
Gaucher hastalığı	Pinguekula	Stromal opasiteler	-	Preretinal opasiteler, cherry red spot	-	Supranükleer bakiş felci
Niemann Pick hastalığı	-	Korneal bulanıklık	Hafif kesafet	Makuler halo, cherry red spot	-	Supranükleer bakiş felci
Fabry hastalığı	Anevrizmal dilatasyon	Kornea verticillata	Katarakt	Vasküler tortuosite artışı	Optik atrofi	Korooidal dolum defekti
Gangliosidozlar						
Tay Sach hastalığı				Chery red spot	Optik atrofi	Sakkadik göz hareketleri
Sandhoff hastalığı				Chery red spot	Optik atrofi	
Lökodistrofler						
Krabbe hastalığı					Optik atrofi	
Metakromatik lökodistrofi					Optik atrofi	
Mukopolisakkaridozlar		Opaklaşma		RPE değişiklikleri	Optik atrofi	Glokom
Mukolipidozlar		Opaklaşma				Hipermetropikastigmat
Glikoproteinozlar		Değişiklikler	Değişiklikler	Chery red spot		Şaşılık, hipermetropi
Mannosidoz						
Sialidoz						
Lipofusinozlar						
Juvenil Nöronal lipofusinozis				Öküç gözü makülopati, retinal atrofi	Optik atrofi	

## KAYNAKLAR

1. Samiy N. Ocular features of Fabry disease: diagnosis of a treatable life-threatening disorder. *Surv Ophthalmol* 2008;53(4):416-23.
2. Schiffmann R. Fabry disease. *Pharmacol Ther* 2009;122(1):65-77.
3. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30. doi: 10.1186/1750-1172-5-30.
4. Rozenfeld PA. Fabry disease: treatment and diagnosis. *IUBMB Life* 2009;61(11):1043-50.
5. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007;91(2):210-4.
6. Orssaud C, Dufier J, Germain D. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet* 2003;24(3):129-39.
7. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol* 1979;97(4):671-6.
8. Stass-Isern M, Smith LD. Ophthalmologic manifestations of systemic disease. *Int Ophthalmol Clin* 2010;50(4):27-43.
9. Chen M, Wang J. Gaucher disease: review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(5):851-3.
10. Harmanci O, Bayraktar Y. Gaucher disease: new developments in treatment and etiology. *World J Gastroenterol* 2008;14(25):3968-73.
11. Filippek E, Koraszewska-Matuszewska B. [Gaucher's disease--ocular manifestation and treatment]. *Klin Oczna* 2006;108(7-9):357-60.
12. Wang TJ, Chen MS, Shih YF, Hwu WL, Lai MY. Fundus abnormalities in a patient with type I Gaucher's disease with 12-year follow-up. *Am J Ophthalmol* 2005;139(2):359-62.
13. Petrohelos M, Tricoulis D, Kotsiras I, Vouzoukos A. Ocular manifestations of Gaucher's disease. *Am J Ophthalmol* 1975;80(6):1006-10.
14. Biswas J, Nandi K, Sridharan S, Ranjan P. Ocular manifestation of storage diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19(6):507-11.
15. Guemes A, Kosmorsky GS, Moodie DS, Clark B, Meisler D, Traboulsi EI. Corneal opacities in Gaucher disease. *Am J Ophthalmol* 1998;126(6):833-5.
16. Seidova SF, Kotliar K, Foerger F, Klopfer M, Lanzl I. Functional retinal changes in Gaucher disease. *Doc Ophthalmol* 2009;118(2):151-4.
17. Rosenthal G, Wollstein G, Klempner I, Yagev R, Lfshitz T. Macular changes in type I Gaucher's disease. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000;31(4):331-3.
18. Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inher Metab Dis* 2007;30(5):654-63.
19. Cogan DG, Chu FC, Barranger JA, Gregg RE. Macula halo syndrome. Variant of Niemann-Pick disease. *Arch Ophthalmol* 1983;101(11):1698-700.
20. Raddadi AA, Al Twaim AA. Type A Niemann-Pick disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14(4):301-3.
21. Robb RM, Kuwabara T. The ocular pathology of type A Niemann-Pick disease. A light and electron microscopic study. *Invest Ophthalmol* 1973;12(5):366-77.
22. Kim C, Jeong J, Yu HG. Diagnostic and predictive methods for a Niemann-Pick disease type B patient with ocular involvement. *J Inher Metab Dis* 2010;33(5):633-4.
23. McGovern MM, Wasserstein MP, Aron A, Desnick RJ, Schuchman EH, Brodie SE. Ocular manifestations of Niemann-Pick disease type B. *Ophthalmology* 2004;111(7):1424-7.
24. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:16. doi: 10.1186/1750-1172-5-16.
25. Hovakimyan M, Stachs O, Reichard M, Mascher H, Lukas J, Frech MJ, et al. Morphological alterations of the cornea in the mouse model of niemann-pick disease type c1. *Cornea* 2011;30(7):796-803.
26. Giraud C, Dussau J, Azougue E, Feillet F, Puech JP, Caillaud C. Rapid identification of HEXA mutations in Tay-Sachs patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;392(4):599-602.
27. Aragão RE, Ramos RM, Pereira FB, Bezerra AF, Fernandes DN. 'Cherry red spot' in a patient with Tay-Sachs disease: case report. *Arq Bras Oftalmol* 2009;72(4):537-9.
28. MacQueen GM, Rosebush PI, Mazurek MF. Neuropsychiatric aspects of the adult variant of Tay-Sachs disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10(1):10-9.
29. Optican LM, Rucker JC, Keller EL, Leigh RJ. Mechanism of interrupted saccades in patients with late-onset Tay-Sachs disease. *Prog Brain Res* 2008;171:567-70.
30. Jain A, Kohli A, Sachan D. Infantile Sandhoff's disease with peripheral neuropathy. *Pediatr Neurol* 2010;42(6):459-61.
31. Hendriksz CJ, Corry PC, Wraith JE, Besley GT, Cooper A, Ferrie CD. Juvenile Sandhoff disease--nine new cases and a review of the literature. *J Inher Metab Dis* 2004;27(2):241-9.
32. Suzuki K. Globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease): update. *J Child Neurol* 2003;18(9):595-603.
33. Jones BV, Barron TF, Towfighi J. Optic nerve enlargement in Krabbe's disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20(7):1228-31.
34. Harcourt B, Ashton N. Ultrastructure of the optic nerve in Krabbe's leucodystrophy. *Br J Ophthalmol* 1973;57(12):885-91.
35. Sevin C, Aubourg P, Cartier N. Enzyme, cell and gene-based therapies for metachromatic leukodystrophy. *J Inher Metab Dis* 2007;30(2):175-83.
36. Biffi A, Lucchini G, Rovelli A, Sessa M. Metachromatic leukodystrophy: an overview of current and prospective treatments. *Bone Marrow Transplant* 2008;42 (Suppl 2):S2-6.
37. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. *Eye (Lond)* 2006;20(5):553-63.
38. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol* 2006;51(1):1-17.
39. Kenyon KR. Ocular manifestations and pathology of systemic mucopolysaccharidoses. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1976;12(3):133-53.
40. Nassr MA, Morris CL, Netland PA, Karcioğlu ZA. Intraocular pressure change in orbital disease. *Surv Ophthalmol* 2009;54(5):519-44.
41. Connell P, McCreery K, Doyle A, Darcy F, O'Meara A, Brosnahan D. Central corneal thickness and its relationship to intraocular pressure in mucopolysaccharidoses-1 following bone marrow transplantation. *J AAPOS* 2008;12(1):7-10.
42. Kottler U, Demir D, Schmidtman I, Beck M, Pitz S. Central corneal thickness in mucopolysaccharidosis II and VI. *Cornea* 2010;29(3):260-2.
43. Summers CG, Ashworth JL. Ocular manifestations as key features for diagnosing mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(Suppl 5):v34-40.
44. Bach G. Mucopolipidosis type IV. *Mol Genet Metab* 2001;73(3):197-203.
45. Dinç UA, Özdek Ş, Hasanreisöğlü B, Başar D. [Ocular findings in hereditary metabolic disorders]. *Turk J Ophthalmol* 2011;41(1):43-8.
46. Malm D, Nilssen Ø. Alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:21. doi: 10.1186/1750-1172-3-21.
47. Bozorg S, Ramirez-Montealegre D, Chung M, Pearce DA. Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (JNCL) and the eye. *Surv Ophthalmol* 2009;54(4):463-71.