

# Miyotonik Distrofi: Göz Bulguları

Hüseyin BAYRAMLAR\*, İbrahim Feyzi HEPŞEN\*, Cemal ÖZCAN\*\*, Ayhan BÖLÜK\*\*, Kamdi ER\*\*\*, Mehmet Ali BEREKETOĞLU—

## ÖZET

*Miyotonik distrofi 19.kromozomdaki bir genin mutasyonuna bağlı, otozomal dominant geçişli bir kas distrofisidir. Bu çalışmada geniş bir soys ait kompeî miyotonik distrofia 10 olgunun göz bulguları incelenmiştir. Olguların tümünde göz tutulumu belirlendi. En sık saptanan bulgu orbikülaris oküli zayıflığı idi (%80). Blefaroptosis, blefarit, katarakt (bir olgu bilateral psödofakti), pannüs, maküler pigmenter değişiklik, kontrast duyarlılıkta azalma diğer önemli bulgulardı (sırasıyla %60,50.65,50.60,70). Olgularda kontrol grubuna göre anlamlı miyozis ( $p<0.02$ ) ve belirgin oküler hipotoni (ort. 6.85 mmHg) saptandı. Göz tutulumu ile hastalık ciddiyet derecesi veya semptom süresi arasında anlamlı bir korelasyon kurulamadı.*

Anahtar Kelimeler; Miyotonik distrofi, Göz bu (guian)

T Klin Oftalmoloji 1995, 4: 227=231

## SUMMARY

### MYOTONIC DYSTROPHY: OCULAR FINDINGS

*Myotonic dystrophy is an autosomal dominant form of muscular dystrophy associated with a mutation that affects a gene on chromosome 19. In this study, the ocular findings of ten patients with myotonic dystrophy from a large kindred were investigated. All patients had some ocular manifestations. The most frequent finding was orbicularis oculii weakness (%80). The other important findings were blepharoptosis, blepharitis, cataract, pigmentary changes in the macula and decreased contrast sensitivity (60,50,85,50,60,70%, respectively). The average pupillary diameter of the patients was lower than controls and it was observed significant ocular hypotony (mean: 6.65 mmHg). It was not able to find any correlation between ocular findings and disability or symptom duration.*

Key Words: Myotonic dystrophy, Ocular findings

T Klin J Ophthalmol 1995, 4: 227-231

## Giriş

Miyotonik Distrofi (MyD), başlıca ilerleyici kas distrofisi ve miyotonik ile karakterize otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Hastalıktan sorumlu genin

19.kromozomun uzun kolunda olduğu gösterilmiştir. Hastalıkta frontal kellik, diabetes mellitus, tiroid fonksiyon anormallikleri, seks hormon düzeylerinde anormallik, testiküler atrofi gibi endokrin bozukluklar, hiperostosis frontalis, pes cavus gibi iskelet anormallikleri, frontal kellik, kardiyak iletim bozuklukları, yutma güçlüğü, konstipasyon gibi düz kas tutulumu bulguları değişik sıklıkta görülebilir (1,2).

Hastalıkta göz tutulumuna sıkça rastlanmaktadır. Katarakt majör bulgulardandır. Yine oküler hipotoni, orbikülaris zayıflığı ve blöfant bu hastalarda sık olarak saptanmaktadır. Bunun yaraşıra değişik oranlarda ekstraoküler kaslarda zayıflık, blefaroptosis, pannüs, kor-

Geliş Tarihi; 7,3,1995

\* Yard.Doç.Dr.İnönü Üniv.Tıp Fak. Göz Hast. ABD,

\*\* Yard.Doç.Dr.İnönü Üniv.Tıp Fak. Nöroloji ABD,

\*\*\* Öğr.Gör.Dr.İnönü Üniv. Tıp Fak. Göz Hast. ABD,

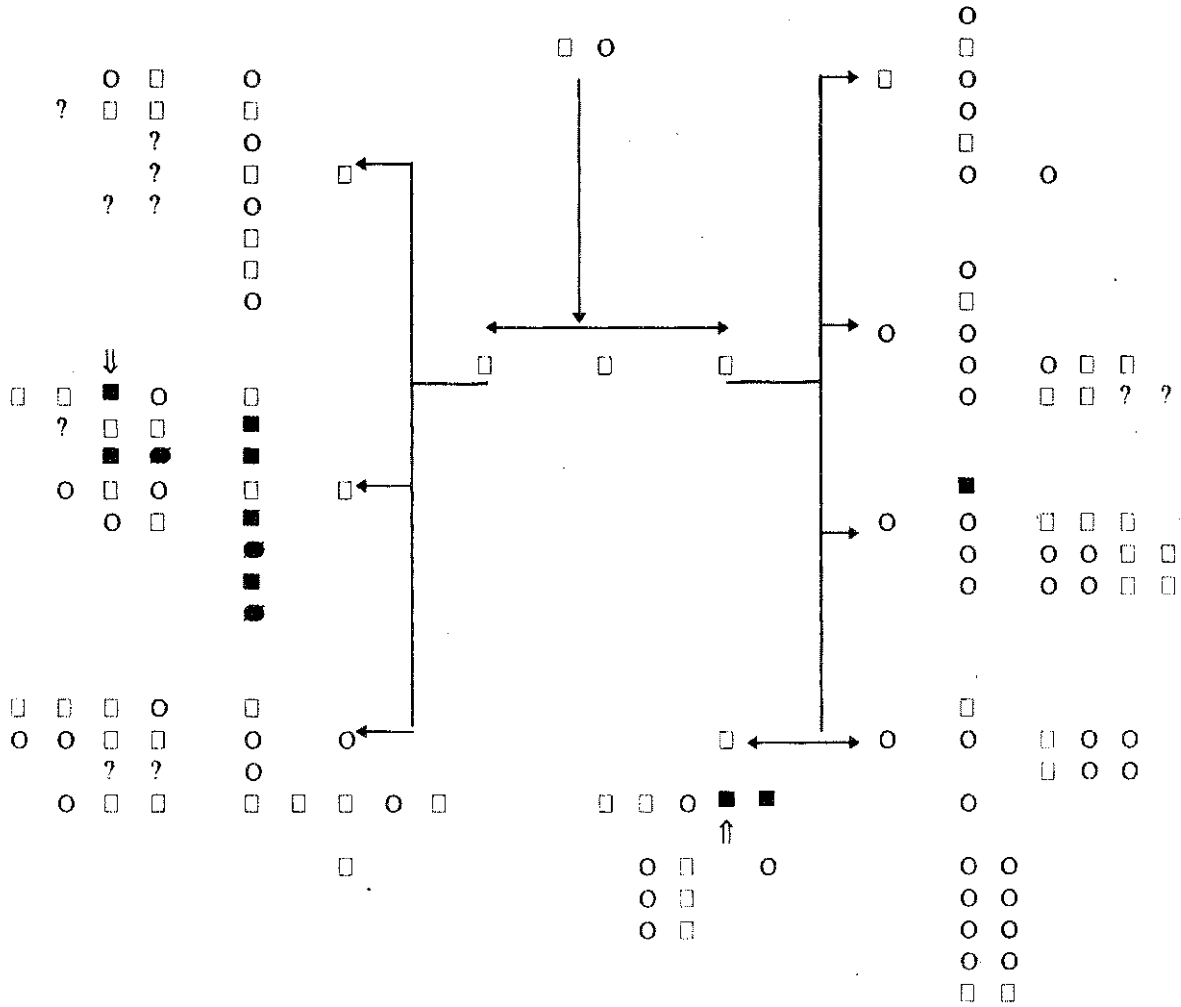
— Araş.Gör.Dr.inönü Üniv.Tıp Fak. Nöroloji ABD, MALATYA

Yazışma Adresi: Hüseyin BAYRAMLAR

İnönü Üniv, Tıp Fakültesi

Göz Hast. ABD,

44300 MALATYA



- Komplet MyD'li kadın olgular  
 ■ Komplet MyD'li erkek olgular  
 ↑ Oftalmolojik incelemesi yapılmayan olgular

Şekil 1. MyD'den etkilenen Yazihan'daki aileye ait soyağacı

nea epitel distrofisi, pupil anormallikleri, koryoretinal değişiklikler gibi göz bulguları bildirilmektedir (1-3).

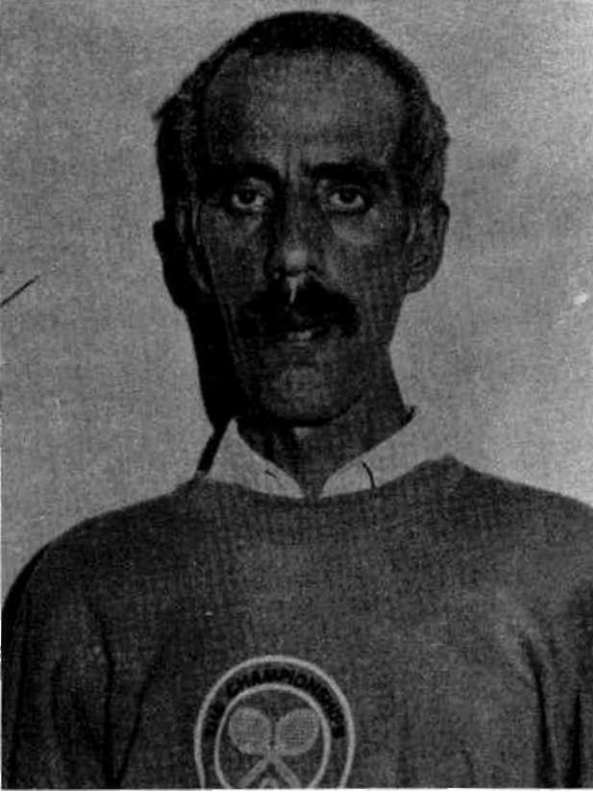
8u yazıda bölgemizde tesbit edilen MyD'li geniş bir soya ait çalışmanın sonuçları sunulmakta ve komplet MyD'li 10 olgunun göz bulguları, literatür ışığında gözden geçirilmektedir.

### Materyal ve Metod

Malatya Yazihan ilçesinden MyD'li geniş bir soyda (Şekil 1) klinik ve laboratuvar incelemeleri sonucu hastalığın komplet bulgularını taşıdığı tesbit edilen 10 MD'li hasta çalışmaya alındı. Olgular kasılma sonrası gevşemede güçlük, perküsyon miyotonisi, distallerde hakim kas distrofisi, tipik yüz görünümü (ince uzun, hemiptotik: Şekil 2), frontal kellik, iğne EMG'sinde miyo-

tonik deşarjların ve miyojenik motor ünit aksiyon potansiyellerinin varlığı ve kas biyopsisinde (2 olgu) MyD ile uyumlu değişiklik gibi MyD'nin tipik bulgularını taşımaktaydı. Klinik ve laboratuvar incelemesi yapılamayan ve hastalığın inkomplet bulgularını taşıyan olgular çalışmaya alınmadı. Yine komplet MyD tanısı alan, fakat oftalmik incelemesi yapılmayan 2 olgu çalışma kapsamı dışında tutuldu. Hastalarda sistemik ya da oftalmik başka bir hastalığı düşündüren semptom ve bulgulara rastlanmadı.

Olguların tutuluş ciddiyeti 5 evrede ele alındı. 0: Semptom varlığına rağmen günlük aktivitesini yürütmekte zorlanmama; 1: Günlük aktivitesini yürütmeye ılımlı zorlanma; 2: Günlük aktivitesini yürütmeye ileri derecede zorlanma; 3: Günlük aktivitesini yürütmeye



Şekil 2, Miyotonik distrofilik bir olgu

yardım gerektirme; 4: Sandalyeye bağımlılık; 5: Yatağa bağımlılık.

Oftalmolojik muayene refraksiyon muayenesi, kontrast duyarlılık testi (Cambridge Low Contrast Gratings), Amsler kartı, göz kapağı ve globun duruş ve hareketlerinin incelenmesi, biyomikroskopik muayene, kornea duyarlılığının pamuk iplikle kontrolü, aplanasyon tonometrisi, pupil çapının ölçümü, Schirmer testi ve oftalmoskopiden oluşuyordu. Pupil çapı ölçümleri loş ışıkta gerçekleştirildi ve sonuçlar kontrol grubuyla karşılaştırıldı, istatistikler Systat W5 for Windows paket programında yapıldı.

## Sonuçlar

Olgulardan 7'si erkek 3'ü kadındı ve 2 olgu çocuk yaş grubundaydı. Olguların yaşları 10 ile 40 arasında değişiyordu (ort. 29.3).

Tüm hastalarda EMG'de miyotonik boşalmalar ve miyojenik ünlü bulguları vardı. Sekiz olguda miyotoni, yine 8 olguda mimik kasları atrofisi mevcuttu. Dört hastada 3, bir hastada 2, dört hastada 1 ve bir hastada 0 derece şiddetinde tutuluş vardı. Hastaların klinik bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tüm hastalarda tashihli görme keskinliği 5/10 ve üzerindeydi. En sık rastlanan göz bulgusu orbikülaris zayıflığı idi (%80). Altı hastada 1-2 mm'lik ptozis (%60), 5 hastada blefarit (%50), 5 hastada alt kapak düşüklüğü (%50), 5 hastada pannüs (%50), her iki gözü psödo fak olan 1 hasta da dahil edilirse 13 gözde (%65) lens opasitesi, 6 hastada maküler pigmenter değişiklikler, yine bu 6 hastadan 4'ünde Amsler kartında defekt, 7 hastada kontrast duyarlılıkta azalma mevcuttu. Ortalama pupil çapı 3.15 mm olup kontrol grubuna (3.70 mm) göre anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.02$ ). Bu bulgularla birlikte diğer göz bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastalığın tutuluş ciddiyetiyle yaş arasında anlamlı korelasyon vardı ( $r=0.64$ ;  $p<0.05$ ). Tutuluş ciddiyetiyle tek tek veya tüm göz bulguları arasında korelasyon yoktu. Yine semptomların süresiyle göz bulguları arasında anlamlı korelasyon kurulamadı.

## Tartışma

Moleküler genetikteki ilerlemeler, MyD'de heterojen kliniğin genetik temelini açıklayıcı yeni bulgular ortaya koymuştur. Hastalığın şiddeti ile değişik organ tutulumları arasında doğrusal bir ilişkiden söz edilemeyeceği iyi bilinmektedir. Miyotonik Distrofi göz bulguları inkomplet olgulardan komplet olgulara kadar oldukça geniş bir yelpazede, farklı şiddette ve sık olarak ortaya çıkmaktadır (2,4-6). Biz de tüm hastalarda değişik derecelerde göz bulgusu tesbit ettik. Olgularda semptom süresi veya tutuluş ciddiyeti ile göz bulguları arasında korelasyon yoktu ve göz bulgularının dağılımı oldukça heterojendi.

Tablo 1. Olguların yaş, cins ve nörolojik bulgularının dağılımı

No	Yaş	Cins	Hastalık ciddiyet derecesi	Semptom süresi (yil)	Yüz kasları atrofisi	Miyotoni	EMG pozitifliği
1	40	E	3	12	+		+
2	30	K	3	22	+		
3	31	E	2	8		+	
4	27	E	1	3		+	+
5	38	E	3	12		+	+
8	36	E	1	10	+	+	+
7	10	E	1	3	+		.
8	14	K	1	6	-	-	+
9	27	E	0	4	-	-	+
10	40	K	3	20	+		+

Tablo 2. Miyotonik Distrofi hastaların göz bulguları

No	Tashihti -BC (R-L)	Ptozis (R/L)	Biefarit (R/L)	Orbikül. zayıfı. (R/L)	Alt kapak döşttH, (R/L)	Kontrast duy. azalması (R/L)	Amsler kartı defekti (R/L)	Kornea epitel distrofisi (R/L)	Kornea duyu azalması (R/L)	Pannüs (R/L)	Katarakt (R/L)	RetmalGIB lezoyi (R/L)	R/L)
1	10-10/10	+	+/+	+/+	-/+	-	+/+	-	±/±	+/+	+/+	+/+	5/4
2	10-10/10	+	-	-	-	+	+/+	-	-	-	+/+	+/+	10/10
3	10-10/10	-	-	-	+/+	-	-	-	-	-	-	+/+	11/12
4	10-10/10	-	-	+/+	+/+	-	-	-	+/+	-	+/+	+/+	10/12
5	8-6/10	+	+/+	+/+	-	+	-	+/+	-	+/+	-	-	6/2
6	7-7/10	+	+/+	+/+	-	+	-	-	-	+/+	Bilateral psödofoak	-	0/0
7	10-10/10	-	-	-/+	-	+	-	-	-	-	-	-	8/8
8	10-10/10	-	-	+/+	-	+	-	-	-	-	-	-	8/7
9	5-6/10	+	+/+	+/+	+/+	+	+/+	-	-	+/+	+/+	+/+	4/4
10	8-9/10	+	+/+	+/+	+/+	+	-	+/+	-	+/+	+/+	+/+	6/6
Toplam (%)		%60	%50	%80	%50	%70	%30	%29	%20	%50	%65	%30	ort.6.05

GK: Görme keskinliği; GIB: Göz içi basıncı; R: Sağ; L: Sol.

Hastalık başlıca ilerleyici kas distrofisi sile karakterlidir. Orbikularis ve levator palpebralis, diğer ekstraoküler kaslara göre daha sık tutulmaktadır. Olgularımızın 8'inde orbikularis zayıflığı, 6'sında ptosis saptanırken, 5 hastada ait kapak kenarı limbusun 1-1.5 mm altında idi. Ashizawa ve ark. 33 hastalık serilerinde %60.6 orbikularis okülü zayıflığı ve %51.5 ptosis bildirmektedirler (3). Literatürde oftalmoptoji vakaları bildirilmekle birlikte biz hiçbir olguda saptamadık (7). Kuwabara ve ark. elektron mikroskopuyla yaptıkları çalışmada, MyD'deki miyopatinin hücre dejenerasyonundan ziyade miyofibril düzenlenmesinde dizorganizasyonla karakterli miyofibrillogenenez bozukluğuna bağlı olabileceğini ilen sürmüşlerdir (8).

Koca ve ter Brüggem EOG ile yaptıkları çalışmalarda, MyD'li hastalarda sakkadik göz hareketlerinin maksimum velositesinde azalma olduğunu tesbit etmişlerdir (9,10). ter Brüggem pursuit göz hareketlerinin kontrol grubundan farklı olmadığını, Boller'i ise azaldığını ve bunun muhtemelen periventriküler beyaz cevher anormalliğine bağlı olduğunu belirtmektedir (11). Olgularımızda obje fiksasyon ve takibiyle kabaca bakılan sakkadik ve pursuit göz hareketlerinde bir anormallik görülmedi.

Normal popülasyonda oldukça yüksek oranda bu Sunabilen ve muhtemelen en yaygın oküler göz hastalığı olan biefarit (12), hastalarımızın yarısında (5/10) mevcuttu. Biefaritin pek spesifik bir bulgu olduğu söylenemese de MyD'li hastalarda biefarit varlığı birçok yazar tarafından bildirilmiştir (13).

Hastalığın oküler yüzey bulgularından otomatik pannüs, kornea epitel distrofisi ve duyu azalması sırasıyla 5/10, 2/10 ve 2/10 oranlarında saptandı. Pannüslü ve epitel distrofili hastaların hepsinde tutulum alt kadrandaydı. Bunun muhtemel sebebi hastalarda alt göz kapağı düşüklüğü ve buna bağlı korneanın gözyaşıyla yıkanmasının yetersiz olmasıdır. Bir hastanın bir gözünde 5 mm'lik düşük bir değer dışında Schirmer testinde patolojik sonuç görülmedi. Düşük Schirmerli hastada ilave keratokonjonktivitis sikka (KKS) bulgularına veya kuru göze neden olabilecek başka bir patolojiye rastlanmadı. KKS ve keratit tanısı alan hasta yoktu.

Katarakt MyD'nin majör bulgularındandır. Karakteristik olarak kortikal polikromatik toz zerrecikleri veya arka subkapsüler yıldız şekilli olup, ileri dönemlerde bütün lense yayılarak matür hale gelir (12). Hastalığın inkomplet formlarında klinik tanıda kataraktın varlığı önemli bir indikatör olarak kabul edilmektedir (14). Kataraktın nedeni hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Vassüopouios MyD'li hastalarda serum gamma-glutami transpeptidaz seviyelerinin yüksek olduğunu ve bunun katarakt oluşumuyla sıklıkla birlikte olan lens glutatyon seviyesi düşüklüğü ve hızlı katabolizmadan sorumlu olabileceğini bildirmiş; bu durumun MyD'li hastalardaki katarakt oluşumunu izah edebileceğini öne sürmüştür (15). Hastalarımızdan birinin iki gözü psödofoaktı. Diğer 9 hastanın 18 gözünden 11'inci oküler periferik kortikal punktie kesafet veya polikromazi tarzında lens opasitesi saptandı\*. Psödofoak hastayla birlikte kataraktöz lens değişikliği %65 oranındadır. Bu diğer çalışmalara göre yüksek olmayan bir orandır (3).

Miyotonik Distrofide pupil anormallikleri birçok araştırmaya konu olmuştur. Bunlar mlyozis, ışığa tembel reaksiyon, ışık-yakın disosiasyonu gibi bulgulardır (16,17). Olgularımızın pupil çapı ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.02$ ). MyD'de pupil anormalliklerinin azalmış sempatik stimülasyon ya da düz kas tutuluşuna bağlı olabileceği öne sürülmüştür (17,18). Bizim sonuçlarımız ikinci görüşe daha uygundur.

Hastalığın bildirilen koryoretina! değişiklikleri aramda %25 ila 44 arasında değişen oranda maküler pigmenter değişiklikler, midperiferik retiküler pigmenter değişiklikler, periferik atrofik poliglona! değişiklikler mevcut olup (19), bizim hastalarımızdan 6'sında (%60) her iki gözde maküler pigmenter değişiklik mevcuttu. Bu 6 hastanın 3'ünde Amsler kartı muayenesinde de bozukluk saptandı. Yedi hastada (%70) kontrast duyarlılıkta azalma gözlemlendi. Bununla birlikte maküler pigmenter değişiklik saptanan hastalarla kontrast duyarlılık anormalliği bulunan hastalar genelde birbiriyle çakışmıyordu. Bu durum önceki raporlarla uygunluk arz etmektedir. Kerty ve ark. (20) MyD'li hastalarda ERG ve VER sonuçlarının sıklıkla anormal olduğunu, bununla birlikte klinik ve elektrofizyolojik bulgular arasında veya bu bulgularla hastalık süresi veya yaş arasında istatistiki bir ilişki olmadığını rapor etmektedirler.

MyD'nin bir diğer oküler bulgusu oküler hipotonidir. Bizim serimizde ortalama göz içi basıncı (GİB)  $6.65\pm 3.19$  olarak bulundu (0-12). Raitta ve ark. (21) 11.8, Walker ve ark. 7.1 (22), Khan ve ark. 8.4 mmHg (23) ortalama GİB bildirmişlerdir. Görüldüğü gibi bizim ortalamamız literatürdeki bu değerlerin de altındadır. Bilateral psödo-fak olan hastamızın her iki gözünde GİB 0 (sıfır) seviyesindeydi. Öte yandan makülopatisi yoktu ve görme keskinliği her iki gözde 7/10 seviyesindeydi. Khan ve ark. oküler hipotoninin tek başına azalmış hü-mör aköz akımıyla izah edilemeyeceğini, primer olarak artmış uveoskleral dışı akımla ön kamara ve ön uvea arasında sıvı değişimini arttıran siliyer kas atrofisine bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir.

## Kaynaklar

- Harper PS. The myotonic disorders. In: Walton SJ, ed. Disorders of voluntary muscle. 15th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988:567-90.
- Lopez de Munain A, Emparanza JI, Blanco A, Cobo A, Poza JJ, Basauri B et al. Clinical manifestations of myotonic dystrophy: epidemiologic survey. Med Clin 1993; 101:161-4.
- Ashizawa T, Hejtmancik JF, Uu J, Ferryman MB, Epstein HF, Koch DD. Diagnostic value of ophthalmic findings in myotonic dystrophy: comparison with risks calculated by haplotype analysis of closely linked restriction fragment length polymorphism. Am J Med Genet 1992; 42:55-60.
- Pavlovic S, Svetkovic D, Trikić R, Apostotoski S, Dozic S, Vukanic D. Clinical heterogeneity in patients with ocular myopathies. Srp Artı Cetok Lek 1992; 120:153-9.
- Mathieu J, Simard M, De Braeckeleer M, Boily C, Dechenes A. Partial syndrome of myotonic dystrophy: clinical presentation and follow-up. Can J Neurol Sci 1989; 16:99-103.
- Lopez de Munain A, Blanco A, Emparanza JI, Poza JJ, Marti Masso JF, Cobo A et al. Prevalence of myotonic dystrophy in Guipuzcoa. Neurology 1993; 43:1573-6.
- Behrens MM. Neuro-ophthalmic aspects of ophthalmic disease. In: Duane TD, Jaeger EA, eds. Clinical ophthalmology. Philadelphia: Harper and Row, 1986; 2(29):5.
- Kuwabara T, Lessel S. Electron microscopic study of extraocular muscles in myotonic dystrophy. Am J Ophthalmol 1976; 82:303-9.
- Koca MR, Horn F, Korth M. Alterations of saccadic eye movements in myotonic dystrophy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1992; 230:437-41.
- Tor Bruggen JP, Bastiaensen LA, Tyssen CC, Gielen G. Disorders of eye movement in myotonic dystrophy. Brain 1990; 113:463-73.
- Bollen E, den Heyer JC, Tolisma MH, Bellari S, Bos JE, Wintzen AR. Eye movements in myotonic dystrophy. Brain 1992; 115:445-50.
- Kanski JJ. Clinical ophthalmology. London: Butterworths 1987; 1(2):8.5.
- Barnes PR. Clinical and genetic aspects of myotonic dystrophy. Br J Hosp Med 1993; 50:22-30.
- Brunner HG, Nillesen W, van Oost BA, Jansen G, Wieringa B, Ropers HH et al. Presymptomatic diagnosis of myotonic dystrophy. J Med Genet 1992; 29:780-4.
- Vassilopoulos D, Alevizos B, Spengos M. Cataract and gamma-glutamyl cycle in myotonic dystrophy. Ophthalmologica 1977; 174:167-9.
- den Heijer JC, van Dijk JG, Bollen WLEM, Bos JE, Wintzen AR. Assessment of autonomic function in myotonic dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1991; 54:531-4.
- Thompson HS, Van Allen WM, von Noorden GK. The pupil in myotonic dystrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1964; 3:325-8.
- Spaide R. Decreased sympathetic stimulation to the pupils in two patients with myotonic dystrophy. Ann Ophthalmol 1984; 3:685-8.
- Kimizuka Y, Kiyosawa M, Tamai M, Takase S. Retinal changes in myotonic dystrophy. Clinical and follow-up evaluation. Retina 1993; 13:129-35.
- Kerty E, Ganes T. Clinical and electrophysiological abnormalities in the visual system in myotonic dystrophy. Ophthalmologica 1989; 198:95-102.
- Raitta C, Karli P. Ocular findings in myotonic dystrophy. Ann Ophthalmol 1982; 14:647-50.
- Walker SD, Brubaker RF, Nagataki S. Hypotony and aqueous humor dynamics in myotonic dystrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1982; 22:744-51.
- Khan AR, Brubaker RF. Aqueous humor flow and flare in patients with myotonic dystrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993; 34:3131-9.