

Axenfeld- Rieger Anomalili Bir Ailenin Oftalmik ve Genetik Özellikleri

İnci Koçak- Midillioğlu (*), Ilgaz Yalvaç (*), Ümit Ekşioğlu (*), Sunay Duman (**)

ÖZET

Amaç: Bilateral gelişimsel ön kamara açığı anomalilerinin bulunduğu Axenfeld-Rieger Anomalisi (ARA) genellikle otozomal dominant geçiş gösterir. Klinik bulgular bireyler arasında heterojen dağılır. Farklı ülkelerden bildirilen ailelerde farklı genetik defektler mevcuttur. Bu çalışmada ARA'lı tek yumurta ikizi kardeşlerin 40 bireyli ailelerinin oftalmik, sistemik ve genetik özellikleri incelendi.

Yöntem: Probandlara ait 5 kuşak ile ilgili öykü elde edilip, 17 bireye detaylı oftalmolojik muayene uygulanmıştır. Bu olguların 15'inden periferik kan alınarak DNA'ları izole edilmiş PITX2, FOXC1 (FHKL7) ve RIEG2 gen içi mutasyonu taranmıştır.

Bulgular: Aile ağacındaki bireylerden 11'inde ARA mevcut olup 7 olguda glokom saptanmıştır. Probandlara tıbbi tedavinin yetersiz kalması üzerine her iki gözlerine trabekülektomi ve intraoperatif Mitomisin C (MMC) uygulandı. Olgulardan birinde 4 yıl sonra bir gözüne ikinci kez trabekülektomi + MMC uygulandı. Aile bireylerinin moleküler analizinde PITX2, FOXC1 (FHKL7) ve RIEG2 geni içinde mutasyon gösterilememiştir.

Sonuç: Otozomal dominant geçişin izlendiği bu ailede bilinen genetik lokuslara uyumlu genetik bir defektin bulunmaması ARA'sinde genetik çeşitliliği bir kez daha ortaya koymaktadır. ARA'lı olgular ve aile bireyleri göz ve sistemik tutulum yönünden incelenmeli ve tedavileri yönlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Axenfeld-Rieger Anomalisi, Glokom, Genetik

SUMMARY

Ophthalmic and Systemic Findings of A Family with Axenfeld -Rieger Anomaly

Purpose: Axenfeld-Rieger Anomaly (ARA) is an autosomal dominant disorder of malformation of the anterior segment of the eye. There are heterogeneous clinical expressions. Different genetical defects have been reported from families with different origin. Systemic, genetic and ophthalmic features of members of a large pedigree, which was discovered from twin sisters whom diagnosed as ARA was evaluated in that study.

Methods: After getting history about 40 members of 5 generations, 17 subjected in last 3 generations were examined. Blood samples were drawn from 15 subjects for DNA isolation and screened for PITX2, FOXC1 (FKHL7) and RIEG2 gene mutations.

Results: ARA was affected 11 of family members and the glaucoma was diagnosed in 7 of them. Both probands underwent bilateral trabeculectomy and intraoperative Mitomycin C (MMC) application due insufficiency of topical antiglaucomatous medications. One of them un-

(*) S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği Uzmanı
(**) S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği Şefi

Mecmuaya Geliş Tarihi: 12.12.2002
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 04.06.2003
Kabul Tarihi: 01.07.2003

derwent one-sided second trabeculectomy + MMC. Molecular genetic analyzes did not confirm genetic mutation of PITX2, FOXC1 (FHKL7) ve RIEG2 genes.

Conclusion: Since none of the previously reported genes for ARA was found in that family there must be various responsible genetic mutations resulting in ARA. The other subjects of families with affected members with ARA have to be evaluated systemically and ophthalmologically.

Key Words: Axenfeld -Rieger Anomaly, Glaucoma, Genetics

GİRİŞ

1920 yılında Axenfeld limbus kenarında korneanın arka yüzünde beyaz hat ve buraya uzanan iris uzantıları bulunan bir olgu tarif etmesinden sonra Rieger 1935'de benzer ön segment anomalilerine ek olarak korektopia ve iris atrofişi bulunan olgular bildirmiştir. Diş ve yüz kemiklerinde gelişimsel defektlerin bu bulgulara eşlik ettiği fark edilmiştir (1,2). Geçmişte farklı anomalilerin ortak embriyogenezisden kaynaklandığı düşünülerek "ön kamara klevaj sendromu", "kornea ve irisin mesodermal disgenezi", "iris mesodermalinin primer disgenezisi" gibi adlar kullanılmıştır (3). Günümüzde sadece ön yerleşimli belirgin Schwalbe hattının bulunduğu "posterior embriyotokson", Schwalbe hattına uzanan iris dokusundaki yapışıklıklar, iris atrofişi, korektopion gibi ön segmentle sınırlı malformasyonların varlığı Axenfeld-Rieger anomalisi (ARA), göz bulgularına ek olarak somatik defektlerin (sensori nöral işitme kaybı, diş ve yüz kemik anomalileri, kalp problemleri) bulunmasında ise Axenfeld-Rieger sendromu (ARS) terimleri kullanılmaktadır. ARA ve ARS'nin ortak özelliği otozomal dominant geçişe uyan aile öyküsünün bulunması, cinsiyet fark etmemesi, bilateral oluşu ve %50 oranında sekonder glokom gelişimidir. Aile bireyleri arasında göz ve göz dışı klinik bulgular birbirinden farklı tutulum ve şiddettedir. Çoğu olgunun tanısı infant ya da çocukluk çağında anormal iris ve diğer oküler anomalilerle konur. İlerleyen yaşlarda bireyler ilk kez glokom gelişimi ve görme kaybı ile de göz hekimine baş vurabilir (1,4-12).

Farklı ülkelerde ARS'li birçok ailenin moleküler genetik incelemesi sonucunda bazı genetik defektler belirlenmiştir. Ülkemizde Özden ve Elyas 1993'de otozomal dominant geçişli ARA'li bir aileyi bildirmişlerdir (4). 1995'de Heon ve ark. 4q25 kromozomu üzerinde PITX2 genini ARS'den sorumlu gen olarak bildirmiş ve bu lokusu RIEG1 olarak adlandırmışlardır (6). 1992'de Murray ve ark. daha sonra 1996'da Mears ve ark. 6q25 kromozomundaki mutasyonun çeşitli ön segment anomalilerine yol açtığını bildirmişlerdir (5,7). 1998'de Nishimura ve ark. 2. primer konjenital glokomlu olguda 6p25 kromozomu üzerinde Forkhead Translokasyon Faktör Geni (FKHL7) belirlemişlerdir (8). Yakın zaman önce bu gen FOXC1 olarak yeniden isimlendirilmiş ve ARA'li olgularda daha çok rastlandığı için göz anomali-

lerinden sorumlu olduğu, PITX2 geninin de göz dışı somatik bulgulara neden olduğu savunulmuştur (9-11). 1996'da ARS'den sorumlu tutulan bir başka lokus (RIEG2) 13q14 kromozomu üzerinde genetik linkage analizi ile saptanmıştır (12). Riise ve ark 2001'de 11. kromozomda PAX6 geninin sorumlu tutulduğu ARS olgusu bildirmişlerdir (2). Bu çalışmada ARA'li bir ailenin klinik ve genetik incelemesi tartışılmıştır.

YÖNTEM

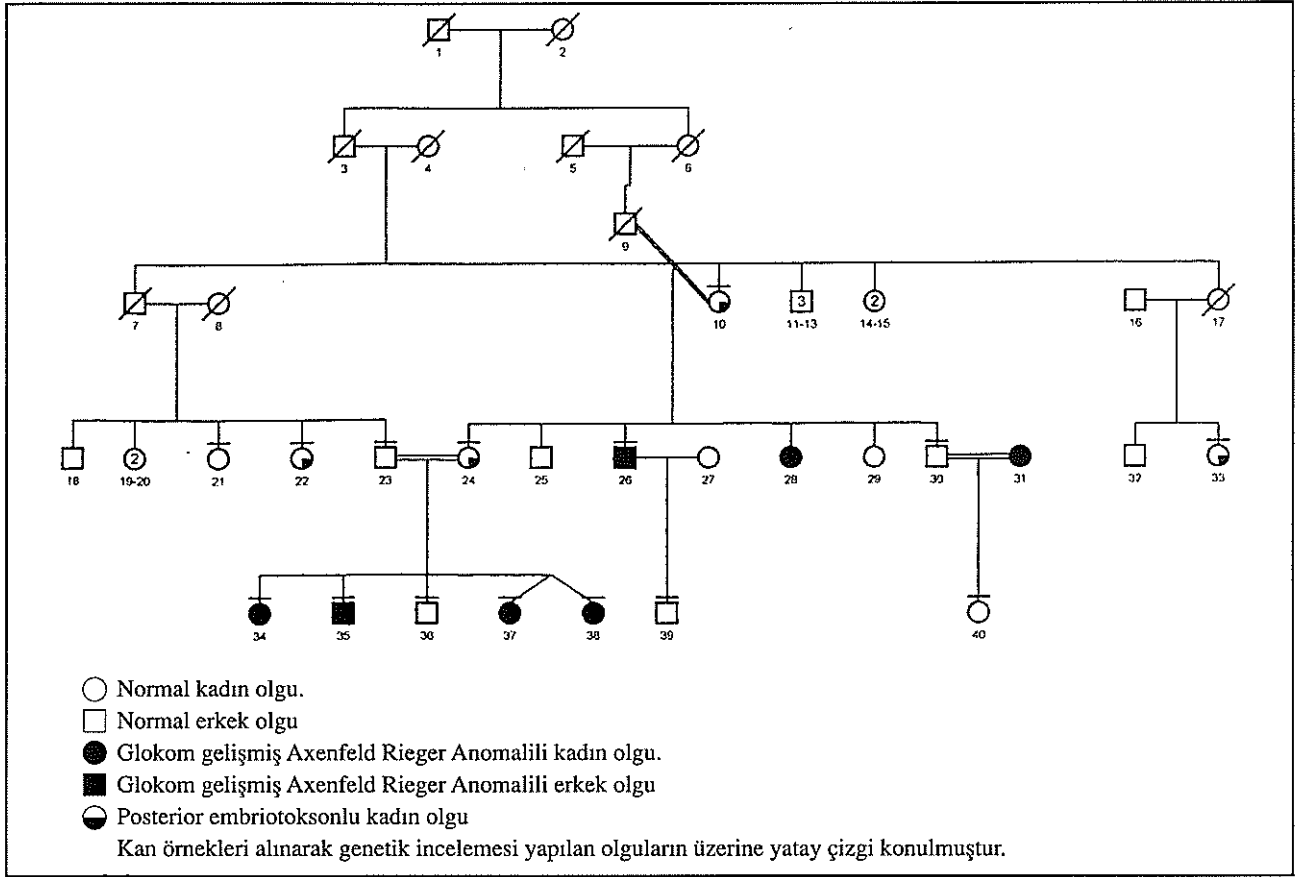
Bu çalışmada incelenen olgular ARA tanısı alan ikiz kız kardeşin aile öyküsü alınması ve aile taraması ile belirlenmiştir. İlk olarak 1998 yılında gözlerindeki büyüklük ve az görme şikayetleri ile 3 yaşındayken kliniğimize başvuran hastaların muayeneleri sonunda ARA tanısı konuldu. Ankara'nın Temelli ilçesinde yaşamakta olan olgular, yakın akraba evliliklerin bulunduğu 5 kuşaklı bir aileye mensuplardı (şekil 1). 40 bireyin belirlendiği bu aileden 17'sinin göz ve sistemik muayenesi, 15'inin genetik incelemesi yapıldı.

Oftalmolojik muayenede tashihli görme keskinliği, biyomikroskopik ön segment muayenesi, gonioskopi, Goldmann aplanasyon tonometresi veya Pulseair tonometre ile göz içi basıncı (GİB) ölçümü, indirekt oftalmoskop veya +90 D fundus lensi ile optik sinir başı ve fundus muayenesi yapıldı. 8 olgunun Humphrey perimetre ile görme alanları incelendi. Muayene edilen olgularda ön segment muayenesinde belirgin ve ön yerleşimli Schwalbe hattının bulunması, posterior embriyotokson, beraberinde trabeküler dokuda ön kamara açısına uzanan bantların varlığı, iris dokusunda hipoplazinin varlığında ARA olarak tanımlandı. GİB'nin 22 mmHg üzerinde bulunması, glokomatöz optik sinir başı değişiklikleri ve glokomatöz görme alan kayıpları halinde glokom tanısı konuldu (1).

Tüm muayene edilen olgular çocuk veya iç hastalıkları kliniklerince göz dışı patolojiler için konsulte edildi. Yukarıda belirtilen kriterlere uymayan olgular pedigrinde "normal" olarak değerlendirildi.

Ailede toplam 15 olgudan periferik kan alınarak DNA'ları TÜBİTAK DNA-Doku Bankası Genetik Araştırma merkezinde izole edildi PITX2 (4q25), FOXC1

Şekil 1. Aile ağacı

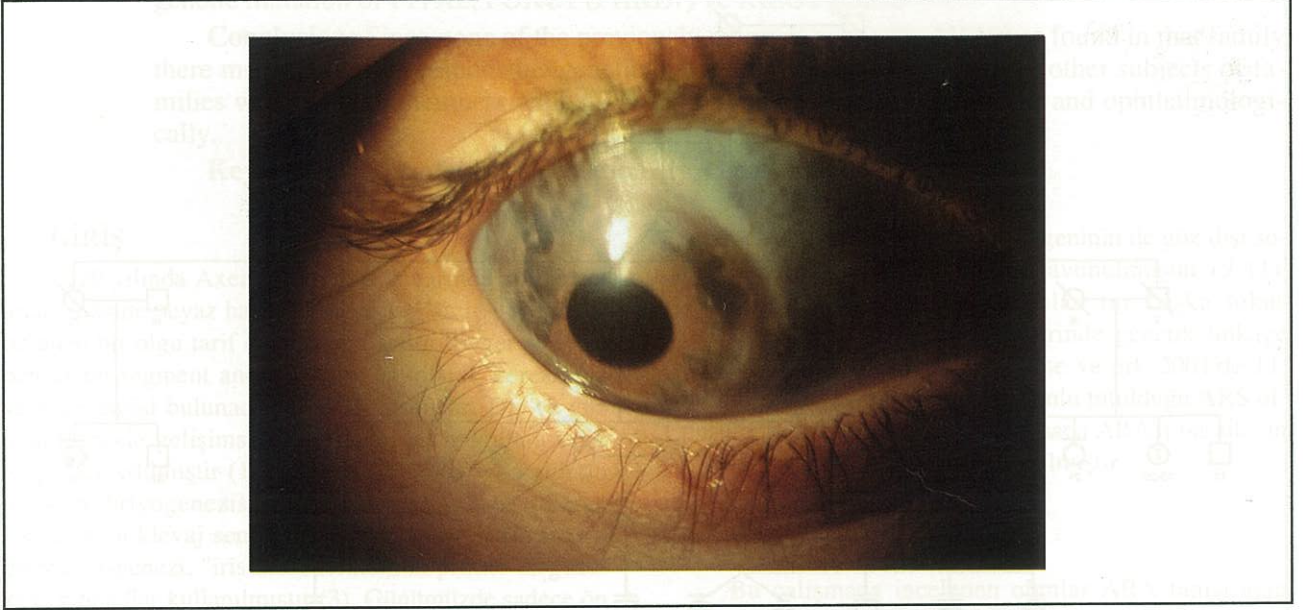
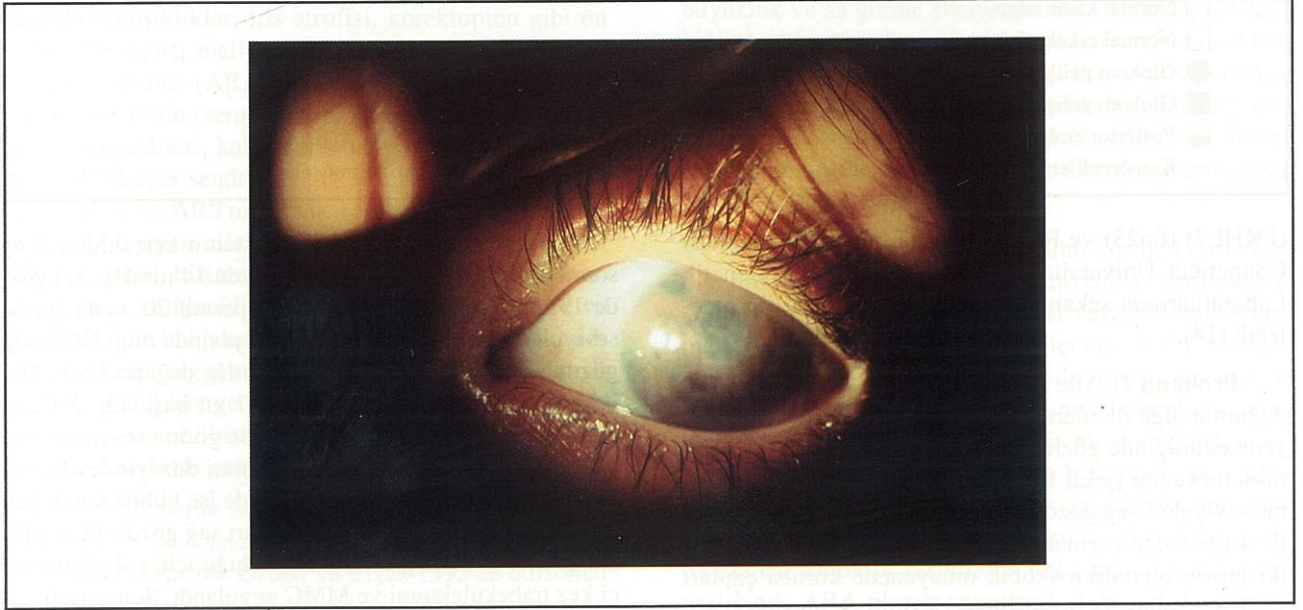


(FKHL7) (6p25) ve RIEG2 gen içi mutasyon taraması Connecticut Üniversitesi, Moleküler Oftalmik Genetik Laboratuvarında sekanslanarak SSCP yöntemi ile incelendi (14).

Probant 1: Aile ağacında 37 no ile gösterilen 1993 doğumlu olgu ilk olarak kliniğimizde 1998 yılında muayene edildiğinde gözlerinde ağrı ve görme azlığı yakınması mevcuttu (şekil 1). Yapılan göz muayenesinde görme seviyeleri sağ gözde -7.00 D ile sol gözde de -6.00 D ile 4 metreden parmak sayma (mps) düzeyindeydi. Her iki gözde biyomikroskopik muayenede kornea çapları 16.5 mm olup, belirgin ön yerleşimli Schwalbe hattı, irisden kornea endoteline uzantılar, iriste atrofik alanlar vardı (Resim 1). Ayrıca bilateral iridodonezis ve fakodonezis izlendi, "cup/disk" oranları 0.95 düzeyindeydi. Her iki gözde GİB değerleri 35 mmHg olup ultrasonografi ile aksiyel uzunluklar sağ gözde 27.48 mm sol gözde 27.06 mm ölçüldü. Topikal antiglokomatöz tedavi başlandı (timolol maleat %0.5, 2x1 gtt, dorzolomide %2, 2x1 gtt ve aproklonide %1, 2x1 gtt). Hastanın sistemik incelemesi yapılırken GİB değerleri tedaviye rağmen yüksek seyretmesi üzerine bilateral trabekülektomi ve intraoperatif %0.4 Mitomicin C (MMC) uygulandı.

Düzensiz takiplere gelen hastanın cerrahiden 8 ay sonra GİB değerleri ilaçsız sağ gözde 14 mmHg, sol gözde 13 mmHg düzeyindeydi. Postoperatif 20. ayda görme seviyeleri her iki gözde 3 mps seviyesinde olup GİB'ı sağ gözde 28 mmHg, sol gözde 27 mmHg değerindeydi. Her iki göze topikal timolol maleat 2x1 gtt başlandı. 2002'de cerrahiden 42 ay sonraki muayenede görme seviyeleri sağ gözde 0.5 mps, sol gözde ise ışık hissi düzeyindeydi. Sağ gözde kornea hafif ödemli, sol gözde ise büllöz keratopati mevcuttu. Tedaviye rağmen GİB'ları sağ gözde 18 mmHg sol gözde 45 mmHg düzeyinde olduğu için sol göze ikinci kez trabekülektomi ve MMC uygulandı. Son cerrahi girişimden sonraki 1. ay 3. ay ve 6. ay kontrollerinde topikal beta-bloker damla ve suni göz yaşı tedavisi ile her iki gözde kornealar saydam ve GİB kontrol altında izlenmektedir.

Probant 2: Aile ağacında 38 no ile belirtilen Probant 1'in aynı DNA yapısına sahip tek yumurta ikizi ilk olarak kardeşi ile birlikte 5 yaşında kliniğimizde muayene edildi (şekil 1). Şikayetleri aynı olup gözlerinde ağrı ve görme azlığı idi. Görme seviyeleri sağ gözde -9.00 D ile 2 mps, sol gözde -9.50 D ile 3 mps seviyesindeydi. Her iki gözde biyomikroskopik muayene bulguları benzer şe-

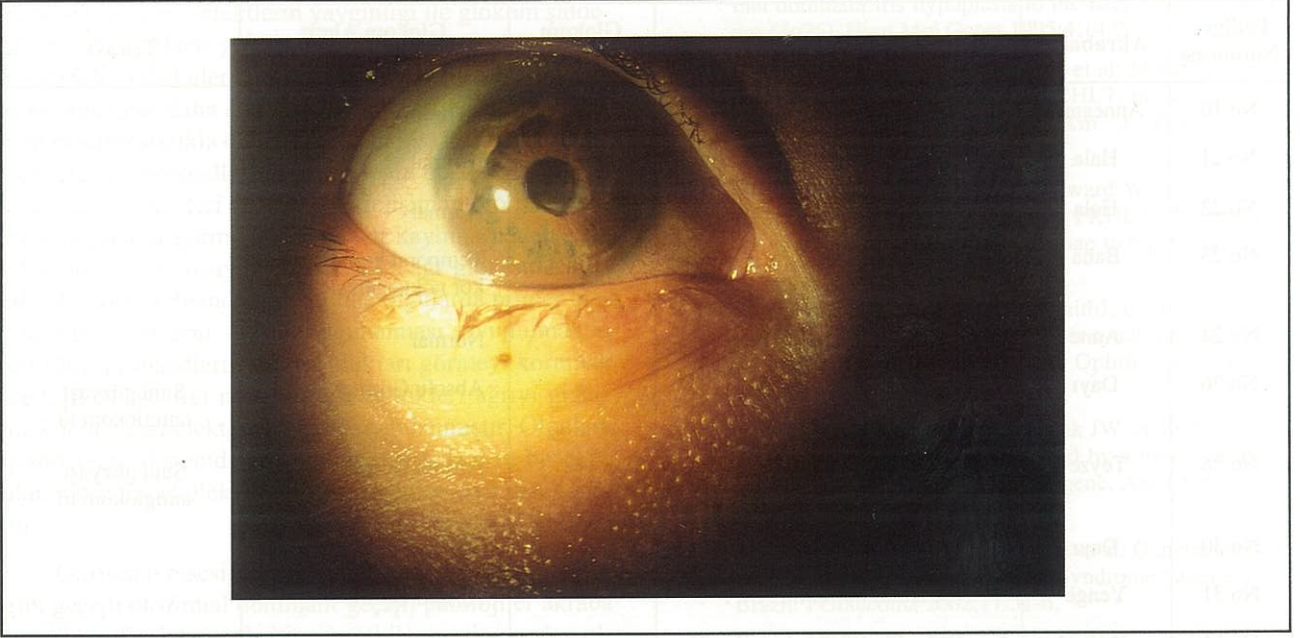
Resim 1. Aile ağacında 37 nolu olgunun sağ gözünün görünümü**Resim 2.** Aile ağacında 38 nolu olgunun trabekülektomili sol gözü

kilde olup kornea çapları 16.5 mm, belirgin ön yerleşimli Schwalbe hattı, irisden kornea endoteline uzantılar, iriste atrofik alanlar, korektopion izlendi (Resim 2). Bilateral iridodonezis ve fakodonezis bu olguda da söz konusuydu. "Cup/disk" oranları her iki gözde 0.95 düzeyindeydi. GİB değerleri sağ gözde 30 mmHg, sol gözde 31 mmHg ve aksiyal uzunluklar sağ gözde 28.46 mm sol gözde 28.20 mm ölçüldü. Topikal antiglokomatöz tedavi başlandı (timolol maleat %0.5, 2x1 gtt, dorzolomide %2, 2x1 gtt ve aproklonide %1, 2x1 gtt). Hastanın sistemik incelemesi yapılırken GİB değerleri tedaviye rağmen yüksek seyret-

mesi üzerine bilateral trabekülektomi MMC uygulandı. Çeşitli zamanlarda yapılan kontrollerinde görme keskinliği 1 mps düzeyinde olup topikal beta-bloker damla ve suni göz yaşı tedavisi altında her iki gözde kornealar saydam ve GİB kontrol altında izlenmektedir.

SONUÇ

Aile bireylerine ait detaylı bilgiler tablo 1'de verilmiştir. Aile ağacındaki bireylerden 11'inde ARA mevcut olup 7 olguda glokom saptanmıştır. Anne, hala, anneanne

Resim 3. Probandların ablasının (No: 34) sağ gözü

ve bir akrabada da posterior embriyotokson izlendi. Bu 4 olgunun göz muayenelerinde ve farklı zamanlarda yapılan perimetrik incelemelerinde glom saptanmadı. Babada dejeneratif miyopi olmasına karşın ön kamara aç elemanları normal izlendi. Yapısal malformasyon izlenmeyen ve görme alanı muayenesine uyabilen 4 olguya daha görme alanı muayenesi yapıldı. Sonuçlar normaldi.

Probandların bir abla (Resim 3) ve bir abisinde, dayısında, teyzesinde ve yakın bir akrabalarında ARA ait göz bulguları ve glom saptandı. Bu beş olgunun 10 gözünde görme seviyesi absolu düzeydeydi. GİB değerleri ilk muayenelerinde 24 mmHg'nın üzerinde ölçüldü. Topikal olarak glom tedavisi başlandı. Cerrahi girişim yapılmadı. Buftalmik yapı ve korneanın tam kapanması nedeni ile 34 nolu olgu bir kez keratit geçirdi. Antibiyotikli tedavi sonrası ülser gelişmedi. Suni göz yaşı ve gece yatarken kapama uygulandı, keratit rekürrensi izlenmedi.

Gerek ARA'lı olgular gerekse normal bireylerin yapılan sistemik muayeneleri normal olarak sonuçlanmışır. Aile bireylerinin moleküler genetik analizinde önce FOXC1 (FKHL7) daha sonra PITX2, ve RIEG2 gen içi mutasyonları incelenmiş ve bulunamamıştır (14). Halen DNA örnekleri üzerinde ileri genetik incelemeler devam etmektedir.

TARTIŞMA

Embriyonel hayatta nöral krest hücrelerinin migrasyonu sırasında gelişen bir defektin oluşum zamanı pri-

mer konjenital glom (PKG) ve ARA-ARS'nun etki düzey ve şeklini belirler. ARS'de ARA'ya oranla migrasyon defektleri daha erken gerçekleşmesinin ön kamara aç bulgularına ek olarak yüz kemiklerinde, dişlerde, sinir sisteminde ve kalpte defektlere neden olabildiği savunulmaktadır (1).

ARA ve ARS'de korneanın spekül mikroskop ile yapılan incelemelerinde yer yer boyut ve şekil olarak orta ve ileri düzeyde endotel hücre farklılıklarının dışında hücreler normal izlenmiştir. Yaş ve glomun ilerlemesi ile hücrelerde farklılıklar artmaktadır. İridokorneal adhezyonlar komşu iris dokusu ile aynı renk ve dokuda olup açıda değişik derecelerde yayılır. Korektopion varsa pupilla sıklıkla belirgin perifer doku birikimine doğru kaymış izlenir. Atrofi ve delik oluşumları korektopionun bulunduğu yerden uzaktadır. Progressif değişiklikler genellikle pupillanın distorsiyonu ve yer değiştirmesi ve irisin incelerek delik oluşturması şeklindedir. Perifer iris ve ön kamara açısında pek progresyon izlenmediği gibi iridokorneal doku uzantılarının kalınlaşması nadirdir (1). Bu göz bulgularına ek olarak limbal dermoid farklı tiplerde katarakt, iriste transilimünasyon defektleri, retina dekolmanı, makula dejenerasyonu, korioretinal kolobom, optik sinir druzeni ve optik sinir başı hipoplazisi rapor edilmiştir (1-4,9,12,13).

PKG'da nöral krest hücrelerinin en son modifiye olduğu ön kamara açısında malformasyon mevcuttur. PKG bulguları: a-) açığı örten "Shagreened" zarı, b-) iris ve silier cismin trabeküler dokudan ayrılmasında yetersizlik, c-) longitudinal ve sirküler silier kas liflerinin skleral

Tablo 1. Axenfeld-Rieger anomalili ailenin klinik bulguları

Pedigre Numarası	Akrabalık	Göz Bulgusu	Glokom Varlığı	Glokom Alanı Bulgusu	Tedavi
No 10	Anneanne	Posterior embriotokson	-	Normal	-
No 21	Hala	Normal	-	Normal	-
No 22	Hala	Posterior embriotokson	-	Normal	-
No 23	Baba	Dejeneratif miyopi, ön segment bulguları doğal	-	Temporal konusa uyan kör nokta genişlemesi	-
No 24	Anne	Posterior embriotokson	-	Normal	-
No 26	Dayı	Bilateral buftalmi, band keratopati, ARA	+	Absolu Görme	Suni gözyaşı antiglokom td
No 28	Teyze	Bilateral buftalmi, ARA	+	Absolu Görme	Suni gözyaşı antiglokom td
No 30	Dayı	Normal	-	Normal	-
No 31	Yenge	Bilateral buftalmi, ARA	+	Absolu Görme	-
No 33	Kuzen	Posterior embriotokson	-	Normal	-
No 34	Abla	Bilateral buftalmi, band keratopati, ARA	+	Absolu Görme	Suni gözyaşı antiglokom td
No 35	Abi	Bilateral buftalmi, ARA	+	Absolu Görme	Suni gözyaşı antiglokom td
No 36	Abi	Normal	-	Normal	-
No 37	Proband 1	Bilateral buftalmi, ARA	+	-	Trab +MMC
No 38	Proband 2	Bilateral buftalmi, ARA	+	-	Trab +MMC
No 39	Kuzen	Normal	-	-	-
No 40	Kuzen	Normal	-	-	-

mahmuzun önünde trabeküler liflere insersiyonu, d-) irisin anormal olarak öne doğru insersiyosu, e-) trabeküler dizilimin kalınlığında artış izlenir. Geçirgen olmayan endotel zarın varlığı daha arkaya yerleşen skleral mahmuz ve silier kas liflerinin anormal insersiyosu nedeni ile filtrasyon alanının azalması ve matur yapıya ulaşmamış kollajen düzeni filtrasyonu engeller. GİB'in artması sonucunda Descement membranında çatlakların oluşması ve buftalmik yapının gelişmesine neden olur (15,16). Bu çalışmada aile bireylerinde sistemik bulgu olmaksızın ön segment bulguları ARA ile uyumlu olup buftalmi varlığı, GİB artışının ve glokomun erken dönemde gerçekleştiğini göstermektedir.

Daha önce Legius ve ark. 3 jenerasyon ARA'si bulunan bir ailede 4q25 geni araştırmış ve lokus saptanmıştır (17). Beş ayrı ARS'lu Brezilyalı ailenin of PITX2

ve FOXC1 gen içi mutasyonlarının incelendiği bir çalışmada 2 ailede PITX2 genine uyumlu defekt saptanırken 3 ailede PITX2 veya FOXC1 genlerine ait defektler izlenmemiştir (11). Turaçlı ve arkadaşlarının takip ve tedavisindeki 17 Türk PKG'lu aileden 11'inde 1995'de 2q21 kromozomda defekt saptanmış ve GLC1A olarak adlandırılmıştır, diğer 6 aileden 4'ünde 1p36 kromozomunda GLC3B defekti izlenmiştir (18,19). Geri kalan 2 ailede başka bir gen lokusunun PKG'dan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (16). Bu çalışmada aile ağacında görüldüğü gibi heterojen bir yapı izlenmekle birlikte yakın akraba evliliklerinin bulunduğu bu ailede ARA otozomal dominant geçiş göstermektedir Göz bulgularının heterojen dağıldığı somatik bulguların olmadığı izlenmiştir. Aile genetik araştırmasında daha önce bildirilen genetik defektlere uyum göstermemiştir ve henüz bir lokus bulunmamıştır. Araştırılması devam etmektedir.

Glokom santral iris değişikliği bulunan olgularda daha sık olurken defektlerin yaygınlığı ile glokom şiddeti arasında bağlantı yoktur. Bununla birlikte glokom perifer irisin trabeküler ağ üzerine yüksek yerleşim gösterdiği olgularda daha sıktır. ARA / ARS ile birlikte izlenen glokom sıklıkla optik sinir hasarı ve görme kaybı ile sonuçlanır. Probandlar dışında ailenin posterior embriyotoksondan daha ileri ön segment gelişim malformasyonu olan olgularda görmenin tamamen kaybına neden olan glokom söz konusuydu. Çocukluk çağı glokomlarında afakik glokom dışındaki komplike olgularda primer olarak trabekülektomi -MMC uygulanması savunulmaktadır (20). Probandların sahip oldukları görmeyi korumak ve GİB yüksekliği nedeni ile hissettikleri ağrıyı gidermek için trabekülektomi -MMC uygulanmıştır. Olgulara postoperatif dönemde antiglokomatöz tedavi ve bir göze ikinci kez trabekülektomi-MMC uygulanması gerekmiştir.

Otozomal resesif geçişli durumlarda olduğu gibi düşük geçişli otozomal dominant geçişli patolojiler akraba evlilikleri ile daha fazla bireyin etkilenmesine neden olmaktadır. Ülkemizde yaygın izlenen akraba evliliklerinin yapılmaması yönünde uyarılması ve eğer etkilenmiş bir birey saptanırsa ailedeki diğer fertlerin küçük yaşlardan itibaren izlenmesi önemlidir.

Teşekkür

Çalışmamızda DNA izolasyonlarının TÜBİTAK DNA / Doku Bankası ve Gen Araştırmaları Laboratuvarında gerçekleştirilmesine olanak sağlayan Prof. Dr. Meral Özgüç'e, ailenin genetik değerlendirmesi ve DNA izolasyonunu sağlayan Doç. Dr. Nurtan Akarsu'ya, gen içi mutasyon taramalarını Connecticut Üniversitesi, Moleküler Oftalmik Genetik Laboratuvarında gerçekleştiren Prof. Mansoor Sarfarazi'ye teşekkür etmeyi bir borç biliriz.

KAYNAKLAR

- Schiels MB, Buckley E, Klintworth GK, Tresher R: Axenfeld-Rieger syndrome. A spectrum of developmental disorder. *Surv Ophthalmol* 1985;29:387-409.
- Riise R, Storhaug K, Brondum-Nielsen K: Rieger syndrome is associated with PAX6 deletion. *Acta Ophthalmol Scandinavica* 2001;79:201-3.
- Reese AB, Ellsworth RM: The anterior chamber cleavage syndrome. *Arch Ophthalmol* 1966;75:307-18.
- Özden S, Elyas H: Axenfeld-Rieger anomalisi. *T Klin Oft* 1993;3:302-6.
- Murray JC, Bennett SR, Kwitek AE, et al: Linkage of Rieger syndrome to the region of the epidermal growth factor gene on chromosome 4. *Nat Genet* 1992;2:46-9.
- Heon E, Sheth BP, Kalenak JW, et al: Linkage of autosomal dominant iris hypoplasia to the Rieger syndrome locus (4q25). *Hum Mol Genet* 1995;4:1435-9.
- Mears AJ, Jordan T, Mirzayans F, et al: Mutations of the forkhead/ winged-helix gene, FKHL7, in patients with Axenfeld-Rieger anomaly. *Am J Hum Genet* 1998;63:1316-28.
- Nishimura DY, Swiderski RE, Alward WLM, et al: The forkhead transcription factor gene FKHL7 is responsible for glaucoma phenotypes which map to 6q25. *Nat Genet* 1998;19:140-7.
- Perveen R, Lloyd IC, Clayton-Smith J, et al: Phenotypic variability and asymmetry of Rieger syndrome associated with PITX2 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2456-60.
- Alward WLM, Semina EV, Kalenak JW, et al: Autosomal dominant iris hypoplasia is caused by a mutation in the Rieger syndrome (RIEG/PITX2) gene. *Am J Ophthalmol* 1998;125:98-100.
- Borges AS, Junior RS, Carani JCE et al: Genetic analysis of PITX2 and FOXC1 in Rieger Syndrome patients from Brazil. *J Glaucoma* 2002;11:51-6.
- Koçak-Midillioğlu I, Karadeniz N, Yalvaç I, Koçak-Altıntaş AG, Duman S: Eight years follow-up of Axenfeld-Rieger syndrome with Turner syndrome. *Euro J Ophthalmol* (basımda).
- Philips JC, del Bono EA, Haines JL, et al: A second locus for Rieger syndrome maps to chromosome 13q14. *Am J Hum Genet* 1996;59:613-9.
- Caudill M, Barsoum-Homsy M, Chevrette L, Koçak I, Or M, Alper O, Luleci G, Akarsu AN, Sarfarazi M: Mutation screening of the forkhead transcription factor FKHL7 in families with Axenfeld-Rieger Anomaly. *Am J Hum Genet* 1998;63:650.
- Turaçlı ME, Aktan SG, Şaylı BS, Akarsu AN: Therapeutic and genetical aspects of congenital glaucomas. *Int Ophthalmol* 1992;16:359-62.
- Sarfarazi M, Stoilov I: Molecular genetics of primary congenital glaucoma. *Eye* 2000;14:422-8.
- Legius E, de Die Smulders CEM, Verbraak F, et al: Genetic heterogeneity in Rieger eye malformation. *J Med Genet* 1994;31:340-1.
- Sarfarazi M, Akarsu AN, Hossain A, Turaçlı ME, Aktan SG, Barsoum-Homsy M et al: Assignment of a locus (GLC3A) for primary congenital glaucoma (buphthalmos) maps to the 2q21 and evidence for genetic heterogeneity. *Genomics* 1995;30:171-7.
- Akarsu AN, Turaçlı ME, Aktan SG, et al: A second locus (GLC3B) for primary congenital glaucoma (buphthalmos) maps to the 1q36 region. *Hum Mol Genet* 1996;5:1199-203.
- Azura-Blanco A, Wilson RP, Spaeth GL, Schmidt CM, Augsburger JJ: Filtration procedures supplemented with mitomycin C in the management of childhood glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1999;83:151-6.