



Konjenital Ekstraoküler Kas Fibrozisi

Congenital Fibrosis of the Extraocular Muscles

Leyla Niyaz*, Ertuğrul Can*

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Özet

Konjenital ekstraoküler kas fibrozisi (KEOKF) nadir görülen kalıtsal ve ilerleyici olmayan restriktif şaşılık ve kapak pitozu ile karakterize bir durumdur. Olguların çoğu iki taraflı ve izole olmasına rağmen bazı olgularda sistemik bulgular eşlik etmektedir. Klinik görünüm olarak KEOKF üç gruba ayrılmaktadır: KEOKF 1, 2 ve 3. Başlıca sorumlu genler KEOKF tip 1 ve 3 için KIF21A ve KEOKF tip 2 için PHOX2A/ARIX genleridir. Çalışmalar, kas fibrozisine ekstraoküler kasların anormal innervasyonunun neden olduğunu göstermektedir. Ambliyopi riski nedeniyle erken tedavi önemlidir. Kaymanın ve pitozun primer tedavisi cerrahidir. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 312-5)

Anahtar Kelimeler: Şaşılık, kapak pitozu, ambliyopi

Summary

Congenital fibrosis of the extraocular muscles (CFEOM) is a rare disorder characterized by hereditary non-progressive restrictive strabismus and blepharoptosis. Although most of the cases are bilateral and isolated, some patients may have systemic findings. CFEOM is divided into three groups as CFEOM 1, 2, and 3 according to the phenotype. Primary responsible genes are KIF21A for CFEOM type 1 and 3 and PHOX2A/ARIX gene for CFEOM type 2. Studies suggest that abnormal innervation of the extraocular muscles is the cause of muscle fibrosis. Early treatment is important because of the risk of amblyopia. Surgery is the primary treatment option for strabismus and blepharoptosis. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 312-5)

Key Words: Strabismus, blepharoptosis, amblyopia

Giriş

Tarihçe

Konjenital kas fibrozisi ilk olarak 1879 yılında Heuk¹ tarafından iki taraflı kapak pitozu ve ekstraoküler kaslarda zayıflık olarak tanımlanmıştır. 1956 yılında ise Laughlin fibrozis sendromunun özelliklerini şu şekilde özetlemiştir: 1) ekstaroküler kasların fibrozisi, 2) Tenon kapsülünün fibrozisi, 3) kasların, Tenon kapsülünün ve göz küresinin arasında oluşan yapışıklıklar, 4) konjonktivada elastikiyet kaybı, 5) gözlerde yukarı veya aşağı doğru hareket kısıtlılığı, 6) horizontal hareket kaybı, 7) gözlerin horizontal aksın 20-30 derece aşağısında sabit kalması, 8) kapak pitozu, 9) çene yukarıda baş pozisyonu ve 10) konjenital başlangıç.² Sonraki yıllarda yapılan nöropatolojik ve görüntüleme çalışmaları ise primer sorunun kasların innervasyon bozukluğundan kaynaklandığını göstermiştir.^{3,4} Konjenital ekstraoküler kas fibrozisi (KEOKF) klinik görünümüne göre üç gruba ayrılmıştır: KEOKF 1, 2 ve 3.

KEOKF 1

KEOKF 1 veya diğer adıyla klasik KEOKF, en sık görülen fibrozis tipidir ve her iki gözde kapak pitozu ve gözlerin aşağı bakış pozisyonunda sabitlenmesi ile karakterizedir. Olgular çene yukarıda baş pozisyonu geliştirir (Resim 1). Horizontal göz hareketleri genellikle zayıf veya yoktur (Resim 2 ve 3). Sıklıkla horizontal kayma mevcut olup en sık dışa kayma görülmektedir. Kapak pitozu ve göz hareketlerindeki kısıtlılık nedeniyle ambliyopi riski yüksektir.^{5,6} Bazı olgularda sıçrayıcı göz hareketleri, nistagmus benzeri hareketler ve Marcus-Gunn çene göz açılması sendromu bildirilmiştir.^{7,8} KEOKF 1 olguları genellikle normal fiziksel ve bilişsel gelişim gösterirler. Buna karşın optik sinir ve merkezi sinir sistemi sorunları da bildirilmiştir.⁹⁻¹² Khan ve ark.⁹ beş KEOKF 1 ve beş KEOKF 3 olgusunda optik disk incelemesi yapmışlar ve tüm olgularda anlamlı çukurlaşma veya optik sinir hipoplazisi saptamışlardır. Flaherty ve ark.¹⁰ bir anne ve iki çocuğunda beyin korteksi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Leyla Niyaz, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Tel.: +90 362 312 19 19 E-posta: mdeni@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 21.08.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.11.2013

ve bazal gangliyonlarda gelişim bozuklukları saptamışlar ve özellikle gelişim geriliği olan KEOKF olgularının başlangıç değerlendirmesinde görüntüleme yapılmasını önermişlerdir. Yazarlar daha sonra genetik çalışma ile kanıtlanmış KEOKF 1 olgusunda iki taraflı optik disk kolobomu bildirmişlerdir.¹¹ Japonya'da ekstraoküler kas fibrozisi olan bir ailenin bazı fertlerinde ilerleyici serebellar ataksinin eşlik ettiği görülmüştür, fakat olgularda KEOKF 1 gen mutasyonu saptanamamıştır.¹³

Histopatolojik çalışmalarda kas dokusunun fibrotik doku ile yer değiştirdiği gösterilince, KEOKF'nin primer olarak miyopatik bir sorun olduğu düşünülmüştür.¹⁴ Son yıllarda yapılan araştırmalar ise KEOKF'nin sinir gelişimindeki sorunlar sonucu geliştiğini göstermektedir. KEOKF 1 tanısı olan bir olgunun otopsi çalışmasında okülomotor sinir üst dalının olmadığı, üst rektus ve levator kaslarının fibrotik olduğu görülmüştür.³ Bu bulgular nöroradyolojik çalışmalarda okülomotor ve trokleer sinir hipoplazisinin gösterilmesi ile desteklenmiştir.⁴ Genetik araştırmalar sonucu KEOKF olgularında saptanan sorumlu genlerin, beyin sapı ve kranial sinir gelişiminde önemli rol oynadıkları vurgulanmıştır.^{15,16}

KEOKF 1 otozomal dominant geçişli olup sorumlu gen 12. kromozom sentromerinde bulunmuştur. Sinir hücrelerinde anterograd organel akımı ile ilişkili motor proteinini kodlayan KIF21A (Kİnesin Family 21A) geninde farklı missense (yanlış anlamalı) mutasyonlar saptanmıştır.^{8,17-19} Daha sonraki çalışmalarda aynı gende delesyon ve tekrarlayıcı missense mutasyonlar da gösterilmiştir.¹⁵ KIF21 proteini 3 kısımdan oluşmaktadır: mikrotübüller ile etkileşim gösteren N-ucundaki motor kısım, merkezde dimer oluşumu için gerekli 4-sarmal kısım ve C-ucundaki yük taşınmasından sorumlu WD40 tekrarları kısmı. Mutasyonlar protein yapısının bozulmasına ve görevinin azalmasına neden olabilmektedir. Sinir hücrelerinde önemli rolü olan KIF21A geninin mutasyonun saptanması, KEOKF 1'in sinir gelişimindeki bir bozukluktan kaynaklandığı teorisini desteklemektedir.^{5,15}

KEOKF 2

İki taraflı kapak pitozu ve geniş açılı dışa kayma ile karakterizedir. Gözlerin yukarı, aşağı ve içe hareketi kısıtlıdır, dışa hareketi çok az veya yoktur. On beş KEOKF 2'li olgunun incelendiği bir çalışmada santral oküler hareket reflekslerinin (yavaş takip, kısa ve hızlı hareketler (saccade), vestibulo-oküler ve optokinetik refleks) normal olduğu, konverjansın ve ışık refleksinin ise bozulduğu belirtilmiştir. Beyin ve beyin sapı görüntülemesinde 3 ve 4 kranial sinirlerinin olmadığı, bu sinirlerin innerve ettiği göz kaslarının ince olduğu ve bir olguda üst oblik kasının olmadığı görülmüştür.²⁰

Suudi Arabistan'da akrabalığı olan üç ailede KEOKF 2 saptanmış, 20'si hasta olmak üzere toplam 70 olgunun genetik incelemesi yapılmıştır. Hastalığın otozomal resesif geçişli olduğu ve mutasyonun 11q13 bölgesinde olduğu gösterilmiştir.^{5,21} Bu bölgedeki ARIX/ PHOX2A geninde işlev kaybına neden olan mutasyonlar KEOKF 2 sendromunun gelişmesine



Resim 1. Ekstraoküler kas fibrozisi olan olguda çene yukarıda baş pozisyonu (Dr. H. Başmak'ın arşivinden alınmıştır)



Resim 2. Göz hareketlerinde kısıtlılık (Dr. H. Başmak'ın arşivinden alınmıştır)



Resim 3. Resim 1'deki olgunun annesinde iki taraflı kapak pitozu ve hipotropeya (Dr. H. Başmak'ın arşivinden alınmıştır)

sebeptir. PHOX2A geni, 3. ve 4. kranial sinirlerin gelişiminde önemli rol oynayan homeodomain transkripsiyon faktörü Phox2a'yı kodlamaktadır. Phox2a mutant zebra balığı ve farelerde otonom sinir sistemi ve beyin sapı motor çekirdek nöronların gelişiminde belirgin aksama olduğu görülmüştür.^{22,23} Genetik ve nöroradyolojik bulgular, KEOKF 2'nin primer sinir gelişim bozukluğuna ikincil gelişen ekstraoküler kas patolojisi olduğunu desteklemektedir.⁵

KEOKF 3

KEOKF 1'e göre daha değişken klinik bulgularla karakterize, tek veya iki taraflı olabilen bir durumdur. Kapak pitozu eşlik etmeyebilir ve göz hareketleri hafiften ağır dereceye kadar etkilenmiş olabilir. Düz bakışta hasta ortoforik veya hipertropik olabilir. Hipotropik olduğu halde yukarı bakışta gözler orta hattı geçebilir. Kayma durumuna göre baş pozisyonu gelişebilir.^{5,24}

KEOKF 3 geni 16. kromozomda bulunur ve tam penetrans göstermeyen otozomal dominant geçiş gösterir. En az iki gende heterozigot mutasyonlar tespit edilmiştir: TUBB3 (KEOKF 3A) ve KIF21A geni (KEOKF 3B).^{25,26} TUBB3 mikrotübül bileşeni olup, akson yönlendiği ve maturasyonu aşamasında önemli rol oynamaktadır. TUBB3 geninde oluşan mutasyonların KEOKF 3'ün yanısıra davranış bozuklukları, fasiyal parali, polinöropati, okülomotor sinir hipoplazisi, korpus kallosum, ön komissür ve kortikospinal yolların gelişim bozukluklarına da sebep olabildiği gösterilmiştir.²⁶ Türk sülaleden 29 etkilenmiş olgunun incelendiği bir çalışmada mutasyonlar 12. kromozomda KEOKF 1 bölgesinde olmasına karşın olguların sadece 18'i KEOKF 1 kliniğine sahip iken diğer 11 olgunun kliniği KEOKF 3 ile uyumlu bulunmuştur. Bunun sonucunda yazarlar, KEOKF 1 bölgesindeki mutasyonların olgularda hem klasik KEOKF 1 hem KEOKF 3'ün klinik görünümüne sebep olabileceğini belirtmişlerdir.²⁷ KEOKF 3 olgularında KIF21A ve PHOX2A mutasyonlarının araştırıldığı bir çalışmada hiçbir olguda PHOX2a saptanmamış, %9 olguda ise KIF21A mutasyonları saptanmıştır. Yazarlar KEOKF 3'ün genetik olarak heterojen olduğunu ve KIF21A mutasyonunun KEOKF 3'ün nadir bir sebebi olduğunu vurgulamışlardır.²⁵ Dört bireyin etkilendiği bir ailenin genetik incelemesinde KEOKF 3 olan tüm bireylerde 2q ve 13q kromozom translokasyonu t(2;13) saptanmıştır. Dengeli translokasyon olduğu halde hastalığın gelişmesi, kromozomun kırılma noktasına yakın bölgedeki hasarlı genlere bağlı olabileceği düşünülmüştür.²⁸

Tedavi

Tedavinin amacı görme keskinliğini arttırmak, ambliyopi önlemek ve baş pozisyonunu düzeltmektir. Olgularda yüksek oranda kırma kusurları bildirilmiştir. Chen ve ark.⁶ inceledikleri 40 KEOKF olgusunda %11,67 hipermetropi, %3,33 miyopi, %85,0 astigmatizma ve %94,64 ambliyopi saptamışlardır. Refraksiyon kusuru tedavisinde gözlükler veya kontakt lensler kullanılabilir. Kapama tedavisi veya penalizasyon ile ambliyopi önlenir. Cerrahi girişimden önce ekstraoküler kas boyutları ve yerleşimi için görüntüleme yapılması önerilmektedir. Kasların gergin olması nedeniyle cerrahi sırasında teknik zorluklar yaşanabilir.²⁹ Cerrahi tedavi ile öncelikle vertikal kayma, sonra horizontal kayma ve en son kapak pitozu düzeltilmesi önerilmektedir. Şaşılık cerrahisi sonrası pitoz derecesinde değişiklik olabileceğinden pitoz en son aşamada tedavi edilmelidir. Hipotropya için alt rektus gerilemesi ve üst rektus kısaltılması, dış kayma için dış rektus gerilemesi ve kapak pitozu için askı yöntemleri tercih edilmektedir.³⁰ Sık görülmemekle birlikte KEOKF olgularında disosiyte vertikal kaymanın (DVD) gelişebileceği ve üst rektus

geriletme cerrahisiyle başarılı bir şekilde tedavi edilebileceği bildirilmiştir.³¹ Rektus kası gerilemesi standart tablolarda önerilenden fazla yapılmalıdır. Özellikle ayarlanabilir dikişler supramaksimal gerilemeyi mümkün kılmaktadır. Seçilmiş olgularda kasların yapıştığı yerden ayrılıp orbital rime dikilmesi gerekebilir. Tam düzelme sağlanamadığı durumlarda botulinum enjeksiyonu fayda sağlayabilir.²⁹ Tawfik ve Rashad³², başka bir merkezde göz kasları değerlendirilmeden kapak pitozu için levator kısaltma cerrahisi yapılan 11 yaşında bir olgu sunmuşlardır. Hasta belirgin kapak retraksiyonu, gözlerde hipotropya ve baş pozisyonu ile başvurmuş. Yazarlar, her iki alt rektus kasına yapılan 12 mm gerileme cerrahisi sonrası bulgularda belirgin düzelmeye ulaşıldığını, fakat kapak aralığının tam kapanmadığını belirtmiş olup, bu tür olgularda dikkatli muayenenin ve doğru tedavi yaklaşımının önemini vurgulamışlardır. Murillo-Correa ve ark.³³ ise tek taraflı ekstraoküler kas fibrozisi olan 40 PD hipotropyalı olguda orbita tabanına silikon kalıp yerleştirmişlerdir. Cerrahi sonrası düz bakışta hipotropyanın 12 PD'ye gerilediği, yukarı bakışta hafif düzelmeye ulaşıldığı ve iyi bir kozmetik görünümün elde edildiğini belirtmişlerdir. Kapak cerrahisi sonrası oluşabilecek açıkta kalma keratopatisini önlemek amacıyla göz kapağının düz bakışta pupilin ancak 1-2 mm üzerinde olacak şekilde ayarlanması ve cerrahi sonrası korneanın iyi nemlendirilmesi önerilmektedir.³⁰ Alt rektus gerileme cerrahisinde alt rektus kasının disseksiyonuna önem verilmezse alt kapak retraksiyonu gelişebilir. Bu durumda alt kapak retraktörlerinin serbestleştirilmesinin faydalı olabileceği gösterilmiştir.³⁴

Sonuç olarak KEOKF, ekstraoküler kasların anormal innervasyonuna bağlı gelişen ve ekstraoküler kasların yanısıra göz kapağını tutan nadir bir şaşılık türüdür. Kliniğin bilinmesi, erken teşhisi, hastaların bilgilendirilmesini ve doğru tedavi yaklaşımını kolaylaştırabilir.

Kaynaklar

1. Shivaram SM, Engle EC, Petersen RA, Robb RM. Congenital fibrosis syndromes. *Int Ophthalmol Clin.* 2001;41:105-13.
2. Laughlin RC. Congenital fibrosis of the extraocular muscles; a report of six cases. *Am J Ophthalmol.* 1956;41:432-8.
3. Engle EC, Goumnerov BC, McKeown CA, et al. Oculomotor nerve and muscle abnormalities in congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Ann Neurol.* 1997;41:314-25.
4. Demer JL, Clark RA, Engle EC. Magnetic resonance imaging evidence for widespread orbital dysinnervation in congenital fibrosis of extraocular muscles due to mutations in KIF21A. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:530-9.
5. Heidary G, Engle EC, Hunter DG. Congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Semin Ophthalmol.* 2008;23:3-8.
6. Chen X, Guo X, Ma HZ. A clinical analysis of 40 cases with congenital fibrosis of extraocular muscles. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2011;47:978-82.
7. Reck AC, Manners R, Hatchwell E. Phenotypic heterogeneity may occur in congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Br J Ophthalmol.* 1998;82:676-9.
8. Yamada K, Hunter DG, Andrews C, Engle EC. A novel KIF21A mutation in a patient with congenital fibrosis of the extraocular muscles and Marcus Gunn jaw-winking phenomenon. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:1254-9.
9. Flaherty MP, Grattan-Smith P, Steinberg A, Jamieson R, Engle EC. Congenital fibrosis of the extraocular muscles associated with cortical dysplasia and maldevelopment of the basal ganglia. *Ophthalmology.* 2001;108:1313-22.

10. Khan AO, Shinwari J, Omar A, et al. The optic nerve head in congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Ophthalmic Genet.* 2011;32:175-80.
11. Moguel-Ancheita S, Rodríguez-Garcidueñas W. Central nervous system abnormalities related to congenital fibrosis of extraocular muscles. *Cir Cir.* 2009;77:3-8.
12. Flaherty MP, Balachandran C, Jamieson R, Engle EC. Congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1, distinctive conjunctival changes and intrapapillary disc colobomata. *Ophthalmic Genet.* 2009;30:91-5.
13. Yoshida K, Okano T, Hoshi K, et al. Congenital fibrosis of the extraocular muscles (CFEOM) syndrome associated with progressive cerebellar ataxia. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:1494-501.
14. Harley RD, Rodrigues MM, Crawford JS. Congenital fibrosis of the extraocular muscles. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1978;15:346-58.
15. Wang P, Li S, Xiao X, Guo X, Zhang Q. KIF21A novel deletion and recurrent mutation in patients with congenital fibrosis of the extraocular muscles-1. *Int J Mol Med.* 2011;28:973-5.
16. Assaf AA. Congenital innervation dysgenesis syndrome (CID)/congenital cranial dysinnervation disorders (CCDDs). *Eye (Lond).* 2011;25:1251-61.
17. Yamada K, Andrews C, Chan WM et al. Heterozygous mutations of the kinesin KIF21A in congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1 (CFEOM1). *Nat Genet.* 2003;35:318-21.
18. Lu S, Zhao C, Zhao K, Li N, Larsson C. Novel and recurrent KIF21A mutations in congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1 and 3. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:388-94.
19. Chan WM, Andrews C, Dragan L, et al. Three novel mutations in KIF21A highlight the importance of the third coiled-coil stalk domain in the etiology of CFEOM1. *BMC Genet.* 2007;8:26.
20. Bosley TM, Oystreck DT, Robertson RL, al Awad A, Abu-Amero K, Engle EC. Neurological features of congenital fibrosis of the extraocular muscles type 2 with mutations in PHOX2A. *Brain.* 2006;129:2363-74.
21. Wang SM, Zwaan J, Mullaney PB et al. Congenital fibrosis of the extraocular muscles type 2, an inherited exotropic strabismus fixus, maps to distal 11q13. *Am J Hum Genet.* 1998;63:517-25.
22. Pattyn A, Morin X, Cremer H, Goridis C, Brunet JF. Expression and interactions of the two closely related homeobox genes Phox2a and Phox2b during neurogenesis. *Development.* 1997;124:4065-75.
23. Guo S, Brush J, Teraoka H et al. Development of noradrenergic neurons in the zebrafish hindbrain requires BMP, FGF8, and the homeodomain protein soulless/Phox2a. *Neuron.* 1999;24:555-66.
24. Oystreck DT, Engle EC, Bosley TM. Recent progress in understanding congenital cranial dysinnervation disorders. *J Neuroophthalmol.* 2011;31:69-77.
25. Yamada K, Chan WM, Andrews C, et al. Identification of KIF21A mutations as a rare cause of congenital fibrosis of the extraocular muscles type 3 (CFEOM3). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:2218-23.
26. Tischfield MA, Baris HN, Wu C, et al. Human TUBB3 mutations perturb microtubule dynamics, kinesin interactions, and axon guidance. *Cell.* 2010;140:74-87.
27. Sener EC, Lee BA, Turgut B, Akarsu AN, Engle EC. A clinically variant fibrosis syndrome in a Turkish family maps to the CFEOM1 locus on chromosome 12. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:1090-7.
28. Aubourg P, Krahn M, Bernard R et al. Assignment of a new congenital fibrosis of extraocular muscles type 3 (CFEOM3) locus, FEOM4, based on a balanced translocation t(2;13) (q37.3;q12.11) and identification of candidate genes. *J Med Genet.* 2005;42:253-9.
29. Andrews CV, Hunter DG, Engle EC. Congenital Fibrosis of the Extraocular Muscles. 2004 Apr 27 [updated 2011 Dec 29]. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013.
30. Yazdani A, Traboulsi EI. Classification and surgical management of patients with familial and sporadic forms of congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Ophthalmology.* 2004;111:1035-42.
31. Choi SR, Baek SH, Kim US. Dissociated vertical deviation in congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251:1007-8.
32. Tawfik HA, Rashad MA. Surgically mismanaged ptosis in a patient with congenital fibrosis of the extraocular muscles type I. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012;19:416-8.
33. Murillo-Correa CE, Jaimes M, Martin F, Vargas-Ortega J, Nava-Castañeda A. Unilateral congenital fibrosis of the extraocular muscles with lid retraction: surgical treatment with a silicon plate on the orbital floor. *Strabismus.* 2011;19:12-6.
34. Mann F, Roussat B. Surgical treatment of lower eyelid retraction occurring after inferior rectus recession: a case report of a patient with congenital fibrosis of the extraocular muscles. *J Fr Ophtalmol.* 2008;31:605-8.