

Schnyder Kristalin Distrofili Bir Aile

Murat Köksal (*), Şebnem Kargı (*), Gökhan Gürelik (**), Fikret Akata (***)

ÖZET

Otozomal dominant kalıtım gösteren Schnyder kristalin distrofi tespit edilen bir olgunun aile ağacı çıkartıldı. Toplam 16 bireyin bulunduğu ailenin ulaşılabilen 12 bireyi muayene edildi ve toplam 3 olguda Schnyder kristalin distrofi saptandı. Bu 3 olgunun oftalmolojik ve sistemik muayeneleri yapıldı ve ön segment fotoğrafları çekildi. Hastaların korneal bulguları, bir olguda uygulanmış olan fototerapötik keratektominin başarısı ve tedavi modaliteleri literatür bilgisi ışığında tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Schnyder kristalin distrofi, fototerapötik keratektomi

SUMMARY

A Family with Schnyder's Crystalline Dystrophy

A family tree is prepared by means of a patient with Schnyder's crystalline dystrophy which shows autosomal dominant inheritance. 12 of 16 members of the family tree were reached and examined. Schnyder's crystalline dystrophy was detected in 3 members. After routine ophthalmologic and systemic examinations anterior segment photographs were taken. Corneal findings of these patients, the successful result of phototherapeutic keratectomy in one patient and treatment modalities are reviewed in the light of literature findings.

Key Words: Schnyder's crystalline dystrophy, phototherapeutic keratectomy

GİRİŞ

Schnyder kristalin distrofi, otozomal dominant kalıtım gösteren, sıklıkla ön stromayı ve Bowman tabakasını tutan nadir bir korneal distrofidir. Klinik görünümü distrofinin erken dönemlerinde genellikle bilateral, simetrik, kornea santralinde iyi sınırlı parlak polikromatik kristaller şeklindedir (1-4). İlerleyen yaşla beraber santral disk benzeri veya panstromal bir opaklaşma şeklinde ilerleme gösterme eğilimindedir (1-7). Periferik korneada sıklıkla arkus senilis gözlenir. Az sayıda klasik kolesterol kristalleri gözlenmeyen non-kristalizan formu da bildirilmiştir (2,3,6,8).

Bu hastaların kornealarında anormal lipid ve kole-

terol depolanması vardır. Histokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalarda stromada yağ damlacıkları, yüzeysel stromada parlak yansıtıcılık veren kristaller ve Bowman tabakasında yüksek lipid içeriği saptanmıştır (9). Elektron mikroskopide epitelyal hücreler, Bowman tabakası, stromal keratositler ve nadiren endotelde lipid birikmesi gözlenmiştir (10-12). Bazı hastalarda sistemik hiperlipidemi, yüksek kolesterol seviyeleri ve genu valgumun korneal distrofiye eşlik ettiği rapor edilmiştir (8,13). Korneada gözlenen lipid depolanmasına, korneal keratositler seviyesinde gözlenen lipid metabolizmasındaki lokal bir defektin rol oynadığı düşünülmektedir (13). Bir olguda sfingomyelin metabolizmasında bozukluk bildirilmiştir (14).

(*) Yrd. Doç. Dr., Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD.

(**) Yrd. Doç. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD.

(***) Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 09.05.2002

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 28.06.2002

Kabul Tarihi: 12.08.2002

Bu yazıda otozomal dominant geçiş gösteren Schnyder kristalin distrofli bir aile bildirilmiştir (şekil 1). Ailenin 16 bireyinin on ikisi muayene edilmiş ve bunlardan üçünün etkilendiği gözlenmiştir. Etkilenmiş bireyler 1 yıldır sistemik ve oftalmolojik olarak takip edilmektedir.

OLGU SUNUMU

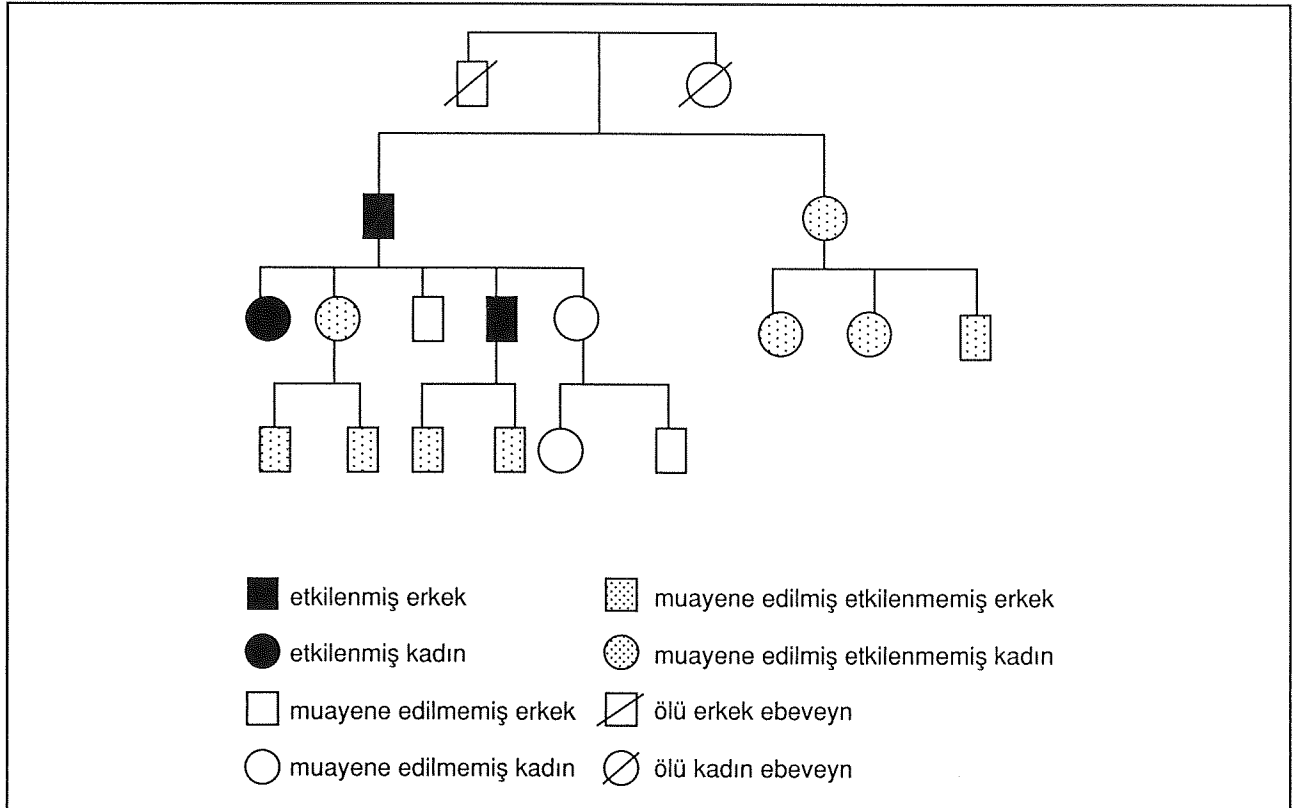
OLGU 1: 7 yaşından itibaren bozulmaya başlayan görmesinin son 1 yıl içinde belirgin olarak azaldığını belirten 41 yaşındaki erkek hasta, gözlerinde fotofobi, yanma, batma ve yabancı cisim hissi şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Topikal suni gözyaşı kullanmaktaydı. Yapılan muayenesinde sağ ve sol gözde görme keskinliği, sırasıyla 2.5 mps ve 0,5 düzeyinde idi. Otofektometre değerleri sağ gözde $-5.00/-3.00 \times 73$ ve sol gözde $-2.87/-4.00 \times 142$ olarak saptandı. Sağ gözün görmesi tashihle $(-5,00/-2.00 \times 70)$ 0.4'e yükselirken sol gözün görmesi tashihle artırılmadı. Biyomikroskopik muayenede bilateral ışınal kristal depozitlerin yanısıra kornea santralinde daha yoğun olmak üzere parasantral bölgeyi de tutan diffüz stromal opaklaşma saptandı (Resim 1). Her iki korneada belirgin arkus senilis mevcuttu. Oküler tansiyonları sağ gözde 14mmHg, sol gözde

17mmHg ölçüldü. Fundus muayenesi doğal olarak değerlendirildi. Laboratuvar testlerinde; total lipid, total kolesterol, trigliserid, VLDL, Apolipoprotein B değerleri yüksek olarak bulundu. Diğer laboratuvar bulguları normal saptandı.

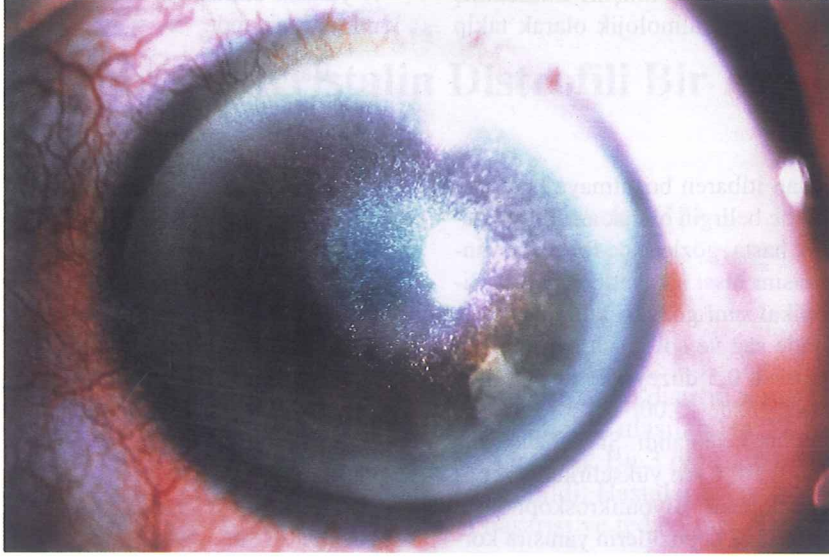
Hastanın 1 yıllık takibinde klinik ve laboratuvar bulgularında değişiklik gözlenmedi. Hastaya sistemik hiperlipidemiye ilişkin riskler ve genetik geçiş hakkında bilgi verildi. Hastanın her iki gözüne de fototerapötik keratektomi (PTK) önerildi. Öneriyi kabul etmeyen hasta halen takibimiz altındadır.

OLGU 2: 48 yaşındaki ikinci olgu, ilk olgunun ablasıdır. Görme azlığı şikayeti ilkokulda başlayan ve giderek artan hastanın her iki gözüne 1996 yılında PTK uygulandığı (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde) öğrenildi. Hastanın dosyasına ulaşılarak retrospektif olarak incelendi. PTK öncesi muayene bulguları; görme keskinliği değerleri sağ gözde 0.2, sol gözde 3 mps, otorefektometre değerleri sağ göz için $-1,00/-3.00 \times 4$ ve sol göz için $-8.00/-1.50 \times 180$ idi. En iyi görme keskinliği sağ gözde 0,2 olup tashihle artmamakta, sol gözde $-8.00/-1.50 \times 180^\circ$ ile 0.4 seviyesine ulaşmaktaydı. Her iki gözde bulanık görme, fotofobi, sulanma şikayetleri vardı. Biyomikroskopik muayenesinde her iki korneada yüze-

şekil 1. Schnyder kristalin distrofli ailenin soyağacı



Resim 1. Korneanın ön stromal bölümünde parlak polikromatik kristaller ile beraber stromal opaklaşma gösteren olgu 1'in ön segment fotoğrafı



yel stroma seviyesinde parlak, ışınal kristaller, santral korneada ortası nispeten şeffaf diskiform opasiteler ve arcus senilisin mevcut olduğu tespit edildi. Her iki göze santral 7 mm'lik zonda 130M PTK (Aesculap Meditec 60) uygulandığı saptandı.

PTK'dan 65 ay sonra, şu anki muayenesinde en iyi görme keskinliği sağ gözde $-1.50 \times 10^\circ$ ile 0.8, sol gözde $-8.00/-1.50 \times 170^\circ$ ile 0.4 seviyesinde tespit edildi. Biyomikroskopik muayenesinde bilateral santral korneada ilk olguya göre daha kısa, ışınal tarzda, parlak sarımsı kristaller az sayıda yuvarlağımsı opasiteler izlendi (Resim 2). Her iki korneada arkus senilis mevcuttu. Sistemik hiperlipidemi veya başka bir anormal laboratuvar bulgusu saptanmadı.

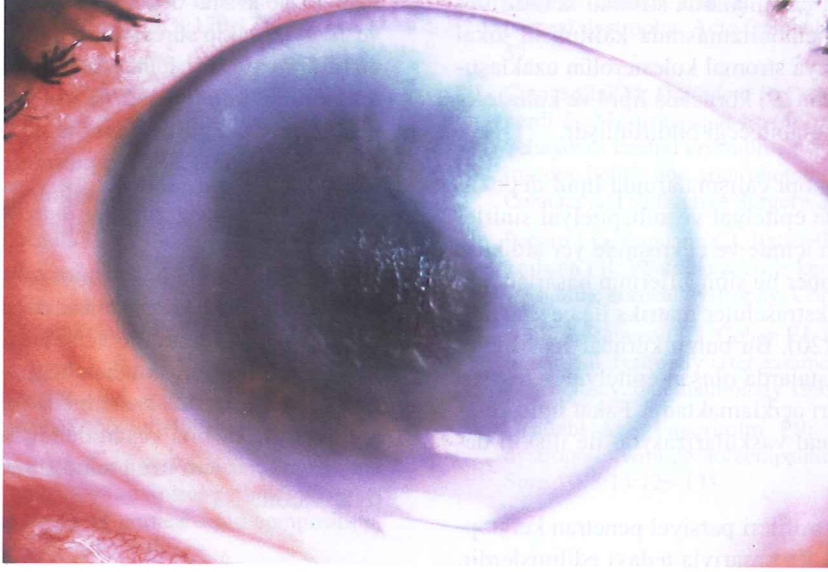
OLGU 3: İlk 2 olgunun babası olan üçüncü olgu 76 yaşında idi. Görme keskinliği sağ gözde 0.1 ve tashihle artmamakta, sol gözde 2 mps olup $+2.50$ tashih ile 0.2 seviyesine ulaşmaktaydı. Her iki kornea santral ve parasantral bölgede kenarları düzensiz, amorf görünümlü, diffüz panstromal opasite ve periferik arkus senilis izlendi (Resim 3). Parlak yansıtıcılık veren kristal depozitler sağ korneada gözlenirken, solda saptanmadı. Her iki lenste kortikonükleer katarakt mevcut olup fundus doğal olarak değerlendirildi. Göz içi basınçları sağ gözde 16 ve sol gözde 18 mmHg olarak saptandı. 6 ay önce koroner kalp hastalığı nedeniyle by-pass cerrahisi geçiren hastanın, serum lipid ve kolesterol değerleri normal olarak saptandı.

TARTIŞMA

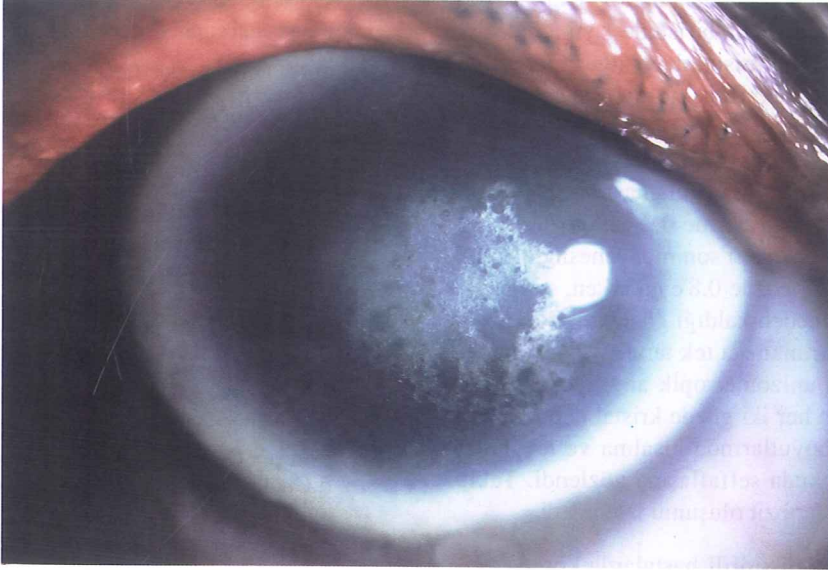
Schnyder kristalin distrofi geleneksel olarak non-progresif bir distrofi olarak tanımlanmıştır (8,15). Fakat uzun süreli hasta izlemleri olan ve geniş aile pedigrili çalışmalarda hastalığın yaş ile beraber ilerleme gösterdiği ve görmeyi ciddi olarak düşürdüğü gösterilmiştir (1-3,6). Weiss(3) 33 hastalık geniş bir aileyi muayene etmiş ve hastalığın kliniği ile ilgili önemli bilgiler elde etmiştir. En genç hastası 17 aylık olup, sadece santral subepitelyal kristal depozitler saptamıştır. 23 yaşın altında olan hastalarda diğer korneal bulgular olmaksızın subepitelyal kristalin depozitler veya santral disk benzeri opasiteler olduğunu, görmenin ise korunduğunu bildirmiştir. 23-39 yaş arasında bu bulgulara arkus senilis eşlik etmekte ve görme azalmaya başlamaktadır. 39 yaş üzerindeki hastalarda ise önceki korneal bulgulara diffüz stromal opaklaşma eşlik etmekte ve görme ciddi olarak azalmaktadır (3). Genç hastalarda ortası nispeten şeffaf olarak gözlenen santral opasiteler, artan yaşla beraber sadece santral değil parasantral korneaya doğru yayılmakta, diffüz şekilde opaklaşmakta ve görme anlamlı olarak düşmektedir (2-4,6,12). Bizim hastalarımızdan olgu 1 ve 3'te santral ve parasantral korneayı tutan diffüz stromal opaklaşma izlendi. Üçüncü olguda kolesterol kristalleri sadece sağ korneada gözlenmekteydi.

Klasik kolesterol kristalleri bulunan olgularda tanı koymak zor değildir. Ancak kolesterol kristalleri gözükmeyen non-kristalize form, zaman zaman karışıklıklara

Resim 2. Olgu 2'nin fototerapötik keratektomiden 60 ay sonraki önsegment fotoğrafı. Kristal depozitlerin boylarının kısalığı ve aralarındaki korneanın şeffaf olması dikkat çekicidir



Resim 3. Panstromal opaklaşma ile beraber kristal depozitler bulunan olgu 3'ün ön segment fotoğrafı



sebeplerde olmakta ve yanlış tanı almaktadır (16,17). Non-kristalize formlu olgular az sayıda rapor edilmişken, Weiss bu oranı %49 olarak bildirmiş ve hastalığın adlandırılmasında "kristalize" kelimesinin çıkarılmasının uygun olduğunu teklif etmiştir (3). Bazı olgularda korneal kristal presipitatlar mevcutken diğer olgularda saptanamamasının nedeni bilinmemektedir.

Schnyder kristalin distrofiye bazı hastalarda hiperlipoproteinemi veya hiperlipidemi eşlik edebilir. Bonnet ve arkadaşları (18), korneada biriken kristal depozitlerin kolesterol olduğunu göstermiş ve bunun sistemik hiperlipidemiye sekonder geliştiğini bildirmiştir. Sonraki birçok çalışmada ise serum lipid ve kolesterol seviyeleri ile bu distrofi arasında bağlantı gösterilememiştir

(6,9,10,19). Bizim hastalarımızdan sadece olgu 1'de apolipoprotein B, total lipid ve kolesterol seviyeleri yüksek saptanmış, diğer olgularda normal değerler bulunmuştur. Daha sonraki çalışmalarda stromal keratositler seviyesindeki lipid metabolizmasında kalıtsal lokal bir defektin (10,13) veya stromal kolesterolün uzaklaştırılmasındaki bir defektin (9) korneada lipid ve kolesterol depolanmasına neden olabileceği bildirilmiştir.

Konfokal mikroskopi çalışmalarında lipid depozitlerinin erken dönemde epitelyal ve subepitelyal sinirler boyunca keratositlerin içinde ve çevresinde yer aldıkları ve ilerleyen yaşla beraber bu sinir liflerinin hasarlandığı, anormal fibrotik bir ekstraselüler matriks ile çevrelendiği rapor edilmiştir (4,20). Bu bulgu korneal sensitivite-nin azalmasını, bu hastalarda oluşan epitelyal defektleri ve irritatif semptomları açıklamaktadır. Fakat lipid keratopatinin aksine korneal vaskularizasyon ile ilişkili değildir.

Çeşitli kornea distrofileri parsiyel penetran keratoplasti (PPK) veya PTK ile başarıyla tedavi edilmişlerdir. Lameller veya penetran keratoplasti uygulanan Schnyder'li olgularda kristalin depozitlerin yeniden ortaya çıkması, distrofinin nüksü sıktır (6,8,16). Son 10 yıl içinde yaygınlığı gittikçe artan PTK ile tedavi edilmiş az sayıda Schnyder'li olgu mevcuttur. Paporo ve arkadaşları (21) PTK uyguladığı 4 gözüün birisinde 1 yıl içinde ablasyon alanının periferinde kristal depozitlerin rekurrensini bildirmiş, ancak bu rekurrens görme artışını etkilememiştir. PTK uygulayan diğer araştırmacıların olgularında nispeten kısa takip süreleri olmakla beraber, nüks bildirilmemiştir (20,22,23). PTK uygulaması öncesinde olgu 2'nin sağ gözünde en iyi görme 0.2, sol gözünde 0.4 idi. 65 ay takip edilen hastanın son muayenesinde en iyi görme keskinliğinin sağ gözde 0.8'e çıkarken, sol gözde 0.4 seviyesinde değişmeden kaldığı gözlemlendi. Sol gözde görmenin daha fazla artmaması tek taraflı yüksek miyopi sonucunda gelişen anizometropik ambliyopiye bağlandı. PTK sonrasında her iki gözde kristal depozitlerde belirgin bir azalma, boyutlarında kısalma ve lezyonlar arasındaki korneal dokuda şeffaflaşma gözlemlendi. Takip süresince yeni kristal depozit oluşumu izlenmedi.

Schnyder kristalin distrofilisi hastalarda kornea epitelyal yüzey düzensizliğine bağlı irritatif şikayetlerin yanı sıra, kolesterol kristallerinin ışık saçılmaları oluşturması sonucunda glare, bulanıklık, buzlu cam görüntüsü ve özellikle ileri yaşlarda ortaya çıkan panstromal opaklaşmaya bağlı görmede azalma olur (2,3,21). PTK ile epitelyal düzensizliği gidermek, kristal depozitleri ve ön stromal opaklaşmayı ortadan kaldırmak mümkündür. Olgu 2'de olduğu gibi kristal depozitler tamamen yok olmasa bile önemli oranda azalıp, uzunlukları kısalarak

aralarındaki korneal doku şeffaflaşp glare ve bulanık görme ortadan kalkabilir. Ciancaglini ve arkadaşları (20) benzer şekilde PTK uyguladığı hastada, konfokal mikroskopi ile kristal depozitlerin belirgin olarak azaldığını ve 12 aylık takip süresince yeni depozitlerin oluşmadığını bildirmişlerdir. PTK, Schnyder kristalin distrofi'nin tedavisinde keratoplasti ile karşılaştırıldığında daha az invazif ve daha güvenli bir metod olup, daha hızlı görsel iyileşme sağlar. PTK semptomları düzeltmede yetersiz kalırsa yeterli korneal kalınlığın olması şartıyla tekrarlanabilir veya PPK uygulanabilir.

Korneanın 1/3 ön kısmını etkileyen Schnyder kristalin distrofi'de PTK öncelikle denenecek tedavi seçeneği olmalıdır. Literatürde az sayıda, kısa takip süreli olgular sunulmuş olmakla beraber, sonuçlar ümit vericidir. 65 aydır takip edilen hastamızda yeni depozitlerin görülmemiş olması, bizi cesaretlendirmektedir. Ancak daha kesin sonuçlar için uzun takip süreli daha çok olguya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ingraham HJ, Perry HD, Donnenfeld ED, Donaldson DD: Progressive Schnyder's Corneal Dystrophy. *Ophthalmology* 1993;100:1824-1827.
2. Weiss JS: Schnyder's dystrophy of the cornea. A Swede-Finn connection. *Cornea* 1992; 11:93-101
3. Weiss J: Schnyder crystalline dystrophy sine crystals. Recommendation for a revision of nomenclature. *Ophthalmology* 1996; 103:465-473.
4. Vesaluoma MH, Linna TU, Sankila E, Weiss JS, Tervo TMT: In vivo confocal microscopy of a family with Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Ophthalmology* 1999; 106:944-951.
5. Weiss JS, Rodriguez MM, Kruth H, et al: Panstromal Schnyder's Corneal Dystrophy. Ultrastructural and histochemical studies. *Ophthalmology* 1992;99:1072-1081.
6. Lisch W, Weidle EG, Lisch C, Rice T, Beck E, Utermann G: Schnyder's dystrophy. Progression and metabolism. *Ophthalmic Pediatr Genet* 1986; 7:745-756.
7. Yıldırım C, Özden S, Özyurt C: Schnyder korneal distrofi: Oküler bulgular ve hiperlipoproteinemi. *MN Oftalmoloji* 1997;4:39-43.
8. Delleman JW, Winkelman JE: Degeneratio corneae crystallinae hereditaria. A chemical, genetical and histological study. *Ophthalmologica* 1968; 155:409-426.
9. Weller RO, Rodger FC: Crystalline stromal dystrophy: histochemistry and ultrastructure of the cornea. *Br J Ophthalmol* 1980; 64:46-52.
10. Rodriguez MM, Kruth HS, Krachmer JH, Willis R: Unesterified cholesterol in Schnyder's corneal crystalline dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1987; 104:157-163.
11. Brownstein S, Jackson WB, Onerheim RM: Schnyder's crysalline corneal dystrophy in association with hyperli-

- poproteinemia: histopathological and ultrastructural findings. *Can J Ophthalmol* 1991; 5:273-279.
12. Freddo TF, Polack FM, Leibowitz MH: Ultrastructural changes in the posterior layers of the cornea in Schnyder's crystalline dystrophy. *Cornea* 1989; 8:170-177.
 13. Bron AJ, Williams HP, Carruthers ME: Hereditary crystalline stromal dystrophy of Schnyder. I. Clinical features of a family with hyperlipoproteinaemia. *Br J Ophthalmol* 1972;56:383-399.
 14. Yamada M, Mochizuki H, Kamata Y, et al: Quantitative analysis of lipid deposits from Schnyder's corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:444-447.
 15. Luxenberg MN: Crystalline corneal dystrophy. Ed. Fraunfelder FT, Roy FH. *Current ocular therapy* 3. 1990, W.B. Saunders Company, Philadelphia sy:430.
 16. Garner A, Tripathi RC: Hereditary crystalline stromal dystrophy of Schnyder. II. Histopathology and ultrastructure. *Br J Ophthalmol* 1972;56:400-408.
 17. Mc Carty M, Innis S, Dubord P, White V: Panstromal Schnyder corneal dystrophy: a clinical pathologic report with quantitative analysis of corneal lipid composition. *Ophthalmology* 1994; 101:895-901.
 18. Bonnet P, Paufique L, Bonamour G: Cristaux de cholestérine au centre de la corneé avec gerontoxon. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1934;46:225-229.
 19. Grop K: Clinical and histological findings in crystalline corneal dystrophy. *Acta Ophthalmol Suppl* 1973;120:52-57.
 20. Ciancaglini M, Carpineto P, Doronzo E, Nubile M, Zuppari E, Mastropasqua L: Morphological evaluation of Schnyder's central crystalline dystrophy by confocal microscopy before and after phototherapeutic keratectomy. *J Cataract and Refractive Surgery* 2001; 27:1892-1895.
 21. Paparo LG, Rapuano CJ, Raber IM, Grewal S, Cohen EJ, Laibson PR: Phototherapeutic keratectomy for Schnyder's crystalline corneal dystrophy. *Cornea* 2000;19:343-347.
 22. Dinh R, Rapuano CJ, Cohen EJ, Laibson PR: Recurrence of corneal dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Ophthalmology* 1999;106:1490-1497.
 23. Orndahl MJ, Fagerholm PP: Treatment of corneal dystrophies with phototherapeutic keratectomy. *J Refract Surg* 1998;14:129-135.