



İki Mukopolisakkaridozlu Olguda *In Vivo* Konfokal Mikroskopi ve Ön Segment Optik Koherens Tomografi Bulguları

In Vivo Confocal Microscopy and Anterior Segment Optical Coherence Tomography Findings in Two Cases with Mucopolysaccharidoses

Yalçın Karaküçük, Banu Bozkurt, Merve Şahin, Süleyman Okudan
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Öz

Mukopolisakkaridoz glikozaminlerin hücre içi ve hücre dışında yaygın birikimi ile sonuçlanan, kalıtsal lizozomal enzim eksikliğinden kaynaklanan bir grup hastalıktır. Mukopolisakkaridozların alt tipine göre, glikozaminler korneayı da içeren birçok organ ve dokuda birikebilir. Bu çalışmada 39 yaşındaki Scheie sendromlu bir erkek ve 41 yaşındaki Morquio sendromlu bir kadının *in vivo* konfokal mikroskopi ve ön segment optik koherens tomografi bulgularını sunduk (Heidelberg Retina Tomografi 3 Rostock modülü, Almanya) ve literatürü gözden geçirdik. *In vivo* konfokal mikroskopide epitelde, Bowman tabakasında ve ön stromada çok sayıda küçük ve büyük yüksek yansıtıcı birikimler ve ön-orta stromada vakuoller ile uyumlu, etrafı düşük yansıtıcı yapı ile çevrilmiş anormal şekilli uzamış keratositler mevcuttu. Ön segment optik koherens tomografide, kalınlaşmış kornea boyunca glikozamin birikimi artmış yüksek yansıtıcı görünüme sebep olmuştu.

Anahtar Kelimeler: *In vivo* konfokal mikroskopi, mukopolisakkaridoz, Morquio sendromu, Scheie sendromu

Abstract

The mucopolysaccharidoses are a group of disorders caused by inherited defects in lysosomal enzymes resulting in widespread intracellular and extracellular accumulation of glycosaminoglycans. Due to the mucopolysaccharidoses subtype, glycosaminoglycans can be deposited in many organs and tissues including cornea. In this report, we presented *in vivo* confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography findings in a 39-year old man with Scheie syndrome and a 41-year old woman with Morquio syndrome (Heidelberg Retina Tomograph 3 Rostock module, Germany) and reviewed the literature. On *in vivo* confocal microscopy, there were multiple small and larger hyperreflective deposits in the epithelium, Bowman layer and anterior stroma and abnormally shaped, elongated keratocytes with hyporefective round structures, which might be vacuoles in the anterior-mid stroma. In anterior segment optical coherence tomography images, accumulation of glycosaminoglycans deposits lead to an increased hyperreflective appearance throughout the thickened cornea.

Keywords: *In vivo* confocal microscopy, mucopolysaccharidoses, Morquio syndrome, Scheie syndrome

Giriş

Mukopolisakkaridozlar (MPS), kalıtsal lizozomal enzim eksikliklerinden kaynaklanan, glikozaminoglikanların (GAG)

hücre içi ve hücre dışında yaygın birikmesi ile sonuçlanan bir grup hastalıktır. MPS'ler enzim eksiklikleri ve sistemik belirtilere göre alt gruplara ayrılır.¹

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Yalçın Karaküçük, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
Tel.: +90 536 06 52 07 E-posta: drkarakucuk83@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-6430-2233

Geliş Tarihi/Received: 01.09.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.01.2020

Cite this article as: Karaküçük Y, Bozkurt B, Şahin M, Okudan S. *In Vivo* Confocal Microscopy and Anterior Segment Optical Coherence Tomography Findings in Two Cases with Mucopolysaccharidoses. Turk J Ophthalmol. 2020;50:183-186

Scheie sendromu (MPS-IS; 607016) otozomal resesif geçişli nadir bir MPS formudur. α -L-iduronidaz enzimindeki eksikliği ile dermatan sülfat ve heparan sülfatın lizozomal birikimine yol açan *IDUA* geninde meydana gelen mutasyonlardan (4p16.3) kaynaklanır. MPS-IS'de, kornea bulanıklığı, retina pigment epiteli değişiklikleri, akut açılı kapanması glokomu, optik sinir ödemi ve atrofi ve maküla ödeme benzer değişiklikleri içeren oküler bulguların yanı sıra sistemik belirtiler de bildirilmiştir.² MPS-IS'de kornea bulanıklığı, yaşamın ilk on yılından sonra görme açısından önemli hale gelir. Tanı, 1,9-dimetilmetilen mavisi testi ile heparan ve dermatan sülfatın idrarla atılımının arttığından saptanması, GAG elektroforezi, lökosit veya fibroblastlarda enzimatik eksikliğin gösterilmesi ve genetik testler ile konur.^{1,2,3} MPS-IS'de başlıca histopatolojik özellikler kornea epitel hücreleri ve keratositlerde fibrilgranüler materyal içeren vakuoller, epitelial bazal membran hasarı, zayıflamış Bowman tabakası, kollajen lifleri ve keratositlerde GAG birikimi izlenen değişiklikler, normal Descemet membranı ve endotel hücrelerinde değişkenlik gösteren vakuollerdir.⁴

Morquio sendromu (MPS-IVA; 253000), *GALNS* geninde (16q24.3) mutasyonların neden olduğu otozomal resesif bir lizozomal depo hastalığıdır ve N-asetilgalaktozamin-6-sülfataz enziminde eksiklikten kaynaklanır. Bu enzim eksikliği, kornea, kemik, kıkırdak doku ve ligamanlarda progresif keratan sülfat ve kondroitin-6-sülfat birikimine yol açar. Sistemik bulgulara ek olarak, MPS-IVA hastalarında görülen oküler bulgular arasında katarakt, optik atrofi, tapetoretinal pigmenter dejenerasyon ve kornea bulanıklığı yer almaktadır.⁵ Tüm MPS varyantlarında yaygın olan kornea bulanıklığı ve retinopati, görme bozukluğunun başlıca nedenleridir. Işık mikroskopunda bazal epitel hücreleri şişmiştir ve keratositlerde ve endotel hücrelerinde çok sayıda intrasitoplazmik cisim izlenir.⁶ Ultra yapısal düzeyde, bazal hücrelerin apikal bölümü, kanat hücresi ve yüzeyel hücre tabakalarında sayıları azalan, küçük şeffaf membrana bağlı vakuollerle doludur.⁶ Keratositlerde multilaminar cisimler, parmak izi sarmal paternleri, fibrilgranüler inklüzyonlar, küçük lipid vakuelleri ve berrak vakuoller şeklinde intrasitoplazmik inklüzyonlar görülür. Ayrıca, endotel hücre sitoplazması, birleşerek büyük boş sitoplazmik boşluklar oluşturan ve hücre zarlarının çökmesine neden olan membrana bağlı vakuoller içerir.

İn vivo konfokal mikroskopi (İVKM), canlı insan korneasının, korneada doku hasarına neden olmadan gerçek zamanlı görüntülenebilmesine imkan sağlar ve klinik uygulamada kornea ve oküler yüzey patolojilerini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatürde, MPS'lerde İVKM ve ön segment optik koherens tomografi (ÖS-OKT) kullanımı hakkında sadece birkaç çalışma bulunmaktadır.^{7,8,9,10,11,12} Bu çalışmada, MPS-IS ve MPS-IVA'lı 2 hastanın klinik, ÖS-OKT ve lazer İVKM bulgularını bildiriyoruz. Amacımız, bulgularımızı literatürdeki önceki çalışmalarla karşılaştırmak, bu görüntüleme yöntemlerinin MPS'nin tipik histopatolojik özelliklerini gösterip gösteremeyeceğini belirlemek ve MPS-IS ile MPS-IVA arasındaki farkları değerlendirmektir.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Son 5 yıldır dorzolamid-timolol sabit kombinasyonu ve brimonidin kullanan, daha önce MPS-IS tanısı almış 39 yaşında erkek hasta, refraksiyon ve glokom muayenesi için kliniğimize başvurdu. Hastanın entelektüel fonksiyonları normaldi, yürüme bozukluğu ve iskelet dismorfizmi vardı. Lökosit α -L-iduronidaz enzim aktivitesi düzeyi düşüktü. Görme keskinliği sağ gözde (OD) +8,50/+1,00x130 diyoptri (D) düzeltme ile 4/20 ve sol gözde (OS) +8,50/+1,25x5 D düzeltme ile 4/20 idi. Biyomikroskopik muayenede kornea stromasında çoklu kornea opasiteleri ve şiddetli kornea bulanıklığı görüldü (Şekil 1a). Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçülen göz içi basıncı (GİB) her iki gözde (OU) 24 mmHg idi. Fundus, şiddetli kornea bulanıklığı nedeniyle değerlendirilemedi. Lazer İVKM (Heidelberg Retina Tomograph 3 Rostock modülü, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya) ile epitelde çok sayıda küçük hiperreflektif depozitler (Şekil 1b), epitelde, Bowman tabakasında ve ön stromada daha büyük opasiteler (80 μ m uzunluğa kadar) (Şekil 1c, d) ve içinde yuvarlak hiporeflektif yapılar içeren hiperreflektif kornea stroması görüldü (Şekil 1e, f). Arka stroma ve endotel, stromal hiperreflektivite nedeniyle değerlendirilemedi. ÖS-OKT (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) değerlendirmesinde, korneaların kalın olduğu [merkezi kornea kalınlığı (KK) OD'de 658 μ m ve OS'de 664 μ m, periferik KK 950 μ m] ve stromada hiperreflektivitenin arttığı izlendi (Şekil 1g). İridokorneal ölçümler yapılamadı. Scheimpflug kameralı (Sirius, CSO, İtalya) kornea topografi cihazı ile ölçülen ön kamara derinliği OD'de 3,55 mm ve OS'de 3,43 mm idi.

Olgu 2

MPS-IVA tanılı 41 yaşında bir kadın hasta glokom nedeniyle izlenmekte ve son üç yıldır timolol maleat-brimonidin sabit kombinasyonu kullanmaktaydı. Hastanın lökosit N-asetilgalaktozamin-6-sülfataz enzim aktivitesi düşüktü, ileri iskelet deformiteleri ve yürüme bozukluğu vardı, ancak entelektüel düzeyi normaldi. Bilateral en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, OD'de +0,50/+1,00x135 D ve OS'de +1,00x105 D düzeltme ile 16/20 idi. GİB her OU 22 mmHg idi. Biyomikroskopik muayenesinde orta derecede kornea bulanıklığı ve yaygın stromal opasiteler olduğu görüldü (Şekil 2a). Fundus muayenesi zorlukla yapıldı, ancak optik diskler normal görünümdeydi ve çukur/disk oranı 0,4 idi. İVKM ile, Bowman tabakası, ön stroma (Şekil 2b) ve subepitelyal sinir plexusu (Şekil 2c) çevresinde hiperreflektif bazal epitel hücreleri, nokta şeklinde ve daha büyük opasiteler (25-30 μ m uzunluğa kadar) görüldü. Ön-orta stromada anormal şekilli, uzamış keratositler ve beyaz sınırlarla çevrili hiporeflektif koyu, yuvarlak yapılar (vakuoller olabilir), lakunalar ve mikrodotlar izlendi (Şekil 2d, e). Endotel tabakası, çok net olmasa da, normal görünümdeydi (Şekil 2f). ÖS-OKT görüntülerinde kornea stromasında diffüz hiperreflektivite olduğu ve kornea kalınlıklarının arttığı görüldü (MKK OD'de 634 μ m ve OS'de 629 μ m) (Şekil 2g). İridokorneal

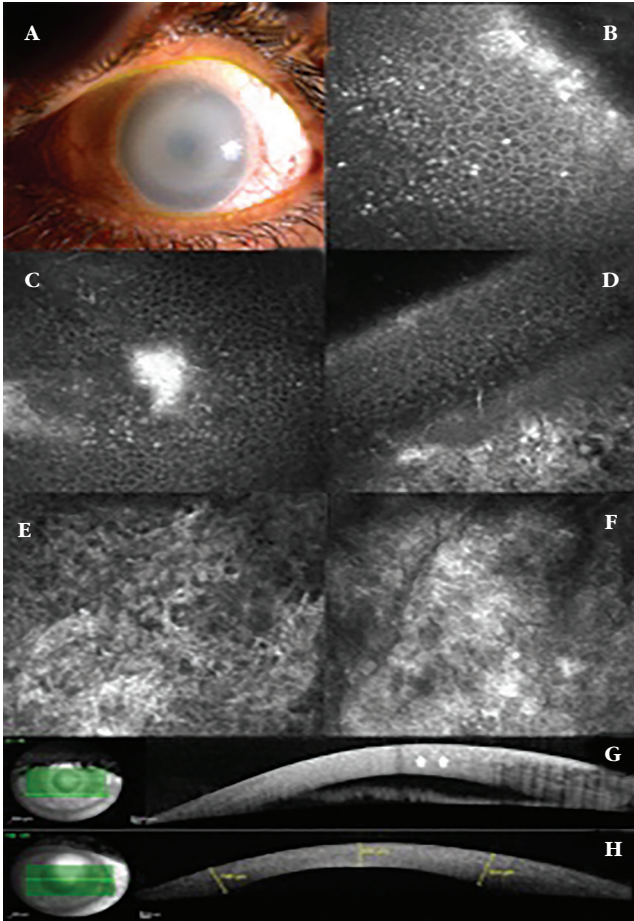
açı sadece Olgu 2'de ölçülebildi ve sklera mahmuzundan 500 μm 'de açı açıklık mesafesinin (AAM500) temporal tarafta 210 μm ve nazal tarafta 251 μm idi. Temporal ve nazal iridokorneal açılar sırasıyla 21,7 ve 25,9 idi. Scheimpflug kameralı (Sirius, CSO, İtalya) kornea topografi cihazı ile ölçülen ön kamara derinliği OD'de 3,53 mm ve OS'de 3,67 mm idi.

Tartışma

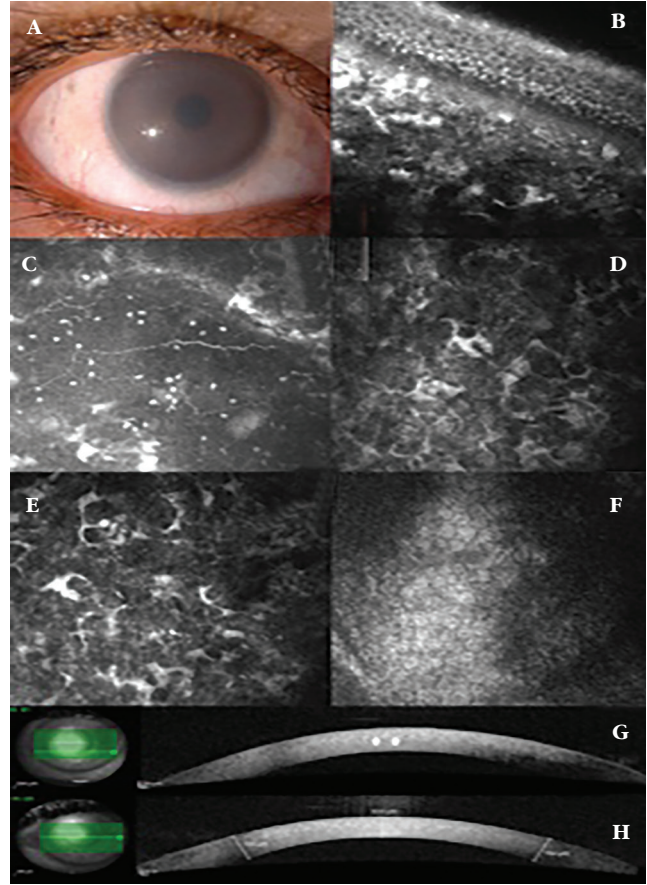
ÖS-OKT görüntülemesinde her iki hastada da korneanın iç yapısında hiperreflektivitenin arttığı görüldü. Kornea kalınlıkları artmıştı. Merkezi ve periferik kornea kalınlıkları sırasıyla yaklaşık 650 μm ve 950 μm idi. Ahmed ve ark.⁷, Visante ÖS-OKT ile MPS-VI'ya MPS-I'e göre ön segment ve açı konfigürasyonunun daha dar ve daha kompakt olduğunu bildirmiştir. MPS tip 1 ve tip VI'da kornea bulanıklığı daha sıktır ve tip 2'ye göre kornea daha kalındır. Ayrıca MPS-I ve VI hastalarında GİB'nin yükselmesinin periferik korneada kalınlaşma ve iridokorneal

açının daralmasına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. Aragona ve ark.⁹, OKT ile MPS-IS'li bir hastada kalınlaşmış kornea boyunca diffüz hiperreflektif yapılar izlendiğini göstermiştir. MPS-IVA'lı hastamızda temporal ve nazal AAM500 değerleri, dar açı alt sınır değerlerinden çok daha düşüktü (sırasıyla 320 μm ve 340 μm).

Grupcheva ve ark.⁸, ilk kez gerçek zamanlı, tarayıcı yarıklı bir IVKM ile MPS-IS'li 13 yaşındaki çocuk hastayı değerlendirmiş ve bulgularını bildirmişlerdir. Bazal epitelde parlak hücreler olduğunu ve keratositlerin morfolojisinin belirgin şekilde değiştiğini, genellikle yuvarlak veya eliptik şekilli olduğunu, sınırlarının belirgin ve merkezlerinin hiporeflektif görünümde olduğunu bildirmişlerdir. Sub-bazal sinir pleksusunda, normal korneadakine benzeyen kalınlık ve dansiteye sahip korneal sinirler izlenmiştir, ancak muhtemelen altta yatan fibrozis nedeniyle sinir lifleri düzensiz olduğunu ve ayırt edilmesinin biraz zor olduğunu bildirmişlerdir. Endotel hücre sayısı yaş



Şekil 1. Mukopolisakkaridozlar-IS'li hastanın biyomikroskop ile muayenesinde, iris detaylarını gizleyen ciddi kornea bulanıklığı görülmektedir (a). Epitelde çok sayıda küçük hiperreflektif depozitleri (b), epitel, Bowman tabakası ve ön stromada boyu 80 μm 'ye kadar uzanan daha büyük opasiteleri (c, d) ve hiperreflektif ön ve orta stromayı (e, f) gösteren *in vivo* konfokal mikroskopi görüntüleri. Stromada, özellikle ön stromada granüler paternde (ok) izlenen, hiperreflektivite artışının eşlik ettiği kalınlaşmış korneaları gösteren ön segment optik koherens tomografi görüntüleri (g, h)



Şekil 2. Orta şiddette kornea bulanıklığı izlenen Mukopolisakkaridozlar-IVA'lı hastanın biyomikroskopik görüntüsü (a). *In vivo* konfokal mikroskopi görüntülemesinde, Bowman tabakası ve ön stromada (b) ve subepitelyal sinir pleksusu çevresinde (c) hiperreflektif bazal epitel hücreleri, nokta şeklinde ve boyu 25-30 μm olan daha büyük opasiteler izlendi. Ön-orta stromada anormal şekilli, uzamış keratositler ve beyaz sınırlarla çevrili hiporeflektif koyu, yuvarlak yapılar (vakuoller olabilir), lakunalar ve mikrodotlar izlendi (d, e). Endotel tabakası, çok net olmasa da, normal görünümdeydi (f). Stromada, özellikle ön stromada granüler paternde (ok) izlenen, diffüz hiperreflektivite artışının eşlik ettiği kalınlaşmış korneaları gösteren ön segment optik koherens tomografi görüntüleri (g, h)

grubu için normal bulunmuş, ancak hücrelerde hafif büyüklük değişimi (polimegatizm) izlenmiştir. Aragona ve ark.⁹, MPS-IS'li 25 yaşındaki erkek hastanın her iki korneasından elde edilen İVKM, OKT ve histolojik değerlendirme sonuçlarını bildirmiştir. Lazer İVKM ile bazal epitel hücrelerinde diffüz veya granüler hiperreflektivite izlenmiştir. Keratositler yüksek derecede hiperreflektif olmaları nedeniyle ağ şeklinde stromal bir görünüme sahipken, endotel hücreleri güçlükle görülebilmekteydi. MPS-IS hastamız, şiddetli kornea bulanıklığı olan, görme keskinliği düşük ve glokomlu 39 yaşında bir erkekti. Lazer İVKM'de bazal epitel, Bowman tabakası ve ön stromada, önceki çalışmalardan daha demonstratif olan hiperreflektif birikintileri görüldü.^{8,9} Bu durum, hastamızın ileri yaşı ve yıllar boyunca gerçekleşen sürekli GAG birikimi ile açıklanabilir. İleri olgularda, depozitler ve fibrozis, hiperreflektivitede artışa neden olur, bu da stroma ve endoteldeki hücresel yapıların İVKM ile ayrıntılı incelenmesini engeller. Olgumuzda tipik keratosit vakulasyonunu ve endotel değişikliklerini saptayamadık.

Stewart ve ark.¹⁰, 7 yaşında MPS-IVA'lı erkek hastada kornea stromasının lazer konfokal görüntüleme ile çok hafif diffüz, ince granüler yapıda görüldüğünü ve görme keskinliğinin iyi olduğunu bildirmiştir. İVKM ile Bowman tabakasının hemen arkasında ve ön ile orta stromada yaygın hiperreflektivite izlenmiştir. Keratosit sitoplazması net olarak görülebilmekteydi; ince, granüler bir görünüme sahipti ve özellikle arka stromada çekirdekler yuvarlak ve vakuoller içermekteydi. Kornea epiteli, sub-bazal sinirler ve endotel normal görünüme sahipti. MPS-IVA hastamız son 3 yıldır kornea bulanıklığı ve glokom nedeniyle takip edilen 41 yaşında bir kadındı. İVKM görüntülemesinde subepitelyal sinir plexusu çevresinde, Bowman tabakasında ve ön stromada Stewart ve ark.¹⁰ tarafından bildirilmeyen hiperreflektif bazal epitelyal hücreler, nokta benzeri ve daha büyük opasiteler mevcuttu. MPS'lerde, GAG'lar yaşla birlikte progresif olarak birikir, bu da Stewart ve ark.¹⁰ tarafından bildirilen 7 yaşındaki olguda kornea epitelinde ve sub-bazal sinirlerin çevresinde neden birikim gözlenmediğini açıklayabilir. Ayrıca ön-orta stromada anormal şekilli, uzamış keratositler ve vakuol olduğu düşünülen beyaz sınırlarla çevrili koyu renkli, yuvarlak yapılar, lakunalar ve mikrodotlar izlendi (Şekil 2d, e). Endotel tabakası, çok net olmasa da, normal görünümdeydi.

İVKM ve ÖS-OKT görüntüleme teknolojileri, MPS'ler ile ilişkili makroskopik ve mikroskopik kornea değişikliklerini göstermek için kullanılabilir. Bu çalışmada, ÖS-OKT kullanarak, GAG birikimlerinin kalınlaşmış kornea boyunca artmış hiperreflektif görünüme yol açtığını saptadık. İVKM'de, bazal epitel, Bowman tabakası ve stromada hiperreflektif nokta benzeri ve daha büyük depozitler ve vakuoller içeren morfolojisini değişmiş keratositler izlendi. Şiddetli kornea bulanıklığı olan

ileri olgularda, ön stroma reflektivitesinin artması nedeniyle stroma ve endotelin İVKM ile değerlendirilmesi mümkün değildir.

Etik

Hasta Onayı: Onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.B., Y.K., Konsept: B.B., Y.K., S.O., Dizayn: B.B., S.O., Veri Toplama veya İşleme: Y.K., M.Ş., Analiz veya Yorumlama: Y.K., B.B., Literatür Arama: Y.K., M.Ş., Yazan: Y.K., B.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Chris Lloyd I. Mucopolysaccharidoses and The Eye. *Surv Ophthalmol.* 2006;51:1-17.
2. Scott HS, Ashton LJ, Eyre HJ, Baker E, Brooks DA, Callen DF, Sutherland GR, Morris CP, Hopwood JJ. Chromosomal Localization of the Human Alpha-L-iduronidase Gene (IDUA) to 4p16.3. *Am J Hum Genet.* 1990;47:802-807.
3. Dinç UA, Özdek Ş, Hasanreisoglu B, Başar D. Ocular Findings in Hereditary Metabolic Disorders. *Turk J Ophthalmol.* 2011;41:43-48.
4. Rummel V, Meyer HJ, Naumann GO. Light and Electron Microscopy of the Cornea in Systemic Mucopolysaccharidosis Type I-S (Scheie's syndrome). *Cornea.* 1992;11:86-92.
5. Tomatsu S, Yasuda E, Patel P, Ruhnke K, Shimada T, Mackenzie WG, Mason R, Thacker MM, Theroux M, Montañó AM, Alméciga-Díaz CJ, Barrera LA, Chinen Y, Sly WS, Rowan D, Suzuki Y, Orii T. Morquio A Syndrome: Diagnosis and Current and Future Therapies. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;12:141-151.
6. Leslie T, Siddiqui MAR, Aitken DA, Kirkness CM, Lee WR, Fern AI. Morquio Syndrome: Electron Microscopic Findings. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:917-929.
7. Ahmed TY, Turnbull AMJ, Attridge NF, Biswas S, Lloyd IC, Au L, Ashworth JL. Anterior Segment OCT Imaging in Mucopolysaccharidoses type I, II, and VI. *Eye.* 2014;28:327-336.
8. Grupcheva CN, Craig JP, McGhee CNJ. In Vivo Microstructural Analysis of the Cornea in Scheie's Syndrome. *Cornea.* 2003;22:76-79.
9. Aragona P, Wylegala E, Wroblewska-Czajka E, Smedowski A, Nowinska A, Roszkowska AM, Pisani A, Micali A, Puzzolo D. Clinical Confocal and Morphological Investigations on the Cornea in Human Mucopolysaccharidosis IH-S. *Cornea.* 2014;33:35-42.
10. Stewart S, McGhee CNJ, Patel DV. In Vivo Confocal Microscopy of the Cornea in Morquio Syndrome. *Eye.* 2012;26:1394-1395.
11. Mocan MC, Eldem B, Irkeç M. In Vivo Confocal Microscopic Findings of Two Siblings with Maroteaux-Lamy Syndrome. *Cornea.* 2007;26:90-93.
12. Patel DV, Ku JYF, Kent-Smith B, McGhee CNJ. In Vivo Microstructural Analysis of the Cornea in Maroteaux-Lamy syndrome. *Cornea.* 2005;24:623-625.