

Ehlers Danlos Sendromu Tip 6'lı Bir Hastada Minör Travma ile Kornea Perforasyonu: Ayırıcı Tanı ve Tedavi

C. Banu COŞAR*, Nuri CEYHAN**, Sahin SEVİM*, Naci SAKAOĞLU*, Serap ŞİRVANCI**, Tangül ŞAN***, Özlem KURTKAYA****, Suphi ACAR*****

ÖZET

On altı yaşındaki kadın hasta, sol gözünde minör travma sonucu gelişen korneal perforasyon ile kliniğimize başvurdu. Hastaya genel anestezi altında korneal perforasyon onarımı yapıldı. On gün sonra, yara yerinden aköz hüümör sızması ve iris prolapsusu gelişmesi yüzünden, 2. bir operasyonda yara yerinin alt kısmı konjunktiva ile örtüldü. Hastanın sağ gözünde de minör travma ile perforasyon onarımı hikayesi, ağır bant keratopati, 360° korneal neovaskülerizasyon ve ön sineşiler mevcuttu. Hastada Ehlers-Danlos Sendromu (EDS) tip 6 (oküler-skolyotik tip) ön tanısı sistemik araştırmalarla doğrulandı. Bu olgu sunumunda, EDS tip 6 ve minör travma ile göz perforasyonu yapabilecek diğer sistemik hastalıklar tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ehlers Danlos Sendromu tip 6, Kollajen tip 3, Kornea perforasyonu, Korneal incelme

Corneal Perforation with Minor Trauma in Ehlers Danlos Syndrome Type 6: Differential Diagnosis and Treatment

SUMMARY

Sixteen year-old female patient applied to our clinic with corneal perforation due to a minor trauma in the left eye. The patient underwent corneal perforation repair under general anesthesia. Then, the corneal wound was covered with conjunctiva at a second operation as there was aqueous leakage and iris prolapsus at the wound site. The patient also had severe band keratopathy, 360° corneal neovascularization and multiple anterior synechia in the right eye with a past history of corneal perforation. The diagnosis of Ehlers Danlos Syndrome (EDS) type 6 (ocular-scoliotic type) was confirmed with systemic work-up. In this case report, Ehlers Danlos syndrome type 6 as well as other connective tissue disorders which may lead to ocular perforations are discussed.

Key Words: Ehlers Danlos Syndrome type 6, Collagen type 3, Corneal perforation, Corneal thinning

Giriş

Korneal perforasyonların en sık nedeni infeksiyöz keratitlerdir. Korneal perforasyona yolaçan diğer nedenler arasında inflamatuvar hastalıklar, travma, kuru göz, açıkta kalma (exposure), nörotrofik kornea, kornea dejenerasyon ve ektazileri (özellikle keratoglobus) yer almaktadır.¹

Korneal hücrelerarası matriks, esas olarak kollajen ve proteoglikan yapılıdır. Bazal membran kollajen tip 7, Bowman kollajen tip 7-1, stroma kollajen tip 1-5-12-3, Descemet zarı ise kollajen tip 8 ve 4 içerir. Bu kollajen tiplerini tutan iskelet ve bağ doku hastalıkları oküler bulguları ile göz hekimlerini ilgilendirmektedir.¹

Bu olgu sunumunda, bağ doku hastalıklarından Ehlers Danlos Sendromu (EDS) tip 6'lı (oküler-skolyotik tip) bir hastada göz tutulumu, ayırıcı tanı ve tedavi seçenekleri tartışılmaktadır.

Olgu Sunumu

Onaltı yaşında kadın hasta, sol gözüne top çarpmasını takiben ağrı ve görme azlığı şikayeti ile Haydarpaşa Numune Hastanesi II.

Göz Kliniği'ne başvurdu. Hastanın gözüne top çarptığı sırada gözünde gözlük (-13.00 diyoptri) olduğu ve gözlük camının kırılmadığı öğrenildi. Hastanın sol gözünde görme keskinliği 5 metreden parmak sayma seviyesindeydi ve artırılmıyordu. Biyomikroskopi muayenesinde; mavi sklera, sol gözde limbustan limbusa ince kornea ve kornea santralinde yaklaşık 8 mm'lik dikey bir kesi izlendi. Yara yerinden iris prolabe ve ön kamara sığ idi. Hasta aynı gece genel anestezi altında operasyona alındı, korneal kesisi 11 adet 10/0 naylon sütür ile kapatıldı. Hastaya oral siprofloksasin 500 mgr., 2x1 (Cipro filmtablet, Biofarma), oral deflazakort 30 mgr., 1x1 (Flantadin tablet, Hoechst Marion Roussel) ve topikal siprofloksasin-HCl %0.3 saat başı (Ciloxan damla, Alcon) başlandı. Postoperatif 10. günde alt korneada, yara dudaklarından aköz hüümör sızıntısı ve iris prolapsusu olması üzerine lokal anestezi altında hasta tekrar operasyona alındı. Yara yerinin alt bölümünde korneal erime görünümü olması nedeni ile mevcut korneal sütürlere dokunulmadı. Yüz elli derecelik perilibal insizyonla açılan alt konjunktiva, alt kornea üzerine yaklaşık 4 mm kadar çekilerek örtüldü. İki adet 8/0 naylon sütür ile konjunktiva limbusa saat 6 ve 8 hizalarından sütüre edildi (Şekil 1A). Hastanın sol gözüne, otolog serum 2 saatte bir olacak şekilde, topikal olarak başlandı. Hastanın sağ gözünde de eski kornea perforasyonu onarımı hikayesi, ağır bant keratopati, 360° korneal neovaskülerizasyon ve ön sineşiler mevcuttu (Şekil 1B).



Şekil 1A. Sol gözde, dikey yerleşimli kornea kesisinin alt kısmında konjonktiva ile örtüldüğü görülmektedir.

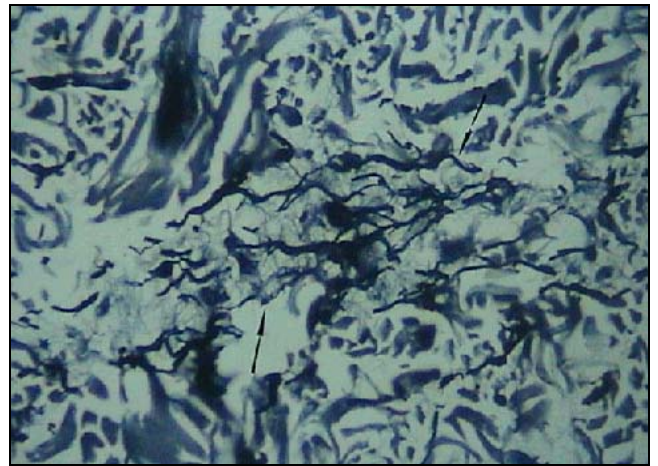


Şekil 1B. Sağ gözde, eski kornea perforasyonu onarımına bağlı ciddi bant keratopati, 360° korneal neovaskülerizasyon ve ön sineşiler.

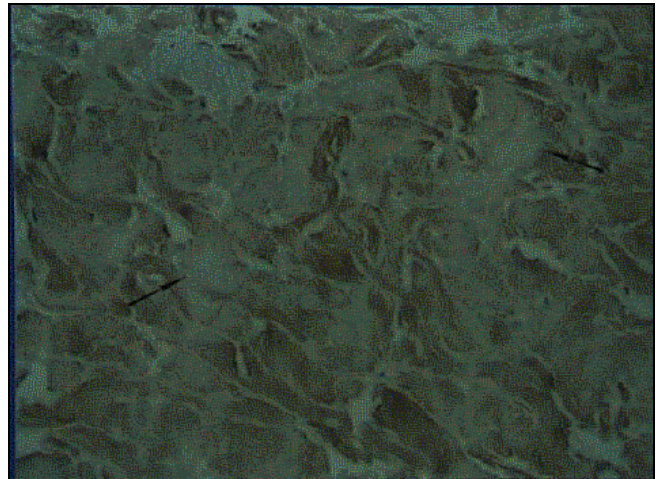
Hastanın sistemik muayenesinde, eklem hiper mobilitesi ve cilt hiper elastisitesi mevcuttu. Hasta ince, uzun boyluydu. Ehlers Danlos sendromu tip 6 (oküler-skolyotik tip) ön tanısı düşünüldü. Anteroposterior/lateral ortoradyografik grafide, dorsal kifoz ve servikal lordozun düzleştiği, lomber lordozun normal sınırlarda olduğu izlendi. Dorsal vertebralarda açıklığı sola bakan minimal skolyoz izlendi. Anteroposterior el grafilerinde, metakarpların midporsiyonlarından ölçülen en-boy oranları normal sınır olan 8 değerinin üzerinde olup, araknodaktili ile uyumlu bulundu. Ortopedi konsültasyonunda takip önerildi.

Hastanın sağ kulağında az duyma şikayeti ile istenen kulak burun boğaz konsültasyonunda, sağ timpanik membranda perforasyon saptandı.

Dahiliye ve genetik bölümlerince istenen ekokardiyografi incelemesinde, kalp kapaklarında ileri akımlar normal bulundu. Alınan deri biyopsi örnekleri formalin fiksasyonundan sonra rutin doku işlemleri uygulanarak parafine gömüldü. Hematoksilen-eosin boyası ile boyanarak ışık mikroskopisinde değerlendirildi. Rutin incelemede belirgin bir patoloji gözlenmedi. Elastik vonGieson boyasında dermisteki elastik liflerde artma görüldü (Şekil 2A). İmmünohistokimyasal olarak kollajen tip 3 antikoruna yapılan çalışmada soluk boyanan alanlar saptandı (Şekil 2B). Elektron mikroskopisinde ise, dermiste kollajen liflerinin düzenli dağılım gösterdiği izlendi. Kollajen fibrillerinin boyuna kesitlerinde tekrarlayan enine çizgilenmelerin (periyodisite) normale yakın uzunlukta (47 nm, normal:52-62 nm) olduğu görüldü. Kollajen fibrillerinin enine kesitlerinde fibrillerin ortalama çapı 82.9 ± 1.5 nm (normal: 20-100 nm) olarak hesaplandı. Fibroblast endoplazmik retikulumunda genişleme ve endoplazmik retikulum ribozomlarında azalma saptandı (Şekil 3A). Elastik liflerin yoğun, uzamına dizili amorf fibrillerden oluştuğu ve bu fibrillerin düzensiz yapıda olduğu görüldü (Şekil 3B).



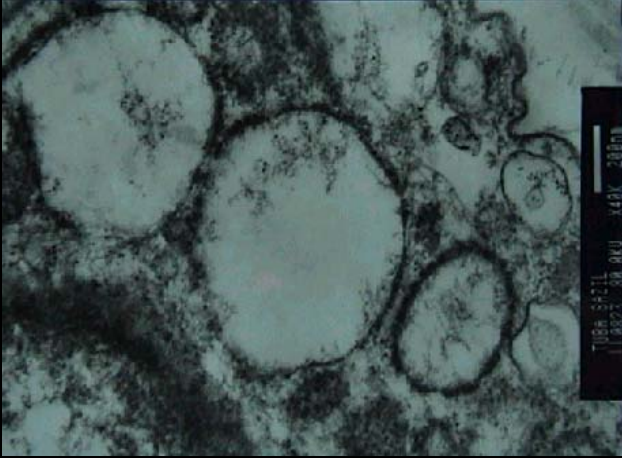
Şekil 2A. X400, Elastik vanGieson boyası, dermiste elastik liflerde artma (oklar).



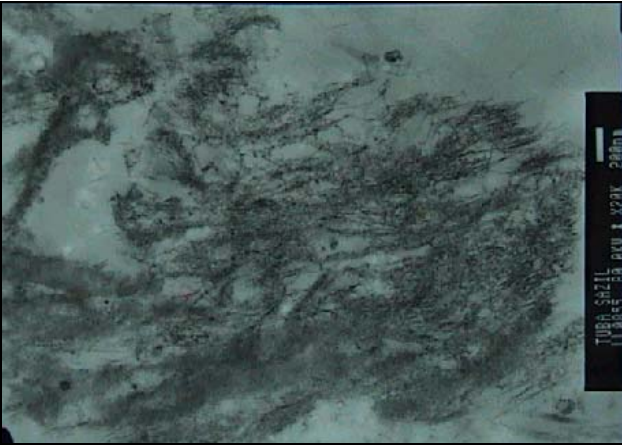
Şekil 2B. X200, kollajen tip 3 boyaması (Neomarkers), immünohistokimyasal ekspresyonda yer yer azalma.

Tetkik ve konsültasyonlar sonucu, EDS tip 6 tanısı onaylandı. Hastaya kalsiyum askorbat 645 mgr., 1x1 (Ester-Vit tb, Bilim) başlandı. Ameliyat sonrası 3. ayda, hastanın korneal sütürleri yerinde, yara yeri intakt, pinhole ile görme 0.3 düzeyinde idi.

Aile hikayesinde, hastanın kız kardeşinde de mavi sklera olduğu, sol gözünden iki kez kornea perforasyonu onarım operasyonu geçirdiği öğrenildi. Biyomikroskopi muayenesinde, kız kardeşin korneası çok inceydi, bilgisayarlı topografide yüksek astigmatizma (asimetrik papyon görünümü) izlendi. Diğer iki erkek kardeşte ise mavi sklera veya ince kornea yoktu. Hastanın amcasının kızında da mavi sklera olduğu öğrenildi.



Şekil 3A. X40K, Elektron mikroskopi incelemesi, fibroblast granüllü endoplazmik retikulumunda (GER) genişleme ve GER ribozomlarında azalma.



Şekil 3B. X20K, Elektron mikroskopi incelemesi, elastik liflerin yoğun, uzamına dizili amorf fibrillerden oluştuğu ve bu fibrillerin düzensiz yapıda olduğu izlenmektedir.

Tartışma

Kollajen sentezini etkileyen mutasyonlar sonucu oluşan hastalıklar arasında, Ehlers Danlos Sendromu, osteogenezis imperfekta, Alport sendromu ve epidermolizis bulloza yer almaktadır.² EDS, eklem hiper mobilitesi, cilt hiper elastisitesi, ciltte kolay morarma ve sigara kağıdı skarların oluşması ile karakterize heterojen bir bağ doku hastalıkları grubudur. Biyokimyasal, genetik ve klinik bulgularına göre 11'den fazla tipi vardır. Göz hekimleri için en önemli tipi EDS tip 6'dır (oküler-skolyotik tip). Otozomal resesif ge-

çişli olan bu tipte, skolyozis, eklem ve cilt tutulumunun yanısıra göz tutulumu mevcuttur. EDS tip 6, klinik özellikleri, cilt hidroksilizin içeriği ve lizil hidroksilaz aktivitesine göre 1983 yılında 3 alt tipe ayrılmıştır. EDS tip 6A'da, cilt kollajeni hidroksi lizin içermez ve cilt fibroblast kültürlerinde lizil hidroksilaz aktivitesi eksiktir. EDS tip 6B'de, cilt kollajeni hidroksi lizin içeriği normale yakındır ama cilt fibroblast kültürlerinde lizil hidroksilaz aktivitesi eksiktir. EDS tip 6C'de ise, cilt kollajeni hidroksi lizin içeriği ve cilt fibroblast kültürlerinde lizil hidroksilaz aktivitesi normaldir.^{3,4}

EDS tip 6'nın oküler bulguları arasında mavi sklera, minör travma ile veya spontan olarak glob rüptürü/retina dekolmanı yer alır.¹ Mavi sklera diğer sistemik hastalıklardan osteogenezis imperfekta, Crouzon hastalığı, Hallermann-Steiff sendromu, Turner sendromu, Albright herediter osteodistrofisi, inkontinent pigmenti ve Marfan sendromunda da görülmektedir.⁵ Skleranın mavi rengi, normalden ince ve saydam oluşu yüzünden alttaki uveal dokunun izlenmesinden kaynaklanmaktadır. EDS tip 6'nın diğer oküler bulguları limbustan limbusa ince kornea, keratokonus/keratoglobus, epikantal katlantılar, strabismus, lens sublüksasyonu ve miyopidir.^{1,6}

EDS en çok osteogenezis imperfekta ile karışmaktadır. Osteogenezis imperfektanın 3 ana bulgusu mavi sklera, sağırılık ve kemik kırıklardır.¹ Hastamızda kemik kırığı hikayesi bulunmamaktadır.

EDS tip 6 tanısı klinik olarak konur. Alt grupları ayırabilmek için gerekli olan biyokimyasal tetkikler zor ve zaman alıcıdır. Dermisin aminoasit analizi (tip 1 ve 3 kollajenin lizil rezidülerinin hidroksilasyonu), dermal fibroblast kültürlerinde lizil hidroksilaz aktivitesi ve fibroblast kültürlerinde aminoasit analizi (jel elektroforezi) bu tetkikler arasındadır. Işık mikroskopisi incelemesinde, elastin ağı artmış olarak izlenir. Elektron mikroskopisinde, dermisin tüm kalınlığı boyunca, lif içermeyen 20-60 mikronluk delikler bildirilmiştir.^{7,8} Biz kendi elektron mikroskopi kesitlerimizde elastik liflerin yoğun ve düzensiz yapıda olduğunu, fibroblast granüllü endoplazmik retikulumlarında (GER) genişleme ve GER ribozomlarında azalma saptadık.

EDS hastalarında, korneal perforasyon onarımının güç olduğu ve evizasyon/enükleasyon veya ışık hissini kaybı ile sonuçlanabileceği bildirilmiştir.^{9,10} Korneanın limbustan limbusa ince olması nedeni ile penetran keratoplasti de teknik olarak zordur.^{11,12} Cameron ve Macsai penetran keratoplasti öncesi epikeratoplasti ile yeterli kalınlıkta bir donör yatağı oluşturmuştur. Epikeratoplasti yapılmadan, direkt penetran keratoplasti yapılacaksa, alıcı korneada geniş sütür geçişleri yapmak gereklidir.¹³ Nakazawa ve arkadaşları post - travmatik skleral stafilomada prezerve sklera kullanmıştır.¹⁴ Bizim vakamızda korneanın primer sütürasyonu sonrasında yara yerinden aköz hüme sızıntısı ve iris prolapsusu olması üzerine, alt kornea konjunktiva ile örtülmüştür. Çeşitli çalışmalarda askorbik asidin EDS tip 6 hastalarında yara iyileşmesini artırdığı gösterilmiştir.¹⁵ Hastamıza EDS tip 6 tanısı koyduktan sonra tedavisine eklediğimiz askorbik asit ile klinik iyileşmenin daha iyi olduğunu gözledik.

EDS tip 6'lı ailelerde lizil hidroksilaz eksikliğinin prenatal tanısı yapılabilmektedir.¹⁶ EDS tip 6 hastaları, glob rüptürü riski nedeni ile koruyucu gözlük takmalı ve travmalara karşı tedbirli olmaları konusunda uyarılmalıdır. Ayrıca bu hastaların rutin C vitamini kullanmalarının da faydalı olacağına inanmaktayız.

Kaynaklar

1. Traboulsi EI, Kattan HM. Skeletal and connective tissue disorders with anterior segment manifestations. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors: Cornea and External Disease: Clinical diagnosis and management. St. Louis: 1997, Mosby-Year Book, Inc., 1997:925-42.
2. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Genetic disorders. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, editors. Robbins Pathologic basis of disease. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999:149-50.
3. Tekeli O, Özdemir Ö. Ehlers Danlos Sendromu tip VI (Oküler form). T Klin Oftalmoloji 2001; 10:230-2.
4. Ihme A, Ristelli L, Krieg T, et al. Biochemical variants of the Ehlers-Danlos syndrome. Eur J Clin Invest 1983; 13:357-62.
5. Collins JF, Donnerfeld E. Differential diagnosis. In: Collins JF, editor. Ophthalmic desk reference. New York: Raven Press, 1991:495.
6. Puri P, Gupta M, Chan J. Spontaneous perforation of the globe in Ehlers Danlos syndrome. Eye 2001; 15:553-4.
7. Royce PM, Steinmann B, Vogel A, Steinhorst U, Kohlschuetter A. Brittle cornea syndrome: a heritable connective tissue disorder distinct from Ehlers-Danlos syndrome type 6 and fragilitas oculi, with spontaneous perforations of the eye, blue sclerae, red hair, and normal collagen lysyl hydroxylation. Eur J Pediatr 1990; 149:465-9.
8. Ogur G, Baykan N, De Paepe A, et al. Clinical, ultrastructural and biochemical studies in two sibs with Ehlers-Danlos syndrome type 6-B like features. Clin Genet 1994; 46:417-22.
9. Biglan AW, Brown SI, Johnson BL. Keratoglobus and blue sclera. Am J Ophthalmol 1977; 83:225-33.
10. Cameron JA. Corneal abnormalities in Ehlers-Danlos Syndrome Type 6. Cornea 1993; 12:54-9.
11. Cameron JA, Cotter JB, Risco JM, Alvarez H. Epikeratoplasty for keratoglobus associated blue sclera. Ophthalmology 1991; 98:446-52.
12. Macsai MS, Lemley HL, Schwartz T. Management of oculus fragilis in Ehlers-Danlos type 6. Cornea 2000; 19:104-7.
13. Izquierdo L, Mannis M, Marsh PB, Yang SP, McCARthy JM. Bilateral spontaneous corneal rupture in brittle cornea syndrome: A case report. Cornea 1999; 18:621-4.
14. Nakazawa M, Tamai M, Kiyosawa M, Watanabe Y. Homograft of preserved sclera for posttraumatic scleral staphyloma in Ehlers-Danlos syndrome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1986; 224:247-50.
15. Dembure PP, Janko AR, Priest JH, Elsas LJ. Ascorbate regulation of collagen biosynthesis in Ehlers-Danlos syndrome type 6. Metabolism 1987; 36:687-91.
16. Dembure PP, Priest JH, Snoddy SC, Elsas LJ. Genotyping and prenatal assesment of collagen lysyl hydroxylase deficiency in a family with Ehlers-Danlos syndrome type 6. Am J Hum Genet 1984; 36:783-90.

Kimlik

Geliş Tarihi:17.07.2002

Kabul Tarihi:11.01.2003

*Uzm.Dr., Haydarpaşa Numune Hastanesi, 2. Göz Kliniği, İstanbul

**Dr., Haydarpaşa Numune Hastanesi, 2. Göz Kliniği, İstanbul

***Prof.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

****Yrd.Doç.Dr., Marmara Üniversitesi Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Patoloji Laboratuvarı, İstanbul

*****Prof.Dr., Haydarpaşa Numune Hastanesi, 2. Göz Kliniği Şefi, İstanbul
