

BÖLÜM 6

İRİDOKORNEAL ENDOTELYAL SENDROMLAR

Özer DURSUN¹

GİRİŞ

İridokorneal endotelyal sendromlar (İKE) genellikle tek bir gözü etkileyen sıklıkla orta yaş kadınlarda görülen bir grup hastalığı tanımlamak için kullanılır. Bu hastalıklar bütünü üç başlık altında incelenecek olup bunlar sırasıyla Chandler sendromu, ilerleyici (progresif/esansiyel) iris atrofisi ve Cogan-Reese (iris nevüs) sendromudur. Her üç hastalığın patolojisinde korneal endotel tabakasının anormal proliferasyonu neticesinde irido-korneal açığa ve iris ön yüzüne doğru ilerlemesi vardır. (1)

Histopatogenez

Endotel tabakası, tek katlı altıgen şekilli hücrelerden oluşur ve bu hücrelerin doğumda sayıları 4000/mm² iken yetişkinde 2500/mm²'ye iner. Hücre sayısı 800/mm² düzeyine ulaşırsa kornea ödemi gelişir. Kornea endotel hücreleri doğumdan sonra bölünmezler. Siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinin varlığı sayesinde gelişim aşamaları tarafından mitozun G-1 fazında tutulurlar. Tetikleyici bir faktör, endotel hücrelerinin hücresel döngünün kontrolünü kaybetmesine neden olur. Siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinin ekspresyonunun down-regülasyonu ile endotel hücreleri çoğalabilir ve malign transformasyon olmaksızın epitel hücreleri gibi davranabilir.

İKE'nin en çok kabul edilen patogenezi viral bir enfeksiyondur. Genellikle tek taraflı olması, vakaların büyük çoğunluğunda diğer göze zarar gelmesini önleyecek antikörlerin gelişmesiyle açıklanabilir. Herpes simpleks viral DNA'sının İKE hastalarının korneasından izole edildiği bildirildi, ancak patolojik rolü hala tartışmalıdır.

Bazı yazarlar, Epstein-Barr virüsünün de hastalık gelişiminde rol oynayabileceğini göstermiştir. Hastalık kornea endotelinin bir anormalliği olarak başlar, bu da ön kamara açısı ve irisin ön yüzeyi boyunca bir membran oluşumuna yol açar. Membranın kontraksiyonu ile periferik anterior sineşiye (PAS) ve iris değişikliklerine yol açar.

Bu hipotez, epitel hücrelerinin özelliklerine sahip endotel hücrelerinin varlığı-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, ozerdursundr@gmail.com,

nı doğrulayan histolojik, elektron mikroskobu ve immünohistokimya çalışmaları ile desteklenmiştir. Trabekülektomi uygulanmış gözlerde endotel hücre tabakasının ve Descemet membranının trabeküler ağ üzerinde olduğu görülmüş ve irisin ön yüzeyine doğru uzandığını saptamışlardır.

Bir başka düşünce ise, kornea endotel hücrelerinin köken aldığı nöral krest hücrelerinin proliferasyonundaki farklılıklar sonucu olduğudur.. Ancak bu hipotez hastalığın neden tipik olarak erken yetişkinlik döneminde edinilmiş bir durum olarak ortaya çıktığını açıklamaz.

Kronik ödem gelişmeden önce, etkilenen gözlerdeki endotel bariyeri aslında sağlıklı gözlerle göre daha az geçirgendir. Bu gözlem, hastalık patogenezinin, bir viral enfeksiyon veya enflamasyonun ardından hasarlanmış endotel hücrelerinin onarıcı aktivitelerini temsil edebileceği hipotezini desteklemektedir. (2)

Epidemiyoloji

İKE sendromu nadir olarak kabul edilir, edinilmiş ve sporadiktir. Tipik olarak tek taraflı, daha sık olarak kadınları etkileyen, yaşamın ikinci ve dördüncü dekadında görülen bir hastalık grubudur. Bununla birlikte, kuralın istisnaları vardır. Nadiren bilateral olarak bildirilmiştir. 11 yaşındaki bir kız çocuğundaki Chandler sendromu gibi daha genç hastalarda da İKE sendromu bildirilmiştir.

İKE sendromlu pediatrik vakalar kuraldan ziyade bir istisna olduğundan, çocuklarda diğer antitelerle dikkatli ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Speküler mikroskopi ve/veya in vivo konfokal mikroskopi, bu durumlarda tipik İKE hücreleri değerlendirmede kullanılabilir.

Eşzamanlı olarak “fingerprint” distrofisi benzeri epitel değişiklikleri olan bir erkekte bilateral Chandler sendromu bildirilen bazı izole ICE sendromu vakaları olmuştur. Ancak bu tekil olgu sunumlarına dayanarak kesin bir ilişki kurulamaz. (3)

Chandler sendromu (CS)

Üç hastalık arasında en sık karşılaşılan alt tip olan Chandler sendromunda özellikle korneanın santralinde “dövülmüş gümüş” manzarası oluşumuna neden olan korneal endotelyal anomali saptanır. Işığın anormal bir Descemet membranından ziyade endotel hücrelerinin arka yüzeyinden yansımından kaynaklanan anormal endotelin parke taşı veya dövülmüş gümüş görünümü, İKE sendromu varyantlarının herhangi birinde görülebilir.

Bu sendromunun her üç varyasyonunda iridokorneal yapışıklıklar gelişebilir, ancak CS’de iris tutulumu daha hafif düzeyde ve daha nadirdir. Pupil muayenesinde sıklıkla korektopi görülür.

Daha sonraki aşamalarda tanı konulduğunda, iris anomalileri daha belirgin olabilir ve atrofi alanları gözlenebilir, ancak genellikle hiçbir zaman tam kalınlıkta bir iris deliğine rastlanmaz.

CS nadiren lens kapsülü üzerinde ektojik Descemet membranı ile ortaya çıkabilir ve bu kapsüloksis sırasında lensin ön kapsülü ile karıştırılabilir. Speküler mikroskopi, tipik olarak hastalıklı koyu endotel hücrelerini gösterir. Hücre yüzeyi, alışılmışın aksine genellikle santrali hiperreflektif bir çekirdeğe sahip olup karanlık görülürken hücreler arası bağlantılar karanlık yerine aydınlık görülür.

Korneada dört ICE hücre dağılımı modeli tanımlanmıştır. Total İKE'de normal endotel tamamen İKE hücreleri ile yer değiştirmiştir. Subtotal İKE (+)'da İKE hücreleri, endotelin bir bölümünün yerini alır ve geri kalanı küçük hücrelerden oluşurken, subtotal İKE (-)'de, İKE hücreleri endotelin bir bölümünün yerini alırken geri kalan bölgelerde ise genişlemiş hücreler görülür. Son olarak, "dissemine İKE", normal endotel hücrelerinin mozaïği arasında tek tek veya küçük kümeler halinde dağılmış İKE hücrelerini ifade eder.

Klinik olarak etkilenmemiş gözde, artan pleomorfizm (azalmış altıgen yüzde) ve nispeten yüksek varyasyon katsayısı dahil olmak üzere subklinik endotelial değişiklikler gözlemlenebilir. Toplam endotel hücre sayısı normale göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermemektedir.

Speküler mikroskopi kornea endotelinin durumu hakkında bilgi sağlasa da, klinik prognozu tahmin etmede yetersizdir ve yüksek göz içi basıncının (GİB) erken tespiti ve yönetimi için yakın incelemenin yerini alamaz.

Kornea ödemi kornea endotelinin görüntülenmesini engellediği dönemde, konfokal mikroskopinin speküler mikroskopiden üstün olduğu gösterilmiştir. Kornea ödemi durumunda, speküler mikroskop endotelial değişiklikleri yeterince görüntüleyemez. Buna karşılık, konfokal mikroskopi, kornea endotelinin doku organizasyonunun korunması ve inflamatuvar hücrelerin yokluğu ile hiperreflektif çekirdeklere sahip epiteloid endotelial hücreleri ortaya çıkarabilir.

Konfokal mikroskopi, İKE sendromundaki epiteloid endotelial hücrelerde iki farklı değişiklik paternini gösterir. Bunlardan ilki nispeten düzenli boyut, şekil ve normal endotelial hücrelere benzer bir desenin korunması, normal altıgenlik kaybı ve belirgin tek biçimli "arnavut kaldırımı benzeri" hücre çekirdekleridir. Diğeri ise boyut ve şekil olarak daha düzensiz endotel hücreleri, hücrelerin sınırlarına bitişik hiperreflektif çeşitli şekillerdeki çekirdeklerdir.

Stromal sınırlar, etkilenmeyen tarafa göre daha kalın görünmektedir. İn vivo konfokal mikroskopi, genellikle endotelial bir bozukluk olarak kabul edilmesine rağmen İKE sendromlu gözlerde korneanın diğer katmanlarında da değişiklikler göstermiştir.

Üstün çözünürlüğü, ödem ve skar varlığında bile korneanın tüm hücresel katmanlarını analiz etme yeteneği ve taramasının statik ve dinamik yetenekleri, konfokal mikroskopiyi korneanın farklı hastalıklı durumlarını ayırt etmek için paha biçilmez bir test haline getirir. Belirsiz klinik durumlarda doku temelli tanıya imkan tanır.

Kornea ödeminin eşlik ettiği İKE sendromu vakalarında ön kamara açılı elemanlarını değerlendirmek için ultrason biyomikroskopisi (UBM) ve ön segment optik koherens tomografisi (ÖS-OKT) de kullanılabilir. (4)

İlerleyici (progresif/esansiyel) iris atrofisi

Bu alt tipte ise en çarpıcı özellik iris değişikliklerinin belirgin olmasıdır. Korektopi, yalancı (psödo)-polikori sık görülür. Erken evrelerden itibaren iris atrofisi görülmekle beraber hastalık ağırlaştıkça ileri glokom, şiddetli iris atrofisi ve sıklıkla Schwalbe hattının önüne kadar uzanan geniş tabanlı periferik ön sineşi izlenir. Ayrıca ileri evre hastalarda ektropiyon üvea da sık karşılaşılan bir bulgudur. Progresif iris atrofisi (PIA) yavaş ilerleyen bir hastalıktır. İlk klinik olay genellikle fokal PAS oluşumudur. Endotelial proliferasyon, önceden açık bir açıda fokal sineşi oluşumuna katkıda bulunabilir. Korneanın klinik görünümünde çokça bir varyasyon vardır. Arka yüzündeki değişiklik genellikle tek kornea anormalliğidir, ancak diğer vakalarda kornea ödemi de görülür.

Hastalığın seyri boyunca iris değişiklikleri genellikle korektopi ve stromal incelme alanları şeklinde görülür. Pupil tipik olarak karşılık gelen ektropiyon üvea ile belirgin bir PAS'a doğru çekilir. İris, pupilla distorsiyon yönünün tersi tarafından gerilir ve stromal atrofi ve "germe deliği" adı verilen delik oluşumu görülür.

Membran büzülmesine bağlı ilerleyici sineşi oluşumu ve pupilla yer değiştirmesi iris üzerinde gerginlik yaratır. Sonuçta artan sineşial kapanma ile stroma üzerindeki gerilim artar, stromal kollajen ve damarlar esner ve iris atrofisi ile tam kalınlıkta delik oluşumu ortaya çıkar.

Buna karşılık, deliği çevreleyen irisin gerilmeye bağlı olarak atrofiye gitmediyse "erime deliği" adı verilen daha az yaygın bir iris atrofisi türü oluşur. Bu tip bir delik, floresein anjiyografisi ile iskemik bir sürecin sonucu olarak gösterilmiştir.

Atrofi bölgeleri dışında iris paterni normal kalır. Heterokromi genellikle oluşmaz ve ektropion üvea nadirdir. Daha önce bahsedildiği gibi, ÖS-OKT, İKE sendromundan kaynaklanan iris atrofisini ve iridokorneal sineşiyi görüntülemek ve kesin olarak belgelemek için kullanılabilir. (5)

Cogan-Reese (iris nevüs) sendromu

Üçüncü ve son alt tipte ise iris ön yüzünü örten geniş nevüsler görülür. İris atrofisi hastaların genelinde yoktur ancak korektopi saptanmış olgularda şiddetli olabilir.

Akılda tutulması gereken en önemli nokta ise özellikle diffüz tutulumlarda, primer veya metastatik iris melanomlarını taklit edebilir ve ileri tetkik ihtiyacı ortaya çıkabilir.

Cogan-Reese sendromu (CRS), iris üzerinde karakteristik pigmentli nodüllere ve normal iris mimarisinin kaybı ile karakterizedir. Nodüller, iris yüzeyinde seyrek sayıda ince, açık renkli veya sarı çıkıntılar olarak başlayabilir. Nodüller bölgesinde altta yatan iris stroması, normal iris kriplerinin kaybıyla birlikte karakteristik bir görünüme sahiptir.

CRS'li gözlerdeki iris nodülleri tipik olarak ayrık, yuvarlak veya düz, düzensiz, hiperpigmente lezyonlardır. İris yüzeyinden başka bir yerde bulunmazlar. İki tipe ayrılırlar.

Bunlardan biri iris yüzeyinde ince, saplı nodüller olarak görünür. İkinci tip, irisin stromasında kadifemsi bir yüzey ve iris kriplerinin kaybı ile tanımlanmıştır. İki tip iris lezyonu aynı gözde nadiren bir arada bulunabilir.

Transmisyon elektron mikroskobu (TEM), hücre yüzeyindeki mikrovillusları ve uzun iç içe geçmiş dendrit benzeri yapılanma gösteren iğsi biçimli melanositik hücrelerden oluşan iris nodüllerini gösterir.

Göç eden İKE hücreleri, anormal şekilde çoğalan nöral krest dokusundan köken alan endotel hücrelerinin bir alt grubunu veya metaplastik endoteli temsil eder. Tipik kornea endotel anormalliği sonucunda arka kornea yüzeyinin dövülmüş gümüş görünümü meydana gelir.

CRS'deki bu anormal endotel, ön kamara ve iris üzerinde daha fazla çoğalma ve göç etme yeteneğine sahiptir. Bu özellik, CRS veya PİA'lı hastalarda CS'den daha sık bulunmasının, daha ağır, ilerlemiş iris anormalliklerini ve sekonder glokoma yol açmasının nedenini açıklayabilir.

Daha koyu irisler, yüzeyel stromal melanositlerde daha açık renkli irislere göre daha fazla melanin pigment granülü içerir. İristeki melanin miktarı ne kadar yükseğe nodül insidansının da o kadar yüksek olduğu görülmektedir.

CRS'de kornea genellikle başlangıçta şeffaftır ve takip sırasında ödem gelişebilir. Kornea ödemi çoğunlukla hafif ile orta düzeydedir. İris stromasındaki değişikliklere bağlı olarak normal iris paterninde bir kayıp vardır. İris, daha az kripta ve azalmış yüzey kabartıları ile pürüzsüz bir görünüme sahip olma eğilimindedir.

CRS ve PİA, CS'den daha şiddetli pupil distorsiyonuna neden olur. Pupilla genellikle membran ve PAS bölgesine doğru sapar. CRS'de iris atrofisinin prevalansı ve şiddeti CS ve PİA arasındadır. Korektopi, PİA ve CRS'de orta ile şiddetli düzeydedir.

Genellikle pupilla sınırında tam kalınlıkta delikler veya ektropion üveaları yoktur. İris heterokromisi karakteristiktir ve etkilenen göz daha koyu renkli olan iristir. Sineşi dışında ön kamara açısında herhangi bir anormallik görülmez.

İKE hücrelerinin iris üzerindeki ilerlemesi, nodüllerin iris üzerindeki topografik ilerlemesi ve normal iris mimarisinin kaybı ön segment fotoğrafları ile takip edilebilir.

Her bir varyasyon arasında dönüşüm rapor edilmiştir. Nodüllerin ortaya çıkmasından önce uzun yıllar PİA olarak izlenen olgularda nodüller hastalığın seyrinde geç ortaya çıkabilir. CRS'de en sık görülen bulgular şekil bozukluğuna uğramış bir pupil ve polikoridir. Birkaç vakada durum, rutin bir göz muayenesi sırasında teşhis edilebilir. (6)

SONUÇ

İKE sendromlu gözlerde bildirilen glokom prevalansı %46 ile %82 arasında değişmektedir. Glokom en yaygın olarak, anormal hücrelerin tüm arka kornea yüzeyini kapsadığı varyantlarda ortaya çıkar. Anormal endotel hücrelerinin migrasyonunun neden olduğu ön kamara açısı obstrüksiyonu ve PAS gelişimi GİB'in artmasına ve buna bağlı olarak glokom gelişimine neden olabilir.

Glokomun şiddeti, CRS ve PİA'da CS'ye kıyasla önemli ölçüde daha kötüdür; bu, İKE sendromu varyantlarında iridokorneal açısı ve sekonder PAS üzerinde İKE hücrelerinin proliferasyonunun daha yüksek prevalansı ile açıklanabilir.

Öte yandan, kornea ödeminin şiddeti CS'de daha yüksektir, bu da daha yüksek derecede kornea endotel anormalliği ve muhtemelen ön kamara açısı ve irisi istila etme yeteneği lehine bir bulgudur.

Femtosaniye yardımcı keratopigmentasyonun (KTP) yeni cerrahi tekniği, PİA'da görülen hem kozmetik hem de görsel olarak önemli sorunları ele almak için iyi sonuçlar verebilmektedir.

Çok parçalı endokapsüler protez ile iris rekonstrüksiyonu, İKE sendromu ve iris problemleri olan hastaları tedavi etmek için başka bir alternatiftir.

Her üç hastalıkta da ortaya çıkabilen glokom hastalığı farklı ağırlıkta olmakla birlikte genellikle medikal tedaviye yanıt vermez. Her ne kadar mitomisin-C kullanılarak yapılan trabekülektomi cerrahisinin kısa dönem sonuçları yüz güldürücü olsa da uzun dönemde seyri kötüdür. Glokoma yönelik drenaj prosedürlerine ve silyer cisme yönelik diod lazer uygulamalarına ihtiyaç vardır.

Ayrıca hastalarda görülen kornea ödeminin yönelik topikal hipertonic salin reçete edilebilir. Ancak tedaviye yanıt genellikle kötü olduğundan, ön segment ya-

pılarının farklı şiddetlerde de olsa tutulumu mevcut olduğundan hastalığın seyri genellikle kötüdür. Bu nedenle imkanlar dahilinde hastalığa bağlı gelişen komplikasyon yönetiminde etkinliği kanıtlanmış tedavi şemalarına uyulmalıdır. (1)

Çoğu vakada tek taraflı olan kornea ve irisin tipik oküler bulgularına göre tanı konur. İn vivo konfokal mikroskopi, ağırlıklı olarak korneayı etkileyen erken CS vakaları gibi durumlarda yardımcı olabilir.

Kornea ödemi ve dekompanseasyon geliştiğinde, penetran keratoplastinin yerini büyük ölçüde endotelial keratoplasti teknikleri almıştır; bununla birlikte, önemli anterior sineşi varlığı, yine de penetran keratoplasti gerektirecek teknik zorluklar doğurabilir.

Penetran keratoplasti (PK), İKE sendromunun kornea özelliklerini tedavi etmek için iyi sonuçlarla kullanılmıştır, ancak korneanın şeffaflığını sağlamak için sıklıkla tekrar ameliyatlara ihtiyaç vardır.

Bununla birlikte, endotelial keratoplasti tekniklerinin uygulanması, küçük bir insizyonla çalışılması, PAS'ın açılması, donör dokusunun iris anormallikleri veya sıg ön kamaraya sahip bir gözde doğru şekilde konumlandırılması gerekliliği nedeniyle daha zor olabilir.

Genel olarak Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK), Descemet stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK)'e göre tercih edilir, çünkü birincisinin üstün sonuçlara, daha hızlı iyileşmeye, daha düşük red riskine ve refraksiyonda postoperatif hiperopik kaymada azalmaya sahip olduğu gösterilmiştir.

Ancak DSAEK, yaygın iris anormallikleri veya yaygın iridokorneal sineşisi olan İKE hastalarında hala tercih edilir.

Glokom cerrahisindeki gelişmelere rağmen, antifibrinolitikler veya glokom drenaj cihazları ile trabekülektomi, İKE ile ilişkili glokomun cerrahi tedavisinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir. Geniş PAS yoksa gonyotomi de bir alternatif olabilir.

Patofizyolojisi kapsamlı bir şekilde belgelenmiş olmasına rağmen, kornea endotel değişikliklerinde rol oynayan kesin tetikleyici faktör – muhtemelen viral – hala tartışmalıdır ve açıklığa kavuşturulmamıştır. Etiyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Hastalığı tedavi etmek, ilerlemeyi durdurmak veya hastalığı önlemek için ek araçlar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Sacchetti M, Mantelli F, Marengo M, et al. Diagnosis and Management of Iridocorneal Endothelial Syndrome. *Biomed Res Int*. 2015;2015:763093. doi: 10.1155/2015/763093.
2. Walkden A, Au L. Iridocorneal endothelial syndrome: clinical perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:657-664. Published 2018 Apr 9. doi:10.2147/OPTH.S143132
3. Auw-Haedrich C, Sengler U, Lee WR. Bilaminar interepithelial bodies within fingerprint dystrophy-like changes in bilateral iridocorneal endothelial syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2003 Apr;87(4):508-9. doi: 10.1136/bjo.87.4.508-a.
4. Chandler PA. Atrophy of the stroma of the iris; endothelial dystrophy, corneal edema, and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1956 Apr;41(4):607-15. PMID: 13302362.
5. Eagle RC Jr, Font RL, Yanoff M, et al. Proliferative endotheliopathy with iris abnormalities. The iridocorneal endothelial syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1979 Nov;97(11):2104-11. doi: 10.1001/archophth.1979.01020020422002.
6. Shields MB. Progressive essential iris atrophy, Chandler's syndrome, and the iris nevus (Cogan-Reese) syndrome: a spectrum of disease. *Surv Ophthalmol*. 1979 Jul-Aug;24(1):3-20. doi: 10.1016/0039-6257(79)90143-7.