

# BÖLÜM 8

## KORNEA DİSTROFİLERİ

Nesrin TUTAŞ GÜNAYDIN<sup>1</sup>  
İpek Çiğdem UÇAR<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Kornea distrofileri, korneanın farklı tabakalarını tutan, bilateral, simetrik, başlanğıçları genellikle hayatın erken döneminde olan, yavaş ilerleyen, inflamasyonun olmadığı, sistemik hastalıklardan ya da çevresel faktörlerden çok az etkilenen ya da hiç etkilenmeyen, genetik kornea hastalıklarıdır (1-2).

KD ilk olarak 1890 yılında Groenouv ve takiben Biber tarafından bildirilmiştir (3,4). Buckler ise ilk anatomik KD sınıflamasını ortaya koymuştur. Buna göre klasik korneal distrofi sınıflaması anatomik olarak 3'e ayrılmıştır (5);

- 1) Anterior KD: Epitel ve bazal membran, bowman tabakası ve yüzeysel stromada; Anterior bazal membran distrofisi ve Meesman'ın epitel korneal distrofisi,
- 2) Stromal KD; Stromada Reis-Beuckler korneal distrofi, Bal peteği distrofisi, Lattis korneal distrofi, Granüler korneal distrofi, Avellino distrofisi, Maküler korneal distrofi, Schnyder santral kristalin distrofisi, Fleck distrofi ve konjenital herediter stromal distrofi,
- 3) Endotelyal KD; Descemet membranı ve endotelde; Fuchs endotelyal korneal distrofisi, konjenital herediter endotelyal distrofi ve posterior polimorfoz korneal distrofi

Klasik anatomik sınıflama, sadece fenotipik özelliğe göre yapılmıştır. Ancak, fenotipik özelliklerinin etkilenen aile bireyleri arasında belirgin farklılıklar göstermesi, farklı distrofi tiplerinin birbiri ile benzeyen özelliklerinin olması ve bazı distrofilerin birden çok kornea tabakasını tutması temel eksikliklerdir. Örneğin farklı genlerdeki anormallikler tek bir fenotipe sebep olabilirken, tek bir gendeki farklı defektler farklı fenotiplere neden olabilmektedir. Farklı genler (KRT3 ve KRT12) Meesman distrofisine neden olurken, tek bir gendeki (transforming growth factor beta-induced (TGFB1)) defekt Reis-Beuckler, Bal Peteği, Granüler tip 1, Granüler tip 2 ve Lattis tip 1 distrofilerine sebep olabilmektedir.

<sup>1</sup> Başasistan, Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, drnesrintutas@hotmail.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Niğde Bor Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, drciğdemcoskun@gmail.com

## ULUSLARARASI KORNEA DİSTROFİSİ SINIFLAMASI

### (International Committee for Classification of Corneal Dystrophies) (IC3D)

2008 yılında Uluslararası Kornea Distrofisi Sınıflaması Komitesi (International Committee for Classification of Corneal Dystrophies (IC3D)), güncel bilgiler ışığında fenotip, patoloji ve genetik özelliklere göre yeniden sınıflandırmış ve 2015 yılında bu sınıflama güncellenmiştir (1,2,6).

Güncel sınıflama, biyomikroskopik özelliklere ilave olarak genetik ve histopatolojik özellikleri, elektron mikroskopi, konfokal mikroskopi ve ön segment optik koherans tomografi (OKT) özelliklerini de içermektedir (2).

Konfokal mikroskopi görüntüsünde lezyonların bulunduğu korneal tabakalarda 4 mikron çözünürlükte hiperreflektivite gözlenir (6).

IC3D sınıflamasına göre KD çeşitli kategorilere ayrılmıştır. 2015 te sınıflama tablo 1 de olduğu gibi güncellenmiştir (1,2)

**Kategori 1:** İyi tanımlanan KD, gen haritalandırılmış, spesifik mutasyonlar biliniyor

**Kategori 2:** İyi tanımlanan KD, gen bir veya daha fazla spesifik kromozomal lokusa haritalandırılmış, fakat genler henüz bilinmiyor,

**Kategori 3:** İyi tanımlanan KD, hastalık kromozomal lokusa haritalandırılmamış,

**Kategori 4:** Şüpheli, yeni veya daha önce raporlanmış KD, kanıtı olsa dahi henüz ikna edici değil.

**Tablo 1: IC3D Sınıflaması (C = Kategori)**

#### **A. Epitelyal ve subepitelyal distrofiler**

1. Epitelyal bazal membran distrofi: Çoğu dejeneratif, nadiren C1
2. Epitelyal reküran erezyon distrofilere - Franceschetti korneal distrofi C3, distrofi, Smolandiensis C3 ve Distrofi Helsinglandica C3
3. Subepitelyal müsinöz korneal distrofi C4
4. Meesmann korneal distrofi C1
5. Lisch epitelyal korneal distrofi C2
6. Jelatinöz damla-benzeri korneal distrofi C1

#### **B. Epitelyal-stromal TGFBI (Transforming growth factor beta-induced) distrofilere**

1. Reis-Bücklers korneal distrofi C1
2. Thiel-Behnke korneal distrofi C1

3. Lattis korneal distrofi, tip 1 C1-varyantları (III, IIIA, I/IIIA, IV) C1

4. Granüler korneal distrofi, tip 1 C1

5. Granüler korneal distrofi, tip 2 C1

#### **C. Stromal distrofiler**

1. Maküler korneal distrofi C1

2. Schnyder korneal distrofi C1

3. Konjenital stromal korneal distrofi C1

4. Fleck korneal distrofi C1

5. Posterior amorf korneal distrofi C1

6. Santral bulutsu François distrofi C4

7. Pre-Descemet korneal distrofi C1 veya C4

#### **D. Endotelyal distrofiler**

1. Fuchs endotelyal korneal distrofi C1, C2 veya C3

2. Posterior polimorfoz korneal distrofi C1 veya C2

3. Kongenital herediter endotelyal distrofi C1

4. X'e bağlı endotelyal korneal distrofi C2

#### **Çıkarılan distrofiler**

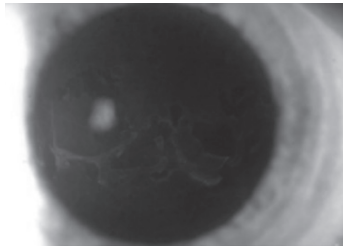
Grayson-Wilbrandt korneal distrofi C4

## **A. EPİTELYAL VE SUBEPİTELYAL DİSTROFİLER:**

Bu distrofilerin en sık semptomları; fotofobi, iritasyon, konjonktival hiperemi ve sulanmadır.

### **Epitelyal Bazal Membran Distrofi:**

En sık görülen korneal distrofidir. Eski sınıflamalarda “ harita-nokta-parmak izi distrofisi”, “Cogan mikrokistik distrofi” ve “ön bazal membran distrofisi ” olarak adlandırılmıştır (Şekil-1).



**Şekil 1:** Epitelde harita benzeri opasiteler

Çoğu olgu dejeneratif ve yaşla ilerleyicidir. 5q31 loküsteki TGFBI gen mutasyonlu ailesel vakalar bildirilmiştir (7). Öyküde sıklıkla 30 yaş üzeri hastalarda, tekrarlayan kornea erozyonlarına bağlı sabahları daha çok ağrı, bulanık görme ve ışık hassasiyeti tariflenir. Işık mikroskopunda aşırı bazal membranın düzensiz epitel arasına uzanması ve konfokal mikroskopta hiperreflektif intraepitelyal bazal membran izlenir (2).

## **2. Meesman Korneal Distrofi**

Limbusa uzanan çok sayıda diffüz, küçük, gri-beyaz veziküler lezyonlardır. Lezyonlar sıklıkla kapak aralığındadır. Epitelyal bazal membran distofisine göre daha erken yaşlarda başlar. Zamanla veziküllerin patlamasına bağlı tekrarlayan korneal erozyonları görülür (7,8).

Meesman Korneal distrofi, otozomal dominant kalıtılır. Kalıtımında 12q12, KRT-3 ve 17q12 kromozomlarında KRT 12 genindeki mutasyonlar sorumlu tutulmuştur (9).

## **3. Epitelyal Rekürren Erozyon Distrofileri**

Franceschetti korneal C3 , Smolandiensis (DS) C3 ve Distrofi Helsinglandica C3 bu sınıfa ait distrofilerdir (10,11). Otozomal dominant kalıtılırlar (10). Erken çocukluk döneminde başlar. Bowman tabakası defektlidir. Epitel bazal membranı ile bowman tabakası arasında pannus oluşabilir.

## **4. Lisch Epitelyal Korneal Distrofi**

Korneada difüz grimsi, “tüyümsü” epitelyal opasiteler vardır (Şekil-2). X'e bağlı dominant kalıtılır (12). Işık mikroskopunda; epitelyal hücrelerde vakuolizasyon, elektron mikroskopunda; kanatsız hücrelerde intraepitelyal vakuolizasyon, konfokal mikroskopta; hiperreflektif distrofik alanların hiporeflektif hatla çevrili görüntüsü vardır. Genellikle asemptomatiktir. Santral korneadaki lezyonlarda bulanık görme eşlik edebilir. Sıklıkla progresyonu yavaştır. Semptomatik hastalarda Mitomisin C ile birlikte fotorefraktif keratektomi (PRK) yapılabilir (13).



**Şekil 2:** Lisch epitelyal korneal distrofi

### 5. Jelatinöz Damla Benzeri Korneal Distrofi

Korneada band şekilli, dut benzeri küçük opasiteler vardır. Otozomal resesif kalıtılır. Subepitelyal amiloidoz birikimi gözlenir. Hayatın 1-2. dekatlarında görülür. Floreseinle boyandığında epitelyal hiperpermeabilite gözlenir. Hastalığın ileri dönemlerinde vaskülarize opak "kumkat meyvesi" kornea görünümü izlenir (14).

### 6. Subepitelyal Müsinöz Korneal Distrofi

Özellikle santral korneada subepitelyal alanda difüz opasite ve bulanıklık vardır. Adelosan döneminde ilerleyici görme kaybı görülebilir (15).

## B. EPİTELYAL-STROMAL TGFBI (TRANSFORMİNG GROWTH FACTOR BETA-İNDUCED):

TGFBI geni;

- Antiproliferatif, proapoptotik ve antiinflamatuvar özellikleri taşır. Dolayısıyla korneanın yara iyileşmesinde, fibrozisinde ya da skarlaşmasında önemlidir.
- 5q31 gen mutasyonu ile otozomal dominant kalıtılır. Histopatolojik olarak korneanın bowman ve ön stroma tabakalarında keratohyalin proteininin biriktiği gözlenmiştir (16).
- Bu genle ilgili olan distrofilerin en önemli özelliği rekürren korneal erozyona yol açmaları ve keratoplasti sonrası distrofinin nüksünün sık görülebilmesidir (17).

### Reis-Buckler Distrofi:

"Atipik/yüzeysel granüler distrofi" olarak da isimlendirilir. Biyomikroskopik muayenede yüzeysel korneada yoğun, retiküler opasiteler ve anterior stromada ödem olarak izlenir. Histopatolojik olarak bowman membranında keratohyalin birikimi mevcuttur (18). Hastalık ilerledikçe derin stromada da birikim izlenir. Konfokal mikroskopta hiperreflektif granüler depozitler vardır. Tekrarlayıcı, ağrılı, sık korneal erozyonlar en sık gözlenen belirtilerdir. Distrofinin diğer TGFBI gen distrofilerinde olduğu gibi keratoplasti sonrası greftte nüksü sıktır.

### 2) Thiel Behnke (Bal Peteği) Distrofi:

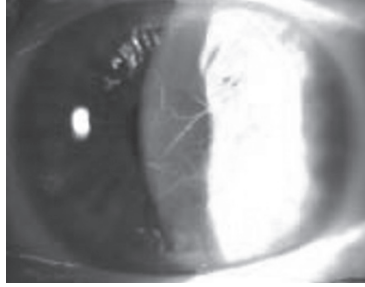
Reis Buckler distrofiden daha iyi prognozladur. Biyomikroskopik muayenede ise Reis Buckler distrofiden ayırımı zordur (18). Başlangıçta kornea periferine uzanmayan bal peteği görünümünde opasiteler izlenir (18).

### 3) Latis Korneal Distrofi Tip 1:

İlk dekatın sonuna doğru, ince, dallanan çizgilenmeler santralde ve yüzeysel olarak başlar. Midperifere ve daha derin stromaya doğru yayılır (Şekil-3). Perifer stroma,

desme zarı ve endotel korunur. Otuzlu yaşlara doğru oluşan santral haze, görme seviyesini düşürür. Tekrarlayan korneal erozyonlar vardır. Stromada biriken amiloid depozitleri Kongo kırmızısı ile boyanır (19).

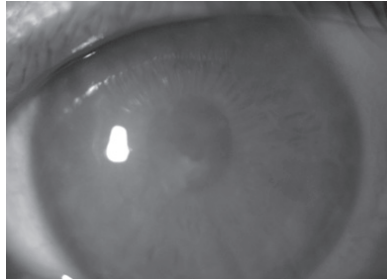
Eskiden Lattis KD tip 2 olarak adlandırılan distrofi, yeni sınıflamada yoktur (2). Meretoja Sendromu; ailesel amiloidosis ve Lattis KD tip 2'nin birlikte görüldüğü sendromdur.



**Şekil 3:** Lattis korneal distrofi tip 1

#### **4) Granüler Korneal Distrofi Tip 1 ve 2:**

Başlangıçta vertisillata benzeri subepitelyal birikintiler vardır. Tipik olarak ön stromada beyaz, tozumsu, kırıntı benzeri, halkasal fokal gri-beyaz lezyonlar izlenir. Lezyonlar iyi sınırlıdır. Aradaki stroma saydamdır. Sıklıkla limbuse uzanmaz (Şekil-4a) (16,20). Histopatolojide Keratohiyalin birikir ve Masson trikrom ile boyanır. Kliniğinde rekürren kornea erozyonları ve greftte nüks, sıktır (2).



**Şekil 4:** Granüler korneal distrofi

#### **4) Granüler Korneal Distrofi Tip 2 (Avellino Distrofi):**

Granüler korneal distrofi tip 2 tip 1'e benzer özelliklere ilaveten yıldız şeklinde opasifikasyonlar vardır. Halkasal opasiteler arttıkça rekürren kornea erezyonu sık-

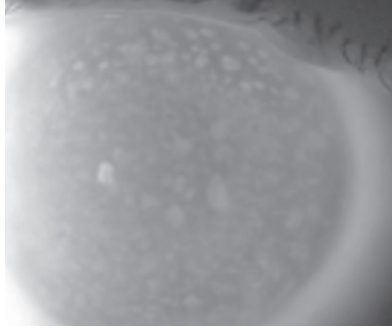
lığı artar. Avellino distrofi, granüler tip 2 ve lattice distrofinin birlikte görüldüğü distrofidir (21). Lezyonlar ön stromadadır. Rekürren kornea erozyonları vardır. Hyalin ve amiloid depozitleri birikir. Birikimler, Masson trikrom ve Kongo kırmızısı ile boyanır.

### **C. STROMAL DİSTROFİLER:**

#### **1) Maküler Korneal Distrofi:**

Otozomal resesif, 16 q kromozomu ile kalıtılır (22). Keratan sülfat sentezinde defekt olduğundan anormal glikozaminoglikan birikir. Alsiyan mavisi ile boyanır. Klinik olarak santral, progresif, puslu korneal opasiteler mevcuttur (Şekil-5). Lezyonların sınırları belirsiz, aradaki stroma bulanıktır (22). Lezyonlar limbusa uzanır. Korneal incelmeye seyredir. Hastalığın ilerleyen döneminde endotelin etkilenmesiyle kornea guttata gözlenebilir ve kornea kalınlığı artabilir.

Granüler KD'e göre daha seyrek görülür. Erken yaş başlangıçlı, yavaş ilerler, ve görme azalması en belirgin semptomdur.



**Şekil 5:** Maküler korneal distrofi

#### **2) Schnyder Korneal Distrofi**

Otozomal dominant ve 1p kromozomu ile kalıtılır. Bowmanın altından başlayarak, kolesterol ve lipid depolanır. %33 hiperlipidemilerle ilişkilidir. Erken yaşta başlar. İlerleme yavaştır. Geniş arcus lipid ve santral korneada difüz bulanıklık vardır (23). İleri yaşlarda özellikle fotopik görme azalır. Kolesterol ve nötral yağ depozitleri Oil-red-O boyası ile boyanır. Korneal duyarlılık maküler distrofide olduğu gibi azalır. Genellikle tekrarlayan erozyon yoktur. Keratoplasti 50 yaş üstü hastalarda nadiren gerekebilir (23). Greftte nüks izlenebilir.

### **3. Konjenital Stromal Korneal Distrofi**

Otozomal Dominant kalıttır. 12. kromozomda dekorin geni defektiftir. Stromal lameller arasında amorföz depozit birikimi olur (24). Difüz, stromal ödem görünümü mevcuttur. Yavaş ilerler yada nonprogresiftir. Kornea epiteli ve endoteli sağlamdır. Descemet zarının ön bandının olmadığı gösterilmiştir (2). Korneal kalınlık artmıştır.

### **4. Fleck (Benekli) Korneal Distrofi:**

Stromada periferde kadar uzanan gri beyaz lekeler mevcuttur (25). Sadece stroma etkilenmiştir. Görme sıklıkla etkilenmez ve tedaviye gerek yoktur (2). Asimetrik ya da unilateral olabilir. Azalmış korneal duyarlılık mevcuttur. Limbal dermoid, keratokonus, santral bulanık görme distrofisi, psödoksantoma elastikum veya atopi ile birliktelik gösterir.

### **5. Santral Bulutsu François Distrofi :**

C4 kategorisindedir. Kalıtımı ve aile hikayesi bilinmemektedir. İlgili gen lokusu bulunmamıştır. Derin stromada, santralde, aralarında saydam zon olan ve tim-sah derisine benzer gri alanlar mevcuttur (26). Görme genellikle etkilenmez. Nonprogresiftir. Tedavi sıklıkla gerekmez.

### **6. Posterior Amorf Korneal Distrofi:**

Otozomal dominant kalıttır. 12q geni defektiftir. Sıklıkla hayatın ilk dekatında klinik bulgular ortaya çıkar. Belirgin santral korneal incelme ile birlikte belirgin korneal düzleşme (sıklıkla 41 D. den daha düz) ve hipermetropi ile beraberdir. Derin stromada ve bazen endotelde lezyonlar mevcuttur. Belirgin Schwalbe çizgisi, iridokorneal yapışıklıklar, psödopolikori, korektopi bulguları eşlik edebilirken , glokom saptanmamıştır (27).

### **7. Pre-descemet Korneal Distrofi:**

C1 ve ya C4 kategorisindedir. Gen lokusu bulunmamıştır. Arka stromada, descemet membranının önünde lipid benzeri birikimler mevcuttur (2). Görme genellikle etkilenmez. X' e bağlı İktiyozis ile birlikteliği de gösterilmiştir (28).

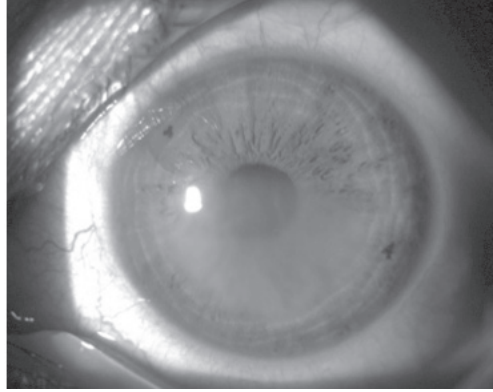
## **C. ENDOTELYAL DİSTROFİLER:**

### **1. Fuchs Endotelial Korneal Distrofi (FEKD):**

C1, C2 veya C3 kategorisindedir. Erken başlangıçlı formu hariç 5-6. dekatta sıktır. Kadınlarda erkeklere göre 4 kat fazla görülür. Fizyopatolojisinde endotel hücrelerinde polimegatizm, pleomorfizm, aşırı kollajen üretimi, Na/K ATPaz pompa sayı ve fonksiyonunda azalma mevcuttur (29).



Hastaların belirgin semptomları; özellikle sabah uyanıldığında daha çok olmak üzere görme azalması, ağrı, sulanma ve fotofobidir (29). Hastalığın sıklıkla ilk klinik bulgusu ise kornea santralinde “dövülmüş metal benzeri görüntü” olan “kornea gutta” dır. Ayrıca diğer bulguları Descemet zarında kalınlaşma, Endotelyal pigmentasyon artış, endotel dekompanasyonu, epitelyal ödem, subepitelyal fibrozis, epitelyal bül ve epitelyal mikrokisttir (30) (Şekil-6). Geç başlangıçlı FEKD’de kornea guttata lezyonları, erken başlangıçlı olanlara göre daha geniştir.



**Şekil 6:** Kornea santralinde belirgin Fuchs endotelyal distrofi

## **2. Posterior Polimorfoz Korneal Distrofi**

Çoğunlukla Otozomal dominant kalıttır. 1.,2., ve 10. kromozomlarda bulunan ZEB1 gen mutasyonu vardır. Korneada veziküler, coğrafi ve bant şeklinde gri opasiteler vardır (29). Genellikle hastalar asemptomatiktir. Anormal endotel hücreleri (epitel hücreleri gibi çok katlı) ve glokom ile birlikte olabilir. Korneal ödem, iridokorneal yapışıklıklar, korektopi de eşlik edebilir. Ayrıca bazı hastalarda keratokonus benzeri korneal dikleşme de gelişebilir (31).

## **3. Konjenital Herediter Endotelyal Distrofi**

Konjenital Herediter Endotelyal Distrofi Tip 1, ispat edilebilir olmadığı için yeni sınıflamada yoktur (2).

Konjenital Herediter Endotelyal Distrofi Tip 2 ise Otozomal Resesif kalıttır. 20 p geninde mutasyon vardır. Konjenital ya da ilk 2 yıl içinde başlayan korneal kalınlaşma ve bulanıklaşma, Descemet membranında kalınlaşma, endotel hücrelerinde atrofi ve subepitelyal bant keratopati gözlenir (29). Fotofobi ve sulanma sıklıdır. Glokom, nistagmus ve görme azlığı mevcuttur.

#### **4. X'e bağlı Endotelial Korneal Distrofi**

X'e bağlı dominant kalıttır. Xq25 geni defektiftir. Erkek çocuklarda ve annelerin endotelinde "aydaki krater benzeri" endotelial değişiklik gözlenir (32). Erkeklerde sıklıkla görmede azlık mevcuttur ve minimal progresif özelliğindedir. Kadınlar ise asemptomatik ve nonprogresifdir.

#### **KORNEA DİSTROFİLERİNDE TEDAVİ**

Tedavi hastalığın ciddiyetine göre belirlenir. Tedavide fonksiyonel görmeyi olabildiğince uzun süre sürdürmek ve uygulanacak cerrahilerin büyüklüğünü minimize etmek amaçlanır (33).

#### **Rekürren kornea erozyonları tedavisi:**

Suni gözyaşı ve jeller, terapötik bandaj kontakt lens, topikal antibiyotik profilaksisi, oral doksisisiklin ile matriks metalloproteinaz-9 inhibisyonu, ya da epitel debridmanı uygulanabilir (33).

#### **Fototerapötik keratektomi (PTK):**

Tekrarlayan epitel erozyonlarına bağlı skar gelişiminde yüzeysel distrofilerin tedavisinde ilk tercihtir (34). Tekrar edilebilir. PTK'da amaç, yüzeysel opasitelerin ortadan kaldırılması, düzensiz astigmatın düzenli hale getirilmesi ya da kaldırılması ve epitelizasyonun sağlanmasıdır. PTK, stromal tutulumlu distrofilerde DALK ve PKP'ye alternatif olabilir.

Endotelin ve Descemet membranının hasarlanmadığı derin stromal tutulumlu olgularda Derin anterior Lameller Keratoplasti (DALK), PKP'ye göre daha etkili ve güvenlidir.

Stromal skarın bulunmadığı endotel distrofilerinde arka lameller keratoplasti teknikleri (Descemet Soymalı Automize Endotelial Keratoplasti ve Descemet Membran Endotelial Keratoplasti) ilk tercih yöntemlerdir.

Konjenital Herediter Endotelial Distrofi hastalarda ambliyopi seviyesine göre tedavi belirlenir. Bu olgularda derin ambliyopi ve yüksek greft reddi riski nedeniyle cerrahi sonuçları başarısız olabilir (35).

Santral guttatası olan Fuchs' distrofi olgularda; greft yapılmaksızın desmektoreksis ve topikal "rho-associated kinase" (ROCK) inhibitörü kullanımının korneal endotelin iyileşmesini ve görsel rehabilitasyonu sağladığı bildirilmiştir (36).

Gelecekte CRISPR/Cas9 gibi gen tedavilerinin özellikle TGFBI distrofilerinde mutant genleri tamir ederek etkili olabileceğini işaret eden çalışmalar vardır (37).

## SONUÇ

Kornea distrofileri, son yıllarda genetik ve oküler görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ile yeniden sınıflandırılmıştır. Sınıflandırmanın güncellenmesi, medikal ve cerrahi tedavilerdeki yeniliklerin de artmasıyla kornea distrofilerinde yeni tedavi olanakları geleceğe dair umut vermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Weiss JS, Møller HU, Lisch W, et al. The IC3D classification of the corneal dystrophies [in English and Spanish]. *Cornea*. 2008;27(suppl 2): S1–S83. doi: 10.1097/ICO.0b013e31817780fb.
2. Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D classification of corneal dystrophies-edition 2. *Cornea*. 2015 Feb;34(2): 117–59. doi: 10.1097/ICO.0000000000000307.
3. Groenouw A. Knoetchenfoermige Hornhauttruebungen (Noduli corneae). *Arch Augenheilkd*. 1890;21:281–289.
4. Biber H. Ueber einige seltene Hornhauterkrankungen: die oberflächlich gittrige Keratitis [Inaugural Dissertation]. A Diggelmann Zuerich. 1890.
5. Bücklers M. Die erblichen Hornhautdystrophien: dystrophiae corneae hereditariae; 3 Tab: Enke;1938. Hornhauttruebungen (Noduli corneae). *Arch Augenheilkd* 1890;21: 281–289.
6. Kobayashi A, Fujiki K, Fujimaki T, et al. In vivo laser confocal microscopic findings of corneal stromal dystrophies. *Arch Ophthalmol* 2007;125(9): 1168–1173.
7. Boutboul S, Black GC, Moore JE, et al. A subset of patients with epithelial basement membrane corneal dystrophy have mutations in TGFBI/BIGH3. *Hum Mutat*. 2006;27: 553–557.
8. Burns RP. Meesmann's corneal dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1968;66: 530–635.
9. Cao W, Yan M, Hao Q, et al. Autosomal-dominant Meesmann epithelial corneal dystrophy without an exon mutation in the keratin-3 or keratin-12 gene in a Chinese family. *J Int Med Res*. 2013;41: 511–518.
10. Hammar B, Björck E, Lagerstedt K, et al. A new corneal disease with recurrent erosive episodes and autosomal dominant inheritance. *Acta Ophthalmol*. 2008;86: 758–763.
11. Hammar B, Lagali N, Ek S, et al. Dystrophia Smolandensis: a novel morphological picture of recurrent corneal erosions. *Acta Ophthalmol*. 2010;88: 394–400.
12. Lisch W, Büttner A, Offner F, et al. Lisch corneal dystrophy is genetically distinct from Meesmann corneal dystrophy and maps to Xp22.3. *Am J Ophthalmol*. 2000;130: 461–468.
13. Wessel MM, Sarkar JS, Jakobiec FA, et al. Treatment of Lisch corneal dystrophy with photorefractive keratectomy and Mitomycin C. *Cornea*. 2011;30: 481–485.
14. Kinoshita S, Nishida K, Dota A, et al. Epithelial barrier function and ultrastructure of gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Cornea*. 2000;19: 551–555.
15. Feder RS, Jay M, Yue BY, et al. Subepithelial mucinous corneal dystrophy. Clinical and pathological correlations. *Arch Ophthalmol*. 1993;111: 1106–1114.
16. Munier FL, Korvatska E, Djemaï A, et al. Keratoepithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet*. 1997;15: 247–251.
17. Ellies P, Renard G, Valleix S, Boelle PY, Dighiero P. Clinical outcome of eight BIGH3-linked corneal dystrophies. *Ophthalmology*. 2002 Apr;109(4): 793–797. doi: 10.1016/s0161-6420(01)01025-9.
18. Küchle M, Green WR, Völcker HE, et al. Reevaluation of corneal dystrophies of Bowman's layer and the anterior stroma (Reis-Bücklers and Thiel-Behnke types): a light and electron microscopic study of eight corneas and a review of the literature. *Cornea*. 1995;14: 333–354.
19. Yamada N, Chikama TI, Morishige N, et al. Homozygous mutation (L527R) of TGFBI in an individual with lattice corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89: 771–773.

20. Wittebol-Post D, van der Want JLL, van Bijsterveld OP. Granular dystrophy of the cornea (Groenouw's type I). *Ophthalmologica*. 1987;195: 169–177.
21. Moon JW, Kim SW, Kim T, et al. Homozygous granular corneal dystrophy type II (Avellino corneal dystrophy): natural history and progression after treatment. *Cornea*. 2007;26: 1095–1100.
22. Nowinska AK, Wylegala E, Teper S, et al. Phenotype and genotype Analysis in patients with macular corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 2014;98: 1514–1521.
23. Weiss JS, Khemichian AJ. Differential diagnosis of Schnyder corneal dystrophy. *Dev Ophthalmol*. 2011;48: 67–96.
24. Kim JH, Ko JM, Lee I, et al. A novel mutation of the decorin gene identified in a Korean family with congenital hereditary stromal dystrophy. *Cornea*. 2011;30: 1473–1477.
25. Can E, Kan E, Akgün Hİ. Clinical features and in vivo confocal microscopic imaging of fleck corneal dystrophy. *Semin Ophthalmol*. 2013;28: 239–241.
26. Meyer JC, Quantock AJ, Thonar EJ, et al. Characterization of a central corneal cloudiness sharing features of posterior crocodile shagreen and central cloudy dystrophy of François. *Cornea*. 1996;15: 347–354.
27. Johnson AT, Folberg R, Vrabec MP, et al. The pathology of posterior amorphous corneal dystrophy. *Ophthalmology*. 1990;97: 104–109.
28. Hung C, Ayabe RI, Wang C, et al. Pre-Descemet corneal dystrophy and X-linked ichthyosis associated with deletion of Xp22.31 containing the STS gene. *Cornea*. 2013;32: 1283–1287.
29. Aldave AJ, Han J, Frausto RF. Genetics of the corneal endothelial dystrophies: an evidence based review. *Clin Genet*. 2013;84: 109–119.
30. Krachmer JH, Purcell JJ Jr, Young CW, et al. Corneal endothelial dystrophy. A study of 64 families. *Arch Ophthalmol*. 1978;96: 2036–2039.
31. Aldave AJ, Ann LB, Frausto RF, et al. Classification of posterior polymorphous corneal dystrophy as a corneal ectatic disorder following confirmation of associated significant corneal steepening. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131: 1583–1590.
32. Schmid E, Lisch W, Philipp W, et al. A new, X-linked endothelial corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2006;141: 478–487.
33. Seitz B, Lisch W. Stage-related therapy of corneal dystrophies. *Corneal Dystrophies, Karger Publishers*, 2011: 116-153.
34. Deshmukh R, Reddy JC, Rapuano CJ, et al. Phototherapeutic keratectomy: Indications, methods and decision making. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Dec;68(12): 2856-2866. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1524\_20.
35. Al Arrayedh H, Collum L, Murphy CC. Outcomes of Penetrating keratoplasty in congenital hereditary endothelial dystrophy. *Br J Ophthalmol* 2018 Jan;102(1): 19-25. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309565.
36. Moloney G, Petsoglou C, Ball M, et al. Descemetorhexis Without Grafting for Fuchs Endothelial Dystrophy-Supplementation with Topical Ripasudil. *Cornea* 2017;36(6): 642-648.
37. Nielsen NS, Poulsen ET, Lukassen MV, et al. Biochemical mechanisms of aggregation in TGFBI-linked corneal dystrophies. *Prog Retin Eye Res*. 2020 Jul;77: 100843. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100843.