

JÜVENİL GLOKOMLU BİR HASTANIN AİLE AĞACININ İNCELENMESİ

Dr. Serdal ÇELEBİ *
Dr. Orhan AYDEMİR *
Dr. Şahap KÜKNER *
Dr. Ahmet BALI*
Dr. Nihat DİLSİZ **

Amaç: Dokuz yaşında juvenil glokomlu bir olgunun aile ağacı gözden geçirilmiştir.

Yöntem: Juvenil glokomlu olgunun birinci derece yakınlarını içeren üç jenerasyona ait yedi kişi ile ilgili aile öyküsü alınmış ve tüm olgulara ayrıntılı bir oftalmolojik muayene yapılmıştır. Bu olgulardan periferik kan alınarak kromozom incelemesi yapılmıştır.

Bulgular: Juvenil glokomlu olgunun kendisi (proband), bir dayı ve teyzesinde juvenil glokom, anne ve büyükbabasında primer açık açılı glokom (PAAG), bir dayı ve teyzesinde ise şüpheli juvenil glokom saptanmıştır. Kromozom incelemesinde bir patoloji belirlenmemiştir.

Sonuç: Juvenil glokom olgusuna ait aile ağacında, aile bireylerinin bir kısmında juvenil glokom, bir kısmında PAAG birlikteliği ve bir kısmında göz içi basıncı normal olan gonyodisgenesis olguları saptanmıştır. Aynı aile ağacında ortak genetik defekte bağlı olduğu düşünülen, ancak farklı fenotipik özellikler gösteren bireylerin varlığı dikkat çekmektedir.

Anahtar kelimeler: Juvenil glokom, gonyodisgenesis, primer açık açılı glokom

* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, ELAZIĞ

** Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji AD, Moleküler Biyoloji Bölümü, ELAZIĞ

Yazışma Adresi:

Dr. Serdal Çelebi
Üniversite Mah. Zübeyde
Hanım Cad. No. 144/4 23200
ELAZIĞ

Telefon: 0 424 2332756 (ev),
0 424 2333555/2430 (iş)
Fax: 0 424 2387688 (iş)
E-mail: scelebi_63@yahoo.com

The pedigree of a patient with juvenile glaucoma

Purpose: The pedigree of nine year old patient diagnosed with juvenile glaucoma has been evaluated.

Materials and Methods: The pedigree of seven members (close relatives of proband's from three generations) was investigated and then clinical examinations were performed. Their blood samples were analysed for chromosomes.

Results: From this pedigree, it was found that, two cases had juvenile glaucoma, two cases had primary open angle glaucoma and two cases were suspected to have juvenile glaucoma. There was no significant abnormality in investigated chromosomes.

Conclusions: In conclusion, members of the family were thought to have the same genotypic defect were exposed to various phenotypic characters.

Key words: Juvenile glaucoma, goniodysgenesis, primary open angle glaucoma

Jüvenil glokom nadir görülen bir hastalık olup, primer konjenital glokomun bir alt grubunu oluşturmakta ve genellikle otozomal dominant geçiş göstermektedir.¹⁻⁴ Jüvenil glokom tipik olarak 3 yaş ile 20 yaş arasında başlamakta olup, konjenital glokom bulguları olan buftalmus, korneal opasifikasyon ve açı anomalileri görülmemekte ve herhangi bir oküler veya sistemik hastalık ile birliktelik göstermemektedir.¹⁻²

Jüvenil glokomun iki tipi tanımlanmıştır; bunlardan ilki iridogonyodisgenesis olup, ön kamaranın oluşumu esnasında nöral krest hücrelerinin aberan migrasyonu ile geliştiği düşünülmekte ve iridokorneal açı anomalileri ile birliktelik göstermektedir.^{2,5} İkinci grubu izole tip oluşturmakta olup, burada iridokorneal açı anomalileri görülmemektedir.¹⁻³ Klinikteki bu farklılıktan dolayı, hastalık üzerinde son yıllarda araştırmalar artmış ve her ikisi de otozomal dominant geçiş gösteren iridogonyodisgenesis ve izole tipin genleri farklı kromozomlarda bulunmuştur.^{1,6,7} Genetik çalışmalarda, iridogonyodisgenesis lokusu 6p25 bandında gözlenirken, izole tipin genetik lokalizasyonu 1 numaralı kromozomun uzun kolunda (1q21-q31) saptanmış, burada yer alan myocillin/TIGR (trabecular meshwork inducible glucocorticoid response protein) genindeki mutasyonlar bu tablodan sorumlu tutulmuş olmakla birlikte, son yıllarda farklı genetik lokuslar da (1q23-q35) belirlenmiştir.^{4-6,8-13}

Bu çalışmada üç kuşakta jüvenil glokom görülen bir aile ağacı gözden geçirilmiştir.

MATERYAL VE METOT

Proband (III-1)) 9 yaşında erkek hasta olup, birinci derece yakınlarında glokom öyküsü, her iki gözde sulanma ve çapaklanma yakınmasıyla başvurduğu poliklinikte yapılan muayenesinde, her iki gözde görme keskinliği tam ve c/d oranı 0.5, göz içi basıncı sağda 29 mmHg ve solda 26 mmHg olarak ölçülmüştür. Gonyoskopik muayenede, her iki göz ön kamara açısının geniş, hafif pigmente doku birikimi ve skleral mahmuza doğru uzanan sarı-gri bantlar içerdiği gözlenmiştir. Hasta yakın takibe alınmış, tekrarlanan ölçümlerde göz içi basıncı 27 mmHg civarında seyretmiş ve hasta görme alanına koopere olamamıştır. Antiglokomatöz medikal tedavi başlanan hastanın göz içi basınçları 7 aylık

takip döneminde normal sınırlar içerisinde seyretmiştir.

Bu olguya jüvenil glokom tanısı konulmuş, pozitif aile öyküsü olması nedeniyle aile ağacı sorgulanmış ve birinci derece yakınlarının oftalmoskopik ve gonyoskopik muayeneleri yapılmış, alınan periferik kan örneklerinden sitogenetik kromozom incelemesi yapılmıştır.

BULGULAR

Aileye ait aile ağacı Şekil 1'de, olguların özellikleri ve muayene bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Proband'ın 30 yaşında olan birinci dayısı (II-1), 13 yıl önce jüvenil glokom tanısı almış, 2 yıl ilaç kullandıktan sonra, her iki göze trabekülektomi ameliyatı yapılmış ve göz içi basıncı normal değerlere düşmüş, c/d oranı sağ gözde 0.7 ve sol gözde 0.6 olarak saptanmıştır.

Proband'ın annesi (II-2), 3 yıl önce PAAG tanısı almış ve iki aylık bir medikal tedavi ile yeterli göz içi basıncı kontrolü sağlanamadığından, her iki göze trabekülektomi ameliyatı yapılmış ve göz içi basıncı takiplerde 12-14 mmHg civarında seyretmiştir. Olgunun ön kamara açısı geniş olup, skleral mahmuza uzanan iris bantları mevcut, c/d oranı sağ gözde 0.6 ve sol gözde 0.4 olarak saptanmıştır.

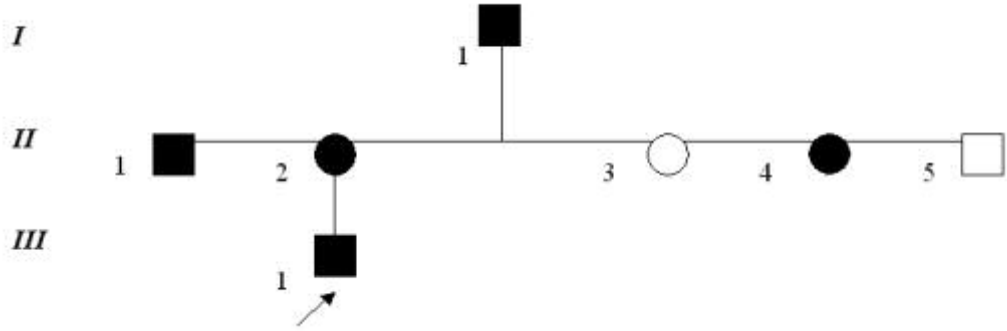
Proband'ın 25 yaşında olan birinci teyzesine (II-3), bir yıl önce şüpheli glokom tanısı konmuştur. Hasta halen takip edilmektedir.

Proband'ın 20 yaşında olan ikinci teyzesine (II-4), beş yıl önce jüvenil glokom tanısı konulmuş ve 2 yıl önce her iki gözden trabekülektomi ameliyatı geçirmiştir.

Proband'ın 18 yaşında olan ikinci dayısında (II-5), normal göz içi basıncı, anormal açı görünümü, sağ gözde 0.5 ve sol gözde 0.3 c/d oranı saptanmış ve bu olguya kuşkulu jüvenil glokom tanısı konulmuştur.

Proband'ın 49 yaşında olan büyükbabasına (I-1), 24 yaşında bilateral glokom tanısı konmuş ve sağ gözden glokom ameliyatı olmuş, ameliyat edilme-

Jüvenil Glokomlu Bir Hastanın Aile Ağacının İncelenmesi



Şekil 1. Juvenil glokomlu olgunun aile ağacı.

Tablo 1. Juvenil glokomlu olgunun aile bireylerinin demografik ve klinik özellikleri.

Hasta (no)	Yaş (yıl)	Tanı yaşı (yıl)	Jüvenil glokom	Glokom ameliyatı	Görme (sağ/sol)	GİB ↑	Açı anomalisi	Korneal çap (mm)	c/d (sağ/sol)
Büyükbaba (I-1)	49	20	var	+	tam/p-	yok	yok	12	0.8
1. dayı (II-1)	30	17	var	+	0.6/0.4	yok	yok	12	0.7/0.6
Anne (II-2)	29	26	var	+	tam/tam	yok	var	11	0.6/0.4
1. teyze (II-3)	25	25	şüpheli	-	tam/tam	yok	var	11.5	0.3/0.3
2. teyze (II-4)	20	18	var	+	tam/tam	yok	yok	11	0.5/0.5
2. dayı (II-5)	18	18	şüpheli	-	tam/tam	yok	var	12	0.5/0.3
Proband (III-1)	9	9	var	-	tam/tam	var	var	14	0.5/0.5

GİB: Göz içi basıncı

yen sol gözde ise glokomatöz total optik atrofi gelişmiştir.

Aile bireylerinden alınan periferik kan örneklerinin mikroskop altında yapılan sitogenetik incelemesinde, hiçbir olguda kromozom anomalisi saptanmamış olmakla birlikte, gen araştırmaları yapılamamıştır.

TARTIŞMA

Juvenil glokomda aile öyküsü sık görülmekte ve son yıllarda kromozomal bağlantı özellikleri ile ilgili yoğun çalışmalar yapılmaktadır.^{1,6,11-13} Juvenil glokomda erken yaşta başlayan göz içi basınç artışı yüksek değerlerde seyretmekte ve gerekli tedavinin yapılmadığı durumlarda kalıcı görme kaybına yol açmaktadır.^{1,2,7} Göz içi basınç artışının mekanizması tam açıklığa kavuşmamış olup, iridogonyo-disjenezisde iridokorneal açının immatür gelişiminin aköz akımına karşı rezistansa neden olduğu düşünülürken, iridokorneal açının normal olduğu bireylerde ise mekanizma tam olarak bilinmemek-

tedir.^{5,6,14,15} Çalışmamızda, incelenen bireylerde yüksek göz içi basıncına hem açı anomalisi olanlarda hem de olmayanlarda rastlanmıştır.

İncelediğimiz aile ağacında, juvenil glokomlu olguların yanısıra, üçüncü dekatta primer açık açılı glokom (PAAG) tanısı konan (I-1 ve II-2) bireyler mevcuttur. Üçüncü dekatta PAAG tanısı alan bu olgular, ya tanı konulması gecikmiş juvenil glokom ya da juvenil başlangıçlı PAAG olabilir ve literatürde bu çeşit olgular da bildirilmiştir.^{3,6} Juvenil glokom öyküsü bulunan ailelerde PAAG olabileceği gibi, PAAG tanısı alan ve pozitif juvenil glokom aile öyküsü olan olgularda, gerçek tanı büyük olasılıkla juvenil glokom olup, bu tür olgularda erken tanı ve tedavi ile görmenin korunması önemini sürdürmektedir.^{1,3,8,10}

Juvenil başlangıçlı PAAG'ü olan sekiz jenerasyonlu 957 kişilik bir ailede, birinci kromozomun uzun kolu (1q) üzerinde TIGR mutasyonu yönünden yapılan bir çalışmada, 78 kişide bu mutasyon saptanmış ve TIGR mutasyonunun glokomun sık bir ne-

deni olmadığı vurgulanmıştır.⁸ Jüvenil glokomlu olgularda yapılan çeşitli genetik çalışmalara göre, 1, 2, 4 ve 6. kromozomun uzun ya da kısa kolunda değişik lokuslarda mutasyonlar gösterilmekle birlikte, bu hastalıktan tek başına sorumlu bir gen mutasyonu saptanamamıştır.^{1,2,5,8,11-13,16-18} Bizim olgularımızın sitogenetik incelemesinde kromozomal anomali saptanamamış olmakla birlikte, daha ileri bir inceleme biçimi olan gen araştırmaları yapılamamıştır.

Erken tanı ve tedavi ile jüvenil glokomlu olgularda görme korunabilmektedir. Bu nedenle kuşkulanan ya da pozitif aile öyküsü olan olgularda, rutin glokom muayenelerinin yanı sıra eğer mümkünse moleküler genetik yöntemler de erken tanıda kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wiggs JL, Del Bono EA, Schuman JS, Hutchinson BT, Walton DS. Clinical features of five pedigrees genetically linked to the juvenile glaucoma locus on chromosome 1q21-q31. *Ophthalmology* 1995; 102: 1782-9.
2. Johnson AT, Drack AV, Kwitek AE, Cannon RL, Stone EM, Alward WLM. Clinical features and linkage analysis of a family with autosomal dominant juvenile glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100: 524-9.
3. Richards JE, Lichter PR, Boehnke M, Uro JLA, Torrez D, Wong D, Johnson AM. Mapping of a gene for autosomal dominant juvenile-onset open-angle glaucoma to chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1994; 54: 62-70.
4. Wiggs JL, Haines JL, Paglinauan C, Fine A, Sporn C, Lou D. Genetic linkage of autosomal dominant juvenile glaucoma to 1q21-q31 in three affected pedigrees. *Genomics* 1994; 21: 299-303.
5. Mears AJ, Mirzayans F, Gould DB, Pearce WG, Walter MA. Autosomal dominant iridogoniodysgenesis anomaly maps to 6p25. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1321-7.
6. Jordan T, Ebenezer N, Manners R, McGill J, Bhattacharya S. Familial glaucoma iridogoniodyspasia maps to a 6p25 region implicated in primary congenital glaucoma and iridogoniodysgenesis anomaly. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 882-8.
7. Oto S, Aydın P. Jüvenil glokomlu bir olgunun aile ağacının incelenmesi. *T Oft Gaz* 1999; 29: 484-7.
8. Richards JE, Ritch R, Lichter PR et. al. Novel trabecular meshwork inducible glucocorticoid response mutation in an eight-generation juvenile-onset primary open angle glaucoma pedigree. *Ophthalmology* 1998; 105: 1698-707.
9. Sheffield VC, Stone EM, Alward WLM, Drack AV, Johnson AT, Streb LM, Nichols BE. Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Nat Genet* 1993; 4: 47-50.
10. Richards JE, Lichter PR, Herman S, Hauser ER, Hou YC, Johnson AM, Boehnke M. Probable exclusion of GLC1A as a candidate glaucoma gene in a family with middle-age-onset primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1996; 103: 1035-40.
11. Johnson AT, Richards JE, Boehnke M, Stringham HM, Herman SB, Wong DJ, Lichter PR. Clinical phenotype of juvenile-onset primary open-angle glaucoma linked to chromosome 1q. *Ophthalmology* 1996; 103: 808-14.
12. Turaçlı ME, Aktan SG, Akarsu N, Sarfarazi M, Şaylı BS. Primer konjenital glokom (PKG)'da ikinci lokus 1p36 bölgesindedir. *TOD XXX. Ulusal Kongresi Kitapçığı; Antalya* 1996: 530-2.
13. Turaçlı ME, Aktan SG, Sarfarazi M, Akarsu N, Şaylı BS. Primer konjenital glokom (PKG)'da ilk lokusun (GLC3A) 2p21'de saptanması ve genetik heterogenite. *TOD XXX. Ulusal Kongresi Kitapçığı; Antalya* 1996: 533-6.
14. Kaiser-Kupfer MI. Neural crest origin of trabecular meshwork and other structures of the anterior chamber. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 671-3.
15. Lotufo D, Ritch R, Szmyd L, Burris JE. Juvenile glaucoma, race, and refraction. *JAMA* 1989; 261: 249-2.
16. Lichter PR, Richards JE, Boehnke M, Othman M, Cameron BD, Stringham HM, Downs CA, Lewis SB, Boyd BF. Juvenile glaucoma linked to the GLC1A gene on chromosome 1q in a panamanian family. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 413-6.
17. Furuyoshi N, Furuyoshi M, Futa R, Gottanka J, Lütjen-Drecoll E. Ultrastructural changes in the trabecular meshwork of juvenile glaucoma. *Ophthalmologica* 1997; 211: 140-6.
18. Stone EM, Fingert JH, Alward WLM et. al. Identification of a gene that causes primary open-angle glaucoma. *Science* 1997; 275: 668-70.