

Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Göz Bulguları

Ocular Findings in Hereditary Metaboic Disorders

Umut Aslı Dinç, Şengül Özdek*, Berati Hasanreisoglu*, Demir Başar

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Kalıtsal metabolik hastalıklarda göz tutulumu primer veya sekonder olarak gelişebilmektedir. Metabolik hastalıklarda meydana gelen oküler bulgular izole olarak gözlenebilmekte veya diğer sistemik bulgulara eşlik edebilmektedir. Patogeneze den genellikle oluşan anormal metabolitlerin toksik etkisi veya normal metabolitlerin birikimi sorumlu tutulmaktadır. Kornea tutulumu özellikle mukopolisakkaridoz grubu hastalıklarda keratoplasti gerektirecek düzeyde ciddi olabilmektedir. Katarakt, en sık glukoz metabolizma hastalıklarında gözlenmektedir. Katarakt dışında homosistinüri, sülfid-oksidaz eksikliği ve hiperlizinemi de özellikle lens subluksasyonu sıklığıdır. Lipid metabolizma bozuklukları ve lizozomal hastalıklarda retinopati gözlenirken, gyrate atrofi de tipik korioretinal atrofi bulguları mevcuttur. Mitokondrial hastalıklar, lizozomal hastalıklar ve lökodistrofilere optik nöropati izlenebilmektedir. Retina ve optik sinir tutulumları çoğunlukla tedavi ile geri dönüşü olmayan kalıcı hasarlar bırakmaktadır. (*Türk J Ophthalmol 2011; 41: 43-8*)

Anahtar Kelimeler: Kalıtsal metabolik hastalıklar, göz bulguları

Summary

Ocular involvement in inherited metabolic disorders may manifest primarily or secondarily. Ocular findings may be the sole manifestation of the disorder or may accompany other systemic signs. The toxic effect of abnormal metabolites or the excessive accumulation of normal metabolites is responsible for the pathogenesis. Corneal involvement may be severe enough to require keratoplasty especially in mucopolysaccharidoses. Cataract formation is mostly observed in glucose metabolism defects. Lens subluxations are frequent in homocystinuria, sulphite oxidase deficiency and hyperlysinemia. Retinopathies may be seen in lipid metabolism defects, lysosomal disorders and gyrate atrophy. Optic neuropathy may be found in mitochondrial diseases or leukodystrophies. Involvement of retina and optic disc usually has poor prognosis even after treatment. (*Türk J Ophthalmol 2011; 41: 43-8*)

Key Words: Inherited metabolic disorders, ocular findings

Giriş

Kalıtsal metabolik hastalıklarda oftalmolojik bulguların fark edilmesi ve yorumlanması, özellikle yenidoğan ve bebeklerde metabolik hastalıkların tanısı ve aileye verilen genetik danışmanlık açısından oldukça önem taşımaktadır. Metabolik hastalıklarda oküler semptomların

çeşitliliği ve eşlik eden sistemik bulgular nedeniyle tanı da güçlükler yaşanmaktadır. Bu noktada aile hikayesi, sistemik ve oküler bulguların detaylı bir şekilde sorgulanması çok önemlidir. Sistemik tutulum ile birlikte seyreden veya tek başına olan oküler hastalıklara ait 200'den fazla genetik oküler hastalık loküsü saptanmıştır.^{1,2} Metabolik hastalıklarda oküler anomalilerin başlan-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Umut Aslı Dinç, Karaman Çiftlik Yolu Sok. Eston Çamlıevler Sitesi, Maviçam Apt. A1-45 No: 48, İçerenköy, Ataşehir 3475,2 İstanbul, Türkiye Tel.: +90 212 211 40 00 Gsm: +90 505 296 22 97 E-posta: umutdinc@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 30.06.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.11.2010

gıcı değişiklik göstermekle birlikte özellikle bebeklik ve erken çocukluk dönemlerine rastlamaktadır. Metabolik hastalık saptandığında oküler tutulum olmasa bile sonradan gelişebilecek tutulumu saptamak ve erken tedaviyi düzenlemek için takiplerde düzenli oftalmolojik muayene gereklidir. İştme azlığı, nörolojik, kardiovasküler, gastrointestinal, renal, hormonal, kas-iskelet sistemi ve cilt tutulumları saptanan bebek ve çocukların değerlendirilmesinde detaylı bir oftalmolojik muayene ile pediatriklerin işbirliği gerekmektedir. Bu derlemede, kornea, lens, retina ve optik sinir tutulumları ile giden çeşitli metabolik hastalıkların oküler bulgularına değinilmiştir.

Metabolik Hastalıklar ve Kornea

Mukopolisakkaridozlar (MPS), glukozaminoglikan katabolizmasından sorumlu olan lizozomal asit hidrolaz enzim eksikliği sonucunda dermatan sulfat, heparan sulfat ve keratan sulfat birikimi ile seyreden bir lizozomal hastalık grubudur. X'e bağlı resesif geçişli olan Hunter sendromu (MPS tip II) dışında bütün tipler otozomal resesif geçişlidir. Kornea stromasında ekstrasellüler matrikste bulunan major mukopolisakkaridler keratan sulfat, kondroitin sulfat ve dermatan sulfatdır. Heparan sulfat kornea stromasında yer almazken retina ve merkezi sinir sistemi ekstrasellüler matriksinde mevcuttur. Kornea stroması ve keratositlerde, bazen epitel ve endotel tabakasında keratan sulfat ve dermatan sulfat birikimi kornea bulanıklığına neden olurken, retinada heparan sulfat birikimi retinopati ve optik nöropatiye neden olmaktadır.^{1,3,4} Hastalarda kornea bulanıklığı, fotofobi, glokom, retinopati ve optik atrofi saptanabilir. Hurler sendromunda (MPS tip I) kornea doğumda saydamdır ancak hızla avasküler kornea opasifikasyonu başlar. İlk olarak ön stromada ortaya çıkan gri punktat opasiteler, arka stroma ve endotel tabakasına yayılarak yaygın buzlu cam görünümüne neden olur.⁵ Scheie sendromunda (MPS tip V), Hurler sendromu ile aynı gende alelik mutasyon mevcuttur. Doğumda ya da yenidoğan döneminde, özellikle periferde yoğun olan kornea bulanıklığı gelişir.⁵ Hunter sendromunda (MPS tip II) belirgin kornea tutulumu gözlenmezken, Sanfilippo sendromunda (MPS tip III) korneada glukozaminoglikan birikimi nadiren gözlenir.⁴⁰ Morquio sendromunda (MPS tip IV) kornea bulanıklığı genellikle ilk dekadın sonuna doğru belirginleşir.⁵ Maroteaux-Lmy (MPS tip VI) ve Sly sendromunda (MPS tip VII) da kornea opasifikasyonu izlenmektedir.⁷ Mukopolisakkaridozlarda keratoplasti sonrasında donor grefonda tekrar glukozaminoglikan depolanması gelişebilir. Mental retardasyon, glokom, retinopati ve optik atrofi nedeniyle keratoplasti sonrasında görsel beklenti düşüktür.

Ailesel hiperkolesterolemide kapak, konjonktiva ve korneada lipid birikimi (korneal arkus) gözlenebilir. Lesitin-kolesterol açıltransferaz eksikliğinde korneal arkus ve görmeyi azaltmayan stromal bulanıklık mevcutken, Balık gözü hastalığında görmeyi azaltan gri-beyaz-sarı odaklar ve stromal bulanıklık vardır.

Fabry hastalığı dışında otozomal resesif geçişe sahip olan sfingolipidozlar özellikle retina ve merkezi sinir sisteminde lipid birikimi ile seyrederek. α -galaktosidaz eksikliği ile karakterize olan Fabry hastalığı X'e bağlı resesif geçişli olup, renal ve kardiovasküler sistem tutulumu da izlenebilir.⁷ Bazal epitel ve Bowman tabakalarında sfingolipid birikimi sonucu oluşan kornea verticillata (vorteks keratopati) Fabry hastalığı için tipiktir⁸ (Resim 1). Kornea verticillata, olguların hemen hepsinde mevcuttur ve görmeyi azaltmaz.⁹ Erkeklerde ilk 4 yaşta, taşıyıcı kız çocuklarında ise ilk 10 yaşta ortaya çıkar. Korneada benzer görünüm amiodaron, klorokin, indometazin ve fenotiazinler gibi bazı ilaç kullanımlarına bağlı olarak da gelişebilir. Ek olarak, konjonktival damarlarda dilatasyon, tortuosite artışı ve anevrizmalar; arka subkapsüler katarakt ve retinal damarlarda tortuosite artışı saptanabilir.^{7,8}

Tirozin aminotransferaz bozukluğu ile seyreden tirozinemi tip II otozomal resesif geçişlidir.^{1,10} Korneada şiddetli fotofobi ve epiforaya neden olan rekürren korneal psödodendritler, erozyon, ülserasyon ve opasifikasyonlar izlenebilir. Psödodendritlerin herpetik keratitten ayrımı tirozinemi tip II'de lezyonların floresan boya tutmaması, bilateral olması, kornea hassasiyetinde azalma olmaması ile yapılabilir.^{10,11} Epitel defekti epizodları sonucunda korneal vaskülarizasyon ve skarlaşma gelişebilir. Fotofobi ve kornea tutulumu genellikle ilk semptomdur. Fotofobiyi takiben avuç içi ve ayak tabanında ağrılı hiperkeratotik deri lezyonları ortaya çıkar.¹² Diyetle tirozin ve fenilalanin kısıtlaması ile kornea ve sistemik tutulumu azaltılabilir.

Sistinozis, otozomal resesif geçişli olup, lizozomal sistein birikimi sonucunda nefropati ve keratopati ile karakterizedir.¹³ Sistein kristalleri periferik korneada bütün stromada izlenirken, santral stromanın sadece ön 2/3'ünü tutar (Resim 2). İris, lens ve retinada kristal depolanması ilerleyen dönemde gözlenebilir. İnfanitil tipte progresif renal disfonksiyon, konjonktiva, trabeküler ağ ve korneada polikromatik sistein kristalleri birikimi gözlenir. Adolesan ve erişkin tipte yaşam süresi daha uzun olup, görme keskinliği çok azalmamakta ancak şiddetli fotofobi saptanmaktadır. Topikal sisteamin damlaları, sistein-sisteamin disulfid kompleksi oluşturarak kristalin depositlerin yoğunluğunu ve fotofobiyi azaltabilir.¹⁴

Alkaptonuri, homogentisik asit oksidaz eksikliği nedeniyle bağ dokularının gri-siyah pigmentasyonu ile giden otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. İlk semptom

kulak kıkırdığı ve skleradaki pigmentasyondur.¹¹ Konjonktiva, episklara, sklera, horizontal rektus insersiyoları, korneada hiperpigmentasyon görülebilir. Korneada Bowman ve endotel tabakaları seviyesindeki yağ damlacığı şeklindeki hiperpigmentasyonlar sferodial dejenerasyondaki lezyonlara benzerlik gösterirler.

Wilson hastalığında (hepatolentiküler dejenerasyon), karaciğerde bakır taşıyıcı enzim (ATP7B) defekti nedeniyle safra kesesinden bakır atılımında azalma ve karaciğer, böbrek, beyin ve korneada bakır birikimi ile giden otozomal resesif geçişli bir metabolik hastalıktır. Periferik korneada 1-3 mm kalınlığında, limbusa kadar uzanım gösteren Descemet tabakasında bakır birikimi Kayser-Fleischer halkası olarak adlandırılır.^{1,14} İlk olarak superior korneada oluşmaya başlar ve halkasal olarak tüm periferik korneayı kaplar. Erken dönemde veya korneal arkus varlığında bakır birikimi gonioskopi ile rahatlıkla saptanır. Kayser-Fleischer halkası nörolojik tutulumu olan olguların %99'unda, hepatik tutulumlu yetişkin olguların %70-90'ında mevcutken hepatik tutulumlu olan çocukların ancak %30'unda saptanabilir.^{11,16} Kayser-Fleischer halkası Wilson hastalığı için patognomonik değildir ve primer bilier siroz, kronik aktif hepatit, progresif intrahepatik kolestasis gibi diğer karaciğer hastalıklarında, multipl myelom ve akciğer kanserinde de saptanabilir.^{17,18} Penisilamin, çinko tedavisi ve karaciğer transplantasyonu ile Kayser-Fleischer halkası kaybolabilir ve bu tedaviye cevabın monitorizasyonunda kullanılabilir.^{11,19}

Metabolik Hastalıklar ve Lens

Galaktozemilerde galaktoz-1-fosfat uridiltransferaz, galaktokinaz, UDP-galaktoz-4-epimeraz enzim eksiklikleri sonucunda galaktoz ve galaktitol depolanması ile mental retardasyon, hepatosplenomegali, anemi oluşur. Kristalin lens hücrelerinde fazla galaktoz ve galaktitol depolanması nedeniyle intraselüler osmotik basınç artar ve lens hücrelerine sıvı geçişi sonucunda katarakt gelişimi gözlenir.¹ Galaktozemilerde kataraktın morfolojik yapısı benzerdir. Nükleer (embriyonel nukleusu etkileyen), sütünal, lameller, posterior kortikal veya bunların kombinasyonu şeklinde katarakt saptanabilir.²⁰ Klasik galaktozemilerin yaklaşık %75'inde doğumda veya ilk haftalarda katarakt gelişimi mevcuttur (Resim 3). Nukleus ve korteksin opaklaşmasıyla retroiluminasyonda tipik 'yağdamlacığı' görünümü izlenir. Diyetle galaktoz kısıtlaması yapılmadığında lensin tamamı opaklaşır ve matür katarakt oluşur.²¹ Galaktokinaz eksikliğinde sistemik tutulum daha hafif olup genellikle tek bulgu katarakt gelişimidir.²¹

Wilson hastalığında ön kapsül ve arka kapsülde bakır birikimi sonucunda genellikle görmeyi fazla azaltmayan

ayçiçeği (sunflower) katarakt gelişimi olur.²² Nukleus ve kortekste bakır depolanması olmaz. Penisilamin tedavisi ile katarakt gerileyebilir.²³

Fabry hastalığında izlenen ve glikosfingolipid birikimine bağlı olarak gelişen lentiküler opasiteler sıklıkla arka kapsülde izlenmektedir.⁷ Lineer, beyaz renkli ve translusen tekerlek benzeri arka kapsül opasiteleri Fabry hastalığı için tipik olduğundan bazen Fabry kataraktı olarak adlandırılmaktadır.²⁴

Metabolik hastalıklarda katarakt dışında kristalin lenste sublüksasyon veya lüksasyon izlenebilir. Ektopia lentis homosistinüri, hiperlinsinemi, sulfid oksidaz eksikliğine sıklıkla eşlik etmektedir. Sistasyonin- β -sentetaz enzim eksikliğinde methionin ve homosistein fazlalığı ile karakterize olan homosistinüride olguların yaklaşık %90'ında genellikle inferiora lens sublüksasyonu gözlenmektedir^{25,26} (Resim 4). Artan homosistein kollajen çapraz bağlanmasını inhibe ederek zonüler dejenerasyona yol açmaktadır.²⁷ Erken tanı ve tedavi lens lüksasyonu insidansını azaltmaktadır. Lens dislokasyonlarında pupiller blok ve diğer komplikasyonların gelişiminden önce cerrahi erken dönemde uygulanmalıdır. Günümüzde pars plana vitrektomi ve lensektomi cerrahi lens ekstraksiyonunda etkili ve güvenli bir yöntem olarak kabul görmektedir.^{28,29}

Metabolik Hastalıklar ve Retinal Dejenerasyon

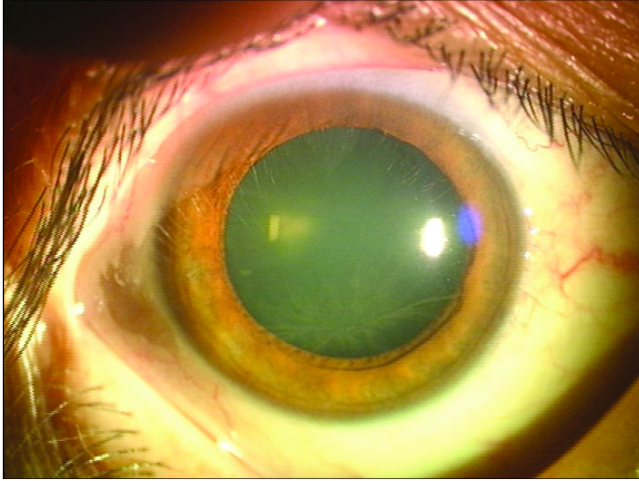
Metabolik hastalıklarda makulada japon bayrağı görünümü özellikle lizozomal hastalıklarda saptanmaktadır. Ganglion hücre tabakasındaki anormal metabolitlerin birikimi sonrasında fovea etrafında ödemli ve soluk görünümlü retina izlenirken, ganglion hücre tabakası içermeyen fovea bölgesinin kırmızı olarak kalması nedeniyle japon bayrağı görünümü izlenmektedir. Tay-Sachs ve Sandhoff hastalıkları, β -hekzoaminidaz bozukluğu sonrasında GM2 gangliosidlerin nöronal lizozomlarda depolanması ve progresif nöronal dejenerasyonla karakterize olan lipidozlardır. Japon bayrağı görünümü erken dönemden itibaren bütün olgularda saptanmaktadır.¹ Sandhoff hastalığında ayrıca organomegali ve kemik bozuklukları da izlenebilir. Tay-Sachs'da depo maddesi konsantrik tabakalanma gösteren sitoplazmik cisimciklerden oluşurken, Sandhoff'da bunun yanı sıra fibrogranüler vakuoller içermektedir.³⁰ GM1 gangliosidoziste, β -galaktosidaz eksikliği sonrasında makulada japon bayrağı görünümü infantlarda %50 oranında olmaktadır.³¹ En sık lizozomal depo hastalığı olan Gaucher hastalığında glukoserebrosid katabolizma bozukluğu nedeniyle hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni ve nörodejenerasyon gelişmektedir. Gaucher hastalığında makulada

japon bayrağı görünümünün yanı sıra tipik olarak özellikle inferior arkuatta olmak üzere arka kutupta yüzeysel retinal beyaz noktalar görülmektedir. Sfingomyelin depolanması ile giden Niemann-Pick hastalığında retinal tutulum sadece tip A ve tip B'de gözlenmektedir. Tip A'da %50 oranında kornea bulanıklığı, katarakt ve japon bayrağı görünümü saptanırken, tip B'de ise maküler halo izlenmektedir.³²

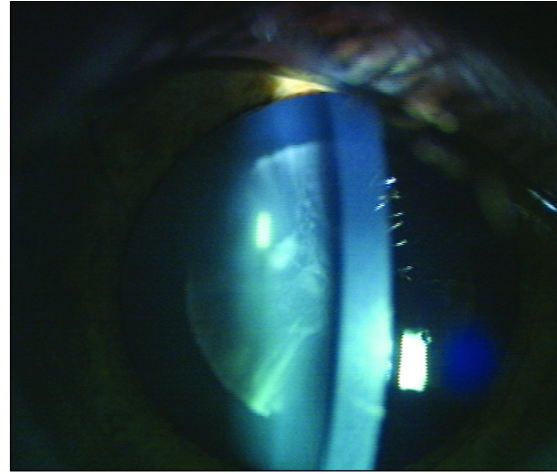
Retinitis pigmentosa (RP) niktalopi, progresif periferik görme kaybı ve anormal ERG cevabı ile karakterize olan ve retina pigment epitel tabakası (RPE)-fotoreseptör kaybı gösteren geniş bir hastalık spektrumudur. Patogenezden fotoreseptörlerin izole primer biyokimyasal defekti, RPE'nin izole biyokimyasal defekti ve jeneralize metabolik hastalıklara sekonder fotoreseptör ve RPE hasarı sorumlu tutulmaktadır.³³ MPS'lar içerisinde Maroteaux-Lamy (MPS tip VI) ve Sly (MPS tip VII) sendromları dışında niktalopi ile belirti veren pigmenter retinopati izlenebilir. Sıklıkla, Hurler (MPS tip I) ve Scheie (MPS tip V) sendromlarında azalmış ERG cevabıyla beraber olan RP benzeri kemik spikülleri ve pigmenter retinopati gelişebilir.³³ Hunter sendromunda (MPS tip II)

azalmış ERG cevabıyla giden progresif retinal dejenerasyon, major oküler tutulumdur.³⁴ Tip 4 mukolipidoziste esas defekt bilinmemekle birlikte GM3 gangliosid birikimi mevcuttur. Fotoreseptör ve ganglion hücre yıkımı ile giden RP benzeri pigmenter retinopati saptanabilir.³⁵ Peroksizomal hastalıkların çoğunda damarlarda atenuasyon, optik sinir solukluğu ve pigmenter retinopati mevcuttur. Zellweger sendromundaki pigmenter retinopati klasik RP'ya benzerken, neonatal adrenolökodistrofi ve infantil Refsum hastalığında periferik retinada kemik spikülleri yerine pigment epitel değişiklikleri ve perifoveal depigmentasyon ile giden retinopati gözlenir.^{10,36}

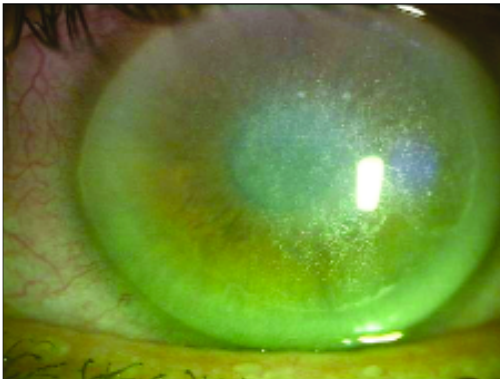
Kristalin Retinopati ise Bietti'nin kristalin retinopatisi (Resim 5) ve sistinoziste (infantil tip) görülebilen progresif korioretinal atrofi ve retinada kristal birikimine neden olan bir retinopatidir. Bietti'de otozomal dominant ve resesif geçişler bildirilmiştir. Sistemik bir lipid metabolizma bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Sistinoziste, sistein kristallerinin retinada birikimi ilk önce periferik retinada pigment epitel değişikliklerine neden olurken ilerleyen dönemlerde makulada sarı hipopigmentasyon ve kristal birikimi görülebilir.³⁷



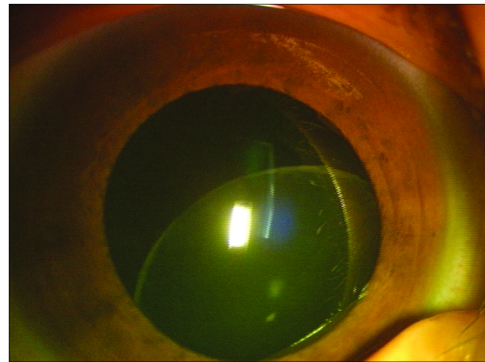
Resim 1. Fabry hastalığında vorteks keratopati



Resim 3. Galaktozemili bir olguda katarakt



Resim 2. Sistinoziste korneada sistein kristalleri

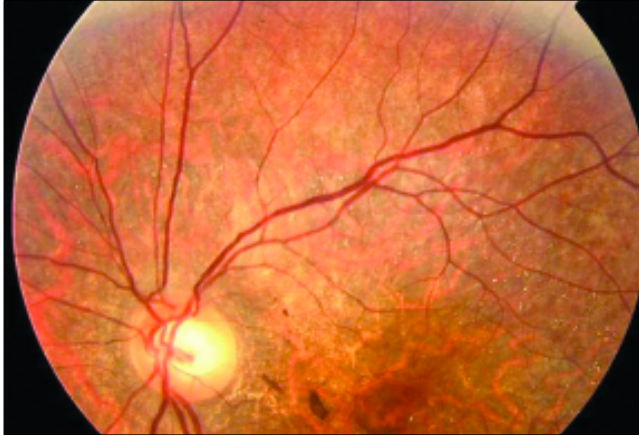


Resim 4. Homosistinürde inferiora lens subluksasyonu

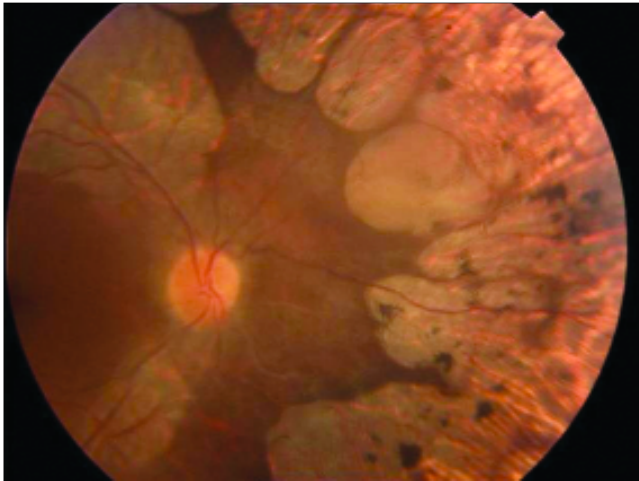
Gyrate atrofi azalmış ornitin aminotransferaz enzim aktivitesi ve artmış plazma ornitin seviyesi ile giden otozomal resesif geçişli, izole oküler tutulum yapan bir metabolik hastalıktır.^{10,38} İlk dekadda niktalopi ile bulgu verir. İkinci dekadda midperiferde keskin sınırlı halkasal korioretinal atrofi alanları, zamanla birleşerek tüm retinayı kaplar (Resim 6). Makula geç döneme kadar korunmuş için dördüncü ya da beşinci dekada kadar santral görme korunur. ERG'de amplitüd azalması ve anormal EOG cevabı yanısıra arka subkapsüler katarakt gelişimi sıklıkla.^{39,40} Oral pridoksin takviyesi ve diette arjinin kısıtlanması görmenin korunması ve bazı olgularda artmasına neden olmaktadır.⁴¹

Metabolik Hastalıklar ve Optik Sinir Tutulumu

MPS'larda optik atrofi, özellikle Hurler sendromunda (MPS tip I) oldukça ağır olabilir.⁴² Bu nedenle bu hastalarda gerçekleştirilen kornea transplantasyon başarıları



Resim 5. Biettinin kristalin retinopatisi



Resim 6. Gyrate atrofi

azalabilir.⁷ Hunter (MPS tip II) ve Sanfilippo (MPS tip III) sendromlarında optik sinir tutulumu nadir olmaktadır.⁷ MPS'larda optik atrofi nedenleri arasında retinal dejenerasyon, glokomatöz optik nöropati, primer optik sinir tutulumu, optik sinir kompresyonu ve hidrosefali yer almaktadır.¹ Hurler sendromunda (MPS tip I), optik sinirde glukozaminoglikan depolanması sonucunda lamina kribroza veya optik kanalda kompresyon ve optik sinir ödemi gelişmekte, ilerleyen dönemde optik atrofi ortaya çıkmaktadır.⁴³ Tip 4 mukolipidoziste, ciddi optik atrofi mevcuttur. Krabbe hastalığında (globoid hücre lökodistrofisi), yoğun myelin ve oligodendrit kaybı nedeniyle erken dönemde optik atrofi ve kortikal körlük izlenmektedir.⁴⁴ Metakromatik lökodistrofide gelişen optik atrofi nedeniyle görmede ciddi kayıp olmaktadır.

Sonuç olarak; kalıtsal metabolik hastalıklarda gözde özellikle kornea, lens, retina ve optik sinirde değişen derecelerde patolojilere sıklıkla rastlanmakta ve bunlara bağlı olarak görme kayıpları ortaya çıkabilmektedir. Bu oküler patolojilerin bir bölümü tedavi edilebilir nitelikte olduğundan görme kaybının önlenmesi veya giderilmesi mümkündür. Ek olarak, oküler bulgular sayesinde sistemik hastalık tanısı erken konulabilmekte ve bazı durumlarda erken tedavi ile hastalık geri dönüşümsüz safhaya erişmeden mevcut bulgular kaybolabilmektedir. Bu nedenle, sözkonusu hastaların mutlaka düzenli oftalmolojik muayeneler ile takipleri yapılmalı ve kalıcı hasar oluşmadan gereken tedavi uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Poll-The BT, Malette de Buy Wenniger-Prick LJ, Barth PG, Duran M. The eye as a window to inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis.* 2003;26:229-44.
2. Freund C, Hordford DJ, McInnes RR. Transcription factor genes and the developing eye: a genetic perspective. *Hum Mol Genet.* 1996;5:1471-88.
3. Sugar J. Corneal manifestations of the systemic mucopolysaccharidoses. *Ann Ophthalmol.* 1979;11:531-5.
4. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and eye. *Surv Ophthalmol.* 2006;51:1-17.
5. Arffa RC. Disorders of Carbohydrate Metabolism. In: Arffa RC, editor. *Grayson's Diseases of the Cornea*, 3rd ed. St Louis: Mosby; 1991:523-31.
6. Francois J. Ocular manifestations of mucopolysaccharidoses. *Ophthalmologica.* 1974;169:345-61.
7. Samiy N. Ocular features of Fabry disease: diagnosis and a treatable life-threatening disorder. *Surv Ophthalmol.* 2008;53:416-23.
8. Velzeboer CMJ, Groot WP. Ocular manifestations in angiokeratoma corporis diffusum (Fabry). *Br J Ophthalmol.* 1971;55:683-92.
9. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol.* 1979;97:671-6.
10. Michalski A, Leonard JV, Taylor DSI. The eye and inherited metabolic disease: a review. *J R Soc Med.* 1988;81:286-90.
11. Arffa RC. Other disorders of metabolism. In: Arffa RC, editor. *Grayson's Diseases of the Cornea*, 3rd ed. St Louis: Mosby; 1991:537-53.

12. Macsai MS, Schwartz TL, Hinkle D, Hummel MB, Mulhern MG, Rootman D. Tyrosinemia type II: nine case of ocular signs and symptoms. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:522-7.
13. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Minkler DS, Gahl WA. Long-term ocular manifestations in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol*. 1986;104:706-11.
14. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab*. 2000;71:100-20.
15. Liu M, Cohen EJ, Brewer GJ, Laibson PR. Kayser-Fleischer ring as the presenting sign of Wilson disease. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:832-4.
16. Brewer G. Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. *Proc Soc Exp Bio Med*. 2000;223:39-46.
17. Fleming CR, Dickson ER, Wahner HW, Hollenhorst RW, McCall JT. Pigmented rings in non-Wilsonian liver disease. *Ann Intern Med*. 1977;86:285-8.
18. Martin NF, Kincaid MC, Stark WJ et al. Ocular copper deposition associated with pulmonary carcinoma, IgG monoclonal gammopathy and hypercupremia. *Ophthalmology*. 1983;90:110-6.
19. Esmaeli B, Burnstine M, Martyonyi C, Sugar A, Johnson V, Brewer G. Regression of Kayser-Fleischer rings during oral zinc therapy: correlation with systemic manifestations of Wilson's disease. *Cornea*. 1996;15:582-8.
20. Levy NS, Krill AE, Beutler E. Galactokinase deficiency and cataracts. *Am J Ophthalmol*. 1972;74:41-8.
21. Stambolian D. Galactosemia and cataract. *Surv Ophthalmol*. 1988;32:333-49.
22. Tso MO, Fine BS, Thorpe HE. Kayser-Fleischer ring and associated cataract in Wilson disease. *Am J Ophthalmol*. 1975;79:479-88.
23. Deguti MM, Tiegete UJF, Barbosa ER, Cancado ELR. The eye in Wilson's disease: sunflower cataract associated with Kayser-Fleischer ring. *J Hepatology*. 2002;37:700.
24. Spaeth GL, Frost P. Fabry's disease. Its ocular manifestations. *Arch Ophthalmol*. 1965;74:760-9.
25. Cross HE, Jensen AD. Ocular manifestations in the Marfan syndrome and homocystinuria. *Am J Ophthalmol*. 1997;75:405-20.
26. Harrison DA, Mullaney PB, Mesfer SA, Awad AH, Dhindsa H. Management of ophthalmic complications of homocystinuria. *Ophthalmology*. 1998;105:1885-90.
27. Purke JP, O'Jeefe M, Bowell R, Naughten ER. Ocular complications in homocystinuria-early and late treated. *Br J Ophthalmol*. 1989;73:427-31.
28. Özdek Ş, Sarı A, Bilgihan K, Akata F, Hasanreisioğlu B. Surgical treatment of hereditary lens subluxations. *Ophthalmic Surg and Lasers*. 2002;33:309-13.
29. Özdek Ş, Bahçeci UA, Önel M, Konuk O, Ezgü F, Hasanreisioğlu B. Homosistinüride lens dislokasyon cerrahisi ve oküler komplikasyonlar. *MN Oftalmoloji*. 2005;1:17-21.
30. Sandhoff K, Conzelmann E, Neufeld EF. The GM2 gangliosidosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale DV, editors. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1989:1807-39.
31. Pennock CA. Lysosomal storage disease. In: Holton JB, editor. *The Inherited Metabolic Diseases*, 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 1994:223-4.
32. Walton DS, Robb RM, Crocker AC. Ocular manifestations of group A Niemann-Pick disease. *Am J Ophthalmol*. 1978;93:933-7.
33. Drijia TP (2001). Retinitis pigmentosa and stationary night blindness. In: Scriver CR, Baudet AL, Sly WS, Vale D, editors. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1989:5903-33.
34. Francois J. Metabolic tapetoretinal degenerations. *Surv Ophthalmol*. 1982;26:293-333.
35. Riedel KG, Zwaan J, Kenyon KR, et al. Ocular abnormalities in mucopolidosis IV. *Am J Ophthalmol*. 1985;99:125-36.
36. Folz SJ, Trobe JD. The peroxisome and the eye. *Surv Ophthalmol*. 1991;35:353-68.
37. Wong VG, Lietman PS, Seegmiller JE. Alterations of pigment epithelium in cystinosis. *Arch Ophthalmol*. 1967;77:361-9.
38. Simell O, Takki K. Raised plasma ornithine and gyrate atrophy of the choroid and retina. *Lancet*. 1973;1:1031-3.
39. Takki K. Gyrate atrophy of the choroid and retina associated with hyperornithemia. *Br J Ophthalmol*. 1974;58:3-23.
40. Sarı A, Özdek Ş, Gürel G, Önel M, Hasanreisioğlu B. Hiperornitinemi ile seyreden bir koryoretinal distrofi: Gyrate Atrofi. *Retina Vitreus*. 2002;10:293-9.
41. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Vale D. Gyrate atrophy of the choroid and retina. Long-term reduction of ornithine slows retinal degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:1539-48.
42. Collins ML, Traboulsi EI, Maumenee IH. Optic nerve head swelling and optic atrophy in systemic mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology*. 1990;97:1445-49.
43. Mailer C. Gargoylism associated with optic atrophy. *Can J Ophthalmol*. 1969;4:266-71.
44. Nelson E. Nosology of leukodystrophies: ultrastructural contributions. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1982;1:113-6.