



Diffüz Kutanöz Sistemik Sklerozda Bilateral Keratokonus: Nadir Bir Hastalık - Otoimmünitenin Rolü Var Mı?

Bilateral Keratoconus in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: A Rare Presentation - Is There Any Role of Autoimmunity?

¹ Soumen Sadhu¹, ² Bhaskar Srinivasan², ³ Meena Lakshmi³, ⁴ Prema Padmanabhan²

¹Optometri Anabilim Dalı, Dr. G Sitalakshmi Oküler Yüzey Bozuklukları Kliniği, Tıbbi Araştırma Vakfı, Sankara Nethralaya, Chennai, Tamil Nadu, Hindistan

²CJ Shah Kornea Kliniği, Tıbbi Araştırma Vakfı, Sankara Nethralaya, Chennai, Tamil Nadu, Hindistan

Anahtar Kelimeler

Olgu sunumu, sistemik skleroz, kollajen vasküler hastalık, otoimmün hastalıklar, keratokonus, kollajen-çapraz bağlama, sekonder Sjögren sendromu kuru göz

Keywords

Case report, systemic sclerosis, collagen vascular disease, autoimmune diseases, keratoconus, collagen-cross linking, secondary Sjögren syndrome dry eye

Sayın Editör,

Keratokonus (KK) uzun zamandır korneanın enflamatuvar olmayan bir hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Ancak, yakın zamanda elde edilen bilgiler KK patogenezinin altında yatan subklinik enflamasyonunun katkıda bulunabileceğini giderek daha fazla düşündürmektedir.^{1,2} Farklı çalışmalarda KK alerji, atopi, kollajen vasküler hastalıklar gibi çeşitli sistemik hastalıklar ve ülseratif kolit, romatoid artrit ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.^{1,2} Sistemik skleroz (SS) veya skleroderma, özellikle cildi tutan, birden çok sistemi etkileyen, kronik otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır.³ Oküler tutulum daha çok göz kapağı bozuklukları, kuru göz, retinal ve koroidal vaskülopati şeklindedir.⁴ Literatürde, SS'de KK ile ilgili sınırlı sayıda rapor mevcuttur.^{5,6,7} Burada diffüz kutanöz SS ile ilişkili iki bilateral KK olgusu sunulmuştur.

Olgu 1: İki yıl önce SS tanısı (anti-SCL70+) almış 24 yaşında Asyalı kadın hasta son 6 aydır her iki gözde görmede azalma şikayetiyle başvurdu. Son 2 yıldır oral kortikosteroid ve oral hidroksiklorokin sülfat günde bir kez 200 mg (IPCA Laboratories Ltd., Mumbai, Hindistan), mikofenolat mofetil günde iki kez 500 mg (Panacea Biotech Ltd., New Delhi, Hindistan) ve nifedipinden günde bir kez 20 mg (Cipla Ltd., Mumbai, Hindistan) oluşan immünosupresif tedavi kullanıyordu. Ebeveynleri akraba değildi. Ailede KK öyküsü yoktu. Kronik göz ovuşturma, alerjik göz hastalığı, atopik hastalık veya başka bilinen herhangi bir sistemik hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenede göz kapağı cildinin ve genel olarak cildin gergin olduğu görüldü ve Raynaud fenomenini düşündüren parmaklarda şişlik ve solukluk saptandı (Şekil 1A). Her iki gözde Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 6/6 idi. Biyomikroskopik muayenede Fleischer halkasının tam olmadığı (Şekil 1B ve C) ve kornea tomografisinde her iki

Cite this article as: Sadhu S, Srinivasan B, Lakshmi M, Padmanabhan P. Bilateral Keratoconus in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: A Rare Presentation - Is There Any Role of Autoimmunity? Turk J Ophthalmol. 2025;55:109-111

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Soumen Sadhu, Optometri Anabilim Dalı, Dr. G Sitalakshmi Oküler Yüzey Bozuklukları Kliniği, Tıbbi Araştırma Vakfı, Sankara Nethralaya, Chennai, Tamil Nadu, Hindistan

E-posta: soumensomusadhu@gmail.com

ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-1392-5972

Geliş Tarihi/Received: 07.01.2025 Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2025

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2025.30377

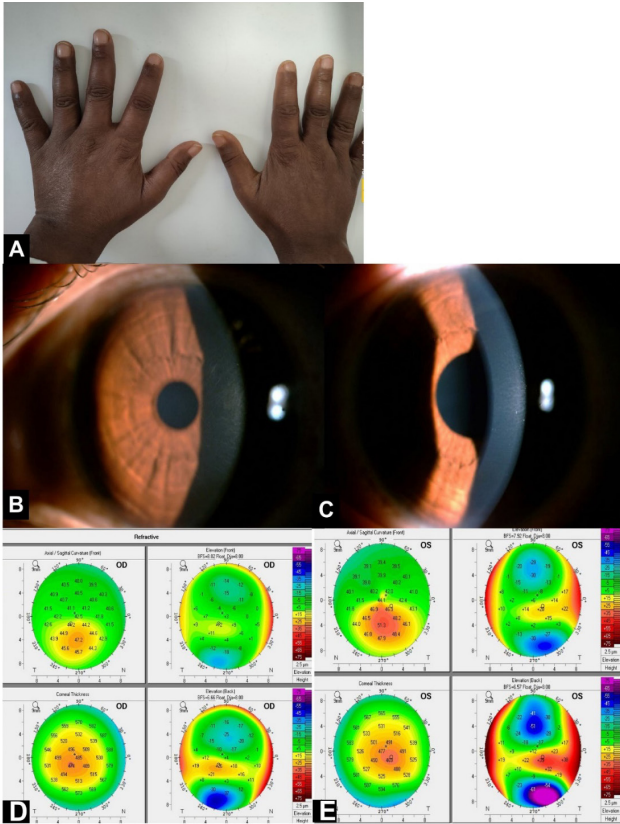
Telif Hakkı © 2025 Yazar(lar). Türk Oftalmoloji Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Bu, Creative Commons Atıf-GayriTicari-TürevleriYaratılamaz 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı kapsamında açık erişimli bir makaledir.



gözde inferior koni olduğu görüldü (Şekil 1D ve E). Kuru göz değerlendirmesi ve oküler yüzey boyaması normaldi. Fundus muayenesi de olağandı. Tomografik bulgulara dayanarak, sağ ve sol göze sırasıyla evre 1 ve evre 2 KK tanısı konuldu (Amsler-Krumeich sınıflandırma sistemine göre). Hastanın sol gözüne Dresden protokolüne göre kollajen-çapraz bağlama (KÇB) yapıldı. Ameliyattan hemen sonra moksifloksasin göz damlaları (Cipla Ltd., Mumbai, Hindistan) 1 hafta boyunca günde 4 kez başlandı. Loteprednol etabonat (Sun Pharmaceutical Industries Ltd., Mumbai, Hindistan) günde 4 kez başlandı ve 4 hafta boyunca haftalık olarak azaltıldı. Kornea, işleminden 4 gün sonra tamamen epitelize oldu. Bir yıllık takipte, iki gözde de KK progresyonu yoktu ve hastanın her iki gözünde EİDGK 6/6 olarak kaldı.

Olgu 2: On dört yıl önce diffüz kutanöz SS (anti-SCL70+) tanısı almış olan 32 yaşında Asyalı kadın hasta, 6 aydır artan göz kuruluğu şikayeti ile başvurdu. Hasta 6 yıldır günde iki kez oral 500 mg mikofenolat mofetil (Panacea Biotech Ltd., New Delhi, Hindistan), haftada bir kez 5 mg metotreksat (IPCA Laboratories Ltd., Mumbai, Hindistan), günde bir kez 6 mg deflazacort (Sun Pharmaceutical Industries Ltd., Mumbai, Hindistan) ve günde bir kez 5 mg pilokarpin hidroklorür (FDC Ltd., Mumbai,

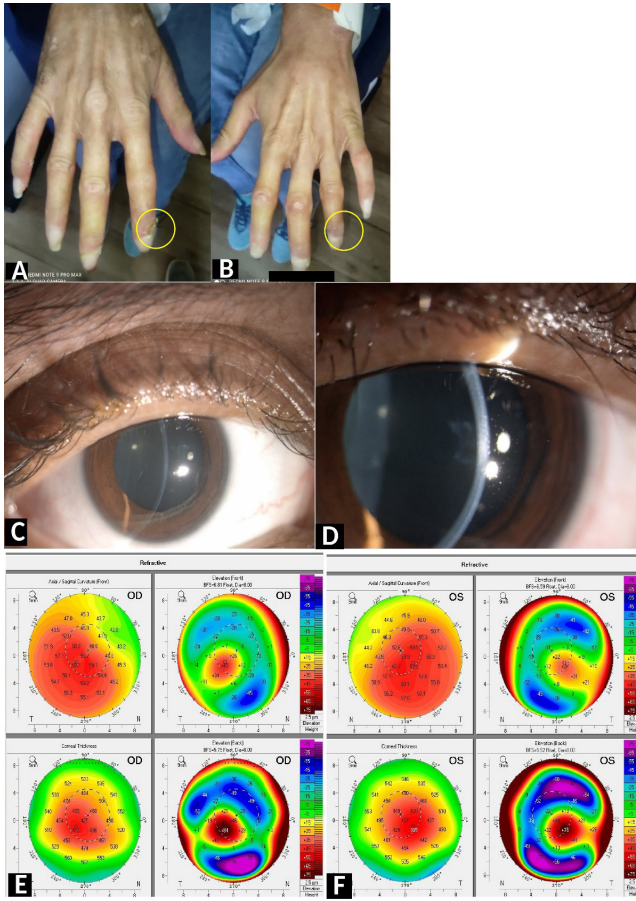


Şekil 1. Her iki elin (A) dorsal görüntüsünde Raynaud fenomenini düşündürdiren soluk parmak uçları, sklerodaktili ve cilt atrofisi izlenmektedir. Kollajen-çapraz bağlama (KÇB) tedavisi sonrası sağ (B) ve sol (C) gözlerin biyomikroskopik fotoğrafları. Sol gözde KÇB sonrası hafif bulanıklık dikkati çekmektedir. Sağ (D) ve sol (E) gözlerin kornea topografi haritalarında, keratokonusu düşündürdiren en ince pakimetriye karşılık gelen bir inferior koni izlenmektedir. Her iki gözde Amsler-Krumeich sınıflamasına göre evre 2 keratokonusu mevcuttur

Hindistan) kullanıyordu. Hasta günde iki kez %0,05 siklosporin (Allergan India Pvt. Ltd., Bangalore, Hindistan) ve günde birkaç kez polietilen glikol ve hidroksimetil selüloz içeren göz damlaları (Allergan India Pvt. Ltd., Bangalore, Hindistan) kullanıyordu. Progresif KK için her iki göze KÇB yapıldı. Hastada sekonder Sjögren sendromuna bağlı kuru göz (SSKG) vardı. Topikal tedaviye günde iki kez %0,05 siklosporin ve günde birkaç kez hidroksimetil selüloz göz damlasıyla devam edildi. Ailede KK öyküsü yoktu. Hastada kronik göz ovalama, alerjik göz hastalığı, atopik hastalık veya herhangi bir otoimmün hastalık öyküsü mevcut değildi. Fizik muayenede ciltte ciddi sertlik, atrofik alanlar, parmaklarda ülserasyonlar ve diş anormallikleri izlendi (Şekil 2A ve B). Hastanın EİDGK sağ gözde 6/12 ve sol gözde 6/18 idi. Biyomikroskopik muayenede her iki gözde Fleischer halkasının tam olmadığı, Vogt çizgileri ve KÇB'ye bağlı bulanıklık (Şekil 2C ve D) ve üst tarsal konjonktivada orta derecede papiller değişiklikler olduğu görüldü. Kuru göz değerlendirmesi için yapılan testlerde Schirmer 3 mm/5 dk, gözyaşı kırılma süresi 3 sn idi. Her iki gözde SSKG düşündürdiren diffüz korneal ve konjonktival punktalar boyanma saptandı. Kornea tomografisinde her iki gözde inferior-temporal koni izlendi (Şekil 2E ve F). Fundus muayenesi normal olarak değerlendirildi. Önceki görüntülerle karşılaştırıldığında topografik parametreler stabildi. Hastaya SS ile ilişkili evre 4 KK ve sekonder SSKG tanısı kondu. Şiddetli göz kuruluğu için punktal koter önerildi ve aynı göz damllarına devam etmesi istendi.

Günümüze kadar, literatürde SS ile ilişkili sadece üç KK olgusu bildirilmiştir ve bunların tümünde tutulum bilateraldir.^{5,6,7} Bu olgulardan biri bilateral KÇB ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş,⁷ diğer bir olguya, iki gözde ileri KK olması nedeniyle, kornea nakli önerilmiştir.⁵ Diğer hastaya ise sert kontakt lens verilmiştir.⁶ KK'li beş gözün hepsinde (bu makaledeki üç göz dahil) KÇB ile tatmin edici sonuçlar elde edilmiş, komplikasyon veya progresyon görülmemiştir. Bu makalede yer alan olgu 2, SS ile ilişkili KK'de KÇB sonrası en uzun süre takip edilen bir olgudur.

SS primer mikroanjyopati, immün regülasyon bozukluğu ve anormal T lenfosit farklılaşması görülen kompleks bir hastalıktır. Ekstrasellüler matriksin aşırı ekspresyonu, kontrolsüz fibroblast aktivasyonu ve kollajen sentezi meydana gelir ve sonucunda dokuda fibrozis gelişir.³ Sklera, uvea ve kornea primer olarak kollajen liflerden oluştuğu için bağ dokusu hastalıkları ve kollajen vasküler hastalıklara duyarlıdır. Damar ağından zengin olması immün kompleks birikmesini kolaylaştırabilir ve limbitis, periferik ülseratif keratit ve periferik korneada incelme şeklinde ortaya çıkabilir. KK patogenezinde oküler yüzey enflamasyonu ve sistemik enflamasyonun rolü konusunda fikir birliği artmaktadır.^{1,2,4} KK gözlerde gözyaşında interlökin (IL)-4, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa, TNF-beta gibi sitokinler ve matriks metalloproteinaz (MMP)-1, MMP-3 ve MMP-9 gibi proteazların arttığı bildirilmiştir.^{8,9} Ülke çapında yapılan ve 2051 olgunun dahil edildiği bir çalışmada KK, Hashimoto tiroiditi, enflamatuvar cilt hastalıkları, romatoid artrit, ülseratif kolit, otoimmün kronik aktif hepatit ve artropati gibi çeşitli sistemik immün aracılı hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.² Başka bir çalışmada, KK



Şekil 2. Sağ (A) ve sol (B) elin dorsal görüntüsünde sklerodaktili, Raynaud fenomeni, ülserasyon alanları (sarı daireler), fleksiyon kontraktürü ve el fonksiyonunu etkileyen atrofik değişiklikler görülmektedir. Biyomikroskopik fotoğraflarda sağ (C) ve sol (D) gözün kornea kesitleri gösterilmektedir. Kornea topografisinde her iki gözde inferior-temporal koni izlenmektedir (E ve F). Her iki gözde Amsler- Krumeich sınıflamasına göre evre 4 keratokonus mevcuttur

gözlerde olgun korneal Langerhans hücrelerinin yoğunluğunun anlamlı düzeyde yüksek bulunduğunu bildirmiştir. Bu, immün ilişkili enflamatuvar yanıt ve aktif bir enflamasyon durumuna işaret etmektedir.¹⁰ Bu bulgular toplu olarak immün sistem ve enflamatuvar yolların KK patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

SS, kronik fibroblast aktivasyonunu indükleyen dönüştürücü büyüme faktörü (*transforming growth factor*)-beta ve IL'lerde artışın yanı sıra kollajen sentezinde artış ve ultrayapısal özellikleri değişmiş hücre dışı matriksi birikimi ile ilişkilidir.³ Öte yandan KK, keratosit kaybı, kollajen lamellerle stromal çapraz bağların yıkılması ve bunların sonucunda korneada incelleme ile ilişkilidir. Görünüşte birbirine benzemeyen bu hastalıkların ilişkisi bu nedenle ilginç ve şaşırtıcıdır. Kronik sistemik enflamasyon, KK ile ilişkili diğer enflamasyonlara sinerjik bir etki gösterebilir.⁴ KÇB, KK'yi etkili bir şekilde stabilize eder, ancak immünosupresan kullanan ve otoimmün hastalıkları olan hastalarda iyileşme ile ilgili komplikasyonlar ve enfeksiyon riskleri nedeniyle güvenliği ve etkinliği belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle yazarlar, kornea komplikasyonlarını önlemek için KÇB yapılmadan önce sistemik hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasını önermektedir.

Sonuç olarak, bu raporda diffüz kutanöz SS'de nadir görülen bilateral KK olguları sunulmakta ve KK sınıflandırmasında neden enflamatuvar durumun değerlendirilmediği sorgulanmakta ve otoimmün yanıtın katkısı olabileceği ileri sürülmektedir. Oküler yüzey enflamasyonu klinik olarak görünür olmasa da, subklinik enflamatuvar süreçler mevcut olabilir. KK-otoimmün hastalık bağlantıları üzerine yapılacak ileri çalışmalar, altta yatan mekanizmaları ortaya çıkarabilir ve anti-enflamatuvar tedavilere rehberlik edebilir. Klinisyenler, SS hastalarında, özellikle hastalığın erken dönemlerinde kornea topografisini izlemelidir.

Etik

Hasta Onayı: Yazarlar, hastaların görüntülerini ve dergide yer alan diğer klinik bilgilerini kullanmak için tüm gerekli hasta onam formlarını aldıklarını beyan ederler.

Teşekkür

Yazarlar, Yeni Güney Galler Üniversitesi, Avustralya, Sidney'de çalışmalarını sürdüren doktora adayı Dr. Kofi Asiedu'yu metni incelediği ve yapıcı yorumları için teşekkür ederler.

Beyan

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.S., M.L., P.P., Konsept: S.S., Dizayn: S.S., M.L., P.P., Veri Toplama veya İşleme: S.S., B.S., M.L., P.P., Analiz veya Yorumlama: S.S., B.S., M.L., P.P., Literatür Arama: S.S., P.P., Yazan: S.S., B.S., M.L., P.P.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Nemet AY, Vinker S, Bahar I, Kaiserman I. The association of keratoconus with immune disorders. *Cornea*. 2010;29:1261-1264.
2. Claessens JIJ, Godefröij DA, Vink G, Frank LE, Wisse RPL. Nationwide epidemiological approach to identify associations between keratoconus and immune-mediated diseases. *Br J Ophthalmol*. 2022;106:1350-1354.
3. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390:1685-1699.
4. Waszczykowska A, Goś R, Waszczykowska E, Dziankowska-Bartkowiak B, Jurowski P. Prevalence of ocular manifestations in systemic sclerosis patients. *Arch Med Sci*. 2013;9:1107-1113.
5. Biala A, Kazi M, Chaurasia S. Advanced keratoconus in a child with juvenile scleroderma. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68:658-660.
6. Anayol MA, Coşkun M, Raza S, Cagil N, Çakmak HB, Şimşek Ş. Keratoconus in a case with scleroderma: a rare coexistence. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 2018;27:81-84.
7. Chandratreya M, Venugopal A, Ghorpade A. Safety of collagen cross linking in advanced keratoconus in a patient with scleroderma. *Eur J Ophthalmol*. 2022;32:2577-2581.
8. Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MD. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol*. 2012;90:303-309.
9. Lema I, Durán JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology*. 2005;112:654-659.
10. Mandathara PS, Stapleton FJ, Kokkinakis J, Willcox MDP. A pilot study on corneal Langerhans cells in keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye*. 2018;41:219-223.