

ANOMALIILE OCULARE CONGENITALE MINORE CA MARKERI SOMATICI ÎN PATOLOGIA GENETICĂ

Iulia-Andrada Nemeș-Drăgan, Ana-Maria Drăgan, Marius Bembea
Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea din Oradea, România

REZUMAT

Introducere. Anomaliile oculare congenitale minore (ACOM) constituie markeri importanți în detectarea anumitor afecțiuni genetice. Aceștia sunt diverși ca localizare, număr sau intensitate de exprimare, chiar în cadrul aceleiași afecțiuni. Identificarea lor și, mai ales, interpretarea corectă a acestora sunt esențiale pentru diagnosticarea precoce a unui pacient cu boală genetică.

Scop. Scopul studiului este reprezentat de analiza ACOM în sindroamele genetice, prin identificarea principalelor morfotipuri de ACOM, precum și analiza sindroamelor genetice care se asociază cu acestea.

Material și metodă. A fost realizat un studiu prospectiv pe un lot de 118 pacienți în perioada februarie 2015 – februarie 2019 cu boli genetice care asociază și AC oculare. S-a efectuat o examinare oftalmologică amănunțită atât la nivelul anexelor, cât și la nivelul globului ocular.

Rezultate. Din totalul de 118 pacienți, 84 (71%) au prezentat malformații minore cu sau fără malformații majore asociate. Cele mai frecvente anomalii oculare minore au fost întâlnite la nivelul pleoapelor, irisului și retinei, iar sindromul Down este cel mai frecvent asociat cu anomalii oculare minore.

Concluzii. Anomaliile oculare congenitale minore, chiar dacă nu sunt de gravitate, constituie deseori elemente sugestive pentru anumite sindroame genetice. Indiferent de boala genetică, din punct de vedere anatomic, pleoapa a fost anexa globului ocular care ne-a oferit mereu indicii „minore” cu un important răsunet diagnostic.

Cuvinte cheie: anomalii minore, markeri, boală genetică

INTRODUCERE

Anomalia congenitală minoră (ACM) se referă la orice modificare somatică, a oricărui organ, care nu produce tulburări funcționale semnificative, nu are nicio importanță medicală sau cosmetică și care nu necesită tratament.

Ochiul este al doilea cel mai afectat organ în bolile genetice, după creier [1]. Incidența globală a malformațiilor congenitale oculare este de 6 la 10.000 de nou-născuți vii [2]. Bolile sau defectele congenitale oculare sunt, de cele mai multe ori, malformații minore și, aparent, dispartate. Ele sunt caracterizate prin modificări anatomice care interesează morfologia anumitor structuri ale globului ocular și ale anexelor sale. Prezența lor la naștere poate semnaliza un sindrom ocular de cauză genetică.

Medicul oftalmolog este adesea confruntat cu o patologie cu simptomatologie complexă, de aceea, examenul clinic amănunțit al acestor pacienți este foarte important, în scopul identificării altor anomalii,

precum și pentru recunoașterea unor eventuale asocieri specifice în anumite sindroame genetice.

Anomaliile congenitale minore (ACM) constituie markeri importanți în detectarea anumitor afecțiuni genetice. Aceștia sunt diverși ca localizare, număr sau intensitate de exprimare, chiar în cadrul aceleiași afecțiuni [3]. Majoritatea ACM sunt localizate la nivelul feței și al mâinilor și apar în perioada incipientă a embriogenezei. O analiză corectă a acestora se realizează în funcție de criteriile rasiale, etnice și de istoricul familial al pacientului [4]. Identificarea unei malformații minore impune evaluarea tuturor organelor dezvoltate în aceeași perioadă embriogenetică [5]. Detectarea ACM și, mai ales, interpretarea corectă a acestora sunt esențiale pentru diagnosticarea precoce a unui pacient cu boală genetică.

IPOTEZA DE LUCRU

Bolile genetice se pot asocia cu anumite anomalii specifice ochiului. Identificarea malformațiilor mi-

nore prezente la nivelul ochiului poate facilita stabilirea unui diagnostic de sindrom.

SCOPUL STUDIULUI

Studiul și-a propus analiza anomaliilor congenitale oculare minore (ACOM) în sindroamele genetice.

Obiective:

1. Identificarea morfotipurilor de ACOM
2. Analiza sindroamelor genetice care asociază ACOM

MATERIAL ȘI METODĂ

A fost realizat un studiu prospectiv pe un lot de 118 pacienți cu boli genetice care asociază și AC oculare recrutați din baza de date a Departamentului de Genetică al Spitalului Clinic Municipal „Dr. Gavril Curteanu” din Oradea.

Studiul a fost efectuat în perioada februarie 2015 – februarie 2019 și a fost aprobat de către Consiliul Etic al spitalului. Pentru fiecare pacient luat în studiu, s-a cerut și s-a obținut consimțământul informat al părinților sau al pacientului.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- pacienți cu diagnostic cert de boală genetică
- asocierea în contextul bolii genetice a cel puțin unei ACOM
- consult oftalmologic de specialitate, asigurat fie personal, fie de către un alt medic specialist

Criteriile de excludere:

- anomalii oculare dobândite
- pacienți insuficient de cooperanți

Examenul clinic oftalmologic a inclus inspecția și examenul biomicroscopic al anexelor. La fiecare pacient, s-a măsurat cu rigla distanța intercantală și cea interpupilară, necesare pentru a stabili diagnosticul de hipertelorism sau cel de telecantus.

Fisura palpebrală verticală s-a măsurat folosind indicele corneei margine liberă superioară sau pupilă margine liberă superioară. Cu ajutorul biomicroscopului, s-au examinat marginea liberă anterioară și inserția cililor și marginea liberă posterioară cu glandele meibomiene. Conjunctiva și punctele lacrimale s-au inspectat inițial într-o cameră bine luminată, prin eversia pleoapei inferioare, iar ulterior prin magnificare la biomicroscop.

Examinarea globului ocular s-a efectuat dinspre anterior spre posterior, adică de la corneea la retină, prima dată în mioză, iar, ulterior, în midriază.

Înainte de instilarea midriaticelor, s-au examinat reflexul pupilomotor direct și consensual și forma aperturii pupilare. Irisul a fost analizat pe toată circumferința și grosimea sa. De asemenea, s-au anali-

zat marginea pupilară, gulerășul pupilar și periferia iriană.

După instilarea unei picături de tropicamidă 1%, s-au examinat cristalinul, polul posterior și vitrosul. Examinarea polului posterior s-a efectuat cu lentila de 90 DP și biomicroscopul, acolo unde complianța a fost corespunzătoare, sau cu oftalmoscopul (Heine). S-au evaluat nervul optic, macula, periferia retiniană și vasele retiniene, care au fost urmărite de la emergență spre periferie.

REZULTATE

Lotul cuprinde pacienți cu vârstele cuprinse între 1 an și 65 de ani, provenind din mediul rural și urban al județului Bihor, în proporții sensibil egale între sexul masculin și cel feminin.

Majoritatea pacienților incluși în studiu, 51 (43%), au avut vârsta mai mare de 15 ani, 35 de pacienți (30%) au avut vârsta cuprinsă între 0 și 7 ani, iar 32 de pacienți (27%) au fost cu vârsta cuprinsă între 7 și 15 ani.

Am examinat un număr de 118 de pacienți, dintre care 74 (62%) erau diagnosticați cu o anomalie cromozomială, 27 cu o boală autozomal dominantă (22%), 9 cazuri (7%) cu o boală autozomal recesivă și 8 cazuri (6%) cu o boală legată de X.

Malformațiile oculare minore sunt sistematizate în tabelul 1.

TABEL 1. Distribuția anatomică a malformațiilor oculare minore

Organ	Nr. cazuri	%
Pleoapele		
– hipotelorism	30	25
– hipertelorism	2	2
– epicant	55	47
– ptoză	2	2
– fante palpebrale oblice	77	65
Irisul		
Petele Brushfield	19	16
Nodulii Lisch	5	4
Retina		
Vasele supranumerare	5	4

Cele mai frecvente anomalii oculare minore au fost prezente la nivelul anexelor oculare, mai exact, pleoapa a fost cel mai adesea malformată. Astfel cei mai mulți pacienți examinați au prezentat fante palpebrale oblice, 77 (65%), 50 (47%) au prezentat epicant, 30 (25%) au prezentat hipotelorism, 2 (2%) pacienți au prezentat ptoză, iar 2 (2%) hipertelorism. Structura oculară cel mai frecvent afectată care ne-a oferit indicii minore pentru diagnostic a fost irisul. Marea majoritate a pacienților, 99 (84%), au prezen-

tat iris de culoare închisă. Petele Brushfield au fost prezente la 19 dintre pacienți (16%), iar nodulii Lisch – la 5 pacienți (4%) (Figura 1).

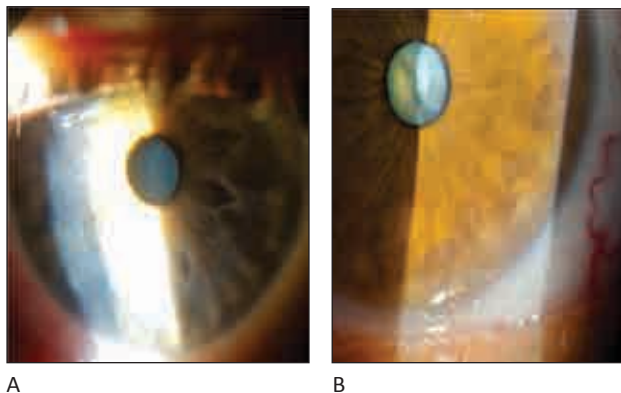


FIGURA 1. Malformații iriene minore. A. Petele Brushfield. B. Nodulii Lisch

La nivelul polului posterior, s-au observat la 5 pacienți (4%) vase supranumerare, cu aspect „în spiță de roată”.

Din totalul de 118 pacienți, 84 (71%) au prezentat malformații minore cu sau fără malformații majore asociate. Astfel, s-au examinat 19 pacienți (16%) care prezentau o singură malformație minoră, 34 de pacienți (29%) care au prezentat 2 malformații minore și 31 de pacienți (26%) care au prezentat 3 sau mai multe anomalii congenitale minore (Tabel 2).

Distribuția pacienților în funcție de sindromul genetic a fost: cei mai mulți pacienți, 73 (86%), cu anomalii minore oculare au fost cei cu sindrom Down, 7 pacienți cu neurofibromatoză tip 1 (8%), 2 pacienți cu sindromul blefarofimozei (2%), 1 pacient cu sindromul Schwartz-Jumpel (1%) și 1 cu fibroza congenitală a mușchilor extraoculari (1%).

TABEL 2. Frecvența de asociere a malformațiilor oculare minore

Nr. malformații minore	Nr. pacienți	%
1 malformație minoră	19	16
2 malformații minore	34	29
≥ 3 malformații minore	31	26
Total	84	71%

DISCUȚII

Examenul oftalmologic trebuie efectuat de la 6 luni sau chiar de la naștere atunci când acesta poate aduce un aport considerabil diagnosticului de sindrom sau boală genetică. Este evidentă necesitatea studiului unor markeri obiectivi care să faciliteze un diagnostic mai rapid pentru clinician și să reducă complicațiile [6].

Categoria de vârstă peste 15 ani a fost cel mai bine reprezentată (43%) deoarece este și vârsta la care

complanța și adresabilitatea pacienților cu boală genetică și aparținătorilor acestora crește. Rezultatul a fost similar celor prezentate în literatura de specialitate de către Schneider și colab. [7] și Collins și colab. [8]. Chuka-Osaka și colab. au afirmat, într-un studiu realizat pe pacienți cu anomalii minore și majore oculare, că severitatea malformațiilor influențează vârsta de diagnosticare a anomaliilor congenitale oculare [9].

Cel mai frecvent sindrom genetic prezent în studiu a fost sindromul Down, acesta fiind și cea mai frecventă anomalie cromozomială genetică la nivel global [10-12]. Rezultatul este în concordanță cu studiul realizat de Bermejo și Martinez-Frias [13], unde numărul mare de anomalii oculare a fost datorat unui număr mare de cazuri de trisomie 21.

Anomaliile oculare minore sau simple au fost prezente la un număr mare de pacienți și în studiul realizat de Marzouk și colaboratorii [14].

În studiul actual, s-a observat că anomaliile oculare minore au fost multiple în 71% dintre cazuri, rezultat cu o deosebită valoare practică. Astfel, ori de câte ori se identifică o anomalie minoră, se impune căutarea altora.

Malformațiile palpebrale reprezintă criterii de diagnostic pentru trisomia 21. Dat fiind numărul mare de pacienți cu această anomalie cromozomială, pleopa a fost anexa oculară universal afectată în toate studiile efectuate la acești pacienți [15,16]. Studiul realizat de Arora și colab. a demonstrat, de asemenea, că, din punct de vedere anatomic, malformațiile palpebrale și de poziție reprezintă cele mai frecvente anomalii oculare [17]. Anomaliile prezente la acest nivel sunt anomalii minore, însă de o mare utilitate pentru diagnosticul de sindrom. Fantele palpebrale oblice reprezintă cea mai frecventă anomalie la pacienții cu sindrom Down prezentă atât în studiul nostru, cât și în majoritatea studiilor realizate [18]. Prevalența acestei anomalii în studiul actual este ușor mai scăzută față de cea întâlnită de Scherbenske și colab., 65% vs. 80% [19].

Componenta oculară care a prezentat cel mai adesea modificări a fost irisul. Morrison a descris în studiul său importanța examinării irisului în patologia genetică. Acesta a menționat că o examinare minuțioasă a acestuia poate să fie fereastra pentru cele mai comune și rare boli genetice [20].

Petele albicioase dispuse concentric la periferia medie a irisului au fost descrise de Brushfield în 1924 la pacienții cu sindrom Down cu iris de culoare deschisă. Prevalența acestora în studiul actual a fost de 16%, rezultat concordant cu studiile realizate în Asia sau pe un lot cu un număr mare de pacienți cu iris de culoare închisă [21,22].

Postolache și colaboratorii susțin că examinarea irisului de culoare închisă folosind lumina infraroșie crește rata de detecție a acestora de la 21% la cei examinați cu lumina albă până la 65% [23].

Nodulii Lisch au fost prezenți la 5 dintre cei 7 pacienți cu boală autozomal dominantă. Spre deosebire de petele Brushfield, care au fost descrise de Wölfflin și la pacienți fără boală genetică, nodulii lui Lisch sunt prezenți în procent de 90% doar la pacienții adulții cu neurofibromatoză tip I [24,25].

Prezența vaselor supranumerare sau vasele cu aspect de spițe de roată este o anomalie minoră prezentă la pacienții cu sindrom Down. Williams și colaboratorii au fost primii care au menționat în 1973 prezența unui număr crescut de vase la nivelul discului optic la mongoloizi [26]. Această malfomație minoră a fost certificată și Sherk și colab., aceștia adăugând că acesta este prezentă independent de patologia cardiacă [27].

Parsa și colab. susțin că prezența vaselor supranumerare reprezintă un factor protector pentru angiogeneză în cazul pacienților cu sindrom Down cu retinopatie diabetică sau cu tumori solide. Această particularitate se datorează unui nivel crescut de endostatină, o proteină codată la nivelul cromozomului 21, cu rol în inhibarea angiogenezei [28].

CONCLUZII

Anomaliile oculare congenitale minore, chiar dacă nu sunt de gravitate, constituie deseori elemente sugestive pentru anumite sindroame genetice. Identificarea lor trebuie inclusă în protocolul de diagnostic al oricărei suspiciuni de boală genetică. Indiferent de boala genetică, din punct de vedere anatomic, pleoapa a fost anexa oculară care ne-a oferit mereu indicii „minore“ cu un important răsunet diagnostic.

BIBLIOGRAFIE

- Costa T, Scriver R.C, Childs B. The Effect of Mendelian Disease on Human Health: A Measurement. *American Journal of Medical Genetics*. 1985;21:231-242.
- Traboulsi E. Genetic Diseases of the Eye. 2nd Edition. Oxford University Press 2012:190-245.
- Bembea M. Genetica în pediatrie. Cluj-Napoca. Risoprint, 2016:97-113.
- Askin DF. Physical assessment of the newborn: minor congenital anomalies. *Nurs Womens Health*. 2009;13(2):140-8.
- Adam M, Hudgins L. The importance of minor anomalies in the evaluation of the newborn. *NeoReviews*. 2003;4(4):e99-104.
- Tomairk RH, Amin MM, Raafat K, Abdel Hady S, Elkotoury A. Prevalence of Congenital Ocular Anomalies among Children with Genetic Disorders: An Egyptian Study. *Semin Ophthalmol*. 2018; 33(5):613-619.
- Schneider KI, Schimdtke J. Patient Compliance Based on Genetic Medicine: A Literature Review. *J Community Genet*. 2014;5(1):31-48.
- Collins RE, Wright AJ, Marteau TM. Impact of communicating personalized genetic risk information on perceived control over the risk: a systematic review. *Genet Med*. 2011;13(4):273-7.
- Chuka-Okosa CM, Magulike NO, Onyekonwu GC. Congenital eye anomalies in Enugu, South-Eastern Nigeria. *West Afr J Med*. 2005; 24(2):112-4.
- Kazemi M, Salehi M, Kheirollahi M. Down Syndrome: Current Status, Challenges and Future Perspectives. *Int J Mol Cell Med*. 2016; 5(3):125-133.
- Murthy SK, Malhotra AK, Mani S, Shara ME, Al-Rowaished EE, Naveed S, Alkhatat AI, Alali MT. Incidence of Down syndrome in Dubai, UAE. *Med Princ Pract*. 2007;16(1):25-8.
- Malt EA, Dahl RC, Haugsand TM, Ulvestad IH, Emilsen NM, Hansen B, Cardenas YE, Skøld RO, Thorsen AT, Davidsen EM. Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013;133(3):290-4.
- Bermejo E, Martínez-Frías ML. Congenital eye malformations: clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *Am J Med Genet*. 1998;75(5):497-504.
- Marzouk IM, Elshakankiry NM, Ibrahim AG, Anwar SAM, Awadallah SM. Registry of ocular anomalies among patients with genetic disorders in Alexandria and nearby governorates. *Alexandria Journal of Pediatrics* 2019;32(1):55-60.
- Kim JH, Hwang JM, Kim HJ, Yu YS. Characteristic ocular findings in Asian children with Down syndrome. *Eye (Lond)*. 2002;16(6):710-4.
- Caputo AR, Wagner RS, Reynolds DR, Guo SQ, Goel AK. Down syndrome. Clinical review of ocular features. *Clin Pediatr (Phila)*. 1989; 28(8):355-8.
- Arora P, Tullu MS, Muranjan MN, Kerkar SP, Girisha KM, Bharucha BA. Congenital and inherited ophthalmologic abnormalities. *Indian J Pediatr*. 2003;70(7):549-52.
- Eissler R, Longenecker LP. The common eye findings in mongolism. *Am J Ophthalmol*. 1962;54:398-406.
- Scherbenske JM, Benson PM, Rotchford JP, James WD. Cutaneous and ocular manifestations of Down syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22(5Pt2):933-8.
- Morrison PJ. The iris – a window into the genetics of common and rare eye diseases. *Ulster Med J*. 2010;79(1):3-5.
- Fimiani F, Iovine A, Carelli R, Pansini M, Sebastio G, Magli A. Incidence of ocular pathologies in Italian children with Down syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(5):817-22.
- Fong AH, Shum J, Ng AL, Li KK, McGhee S, Wong D. Prevalence of ocular abnormalities in adults with Down syndrome in Hong Kong. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(4):423-8.
- Postolache L, Parsa, CF. Brushfield spots and Wölfflin nodules unveiled in dark irides using near-infrared light. *Sci Rep*. 2018;8:18040.
- Daoudi C, Daoudi R. Lisch nodules in Von Recklinghausen disease. *Pan Afr Med J*. 2014;19:173.
- Maharaj A, Singh VR, Lalchan SA. Lisch and the Importance of His Nodules. *West Indian Med J*. 2014;63(7):799-802.
- Williams EJ, McCormick AQ, Tischler B. Retinal vessels in Down's syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1973;89(4):269-71.
- Sherk MC, Williams TD. Disc vascularity in Down's syndrome. *Am J Optom Physiol Opt*. 1979;56(8):509-11.
- Parsa CF, Almer Z. Supranumerary optic disc vessels may indicate reduced systemic angiogenesis in Down syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(3):432-3.