



Przymglenie rogówek u 17-miesięcznego dziecka z zespołem Pearsona – opis przypadku

Katarzyna Dziedzic, Dominik Śliwiak, Małgorzata Woś

Oddział Okulistyczny z Pododdziałem Okulistyki Dziecięcej Szpitala Specjalistycznego im. Stefana Żeromskiego w Krakowie

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono opis przypadku 17-miesięcznego chłopca z obustronnym przymgleniem rogówek w przebiegu rzadkiej mitochondrialnej choroby – zespołu Pearsona. Omówiono etiologię,

przebieg choroby oraz opisywane w literaturze zmiany okulistyczne występujące w tym schorzeniu.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba Pearsona, zespół Pearsona, przymglenie rogówki, choroby rzadkie, choroby mitochondrialne.

WSTĘP

W pracy przedstawiono przypadek kliniczny 17-miesięcznego dziecka z zespołem Pearsona i współistniejącymi zmianami w narządzie wzroku.

Zespół Pearsona to rzadka, ogólnoustrojowa, śmiertelna choroba mitochondrialna (powszechna delecja 4977 bp mtDNA oznaczona jako m.8470_13446del4977) [1], uszkadzająca wiele narządów, m.in. rogówkę, wątrobę, trzustkę, nerki, układ krwiotwórczy oraz ośrodkowy układ nerwowy.

Do tej pory zostało opisanych ok. 100–150 przypadków choroby na całym świecie – pierwszy raz w 1979 r. przez Howarda Pearsona, a częstość występowania we Włoszech oszacowano na 1 przypadek na milion urodzeń [2]. Choroba dziedziczona jest od matki przez mitochondrialne DNA. Najczęstszym objawem stwierdzanym na początku jest anemia syderoblastyczna (zwiększenie liczby nieprawidłowych syderoblastów wskutek zaburzenia aktywności hemu) wymagająca wielokrotnych transfuzji krwi w trakcie życia dziecka [3].

Wśród najczęstszych objawów okulistycznych należy wymienić przede wszystkim przymglenie rogówki, najprawdopodobniej wtórne do niewydolności komórek śródbłonna. Z innych objawów opisano przypadki zaćmy wrodzonej z wtórnym rozwojem niedowidzenia oraz zeza, retinopatii wcześniaczej, a także przypadki wrodzonego opadania powiek (jako zwiastun rozwoju zespołu Kearnsa-Sayre'a). Do pozostałych objawów ogólnoustrojowych towarzyszących temu zespołowi należą: neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, kwasica mleczanowa, tubulopatie, encefalopatia,

cukrzyca noworodków, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki oraz opóźnienie wzrastania [4–7].

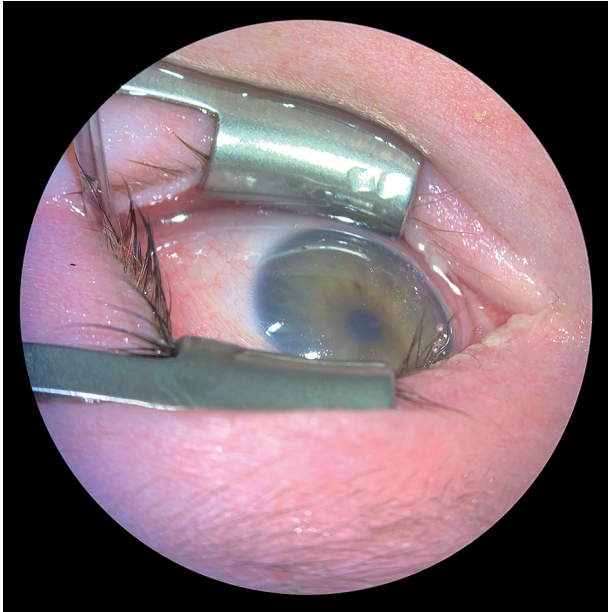
W niektórych przypadkach zaobserwowano transformację zespołu Pearsona do zespołu Leigha (podostra martwica encefalopatia) lub zespołu Kearnsa-Sayre'a (zespoły Pearsona i Kearnsa-Sayre'a są wywołane przez tę samą mutację w mitochondrialnym DNA [8, 9]).

W celu ustalenia rozpoznania należy przeprowadzić biopsję szpiku kostnego, która ukazuje wakuolizację komórek prekursorowych i obecność pierścieniowych syderoblastów. Wykazano, że wykonanie jej po pierwszym miesiącu życia daje więcej informacji o zmianach zachodzących w szpiku kostnym niż przeprowadzenie badania tuż po urodzeniu. Jednakże ze względu na dużą zmienność w wynikach badań oraz niecharakterystyczne objawy w okresie noworodkowym, mogące sugerować inną jednostkę chorobową, jedyną możliwością potwierdzenia zespołu jest analiza mitochondrialnego DNA. W tym celu DNA leukocytów poddawane jest analizie Southern-Blot [10]. Rokowanie jest bardzo złe, większość dzieci z tym zespołem umiera w wieku niemowlęcym lub wczesnym dzieciństwie z powodu rozwijających się ciężkich zakażeń oraz zaburzeń metabolicznych i niewydolności wielonarządowej. Mimo że schorzenie to wymaga współpracy i zaangażowania w proces diagnostyczno-terapeutyczny wielu specjalistów, większość dzieci nie osiąga wieku 3 lat.

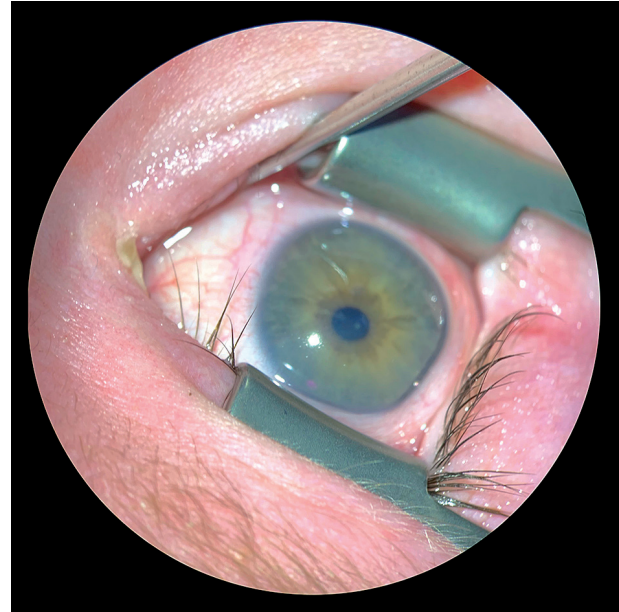
Dzięki dokładniejszemu poznaniu etiologii chorób mitochondrialnych oraz powiązaniu zespołu Pearsona z zespołami Kearnsa-Sayre'a i Leigha, a przede wszystkim możliwości ich leczenia zdecydowanie poprawił się komfort życia tych

AUTOR DO KORESPONDENCJI

lek. Dominik Śliwiak, Oddział Okulistyczny z Pododdziałem Okulistyki Dziecięcej Szpitala Specjalistycznego im. Stefana Żeromskiego w Krakowie, e-mail: sliwiak.dominik@gmail.com



Rycina 1. Przymglenie rogówki oka lewego – 3 miesiące po leczeniu



Rycina 2. Zmniejszona przejerność rogówki oka prawego – 3 miesiące po leczeniu

pacjentów, co również spowodowało wydłużenie przeciętnej długości życia, nawet do 8 lat [11].

OPIS PRZYPADKU

Do Poradni Okulistycznej Szpitala Specjalistycznego im. S. Żeromskiego w Krakowie zgłosiła się matka z 17-miesięcznym chłopcem w celu konsultacji. Pacjent został skierowany z poradni rejonowej z powodu obustronnego przymglenia rogówek z towarzyszącym zapaleniem spojówek oraz podejrzeniem zapalenia rogówek leczonym ofloksacyną od kilku tygodni bez poprawy stanu miejscowego.

W wywiadzie po urodzeniu u chłopca rozpoznano zespół Pearsona (diagnoza postawiona na podstawie obrazu morfologii krwi i szpiku kostnego oraz badań genetycznych). Dziecko z ciąży drugiej, porodu drugiego, urodzone w 42. tygodniu ciąży, w skali Apgar 10 punktów, z masą ciała 3460 g. Po urodzeniu u chłopca stwierdzono wrodzone zapalenie płuc, nawracającą niedokrwistość syderoblastyczną wymagającą wielokrotnych transfuzji koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). Z tego powodu pacjent był kilkakrotnie konsultowany i diagnozowany na oddziale hematologii dziecięcej. W badaniach genetycznych wykazano delecję chromosomu m.8470_13447del4977 o ok. 72% heteroplazmii.

W badaniu okulistycznym stwierdzono:

1. Ostrość wzroku ze względu na wiek dziecka była niemożliwa do dokładnej oceny, chłopiec wodził wzrokiem i skupiał wzrok na przedmiotach. Z powodu braku autorefraktometru ręcznego nie zbadano refrakcji po porażeniu akomodacji. Ponadto z powodu braku pachymetru ręcznego niemożliwy był pomiar grubości rogówek.
2. Tonometria: oko prawe (OP) = 12 mm Hg, oko lewe (OL) = 13 mm Hg, przy użyciu tonometru ręcznego.
3. W badaniu przedniego odcinka obu oczu stwierdzono zapalenie spojówek w trakcie regresji, w oku prawym cechy pieniążkowego zapalenia rogówki, bez odczynu zapalnego

w komorze przedniej (ryc. 1, 2). Uwagę zwróciło obustronne niewielkie przymglenie istoty właściwej rogówki obu oczu. Śródbłonek i komora przednia nie miały cech stanu zapalnego. Po podaniu fluoresceiny rogówka nie barwiła się w świetle kobaltowym. Dno obu oczu było w granicach normy dla wieku. Badanie przedniego odcinka wykonano w mikroskopie operacyjnym na leżąco, do badania dna oka wykorzystano wziernik Fisona. Podjęto również próbę badania morfologii i liczby komórek śródbłonka za pomocą mikroskopu lustrzanego. Ze względu na brak współpracy dziecka nie udało się w sposób obiektywny przeprowadzić badania. Z powodu utrzymującego się stanu zapalnego spojówek oka prawego oraz przymglenia miąższu rogówki obu oczu zlecono stosowanie ofloksacyny 4 razy dziennie, tropikamidu 1% 3 razy dziennie (przez 4 tygodnie), miejscowo deksametazonu 2 razy dziennie (w postaci kropli bez konserwantów) oraz kropli nawilżających z trehalozą do obu oczu.

Po ok. 4 tygodniach stwierdzono stopniową regresję stanu zapalnego z utrzymującym się pieniążkowym przymgleniem rogówki w oku prawym. Odstawiono krople z ofloksacyną, utrzymano deksametazon raz dziennie (przez 3 miesiące). Dziecko pozostawało pod stałą kontrolą w przyszpitalnej poradni okulistycznej przez ok. pół roku – w tym czasie nastąpiło całkowite ustąpienie stanu zapalnego, cofnięcie pieniążkowego zapalenia rogówki w oku prawym (co sugerowało najprawdopodobniej etiologię bakteryjną) oraz nie zaobserwowano zmniejszenia przymglenia rogówki obu oczu. Na wizytach kontrolnych nie zaobserwowano innych nieprawidłowości ze strony narządu wzroku. Rodzice nie zgłosili się z dzieckiem na kolejne wizyty kontrolne.

OMÓWIENIE

Trudno wyjaśnić, czy w opisanym przypadku przymglenie oraz zapalenie rogówki może wynikać z niewydolności lub

patologii komórek śródłonka. Z powodu bardzo rzadkiego występowania (ok. 150 przypadków na świecie, drugi przypadek w Polsce) w literaturze medycznej dotyczącej zespołu Pearsona opisano tylko pojedyncze przypadki przymglenia rogówki i niewydolności komórek śródłonka rogówki, ale u dzieci w późniejszym wieku, co było związane z transformacją do zespołu Kearnsa-Sayre'a. Opisywane przymglenie rogówki wynika najprawdopodobniej z niewydolności metabolicznej pompy śródłonka [12]. Ponadto nie wiadomo, w jaki sposób przymglenie rogówki w zespole Pearsona może wpłynąć na kształtowanie procesu widzenia oraz ewentualny rozwój niedowidzenia.

PODSUMOWANIE

Zespół Pearsona ze względu na rzadkie występowanie często jest pomijany w diagnostyce u noworodków i niemowląt lub mylony z innymi jednostkami chorobowymi. Z tego względu w przypadku pojawienia się odpornej na leczenie ane-

mii u noworodka należy zawsze myśleć o chorobie dziedzicznej mitochondrialnie.

Podsumowując – większość zmian okulistycznych w przebiegu zespołu Pearsona jest związana z konwersją do zespołu Kearnsa-Sayre'a w różnych latach życia i z wystąpieniem np. miopatii, neuropatii nerwu wzrokowego, retinopatii barwnikowej oraz oftalmoplegii [13]. Dlatego pomimo bardzo małej zachorowalności wszyscy pacjenci z zespołem Pearsona powinni być poddawani szczegółowej ocenie i stałej kontroli okulistycznej. Obecnie nie ma przyczynowego leczenia choroby, leczone są schorzenia towarzyszące. Dokładny patomechanizm i długofalowe skutki przymglenia rogówki z powodu zbyt małej liczby danych w literaturze nie są znane. Nie opracowano również algorytmu leczenia i postępowania okulistycznego u tych dzieci.

OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Margaret PA, D'Mura A, Ardinger H i wsp. Mitochondrial DNA deletion syndromes. GeneReviews. University of Washington, Seattle, June 3, 2013.
- Manea EM, Leverger G, Bellmann F i wsp. Pearson syndrome in the neonatal period: Two case reports and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 947-951.
- Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA i wsp. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr* 1979; 95: 976-984.
- Morel AS, Joris N, Meuli R i wsp. Early neurological impairment and severe anemia in a newborn with Pearson syndrome. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 311-315.
- Williams TB, Daniels M, Puthenveetil G i wsp. Pearson syndrome: Unique endocrine manifestations including Neonatal Diabetes and adrenal insufficiency. *Mol Genet Metab* 2012; 106: 104-107.
- Cursiefen C, Küchle M, Scheurlen W, Naumann GO. Bilateral zonular cataract associated with the mitochondrial cytopathy of pearson syndrome. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 260-261.
- Farruggia P, Di Cataldo A, Pinto RM i wsp. Pearson syndrome: a retrospective cohort study from the Marrow Failure Study Group of A.I.E.O.P. (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *JIMD Rep* 2016; 26: 37-43.
- Lee HF, Lee HJ, Chi CS i wsp. The neurological evolution of Pearson syndrome: Case report and literature review. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11: 208-214.
- Becher MW, Wills ML, Noll WW i wsp. Kearns-Sayre syndrome with features of Pearson's marrow-pancreas syndrome and a novel 2905-base pair mitochondrial DNA deletion. *Hum Pathol* 1999; 30: 577-581.
- Tadiotto E, Maines E, Degani D i wsp. Bone marrow features in Pearson syndrome with neonatal onset: A case report and review of the literature. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65: 10-13.
- Broomfield A, Sweeney MG, Woodware CE i wsp. Paediatric single mitochondrial DNA deletion disorders: an overlapping spectrum of disease. *J Inher Metab Dis* 2015; 38: 445-457.
- Kasbekar SA, Gonzalez-Martin JA, Shafiq AE i wsp. Corneal endothelial dysfunction in Pearson syndrome. *Ophthalmic Genet* 2013; 34: 55-57.
- Goldstein A, Falk MJ (red.). W: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA i wsp. (red.). Mitochondrial DNA deletion syndromes. GeneReviews®. University of Washington, Seattle 1993-2019 [dostęp: 31.01.2019].