

(67)

Zmienność obrazu klinicznego w rodzinie z zespołem Axenfelda–Riegera

Variability of clinical manifestations in the family with Axenfeld–Rieger syndrome

Anna Kamińska, Anna Sokołowska-Oracz, Martyna Pawluczyk-Dyjecińska, Jacek P. Szaflik

Z Katedry i Kliniki Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie

Z Samodzielnego Publicznego Klinicznego Szpitala Okulistycznego w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik

Summary:

Purpose: Axenfeld–Rieger syndrome is an ocular anterior segment dysgenesis, autosomal dominantly inherited, commonly associated with glaucoma and systemic anomalies. This study presents various clinical manifestations of Axenfeld–Rieger syndrome within one family.

Material and methods: Three members of the family: patient 1 – father (54 years old), patient 2 – son (31 years old), and patient 3 – daughter (30 years old), underwent complete ophthalmic examination, including standard glaucoma diagnostics. Additional investigations, such as: ultrasound biomicroscopy (UBM, Opticon 2000), corneal topography Orbscan II (Bausch & Lomb, Inc., Rochester, N. Y., USA), corneal confocal microscopy ConfoScan 3 (Nidek Technologies), central corneal thickness measurements with optical low-coherence reflectometer (OLCR, pachymeter Haag–Streit), were carried out. It was impossible to perform complete eye examination in one case (patient 1) because of severity of ocular changes.

Results: All family members described had iris abnormalities (hypoplastic iris stroma) and early-onset glaucoma, however severity of symptoms were different in each case. The most advanced disease was recognized in patient 1. Other findings included: posterior embryotoxon (patients 2 and 3), iridocorneal angle abnormalities (patients 2 and 3), microcornea (patient 2) and extra-ocular features (patients 1 and 2): dental anomalies (microdontia and hypodontia), maxillary hypoplasia and periumbilical skin fold. All of these symptoms supported the diagnosis of Axenfeld–Rieger syndrome. In addition, we also diagnosed keratoconus in patient 2 and hypermetropia, strabismus and corneal scar in patient 3.

Conclusions: Reported cases of Axenfeld–Rieger syndrome demonstrate phenotypic variability of the disease among family members, which is characteristic for this disorder and can cause diagnostic problems.

Słowa kluczowe:

zespół Axenfelda–Riegera, jaskra, zanik tęczęwki, mutacje genowe.

Key words:

Axenfeld–Rieger syndrome, glaucoma, iris hypoplasia, gene mutations.

Zespół Axenfelda–Riegera jest rzadko występującym, zazwyczaj obustronnym zaburzeniem rozwojowym przedniego odcinka oka, dziedziczonym autosomalnie dominująco. Charakteryzuje się obecnością wydatnej, przemieszczonej ku przodowi linii Schwalbego (embryotoxon posterior) z dochodzącymi do niej licznymi pasmami tęczęwki, znajdującymi się na części lub na całym obwodzie kąta przesączania oraz współistniejącymi anomaliami tęczęwkowymi. W 50% przypadków występuje jaskra. Objawom tym mogą towarzyszyć zmiany ogólnoustrojowe, takie jak anomalie uzębienia, twarzoczaszki i okolicy pępka.

Vossius w 1883 r. po raz pierwszy opisał cechy typowe dla zespołu Axenfelda–Riegera u dziecka, u którego współistniały anomalie tęczęwki i nieprawidłowości uzębienia, (1). W 1920 r. Axenfeld zaobserwował u pacjenta z łagodnym zanikiem zrębu tęczęwki i szczeliną tęczęwki występowanie białej linii na obwodzie rogówki, którą nazwał embryotoxon posterior (2). W 1935 r. Rieger na podstawie swoich obserwacji jako jeden z pierwszych opisał rodzinne występowanie hipoplazji zrębu tęczęwki, nieprawidłowości budowy żrenicy i anomalie kąta przesączania, które zbiorczo określił mianem mezodermalnej dysgenezyi tęczęwkowo-rogówkowej. Zaobser-

wował, że zmianom tym często towarzyszyły również anomalie ogólnoustrojowe (3).

Zespół Axenfelda–Riegera obejmuje szeroki zakres zaburzeń, które tradycyjnie dzieli się na następujące jednostki chorobowe: anomalie Axenfelda, anomalie Riegera i zespół Riegera. Anomalię Axenfelda charakteryzuje obecność embriotoksonu tylnego z przyczepionymi włóknami odchodzącymi od obwodowej części tęczęwki. W anomalii Riegera występują dodatkowo nieprawidłowości tęczęwki, obejmujące zanik zrębu, rzekomą wielożreniczość (pseudopolicorię), przemieszczenie żrenicy (co-rectopię), wywinięcie listka barwnikowego tęczęwki (ectropion uveae). W zespole Riegera zaburzeniom ocznym towarzyszą objawy ogólne, takie jak anomalie uzębienia (hypodontia i microdontia), anomalie twarzoczaszki (hipoplazja szczęki, szeroki grzbiet kostny nosa, zwiększony rozstaw oczodołów), nadmiar skóry wokół pępka, zmiany w okolicy przysadki (zespół puste-go siodła), spodziectwo, niedosłuch, nieprawidłowości stawu biodrowego, wady nerek i serca. Wymienione cechy występują z różną częstością i ze zmiennym nasileniem.

Prowadzone w ostatnich latach badania genetyczne dowiodły, że proponowana dotychczas klasyfikacja zespołu

Axenfelda–Riegera, oparta na cechach fenotypowych, jest niewystarczająca (4).

W naszej pracy przedstawiamy obraz kliniczny zespołu Axenfelda–Riegera na przykładzie członków jednej rodziny (ojciec – pacjent 1. i dwoje dorosłych dzieci: syn – pacjent 2. i córka – pacjent 3.). Nie ma dokładnych danych na temat wcześniejszego wywiadu rodzinnego, wiadomo jednak, że w rodzinie tej co najmniej od czterech pokoleń u osób z tęczęwkami o charakterystycznym ciemnym zabarwieniu dochodziło w młodości do znacznego pogorszenia widzenia.

Opis przypadków

Pacjent 1.

Mężczyzna, lat 54, leczony od 20. roku życia z powodu jaskry, zgłosił się do naszej kliniki w grudniu 2004 r. z powodu postępującego pogorszenia widzenia w jedynym widzącym oku. Na podstawie wywiadu rodzinnego ustalono, że na jaskrę chorował również jego ojciec, co doprowadziło u niego do praktycznej ślepoty w 56. roku życia, oraz prawdopodobnie babcia. Według relacji pacjenta oko lewe od dzieciństwa było praktycznie niewidzące, jedynie z poczuciem światła, ustawione w zezie rozbieżnym, natomiast oko prawe miało wówczas dobrą ostrość wzroku. W młodości stwierdzono u chorego w oku prawym jaskrę wtórną, szczylinę tęczęwki oraz astygmatyzm, a w oku lewym jaskrę dokonaną, wielożrenniczość i zez rozbieżny, a następnie rozpoznano jaskrę wrodzoną i aniridię obojga oczu. W 20. roku życia ostrość wzroku oka prawego wynosiła 5/8 z korekcją -1,0 Dsph/-3,0 Dcyl ax 150, natomiast oko lewe miało jedynie poczucie światła, bez prawidłowego rzutowania. Z powodu wysokiego ciśnienia wewnątrzgałkowego w prawym oku wykonano wówczas zabieg przeciwjaskrowy (scleroidectomy m. La-grange). W 31. roku życia ostrość wzroku oka prawego wynosiła już tylko 5/50 (5/25 z otworem stenopeicznym) i stwierdzono obecność zwyrodnienia pęcherzowego rogówki. Ze względu na znaczną bolesność lewego oka, które wówczas nie miało już poczucia światła, wykonano zabieg cyklodestrukcyjny.

W wywiadzie ogólnym: cukrzyca, stwierdzona 3 lata wcześniej (leczona doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi), nadciśnienie tętnicze i osteoporoza.

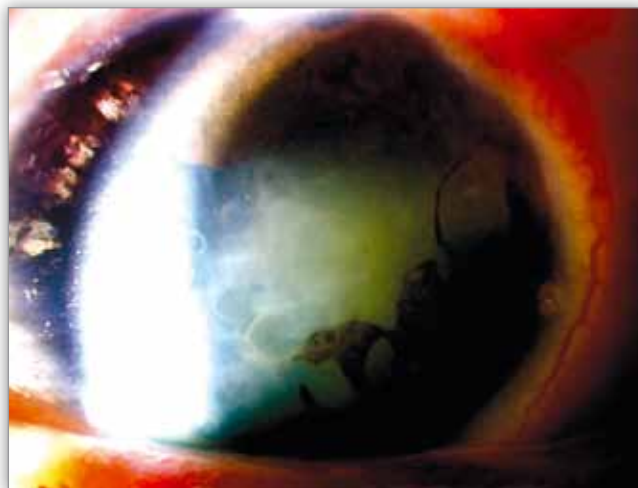
Podczas pierwszego badania w naszej klinice (grudzień 2004 r.) ostrość wzroku oka prawego wynosiła 0,5/50 bez korekcji. W badaniu okulistycznym oka prawego stwierdzono małą rogówkę (microcornea), zwyrodnienie pęcherzowe rogówki, zaawansowany zanik tęczęwki i zaćmę. Tylną powierzchnię rogówki cechowała obecność dużej ilości barwnika tworzącego litą warstwę w kwadrancie dolnym nosowym (ryc. 1).

Z powodu niskiej przepuszczalności ośrodków optycznych nie można było ocenić dna oka. W oku lewym, ustawionym w zezie rozbieżnym, stwierdzono pogrubiałą i przymgloną rogówkę. Z objawów ogólnoustrojowych u pacjenta występowały: hipoplazja szczęki, anomalie uzębienia, szeroki grzbiet kostny nosa oraz fałd skórny w okolicy pępka.

Z powodu podejrzenia dziedzicznego charakteru zaburzeń przeprowadzono badanie okulistyczne u dwojga dorosłych dzieci pacjenta 1. (pacjenci 2. i 3.).

Pacjent 2.

31-letni mężczyzna, syn pacjenta 1., pomimo obciążającego wywiadu rodzinnego (jaskra u ojca i dziadka oraz

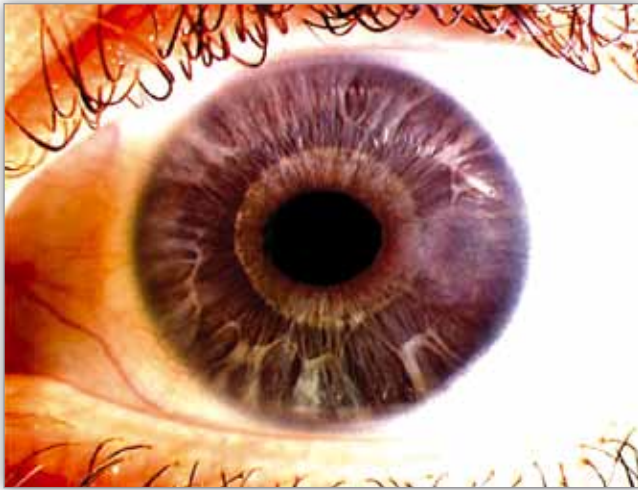


Ryc. 1. Oko prawe pacjenta 1: rogówka ze zwyrodnieniem pęcherzowym i litą warstwą barwnika na śródbłonku w kwadrancie dolnym nosowym, od skroni widoczny zaawansowany zanik tęczęwki, soczewka całkowicie zmętniała.

Fig. 1. Right eye of patient 1: bullous keratopathy, solid pigment layer on corneal endothelium in the inferonasal quadrant, severe iris hypoplasia temporally, cataract.

prawdopodobnie u prababci) nie był wcześniej diagnozowany w kierunku jaskry. Ogólnie zdrowy, jedynie 5 lat wcześniej przebył strumektomię z powodu nadczynnego wola guzkowego tarczycy. Od kilku miesięcy obserwował stopniowe pogarszanie się widzenia, głównie w oku prawym, bez żadnych innych objawów subiektywnych. Ostrość wzroku oka prawego wynosiła 5/25 bez korekcji, z optymalną korekcją sfero-cylindryczną: -3,5 Dsph/-3,0 Dcyl w osi 500 uzyskano nieznaczną poprawę widzenia – do 5/16. Po dodatkowym zastosowaniu otworu stenopeicznego ostrość wzroku wyniosła 5/6. Ostrość wzroku oka lewego: 5/6 bez korekcji, 5/5 z korekcją -1,0 Dcyl w osi 1700. Ostrość wzroku do bliży w obojgu oczach – 0,5. Ciśnienie wewnątrzgałkowe, mierzone tonometrem aplanacyjnym Goldmana, wynosiło w oku prawym w czasie pierwszego badania 34 mmHg, włączenie do tego oka dwóch leków przeciwjaskrowych (0,3% metipranolol i 0,005% latanoprost) doprowadziło do obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego do 14 mmHg, po uwzględnieniu centralnej grubości rogówki – CCT (central corneal thickness) – 16,2 mmHg. Ciśnienie w oku lewym utrzymywało się w granicach 16 mmHg bez leków (po uwzględnieniu CCT 17,5 mmHg). W obojgu oczach występowało boczne skrócenie szpary powiekowej. W badaniu biomikroskopowym rogówki stwierdzono obustronny pierścień Fleischer'a (bez innych charakterystycznych cech stożka rogówki), na śródbłonku – dużą ilość barwnika (większą w oku prawym) oraz embryotaxon posterior obejmujący tylko część obwodu. Tęczęwkę charakteryzował wyraźny zanik zrębu, bardziej nasilony w oku prawym (ryc. 2 i 3).

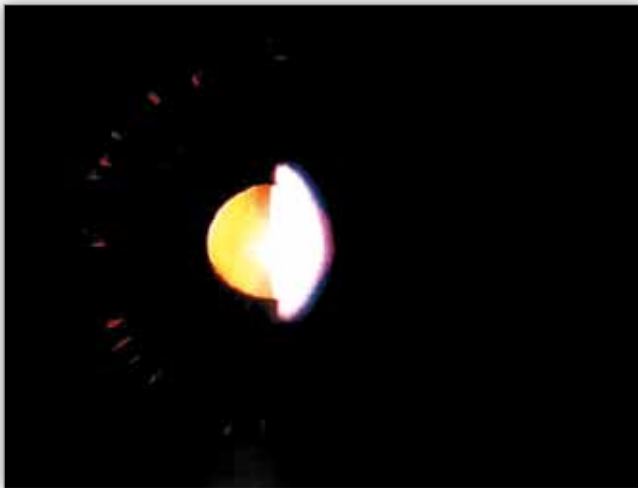
W badaniu gonioskopowym stwierdzono w obojgu oczach szeroki, otwarty kąt przesączania, z cofniętą nasadą tęczęwki i mnogimi, drobnymi wyrostkami tęczęwkowymi, nieprzekraczającymi ostrogi twardówki oraz z poszerzonymi, okrężnie przebiegającymi naczyniami krwionośnymi i dużą ilością barwnika. Zmiany były bardziej nasilone w oku prawym. W badaniu dna oka (wziernikowanie pośrednie soczewką



Ryc. 2. Oko lewe pacjenta 2: zanik zrębu tęczęwki.
Fig. 2. Left eye of patient 2: hypoplasia of iris stroma.



Ryc. 4. Anomalie uzębienia u pacjenta 2.
Fig. 4. Dental anomalies in patient 2.



Ryc. 3. Oko prawe pacjenta 2: zanik zrębu tęczęwki w transiluminacji.
Fig. 3. Right eye of patient 2: hypoplasia of iris stroma in transillumination.



Ryc. 5. Fałd skórny nad pępkiem u pacjenta 2.
Fig. 5. Umbilicus and periumbilical skin fold in patient 2.

Volka) wykazano asymetrię zagłębienia tarczy n. II: c/d w oku prawym – 0,8, w oku lewym – 0,5, bez innych odchyżeń od stanu prawidłowego. U pacjenta stwierdziliśmy ponadto anomalie uzębienia pod postacią zmniejszenia liczby i wielkości zębów, hipoplazję szczęki oraz charakterystyczny fałd skórny nad pępkiem (ryc. 4 i 5).

Badanie pola widzenia perymetrem Humphrey'a (Central 30-2 Threshold Test) wykazało uogólnione obniżenie czułości siatkówki w oku prawym (MD – 6,24 dB), bez zmian w oku lewym. Asymetrię zmian stwierdzono również w badaniach HRT II i GDx VCC. Biomikroskopia ultradźwiękowa (UBM – ultrasound biomicroscopy, Opticon 2000) potwierdziła obserwowane w badaniu przedmiotowym ścieńczenie struktury tęczęwki z zachowanym listkiem barwnikowym oraz otwarte, szerokie kąty przesączania. Ponadto w oku prawym stwierdzono nieznaczne uwypuklenie tęczęwki ku tyłowi. Badanie topograficzne rogówki aparatem Orbscan II (Bausch & Lomb, Inc., Rochester, N. Y., USA) wykazało obecność cech charakterystycznych dla stożka rogówki: astygmatyzmu z asymetrią dołem (bardziej zaznaczonego w oku prawym), wyraźnie zaznaczonego uwypuklenia powierzchni tylnej oraz

ścieńczenia rogówki do około $460 \mu\text{m}$ na szczycie uwypuklenia w obojgu oczach. W mikroskopii konfokalnej aparatem ConfoScan 3 (Nidek Technologies) stwierdzono jedynie liczne hiperrefleksyjne osady barwnikowe na śródbłonku, którego gęstość wynosiła w prawym oku 1605 komórek/ mm^2 , a w lewym oku – 1679 komórek/ mm^2 . Centralna grubość rogówki (CCT) mierzona pachymetrem Haag–Streit (optical low-coherence reflectometer – OLCR) wynosiła: 447 μm w oku prawym i 472 μm w oku lewym.

Pacjent 3.

30-letnia kobieta, córka pacjenta 1., dotychczas nie-diagnozowana w kierunku jaskry, w dzieciństwie leczona okulistycznie z powodu zezu i nadwzroczności oka prawego korekcją okularową, stosowaną przez pacjentkę niesystematycznie. Oko prawe pozostało niedowidzące. Ogólnie zdrowa. W badaniu okulistycznym stwierdzono: ostrość wzroku oka prawego do dali – 5/50, do bliży – 3,6, oka lewego do dali – 5/5, do bliży – 0,5. Ciśnienie wewnątrzgałkowe w oku prawym – 30 mmHg, w oku lewym – 32 mmHg. Po zastosowaniu dwóch leków przeciwjaskrowych (0,25% betaksolol i 0,004% travoprost) uzyskano obniżenie ciśnienia

do 18 mmHg w oku prawym (po uwzględnieniu CCT 17,5 mmHg) i 17 mmHg w oku lewym (po uwzględnieniu CCT 17,0 mmHg). W badaniu biomikroskopowym stwierdziliśmy nieznaczne, paracentralne, wysycone barwnikiem przymglenie rogówki w prawym oku oraz embryotoxon posterior (zaznaczony wyraźniej niż u brata) i zanikowy zrąb tęczęwki w obojgu oczach (ryc. 6).



Ryc. 6. Oko prawe pacjenta 3. (kobieta): embriotoxon tylny na obwodzie rogówki.

Fig. 6. Right eye of patient 3: posterior embryotoxon in the peripheral cornea.

Badanie gonioskopowe wykazało w obojgu oczach szeroki, otwarty kąt przesączania, pogrubienie i uwypuklenie linii Schwalbego, z dochodzącymi do niej pojedynczymi pasmami tęczęwkowymi, obecność poszerzonych naczyń krwionośnych o okrężnym przebiegu oraz niewielką ilość barwnika. W badaniu dna oka (wziernikowanie pośrednie soczewką Volka) zagłębienie tarczy n. II wynosiło w oku prawym 0,3, w oku lewym – 0,5. Nie stwierdziliśmy objawów ogólnoustrojowych charakterystycznych dla zespołu Axenfelda–Riegera.

Badanie pola widzenia perymetrem Humphrey’a (Central 30-2, Threshold Test) wykazało w oku lewym niecharakterystyczne, rozlane mroczki względne (MD – 2,32 dB). W badaniach HRT II i GDx VCC oka lewego nie stwierdzono nieprawidłowości w budowie tarczy n. II i warstwie włókien nerwowych siatkówki. Wykonanie tych badań w prawym oku było niemożliwe z powodu blizny rogówki. Badanie UBM uwidocznilo nieregularne ścięćczenia zrębu tęczęwki z zachowanym listkiem barwnikowym oraz otwarte, szerokie kąty przesączania. W badaniu topograficznym rogówki aparatem Orbscan II stwierdzono w oku prawym zmniejszenie mocy keratometrycznej rogówki w okolicy przymglenia oraz astygmatyzm asymetryczny z przewagą w kwadrancie górnym skroniowym. Badanie oka lewego było prawidłowe. Badanie mikroskopii konfokalnej rogówki aparatem ConfoScan 3 wykazało w prawym oku paracentralnie tkankę bliznowatą na poziomie błony Descemeta i komórek śródbłonna, poza tym struktury rogówki obojgu oczach w granicach normy. Gęstość komórek śródbłonna wynosiła w prawym oku 1908 komórek/mm², a w lewym oku – 1917 komórek/mm². Centralna grubość rogówki (CCT): 536 μm w prawym oku i 521 μm lewym oku.

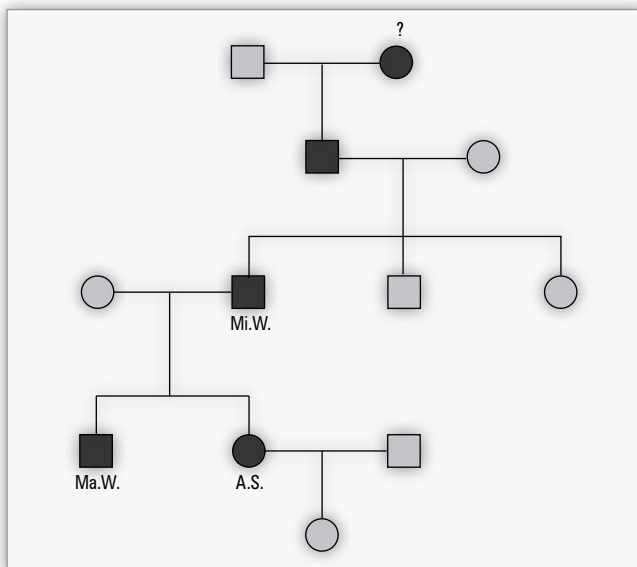
Omówienie

U wszystkich opisanych przez nas członków rodziny występowały anomalie tęczęwki o różnym stopniu zaawansowania oraz jaskra (tab. I).

Najbardziej nasilone nieprawidłowości tęczęwki stwierdziliśmy u pacjenta 1., który miał również najbardziej zaawansowane zmiany jaskrowe. Jaskra, rozpoznana u niego w młodości, cechowała się szybką progresją zmian i wymagała wczesnego podjęcia leczenia operacyjnego. U dwóch młodszych pacjentów (2. i 3.) anomalie tęczęwki obejmowały znacznego stopnia zanik zrębu, bez rzekomej wieloźrenniczości i przemieszczenia źrenicy. Stwierdziliśmy u nich ponadto embryotoxon posterior i anomalie kata przesączania (u ojca trudne do oceny z powodu znacznego zaawansowania zmian rogówkowych). Jaskra, którą rozpoznaliśmy u syna i córki (pacjenci 2. i 3.), dobrze zareagowała na leczenie farmakologiczne, ale z powodu krótkiego czasu obserwacji nie jest jeszcze możliwa ocena tempa progresji zmian jaskrowych. U ojca i syna (pacjenci 1. i 2.) stwierdziliśmy obecność zmian ogólnoustrojowych pod postacią anomalii twarzoczaszki, anomalii uzębienia oraz fałdu skórniego w okolicy pępka. W przypadku 3. pacjenta nie znaleźliśmy charakterystycznych zmian ogólnych.

Z innych, dodatkowych objawów okulistycznych występowały m.in.: microcornea (pacjent 1.), stożek rogówki (pacjent 2.) i zez (pacjenci 1. i 3.).

Występujące u naszych pacjentów objawy pozwoliły na postawienie rozpoznania zespołu Axenfelda–Riegera przebiegającego ze zmiennym obrazem klinicznym. Największe zaawansowanie zmian chorobowych stwierdziliśmy u pacjenta 1. Na podstawie wywiadu ustaliliśmy, że przewlekła choroba oczu, prowadząca do znacznego upośledzenia widzenia, występowała w tej rodzinie również we wcześniejszych pokoleniach (ryc. 7).



Ryc. 7. Rodowód opisywanej rodziny.

Fig. 7. The pedigree of the family described in this study.

Czarne kwadraty (mężczyźni) i koła (kobiety) – chorzy członkowie rodziny
Black squares (males) and circles (females) – affected family members
Szare kwadraty (mężczyźni) i koła (kobiety) – zdrowi członkowie rodziny
Grey squares (males) and circles (females) – unaffected family members
? – wywiad niepewny / uncertain medical history

Pacjenci zauważyli, że w ich rodzinie chorują osoby z tęczęwkami o charakterystycznym ciemnym zabarwieniu. Przebieg choroby był jednak różnie nasilony u poszczególnych osób.

Zespół Axenfelda–Riegera jest dysgenезją przedniego odcinka oka, do których zalicza się również: irydogoniodysgenezę typu 1. (IRID1), irydogoniodysgenezę typu 2. (IRID2), autosomalną dominującą hipoplazję tęczęwki oraz rodzinną irydogoniodyspłazję z jaskrą. Wymienione dysgenезje przedniego odcinka, traktowane do tej pory jako odrębne jednostki chorobowe, cechuje podobień-

stwo genotypowe i fenotypowe do zespołu Axenfelda–Riegera. Niektórzy autorzy proponują nawet, aby objąć je zbiorczym określeniem zespołu Axenfelda–Riegera (4,5). Objawy chorobowe występują w tych zaburzeniach z różną częstością i ze zmiennym nasileniem, co jest charakterystyczne dla dziedziczenia autosomalnego dominującego, wykazującego zmienność ekspresji (6).

Dotychczasowe badania genetyczne doprowadziły do zidentyfikowania 2 genów odpowiedzialnych za wystąpienie zespołu Axenfelda–Riegera: PITX2, zlokalizowanego na chromosomie 4q25, oraz FOXC1 – na chro-

Zmiany Changes	Pacjent 1. Patient 1	Pacjent 2. Patient 2	Pacjent 3. Patient 3
Tyłny embriotokson Posterior embryotoxon	Nieemożliwe do oceny Impossible to examine	√ (+)	√ (++)
Zmiany w kącie przesączania: Iridocorneal angle changes: – wyrostki tęczęwkowe iris processes – patologiczne naczynia pathological vessels – barwnik pigmentation	Nieemożliwe do oceny Impossible to examine	√ (+) √ (+) √ (++)	√ (++) √ (+)
Anomalie tęczęwki Iris anomalies: – rzekoma wielożreniczność, przemieszczenie źrenicy pseudopolycoria, corectopia – zanik zrębu hypoplasia of iris stroma	√ √ (+++)	√ (++)	√ (+)
Jaskra Glaucoma	√	√	√
Anomalie uzębienia Dental anomalies	√	√	
Anomalie twarzy Midface anomalies	√	√	
Fałd skórny wokół pępka Periumbilical skin fold	√	√	
Inne zmiany: Other changes:			
Obecność barwnika na śródbłonku rogówki Pigment deposition on corneal endothelium	√ (+++)	√ (++)	
Zmiany rogówkowe: Corneal changes: – mała rogówka / microcornea – stożek / keratoconus – blizna / scar	√	√	√
Nadwzroczność Hypermetropia			√
Zez Strabismus	√		√

Tab. I. Obecność i nasilenie zmian stwierdzanych u poszczególnych pacjentów.

Tab. I. Presence and intensity of changes observed in particular patients.

√ występowanie zmiany / presence of change

+ niewielkie nasilenie / mild intensity

++ umiarkowane nasilenie / moderate intensity

+++ znaczne nasilenie / severe intensity

mosomie 6p25. Trzeci locus znajduje się na chromosomie 13q14, jak do tej pory nie zidentyfikowano jednak konkretnego genu w tym locus. Gen PITX2 (paired-like homeodomain transcription factor gene 2) zidentyfikowali po raz pierwszy w 1996 r. Semina i wsp., nazywając go wówczas genem RIEG (7). U chorych z zespołem Riegera znaleźli 6 różnych mutacji w tym genie. PITX2 jest czynnikiem transkrypcji, regulującym ekspresję innych genów w okresie embriogenezy (4,5). Do 2004 r. opisanych zostało 29 różnych mutacji w tym genie (8). W 1996 r. Phillips i wsp. (9) zidentyfikowali drugi locus związane z występowaniem zespołu Riegera, zlokalizowane na chromosomie 13q14, w którym nie znaleziono dotychczas genu. Natomiast gen FOXC1 (forkhead box), zwany dawniej FKHL7 (forkhead drosophila homologue-like transcription factor gene), został zidentyfikowany w 1998 r. przez Nishimura i wsp. na chromosomie 6p25 (10). Podobnie jak PITX2 jest on czynnikiem transkrypcji (5,11).

Wielokrotnie opisywano zarówno różnorodność ekspresji dla mutacji w tym samym locus, jak i heterogenność loci w przypadku podobnych fenotypów. Mutacje w genie PITX2 wykryto nie tylko u pacjentów z zespołem Axenfelda–Riegera, ale też u chorych z irydogoniodysgenезą typu 2. oraz autosomalną dominującą hipoplazją tęczęwki (11–14). Opisano również szereg mutacji w genie FOXC1 u pacjentów z innymi zaburzeniami rozwojowymi przedniego odcinka oka, m.in. irydogoniodysgenезą typu 1., autosomalną dominującą hipoplazją tęczęwki, anomalią Petersa. Niektórzy autorzy sugerują, że w zależności od rodzaju mutacji dochodzi do zachowania częściowej aktywności genu, co może mieć wpływ na obraz kliniczny i nasilenie objawów chorobowych (11,15).

Zidentyfikowane dotychczas geny i loci chromosomowe odpowiadają tylko za część przypadków zespołu Axenfelda–Riegera. Rozpoznanie najczęściej opiera się nadal jedynie na obrazie klinicznym, który również cechuje duże zróżnicowanie w grupie dysgenезji przedniego odcinka (5,12).

Przedstawiony przez nas opis przypadków zespołu Axenfelda–Riegera na przykładzie jednej rodziny potwierdza charakterystyczną dla tego zaburzenia różnorodność ekspresji, która często może sprawiać trudności diagnostyczne.

PIŚMIENNICTWO:

- Vossius A: *Congenitale abnormaliender iris*. Klin Monatsbl Augenheilkd 1883, 21, 233-237.
- Axenfeld TH: *Embryotoxon cornea posterius*. Klin Monatsbl Augenheilkd 1920, 65, 381-382.
- Rieger H: *Dysgenesis mesodermalis corneae et iridis*. Z Augenheilkd 1935, 86, 333.
- Alward WLM: *Axenfeld-Rieger Syndrome in the Age of Molecular Genetics*. Am J Ophthalmol 2000, 130, 1, 107-115.
- Sim KT, Karri B, Kaye SB: *Posterior embryotoxon may not be a forme fruste of Axenfeld Rieger's Syndrome*. J AAPOS 2004, 8(5), 504-506.
- Connor JM, Ferguson-Smith MA: *Podstawy genetyki medycznej*. PZWL Warszawa, 1991, Wyd. 2., 72-80.
- Semina EV, Reiter R, Leysens NJ, Alward WLM, Small KW, Datson NA, Siegel-Bartelt J, Bierke-Nelson D, Bitoun P, Zabel BU, Carey JC, Murray JC: *Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, RIEG, involved in Rieger syndrome*. Nature Genet 1996, 14, 392-399.
- Lines MA, Kozłowski K, Kulak SC, Allingham RR, Heon E, Ritch R, Levin A V, Shields MB, Damji KF, Newlin A, Walter MA: *Characterization and prevalence of PITX2 microdeletions and mutations in Axenfeld-Rieger Malformations*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004, 45(3), 828-833.
- Phillips JC, Del Bono EA, Haines JL, Pralea AM, Cohen JS, Greff LJ, Wiggs JL: *A second locus for Rieger syndrome maps to chromosome 13q14*. Am J Hum Genet 1996, 59, 613-619.
- Nishimura DY, Swiderski RE, Alward WLM: *The forkhead transcription factor gene FKHL7 is responsible for glaucoma phenotypes which map to 6p25*. Nat Genet 1998, 19, 140-147.
- Kozłowski K, Walter MA: *Variation in residual PITX2 activity underlies the phenotypic spectrum of anterior segment developmental disorders*. Hum Mol Genet 2000, 9(14), 2132-2139.
- Perveen R, Lloyd IC, Clayton-Smith J, Churchill A, van Heyningen V, Hanson I, Taylor D, McKeown C, Super M, Kerr B, Winter R, Black GC: *Phenotypic variability and asymmetry of Rieger syndrome associated with PITX2 mutations*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000, 41(9), 2456-2460.
- Kulak SC, Kozłowski K, Semina EV, Pearce WG, Walter MA: *Mutation in RIEG1 gene in patients with irydogoniodysgenезis syndrome*. Hum Mol Genet 1998, 7(7), 1113-1117.
- Alward LM, Semina EV, Kalenak JW, Heon E: *Autosomal dominant Iris Hypoplasia is caused by mutation in the Rieger Syndrome (RIEG/PITX2) gene*. Am J Ophthalmol 1998, 125(1), 98-100.
- Mirzayans F, Gould DB, Heon E, Billingsley GD, Cheung JC, Mears AJ, Walter MA: *Axenfeld-Rieger syndrome resulting from mutation of the FKHL7 gene on chromosome 6p25*. Eur J Hum Genet 2000, 8(1), 71-74.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.12.2005 r. (812)
Zakwalifikowano do druku 05.07.2007 r.

Adres do korespondencji (reprint requests to):
dr n. med. Anna Kamińska
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13
03-709 Warszawa