

Mirosława Grałek i Lucjusz Jakubowski

Stan narządu wzroku u dzieci z zespołem Down'a wywołanym trisomią 21 translokacyjną

The state of eye in children with Down syndrome produced by 21 translocative trisomy

Summary. This paper presents results ophthalmological examination of 16 children with translocation trisomy 21/21 and 14/21 selected among group 192 patients with Down syndrome confirmed by cytogenetic examination. Ophthalmological state in the children with chromosomal aberration and simple trisomy 21 was similar.

Hasła: zespół Down'a, trisomia 21 translokacyjna, objawy oczne, refrakcja

Key words: Down's syndrome, 21 translocative trisomy, ocular findings, refraction

Etiologię chromosomalną zespołu Down'a udowodnił Lejeune^{w9 13} i wsp. w 1959 r. W zespole tym występują dwa zasadnicze typy aberracji chromosomalnych tj. regularna trisomia 21 z liczbą chromosomów 47 i trisomia 21 translokacyjna, w której istnieje 46 chromosomów, przy czym nadmiar materiału genetycznego z chromosomu 21 przemieszcza się do innego chromosomu z grupy G lub D^{2,4,8,12}. W zespole Down'a stwierdza się opóźnienie rozwoju umysłowego z charakterystycznymi, towarzyszącymi anomaliami somatycznymi, w tym różnorodnymi zmianami okulistycznymi^{1,3,6,7,9,11,13} prowadzącymi niekiedy do ślepoty¹⁵.

Celem pracy była ocena układu wzrokowego u chorych z zespołem Down'a wywołanym trisomią translokacyjną.

Materiał i metodyka

Badaną grupę stanowiło 16 (8,3%) chorych wyodrębnionych spośród 192 pacjentów z zespołem Down'a objętych opieką okulistyczną. Rozpoznanie oparte zostało o cytogenetyczne badanie kariotypu. Kariotyp oceniano w limfocytach krwi obwodowej stymulowanych do podziałów za pomocą Phytohaemagglutinin HA 15 (PHA; Wellcome). Hodowlę przeprowadzano w podłożu RPMI 1640 (Gibco) wzbogaconym L-glutaminą (Koch-Light), 20% Fetal

Z Oddziału Okulistyki Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
Ordynator: prof. dr hab. Janusz Czajkowski

Z Zakładu Genetyki Medycznej Instytutu Endokrynologii
AM w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. Bogdan Kalużewski

Reprint requests to:

Dr med. Mirosława Grałek,

ul. Zgierska 75/81 m. 150, 91-464 Łódź

Calf Serum (Gibco lub Hungarpol), z dodatkiem 0,08 ml Pokeweed Mitogen (PWM; Gibco) penicyliny (80 j/ml podłoża; Polfa) i streptomycyny (200 ug/ml podłoża; Polfa). Po 48 godz. hodowlę synchronizowano przez dodanie do podłoża 0,2 ml tymidyny (Thymidine, Fluka; roztwór roboczy 15 mg/ml jałowego PBS) na kolejnych 17-20 godz. Podłoże wymieniano następnie na świeże, nie zawierające tymidyny i po kolejnych 5 godz. inkubacji dodawano na 10 min. 0,08 ml Colcemidu (Difco). Hodowlę wykańczano w sposób typowy. Preparaty barwiono metodą GTG (G banding by Trypsin using Giemsa). Zabarwione preparaty oceniano w mikroskopie Nikon HFX-DX celem ustalenia modalnej liczby chromosomów oraz selekcji jakościowej obserwowanych płytek metafazalnych. Wybrane płytki metafazalne odszukiwano następnie pod mikroskopem Nikon Optiphot-2 współpracującym z komputerowym analizatorem obrazu Cytoscan 3 (Applied Imaging), dokonując ostatecznej oceny kariotypu i rejestracji kariogramu na dysku optycznym.

U wszystkich chorych oceniano (w miarę istnienia kontaktu werbalnego) ostrość wzroku, badano przedni odcinek w lampie szczelinowej (lub w mikroskopie), wziernikowano dno oka. Refrakcję określano za pomocą skioskopii, po miydriatykach.

Wyniki i omówienie

Wiek badanych chorych z zespołem Down'a wahał się od kilku miesięcy do kilkunastu lat. Grupa z trisomią translokacyjną mieściła się w przedziale wiekowym uwidocznionym w tabeli I.

Wśród badanych było 11 chłopców i 5 dziewczynek.

Tabela I

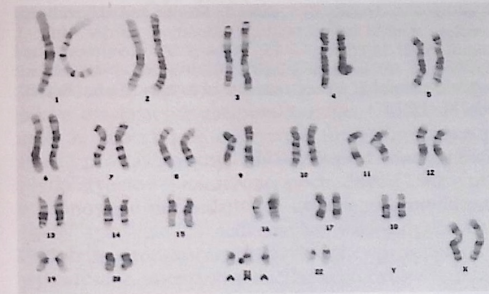
Wiek (lata)	n	%
1-4	2	1,0
5-8	4	2,1
9-13	6	3,1
14-18	4	2,1
Razem	16	8,3

Tabela II zawiera liczbowe zestawienie ich kariotypów z uwzględnieniem pozycji translokacji chromosomu 21. Trisomia t(14q;21q) występowała u 2,1% dzieci, t(21q;21q) u 6,2%. Rycina 1, 2, 3 przedstawia typowy kariogram regularnej trisomii 21 oraz trisomii translokacyjnej t(14q;21q) i t(21q;21q), występującej w obserwowanej grupie.

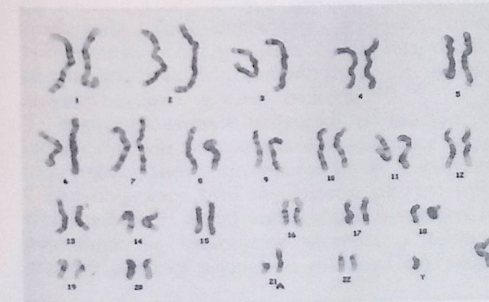
Wyniki badania okulistycznego analizowanych chorych uwidocznia tabela III i IV.

Tabela II

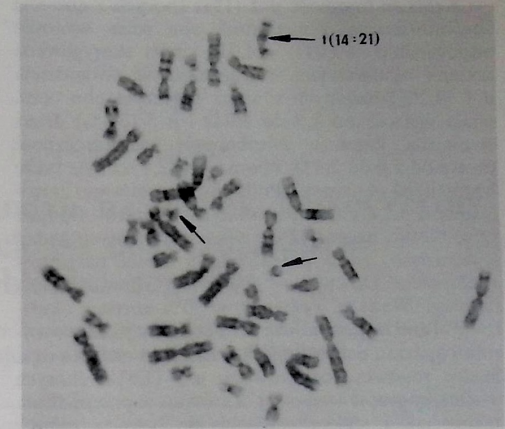
Kariotyp	n	%
46 XY t(14q;21q)	4	2,1
46 XY t(21q;21q)	7	3,6
46 XX t(21q;21q)	5	2,6
Razem	16	8,3



Ryc. 1. Kariogram w przypadku regularnej trisomii chromosomu 21



Ryc. 2. Kariogram w przypadku translokacji 21q;21q. W pozycji 21 pary chromosomów widoczny 1 chromosom prawidłowy robertsonowskiej dwóch pozostałych chromosomów. Chromosom 21 reprezentowany jest w 3 kopiach czego efektem są kliniczne cechy zespołu Down'a



Ryc. 3. Płytki metafazalne izyczna u dziecka z translokacją 14q;21q. Strzałkami zaznaczono dwa pozostałe chromosomy 21. Chromosom 21 podobnie jak w translokacji 21q; 21q reprezentowany jest w 3 kopiach.

Tabela III

Zmiany oczne	Regularna trisomia		Translokacyjna trisomia	
	n	%	n	%
zapalenie spojówek	21	10,9	4	2,1
zmiany zębów tęczówki, plamki Brushfielda	20	10,4	5	2,7
zew	17	8,9	2	1,0
łzawienie	15	7,8	1	0,5
zapalenie brzegów powiek	14	7,3	2	1,0
zaćma	10	5,2	1	0,5
mała rogówka	8	4,2	1	0,5
oczopląs	6	3,1	—	—
odwinięcie brzegów powiek	5	2,6	—	—
stożek rogówki	3	1,6	—	—
gradówka	3	1,6	—	—
opadnięcie powieki	2	1,0	—	—
kręty przebieg żył siatkówki	2	1,0	—	—
Razem	126	65,6	16	8,3

Tabela IV

Refrakcja	Regularna trisomia		Translokacyjna trisomia	
	n	%	n	%
normowzroczność	7	3,6	—	—
nadwzroczność	117	61,0	8	4,2
niezborność	31	16,1	4	2,1
krótkowzroczność	18	9,4	2	1,0
różnowzroczność	3	1,6	2	1,0
Razem	176	91,7	16	8,3

Krótkowzroczność u 2 (1%) chorych z aberacją chromosomalną, symetryczną obu oczu, wynosiła odpowiednio -2,0 D; -4,0 D i była skorygowana szklami okularowymi. Nadwzroczność stwierdzona u 8 (4,2%) badanych również dotyczyła obu oczu, miała wartość od 1,5 do 4,0 D i u 5 (2,6%) dzieci wymagała korekcji. Niezborność, nadwzroczność prosta od 2,0 do 3,0 D, obecna u 4 (2,1%) była także wyrównana okularami. Podobnie korygowano anizometrię u 2 (1%) pozostałych chorych. Ogólnie rzecz biorąc, na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że u przeważającej części pacjentów z zespołem Down'a — 98%, występowały wady refrakcji. Wady te wymagały w 50% korekcji okularowej. Inne nieprawidłowości dotyczyły przede wszystkim aparatu ochronnego i przedniego odcinka oka. Stożek rogówki obserwowano u 3 (1,6%) chorych w starszej grupie wiekowej. Zarówno w przypadkach zaćmy jak i stożka rogówki nie było w okresie kilkuletniej obserwacji obaw odnośnie rozwoju ślepoty, na co zwraca uwagę Walsh¹⁵.

Porównując stan okulistyki chorych z trisomią 21 translokacyjną, nie stwierdzono istotnych różnic w narządzie wzroku u tych pacjentów w stosunku do pozostałej grupy badanych z zespołem Down'a spowodowanej regularną trisomią chromosomu 21. Z punktu widzenia okulistyki, nie ma jak się wydaje na podstawie przeprowadzonych badań, potrzeby różnicowania postaci translokacji chromosomu 21. Natomiast istotne jest wyłonienie grupy dzieci z zespołem Down'a i różnymi formami trisomii translokacyjnej 21 dla potwierdzenia rozpoznania klinicznego zespołu i poradnictwa rodzinnego, celem odróżnienia translokacji powstałych „de novo” od translokacji przekazywanych przez matkę lub ojca^{5,10}.

Piśmiennictwo

1. Aitchison C., Easty D. L., Jancar J.: Eye abnormalities in the mentally handicapped. *J. Ment. Defic. Res.* 34: 41-48 (1990). — 2. Brahe G., Tassone F., Moschetti A., Millington-Ward A., Bova R., Serra A.: Molecular study of prenatal origin of extra chromosome 21 in regular and de novo translocation trisomies. *Amer. J. Med. Genet.* 7: 125-128 (1990). — 3. Caputo A. R., Wagner R. S., Reynolds D. R., Guo S. O., Goel A. K.: Down syndrome. Clinical review of ocular features. *Clin. Pediatr.* 28: 355-358 (1988). — 4. Daniel A., Williams K., Lam-Po-Tang P.: Higher risk to D: G. translocation carriers of t(13;21) as compared to t(14;21). *J. Med. Gen.* 17: 491-492 (1980). — 5. Fryns P. J., Kleczkowska A.: Ring chromosome 21 in the mother and 21/21 translocation in the fetus: karyotype: 45, XX -21, -21, +t(21;21)(p11;q11). *Ann. Genet.* 30: 109-110 (1987). — 6. Gralek M.: Narząd wzroku w zespole Down'a. *Klin. Oczna* 96: 168-170 (1994). — 7. Hestnes A., Sand T., Fostad K.: Ocular findings in Down's syndrome. *J. Ment. Defic. Res.* 35: 194-202 (1991). — 8. Ieshima A., Ogasawara N., Yamamoto Y., Kuroki Y.: A case of r(21) with stigmata of atypical Down syndrome. *Hum. Genet.* 55: 65-69 (1980). — 9. Jaeger E. A.: Ocular findings in Down's syndrome. *Trans. Amer. Ophthal. Soc.* 78: 808-845 (1980). — 10. Rogóski A., Bąbel M.: Identyfikacja rodzin podwyższonego ryzyka wystąpienia zespołu Downa spowodowanego translokacją chromosomu nr 21. *Ped. Pol.* 64: 209-215 (1989). — 11. Roizen N. J., Mets M. B., Blondis T. A.: Ophthalmic disorders in children with Down syndrome. *Dev. Med. Child. Neurol.* 36: 594-600 (1994). — 12. Shaffer G., McCaskill Ch., Haller V., Brown J. A., Jackson-Cook C. K.: Further characterization of 19 cases of r(21q;21q) and delineation as isochromosomes or Robertsonian translocations in Down syndrome. *Amer. J. Med. Genet.* 47: 1218-1222 (1993). — 13. Shapiro M. B., France T. D.: The ocular features of Down's syndrome. *Amer. J. Ophthal.* 99: 659-663 (1985). — 14. Vidal F., Templado G., Navarro J., Marina S., Egozcue J.: Meiotic and synaptonemal complex studies in a 14;21 translocation carrier. *Int. J. Androl.* 5: 21-26 (1982). — 15. Walsh S. Z.: Keratoconus and blindness in 469 institutionalised subjects with Down syndrome and other causes of mental retardation. *J. Ment. Defic. Res.* 25: 243-252 (1981).

Praca wpłynęła: 14.04.1995 (285)

Jerzy Toczolowski i Wojciech Kątski

Wpływ inhibitorów prostaglandyn na naciek leukocytny i na leukocyty w łzach po doświadczalnym uszkodzeniu nabłonka rogówki

The effect of prostaglandin inhibitors on leucocytary infiltrate and on leucocytes in tears after experimental injury of the corneal epithelium

Summary. The effect of drug inhibiting prostaglandinbiosynthesis on permeation of leucocytes to tears and cornea after experimental removal of the epithelium was observed. It was shown that 1% indometacine solution and 0,5% ibuprofen solution considerably decreased the number of leucocytes in tears and their infiltration to the proper substance and negatively affected regeneration of corneal epithelium. The investigations have shown that prostaglandin inhibitors inhibit leucocyte infiltration and may, in effect, decrease the number of proteolytic enzymes that are secreted by these cells.

Hasła: inhibitory prostaglandyn, uszkodzenie nabłonka rogówki, leukocyty w łzach
Key words: prostaglandin inhibitors, corneal epithelium lesion, leucocytes in cornea and tears

Szybkie pojawienie się leukocytów w miejscu uszkodzenia rogówki wskazuje na obecność czynników działających chemotaktycznie. Uważa się obecnie, że istotną rolę odgrywają tutaj powstające po urazie prostaglandyny. Po wszczepieniu w rogówkę płytki etylenowej nasączonej pochodnymi kwasu arachidonowego dochodziło do szybkiego gromadzenia się w tym miejscu leukocytów wielojądrowych⁶. Podobnie śródskórne wstrzyknięcie prostaglandyn wywoływało intensywny naciek leukocytów w miejscu iniekcji². Jak wiadomo leukocyty wielojądrowe są źródłem kolagenazy powodującej lityczną destrukcję włókien kolagenowych rogówki. Środki, które zmniejszają naciek leukocytny wpływają również korzystnie na przebieg gojenia. Należą tutaj działające cytotaktycznie, leki immunosupresyjne, surowica antyleukocytna, a także krioterapia^{3,8,10}.

W przedstawionych badaniach, po usunięciu nabłonka rogówki zastosowano leki hamujące biosyntezę prostaglandyn tj. indometacynę i ibuprofen. Celem obserwacji było stwierdzenie jaki jest wpływ tych środków na naciek leukocytny w łzach i na pojawianie się leukocytów w łzach, a także na przebieg odnowy usuniętego nabłonka rogówki.

Material i metodyka

Badania przeprowadzono na 10 królikach albinosach. W znieczuleniu ogólnym ketalarem usunięto nożem hokejowym, przy użyciu mikroskopu operacyjnego, nabłonek rogówki z obu oczu. Następnie króliki podzielono na 2 grupy po 5 zwierząt każda. Bezpośrednio po usunięciu nabłonka, do oka prawego zwierząt pierwszej zaczęto zakraplać 1% roztwór indometacyny 4 razy dziennie, a u zwierząt grupy drugiej 0,5% roztwór ibuprofenu, także 4 razy dziennie. Do oka lewego, które było okiem kontrolnym, u wszystkich królików zakraplano tylko roztwór soli fizjologicznej 4 razy dziennie. Po upływie 1, 2, 4, 6, 8, 24 i 48 h po usunięciu nabłonka określano zawartość leukocytów w łzach prawego i lewego oka. Postępowano według metody podanej przez Srinivasan i Kulkarni¹² oraz przez Patersona i wsp.⁹. Do worka spojówkowego zakraplano 50 µl jałowego roztworu soli fizjologicznej, przy rozwartej szparze powiekowej, tak by została obmyta cała powierzchnia rogówki. Następnie z załamka dolnego pobierano 20 µl płynu i określano zawartość leukocytów w 1 mm³ przy użyciu komory Thomy-Zeissa.

Rogówki do badań histologicznych pobierano po upływie 24 i 48 h od usunięcia nabłonka. Były one utrwalane w oziębionym płynie Backera, a następnie cięte w mikrotomie mroźniowym na skrawki grubości 10 µm i barwione hematoksyliną i eozyną.

Z II Kliniki Okulistyki AM w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Jerzy Toczolowski

Reprint requests to:
Prof. dr hab. Jerzy Toczolowski
ul. Łukowska 7, 20-723 Lublin