

Jadwiga Juszek, Jolanta Kubalska i Krystyna Kanigowska

Problemy okulistyczne u dzieci z homocystynurią**Ocular problems in children with homocystinuria**

Summary. Homocystinuria was diagnosed in 12 patients, aged 3-12 years. Myopia, ranged from -5.0 D to -20.0 D, and bilateral subluxation of lens were found in all children. In 8 eyes during follow-up luxation of lens was observed in 8 eyes, in 5 complicated by acute glaucoma. Surgical treatment, mostly pars plana lensectomia, was applied in 20 eyes. Normalisation of the intraocular pressure was achieved after surgery in 4 cases and improvement of visual acuity in 16 eyes. In 1 case of a boy after cerebral vessels infarct the intraocular pressure remained elevated and optic nerve atrophy developed. In 3 cases anterior scleral staphyloma was found.

Hasła: homocystynuria, podwichnięcie, zwichnięcie soczewek, jaskra, lensektomia, garbiak przedni twardówki

Key words: homocystinuria, subluxatio, luxatio lentis, glaucoma, lensectomia, staphyloma sclerae anterior

Homocystynuria jest rzadką chorobą metaboliczną, warunkowana genetycznie, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Rozpoznawana jest średnio u 1:200 000 noworodków. Od 1962 r. do chwili obecnej opisano ponad 630 przypadków.

W klasycznej homocystynurii występuje całkowicie lub częściowo obniżona aktywność β — syntetazy cystationinowej, która bierze udział w przemianie aminokwasów siarkowych. Kofaktorem enzymu jest 5-fosforan pirydoksalu — witamina B₆. Wynikiem obniżonej aktywności enzymu jest nadmierne gromadzenie w płynach ustrojowych metioniny i homocysteiny. Pacjenci z częściową aktywnością β — syntetazy cystationinowej reagują na leczenie pirydoksyną obniżeniem poziomu homocysteiny we krwi i moczu.

Objawy kliniczne w homocystynurii rozwijają się powoli, są niecharakterystyczne w wieku niemowlęcym. Stopniowo powstają deformacje szkieletowe, opóźnienie rozwoju psychicznego, epizody zatorowo-zakrzepowe naczyń. Dzieci mają jasną karnację, rumień malaryczny skóry twarzy, skłonność do wynaczynień krwi, charakterystyczną smukłą sylwetkę (podobną jak w zespołach Marfana), wysoki wzrost, skrzywienie kręgosłupa, deformacje klatki piersiowej, koślawie kolana.

Z Oddziału Okulistycznego Centrum Zdrowia Dziecka
Ordynator: prof. dr hab. Bolesław Kornacki

Z Oddziału Chorób Metabolicznych Centrum Zdrowia Dziecka
Ordynator: prof. dr hab. Ewa Promicka

Reprint requests to:
Lek. med. Jadwiga Juszek
ul. Akermańska 5 m. 29, 02-760 Warszawa

Stałym elementem obrazu klinicznego są zmiany oczne, głównie podwichnięcie soczewek.

Celem pracy jest prześledzenie zmian w narządzie wzroku i ustalenie postępowania terapeutycznego.

Tabela I
Zmiany w narządzie wzroku w homocystynurii u dzieci leczonych w CZD

Zmiany w narządzie wzroku w homocystynurii u 12 chorych w wieku 3-12 lat	Ilość oczu
krótkowzroczność soczewkowa (od -5,0 do -16,0)	24
podwichnięcie soczewek	24
w tym: do dołu	8
do góry	3
w pozostałych kierunkach	13
zwichnięcie soczewek do komory przedniej i/lub ciała szklanego	8
blok żreniczny	1
jaskra z wysokim ciśnieniem	5
zwyrodnienie cystowate obwodu siatkówki	5
garbiak przedni twardówki	1
zaćma podtorebkowa tylna	1

W latach 1980-1992 w Oddziale Okulistycznym i Metabolicznym Centrum Zdrowia Dziecka leczono 12 dzieci z podwichnięciem soczewek z powodu homocystynurii (w tym 6 dziewczynek i 6 chłopców)

w wieku 3 do 12 lat w czasie pierwszego badania. Czas obserwacji w poszczególnych przypadkach wynosił od roku do 7 lat.

Głównymi objawami okulistycznymi były wysoka krótkowzroczność i podwichnięcie soczewek, wystąpiły one w 24 oczach (100% przypadków). Wysokość wady wahała się od -5 D do -16 D (tab. I). Dokładna ocena nie była możliwa ze względu na zmienność kształtu i ustawienie soczewek, jak i trudną współpracę z dziećmi z powodu ich opóźnienia psychicznego. Wartości biometrii nie wskazywały na wydłużenie osi gałek ocznych. Podwichnięcie soczewek początkowo było symetryczne, najczęściej do dołu i nosa, tylko w 3-ch przypadkach soczewki podwichnięte były do góry. Pogłębiało się ono w trakcie obserwacji, w 8 oczach doszło do zwichnięcia soczewek do komory przedniej lub tylnej, w 1 do uwieżnienia w obrębie żrenicy. W 4 oczach soczewka w zależności od szerokości żrenicy i ułożenia głowy dziecka przemieszczała się w kierunku komory przedniej lub tylnej, zmieniając położenie wielokrotnie w ciągu doby. Czas w jakim soczewki z niewielkiego podwichnięcia ulegały zwichnięciu lub skrajnemu podwichnięciu, wymagającemu leczenia operacyjnego przedstawiono w tabeli II.

Tabela II
Dynamika narastania podwichnięcia od niewielkiego do skrajnego lub zwichnięcia wymagającego leczenia operacyjnego

Czas obserwacji w latach przed operacją	Liczba oczu	Wiek dzieci w latach w chwili operacji
< 1	8	4,5,6,8
1-2	4	8,12
3	4	7,10
4	4	7,10
> 4	4	dzieci 14 i 16 letnie dotychczas nie operowane

Jaskra z wysokim ciśnieniem wystąpiła w 5 oczach, w tym w 2 wartości ciśnienia pozostawały powyżej 50mmHg, w pozostałych występowały wahania od 5,9 do 54mmHg. Spowodowana ona była blokiem żrenicznym w 1 oku, przemieszczeniem soczewek do komory przedniej lub zamknięciem kąta przesączania w miejscu przemieszczenia podstawy tęczówki przez soczewkę.

Pozostałe zmiany w narządzie wzroku u naszych dzieci to degeneracja cystowata obwodu siatkówki, garbiak przedni twardówki, zmętnienie podtorebkowe soczewki (tab. I).

Soczewki usunięto metodą lensektomii przez pars plana vitrektomem firmy Oertli w 18 oczach. U jednego dziecka soczewki usunięte były metodą ekstrakcji z cięcia w rąbku rogówki w innym ośrodku.

Ostrość wzroku przed operacją wahała się od 1/50 do 5/50 w 16 oczach, w ośmiu ostrości nie ustalono. Po operacji w 4 oczach stwierdzono pogorszenie, w tym w dwóch utratę poczucia światła spowodowa-

na zanikiem nerwów wzrokowych, w dwóch wahała się od 2/50 do 3/50, spowodowana była jaskrą i przymgleniem rogówek, w 16 oczach uzyskano poprawę — ostrość wynosiła od 5/5 do 5/16 z korekcją (tab. III).

Tabela III
Ostrość wzroku przed (z korekcją od -5,0D do -16,0) i po lensektomii (z korekcją od +10,0D do +20,0D) i +1,0D do +2,0D)

Ostrość wzroku z korekcją	Bez poczucia światła	< 5/50	5/50	≤ 5/16	> 16	Nie ustalona
liczba oczu przed lensektomią	—	1	10	5	—	8
liczba oczu po lensektomii	2	2	2	6	8	4

Osobnego omówienia wymaga troje dzieci. U pierwszego z nich, 10 letniej dziewczynki, stwierdzono mikrosferofakcję. Soczewki były położone centralnie, w linii środkowej przesunięte do komory przedniej, wokół z zachowaną obwódka rzęskową. Dołem w obu oczach widoczny był wzrost tęczkowo-soczewkowy. Ciśnienie śródgłowe wahało się od 7 do 42mmHg.

Stwierdzono kąć przesączania wąski, w miejscu ucisku soczewki zamknięty. Ciśnienia wzrastały po miotykach, obniżały po mydriatykach, wartości odplywów wynosiły COP = 0,08, COL = 0,03.

Soczewki usunięto metodą ekstrakcji z cięcia w rąbku rogówki w innym ośrodku. Trzy miesiące po operacji wytworzył się garbiak przedni twardówki przy rąbku, od 9 do 3, o szerokości 4 mm. Przeświecało ciało rzęskowe. Ciśnienie w oku prawym było wysokie (59mmHg), towarzyszył obrzęk nablanka i przymglenia śródmiąższowe rogówki górą. Podobne zmiany, mniej nasilone, stwierdzono w oku lewym. Pacjentka nie zgłaszała się na dalsze wizyty.

U innej chorej operowanej z powodu zwichnięcia soczewek i wysokich ciśnień śródgłowych w oku prawym, garbiak przedni twardówki (od godz. 11 do 3 przy rąbku, o szerokości 4 mm z przeświecającym ciałem rzęskowym), wytworzył się jeszcze w okresie przedoperacyjnym. Garbiaka tego nie obserwowano 2,5 miesiąca wcześniej podczas rutynowego badania dziecka. Podwichnięte soczewki zajmowały wtedy 2/3 obszaru żrenicy i nie miały tendencji do przemieszczania się do komory przedniej. Ciśnienia pooperacyjne wahały się w granicach 22-24mmHg. Po podaniu Timololu 0,5% wystąpiła hypotonia (7mmHg). Timolol 0,25% 1 × dziennie utrzymywano w stałym zleceniu, celem zmniejszenia tendencji do powiększania się garbiaka.

Chory kolejny, ośmioletni chłopiec, operowany był z powodu przemieszczenia się soczewek do komory przedniej, bloku żrenicznego i wysokich ciśnień gąlkowych (59mmHg) w obu oczach. Po usunięciu soczewek ciśnienia w oku lewym uległy normalizacji. Stwierdzono poszerzone zagłębienie tarczy n. II,

źrenica pozostała szeroka, oko bez poczucia światła. W oku prawym pomimo usunięcia soczewki nie uzyskano normalizacji ciśnienia. Obserwowaliśmy duże wahania dobowe: od hypotomii 5,9mmHg do 54mmHg po podaniu leków obniżających ciśnienie (Timolol, Pilokarpina).

Tarcza nerwu wzrokowego była biała. Po trzech tygodniach po operacji dziecko straciło poczucie światła. Chłopiec ten przeżył incydent zatorowo-zakrzepowy naczyń mózgowych z następującą paraliżem w okresie poprzedzającym leczenie okulistyczne. Nie wiadomo jaka była wyjściowa ostrość wzroku. Do zaniku nerwów wzrokowych mogły doprowadzić dwa czynniki; wysokie ciśnienie śródgałkowe i niedokrwienie nerwów wzrokowych spowodowanych procesem zatorowo-zakrzepowym naczyń.

Omówienie

Homocystynuria występuje u 5% pacjentów z podwichnięciem soczewek. Na skutek postępujących, organicznych zmian zwyrodnieniowych włókienek obwódki rzeszkowej następuje ich rozluźnienie, dezorganizacja, przerywanie się. Mechanizm, w jakim anomalie chemiczne powodują zmiany organiczne nie jest w pełni wyjaśniony. Jest on związany z podwyższonym poziomem homocysteiny i obniżonym cysteiny w płynach ustrojowych. Włókienka obwódki zawierają dużo cysteiny^{1,4,6} a jej deficyt może spowodować zaburzenie ich rozwoju. Homocysteina dezorganizuje wiązania krzyżowe (dwusiarczkowe) kolagenu i tkanki elastycznej powodując ich mniejszą wartościowość^{1,6}. Zmiany te predysponują do powstania krótkowzroczności i podwichnięcia soczewek. Przemieszczenie soczewek jest obustronne zwykle do dołu, ale może być w każdym kierunku. Kierunek przemieszczenia nie jest diagnostyczny¹, nie różnicuje z zespołem Marfana. Istnieje tendencja do zwichnięcia soczewek do komory przedniej, bloku źrenicznego, jaskry wtórnej^{1,4,5,6}.

W opracowanym wykresie (metoda Kaplana Meiera) określono prawdopodobieństwo wystąpienia podwichnięcia soczewek w zależności od wieku i podatności na pirydoksynę. W wieku dwóch lat prawie 100% dzieci nie ma przemieszczenia soczewek, później podwichnięcie postępuje ze stałą częstotliwością dla tych dwóch grup genetycznych. 50% pacjentów nie reagujących na witaminę B₆ ma przemieszczone soczewki w wieku 6 lat, 50% podatnych na witaminę B₆ w wieku 10 lat. Prawie wszyscy chorzy nie leczeni mają podwichnięte soczewki w wieku 30-40 lat. Nie stwierdzono statystycznie znamiennego wpływu leczenia na wystąpienie podwichnięcia w późno rozpoznanych przypadkach, w których nie stwierdzono podwichnięcia w momencie rozpoczęcia leczenia (witamina B₆, dieta bezmetioninowa, cysteina). Stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie występowania podwichnięcia soczewek u dzieci leczonych od urodzenia⁷.

Hayasaka uważa, że leczenie witaminą B₆ nie może zmniejszyć postępowania podwichnięcia, gdyż

powstała przed okresem leczenia zmiany organiczne we włókienkach nie normalizują się nawet po obniżeniu poziomu aminokwasów w surowicy⁴. Burke podaje, że u 14 dzieci, u których leczenie rozpoczęło w okresie 6 tyg. od urodzenia, w ciągu 8 lat nie wystąpiło podwichnięcie soczewek. U dwojga z tych dzieci, u których poziomy aminokwasów uznano za niedostatecznie wyrównane, wystąpiła krótkowzroczność. Podwichnięcie wystąpiło u pięciorga innych, u których homocystynurię rozpoznano w starszym wieku, pomimo wyrównania poziomów homocysteiny i cysteiny we krwi^{1,2}.

Obwodowa cystowata degeneracja siatkówki według Burke występuje w różnym stopniu nasilenia we wszystkich oczach u dzieci z homocystynurią po ukończeniu 8 roku życia. W żadnym z opisanych przez niego przypadków nie powstało rozwarstwienie siatkówki. Nie znaleziono również związku pomiędzy wiekiem, w którym rozpoczęto leczenie, poziomami aminokwasów we krwi a zaawansowaniem zmian degeneracyjnych siatkówki. Mała ilość obserwowanych przypadków nie pozwala na wyciągnięcie wiążących wniosków^{1,2}.

Inne opisywane zmiany oczne to garbiaki tylne twardówki, zaćma, zaniki nerwów wzrokowych z powodu procesów zatorowo-zakrzepowych naczyń, stonkowo często jaskra spowodowana przemieszczeniem soczewek. Przymglenie rogówek, wylewy krwi do ciała szklistego i odwarstwienie siatkówki podawane są jako powikłania śród- i pooperacyjne^{4,5,6,9}.

Patologią, która ma wpływ na planowanie postępowania leczniczego w okulistyce zarówno zachowawczego jak i operacyjnego jest tendencja do tworzenia się zatorów i zakrzepów w naczyniach. Homocystynuria jest naturalnym modelem wczesnej trombogenezы i aterogenezy. Incydenty zatorowo-zakrzepowe, jeden z głównych objawów klinicznych, spowodowane są zmianami w ścianach naczyń i wzmocnionym krzepnięciem. Składają się na to: wzmocniona adhezyjność płytek (dodanie metioniny i homocysteiny do normalnej krwi zwiększa adhezyjność płytek) i uszkodzenie śródbłonek naczyń przez nadtlenuk wodoru i wolne jony tlenu powstające w procesie oksydacji homocysteiny, a także zaburzenia w osoczowych czynnikach krzepnięcia³. Wpływa to na zwiększone ryzyko wystąpienia procesu zatorowo-zakrzepowego podczas podawania leków osmotycznych i odwadniających (Mannitol, Diuramid), jak i podczas znieczulenia ogólnego.

Na 586 zabiegów w tym 345 okulistycznych, doszło w 26 przypadkach do incydentu zatorowo-zakrzepowego, w 6-ciu były one śmiertelne⁷. Obecnie uważa się, że znieczulenie ogólne nie stanowi ryzyka u chorych podatnych na witaminę B₆, przyjmujących pirydoksynę, aspirynę, jeśli leczenie operacyjne przeprowadza się po unormowaniu funkcji płytek, podaniu Dekstranu, płynów nawadniających^{3,6,7}.

W naszych przypadkach rozpoznania postawione były późno, po wystąpieniu podwichnięcia soczewek.

Dynamika pogłębiania się podwichnięcia była trudna do przewidzenia w poszczególnych przypadkach. Do zwichnięcia soczewek doszło w 8 oczach, w tym w 5 powikłanych jaskrą ostrą. Ponieważ u chorych z homocystynurią przeciwwskazane jest podawanie leków odwadniających i osmotycznych, wysokie ciśnienie śródgałkowe zwiększa ryzyko powikłań śród- i pooperacyjnych. W żadnej z wykonanych lensektomii z wejścia przez pars plana nie wystąpiły powikłania śródoperacyjne. Pooperacyjnie jaskrę obserwowaliśmy w 3 oczach, w tym w jednym po pars plana lensektomii. Trudny do wytłumaczenia jest fakt występowania hypotonii w oczach afakijnych po podaniu Timololu i/lub Pilokarpiny celem obniżenia wysokiego ciśnienia śródgałkowego (wahania od 5,9 do 54mmHg). Powstanie garbiaków przednich prawdopodobnie było spowodowane wzrostem ciśnienia śródgałkowego przy mniejszej wartościowości twardówki (defekt kolagenu).

Na uwagę zasługuje dynamika narastania zmian, we wszystkich 3 oczach garbiaki powstały w ciągu 2-3 miesięcy.

W podsumowaniu należy podkreślić:

— wszystkie dzieci z podwichnięciem soczewek powinny mieć wykonaną próbę Mayera wykrywającą obecność aminokwasów siarkowych w moczu

— wczesne rozpoznanie i leczenie zmienia dynamikę objawów chorobowych w homocystynurii, leczenie od wieku niemowlęcego pozwala na uniknięcie takich konsekwencji jak podwichnięcie soczewek, opóźnienie psychiczne, zatory i zakrzepy naczyń

— przeciwwskazane jest podawanie leków odwadniających i osmotycznych u chorych z homocystynurią.

Wnioski

1. W związku z dużą tendencją do powstania zwichnięcia, trudną do przewidzenia dynamiką narastania podwichnięcia soczewek i ich konsekwencjami wskazane jest wczesne operacyjne usuwanie podwichniętych soczewek.

2. Pars plana lensektomia jest bezpieczną metodą operacyjną w tej jednostce chorobowej.

Piśmiennictwo

- Burke J. P., O'Keefe M., Bowell R., Naughten E. R.: Ocular complications in homocystinuria early and late treated. *Brit. J. Ophthalmol.* 75: 427-431 (1989).
- Burke J. P., Keefe M. O., Bowell R., Naughten E. R.: A closer look at the eye in homocystinuria. A screened population. *J. Inher. Metab. Dis.* 11 Suppl. 2: 237-239 (1988).
- Coccheri S., Pularetti G., (Guest editors): Premature vascular disease in homocystinuria. *Haemostasis: International Journal of Haemostasis and Thrombosis Research.* 19: 51-53 Skarger Medical and Scientific Publishers (1989).
- Hayasaka S., Asano Y., Tadedo H., Hoshi L., Koga Y.: Lens subluxation in homocystinuria. A case report. *Acta Ophthalmol.* 62: 425-431 (1984).
- Lieberman T. W., Podas S. M., Hartstein J. H.: Acute glaucoma, ectopia lentis and homocystinuria. *Amer. J. Ophthalmol.* 61: 252-255 (1966).
- Mudd S. H., Levy H. L., Skorby F.: Disorders of transsulfuration. The metabolic basis of inherited diseases. Ch. R. Scriver MC. Graw Hill Information Services Company. 693-734 (1989).
- Mudd S. H., Skorby F., Levy H. L., Petigrew K. D., Wilcken B., Pyeritz R. E., Andira G., Boers G. H., Bromberg J. L., Cerone R., Flower H., Gröhe H., Schmidt H., Schweitzer L.: Natural history of homocystinuria due to cystathionine B Synthase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 37: 1-31 (1985).
- Skorby F.: Homocystinuria. Clinical, biochemical and genetic aspects of cystathionine B Synthase and its deficiency in man. *Acta Paediatrica, Scandinavica. Supplement* 321 (1985). *Almavist and Wiksell Periodical Company Stockholm Sweden.*
- Suclarshan A., Kopeetz L.: Corneal changes in homocystinuria. *Amer. J. Ophthalmol.* 18: 60-63 (1986).

Praca wpłynęła: 22.10.1993