

СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ И ОЧНИ ПРОЯВИ ПРИ СИНДРОМА НА КОТЕШКИТЕ ОЧИ

Кр. Коев

Катедра по спешна медицина, Медицински университет – София

CONTEMPORARY ASPECTS AND EYE SYMPTOMS OF CAT-EYE SYNDROME

Кр. Коев

Department of Emergency Medicine, Medical University – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Представени са съвременните аспекти и очните прояви на синдрома на котешките очи – Cat-eye syndrome (CES). С него са свързани аномалии в очите, ушите, аналната област, сърцето и/или бъбреците, но могат да бъдат засегнати и други органи, а част от пациентите имат интелектуални затруднения. Някои засегнати индивиди имат допълнителни очни аномалии, като страбизъм и/или едностранна микрофталмия. По-рядко се наблюдават други очни дефекти, включително липса на ирис (aniridia); липса на тъкан от части на клепача (клепачна колобома); загуба на прозрачност на лещата на окото (катаракта). Колобомата на ириса може да придаде на ириса необичаен външен вид – "котешко око". Диагнозата на CES се основава на наличието на допълнителен хромозомен материал, получен от хромозома 22. Лечението му изисква координираните усилия на екип от медицински специалисти.</p> <p>синдром на котешките очи, колобома на ириса, колобома на клепачите, анална атрезия, ушни дефекти</p> <p><i>Доц. д-р Красимир Коев д.м., Катедра по спешна медицина, Медицински университет, ул. "Бяло море" № 8, 1527 София, тел. 0896291020, e-mail: k00007@abv.bg</i></p>
<p>Abstract:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Contemporary aspects and eye symptoms of cat-eye syndrome (CES) are presented. CES-associated anomalies are related to the eyes, ears, anal area, heart and/or kidneys, but other organs may be affected, and some people have intellectual disabilities. Some affected individuals have additional ocular anomalies such as strabismus; and/or unilateral microphthalmia. Less common eye defects are observed, including irritation (aniridia); lack of tissue from eyelid parts (eyelid coloboma); loss of eye lens transparency (cataract) The iris' coloboma can give the iris an unusual appearance of "cat eye". The diagnosis of CES is based on the presence of additional chromosome material derived from chromosome 22. The CEC treatment requires the coordinated efforts of a team of medical professionals.</p> <p>cat-eye syndrome, iris coloboma, eyelid coloboma, anal atresia, ear defects</p> <p><i>Assoc. Prof. Krasimir Koev, MD, Department of Emergenci Medicine, Medical University, 8, Bialo more St., Bg – 1527 Sofia, tel. +359 896291020, e-mail: k00007@abv.bg</i></p>

ВЪВЕДЕНИЕ

Синдромът на котешки очи (cat-eye syndrome – CES), или Schmid-Fraccaro syndrome, е рядко хромозомно разстройство, с прогнозна честота от 1 на всеки 50-150 хил. живи раждания [1]. Диагнозата на CES се основава на наличието на допълнителен хромозомен материал, получен от хромозома 22q11 [2]. Името "синдром на котешките очи" се дължи на отличителна очна

аномалия, която присъства при малко над половината засегнати индивиди. Този дефект, известен като колобома, обикновено се появява като цепнатина или отвор в ириса до зеницата, а удължената зеница наподобява вида на котешкото око [3]. Съществуват обаче и много други характеристики, свързани с CES, включващи различни органи и системи. Тези симптоми са резултат от необичайно развитие по време на

ембрионални и фетални етапи. Свързаните симптоми се различават значително по тежест, включително сред членовете на едно и също семейство. Докато някои хора могат да имат малко или леки прояви, други могат да имат множество тежки малформации.

ПРИЗНАЦИ И СИМПТОМИ

Класическите симптоми, свързани с CES, са очна колобома, анална атрезия и незначителни ушни дефекти [4]. Въпреки това синдромът е изключително променлив и се преценява, че само 41% от пациентите с CES имат тази класическа триада симптоми [1]. По принцип аномалиите, предизвикани от CES, са свързани с очите, ушите, аналния регион, сърцето и/или бъбреците, но и други органи могат да бъдат засегнати, а някои хора имат интелектуални затруднения.

Солобома и други очни аномалии [5, 6]

Колобомата се състои от частична липса на очна тъкан, което често засяга и двете очи. Засегнатите очни тъкани могат да включват оцветената част на окото, която контролира количеството светлина, навлизаща в окото (ириса), тъмнокафявия, среден слой (хороидея) и/или ретината на окото. Колобомата на ириса може да му придаде необичаен външен вид "ключалка". Въпреки това по-широка колобома, включваща други слоеве на окото, може да доведе до визуални дефекти и/или слепота. Въпреки че колобомата първоначално е била считана за основна характеристика на синдрома, тази аномалия е налице само при малко повече от половината от хората с CES.

Някои засегнати индивиди имат допълнителни очни аномалии, като страбизъм и/или едностранна микрофталмия. По-рядко се наблюдават други очни дефекти, включително липса на ирис (aniridia); липса на тъкан от части на клепача (клепачна колобома); загуба на прозрачността на лещата на окото (катаракта). В някои случаи, в зависимост от тежестта и/или комбинацията от очни аномалии, може да има различна степен на зрително увреждане, включително слепота.

Анални аномалии [7, 8]

При приблизително $\frac{3}{4}$ от засегнатите индивиди аналният отвор може да е необичайно малък или тесен (анална стеноза) или аналният канал може да отсъства (анална атрезия), понякога с преминаване (фистула) от крайната част на дебелото черво (ректума) в необичайни места. При мъжете фистулите могат да се образуват между ректума и пикочния мехур или перинеума. При

жените могат да се появят фистули между ректума и пикочния мехур или вагината. Аналната атрезия и фистулата се коригират хирургично.

Аномалии в ушите [9, 10]

Третата класическа особеност на CES е преаурикуларните кожни маркери и/или ями. Това е най-честата характеристика на CES, наблюдавана при над 80% от хората. Засегнатите индивиди могат да имат малки израстъци на кожата и/или леки ями пред външните уши. В допълнение, външните части на ушите (ушната мида) могат да бъдат неправилно формирани, понякога с липса на външни ушни канали. В повечето случаи отсъствието (атрезия) на външния ушен канал засяга едното ухо и може да причини леко увреждане на слуха.

Сърдечни дефекти [11]

Около половината от хората с CES имат структурни аномалии на сърцето при раждането (вродени сърдечни дефекти), като тетралогия на Fallot. При хора с тежко заболяване вроден сърдечен порок може да доведе до животозастрашаващи усложнения.

Тетралогията на Fallot е комбинация от сърдечни дефекти, в т.ч. ненормално отваряне на преградата, разделяща двете долни камери на сърцето (дефект на вентрикуларния септум).

Има съобщения и за различни други сърдечни дефекти.

Бъбречни и генитални дефекти [12, 13]

Общите дефекти на пикочната система и репродуктивните органи се класифицират като уrogenитални дефекти. Тези две системи имат общ ембрионален произход. Типичните бъбречни дефекти, свързани с CES, включват недоразвитие на единия или на двата бъбрека (едностранна или двустранна бъбречна хипоплазия); отсъствие на бъбрек (едностранна агенеза); наличие на допълнителен бъбрек; необичайно увеличаване размера и натрупване на урина в бъбреците (хидронефроза); развитие на бъбречни кисти (кистозна дисплазия). Типични дефекти на репродуктивния апарат при жените са недостатъчно развитие на матката, липса на вагина или необичайни гениталии. При мъжете дефектите включват крипторхизъм и външни генитални аномалии.

Интелектуално увреждане [14]

Някои хора с CES имат нормална интелигентност. Други обаче могат да имат гранични нормални до леки интелектуални нарушения

или, по-рядко, умерено интелектуално нарушение. Verends et al., 2001, сравняват резултатите от IQ на 51 пациенти и открива 47% в нормалния диапазон, 22% с гранично състояние, 18% с леко интелектуално увреждане и 14% с умерено интелектуално увреждане. Съобщавани са и редки случаи на тежко умствено увреждане.

Скелетни дефекти [15]

Типичните скелетни аномалии могат да включват сколиоза; необичайно сливане на някои кости в гръбначния стълб; отсъствие или необичайно сливане на някои ребра; отсъствие на определени пръсти и/или дублиране на големите пръсти (hallux); и/или изместване на бедрата.

Коремни дефекти [16]

При някои индивиди с CES може да се наблюдава дефект в коремната стена на пъпа (пъпна херния) или ингвинална херния. Може да се наблюдава необичайно натрупване на фекалии в дебелото черво, разширяване на дебелото черво над засегнатия сегмент (мегаколон), подуване на корема, периодично повръщане, загуба на апетит (анорексия) и/или други аномалии.

В допълнение, жлъчните пътища може да не успеят да се развият (билиарна атрезия). Поради такова отсъствие или недостатъчно развитие на жлъчните пътища жлъчката не може да достигне червата и абнормно се натрупва в черния дроб. Настъпва пожълтяване на кожата, лигавиците и бялото на очите (жълтеница); необичайно тъмна урина; бледи изпражнения; разширяване на черния дроб; недостатъчност на растежа.

Разцепване на небцето [1]

Разцепване на небцето е непълното затваряне на покрива на устата. Различни степени на този дефект могат да се наблюдават при 14-31% от лицата с CES [1, 6].

Нисък ръст

При 15-50% от индивидите с CES се наблюдава нисък ръст [1, 6], като все още не е ясно дали това е свързано с недостиг на хормона на растежа при най-засегнатите индивиди.

Ненормални черти на лицето [17]

Повечето хора с CES показват необичайни черти на черепа и лицето (краниофациалната област). Общите признаци включват очни (хипертелуризм) и вертикални кожни гънки, които могат да покрият вътрешните ъгли на очите

(епикантални гънки), необичайно малка долна челюст (мандибуларна хипоплазия или микрогнатия) и плосък носов мост.

ЕТИОЛОГИЯ И ДИАГНОЗА

CES е рядко разстройство, свързано с наличието на допълнителен хромозомен фрагмент, в който късото рамо (p) и малка част от дългото рамо (q) на хромозома 22 обикновено присъстват в четири (частична тетразомия) копия в клетките на тялото. Диагнозата CES се основава на наличието на допълнителен хромозомен материал, получен от хромозома 22 [2, 3].

Точната причина за CES не е установена. В повечето случаи хромозомната аномалия, изглежда, се появява de novo или случайно поради грешка при разделянето на репродуктивните клетки на родителя (мейотична грешка); в такива случаи родителят има нормални хромозоми.

При малък процент от хората родителят (особено с по-леки симптоми) ще предаде хромозомата на CES на потомството си. В някои от тези случаи родителят има маркерната хромозома в някои телесни клетки, докато други клетки на тялото не са засегнати (мозаицизъм). Има съобщения за случаи, в които мозаицизъм на тази хромозомна аномалия може да се предаде през няколко поколения в някои семейства [3]. Във всеки случай е важно да се отбележи, че лица с CES, които имат деца, носят значителен риск от преминаване на допълнителната маркерна хромозома в част от тяхното потомство.

Необходими са допълнителни проучвания, за да се научи повече за сложните хромозомни и генетични механизми, потенциално отговорни за експресията и предаването на синдрома.

В медицинската литература са описани повече от 100 случая – спорадични и фамилни [18]. Много от засегнатите индивиди съществуват, без да са описани в медицинската литература. Все пак синдромът е много рядък и понастоящем няма точни оценки за честотата му в популацията.

Възможно е диагнозата CES да може да бъде подозирана преди раждането (пренатално) въз основа на специализирани тестове, като ултразвук, амниоцентеза и/или вземане на проби от плацентата (метод за тъканна биопсия CVS). По време на ултразвуково изследване на плода отразените звукови вълни създават образ на развиващия се плод, потенциално разкриващ някои дефекти като сърдечен порок, който може да предполага CES. По време на амниоцентеза се отстранява и анализира проба от амниотична течност, съдържаща фетални клетки, докато

CVS включва вземане на тъканни проби от част от плацентата. Хромозомните изследвания, проведени върху такива клетки, могат да разкрият хромозомата на CES.

CES може да се разпознае след раждане (постнатално) чрез задълбочена клинична оценка, като се открие подгрупа от характерни физически находки, например колобома, преаурикуларни гънки и/или ями, неправилно образувани уши с отсъствие на външния ушен канал, анална атрезия, сърдечни дефекти и бъбречни малформации [19, 20]. Предполагаемата диагноза след това се потвърждава чрез стандартни хромозомни изследвания за идентифициране на хромозомата на CES или дублиране в рамките на 22q11 област.

След като се направи хромозомна диагноза, могат да се извършат различни специализирани тестове, за да се определи дали съществуват други характеристики на CES. Тази оценка може да включва задълбочен клиничен преглед, оценка на сърдечни и белодробни тонове чрез използване на стетоскоп, рентгенови изследвания, електрокардиография (ЕКГ), ехокардиография, сърдечна катетеризация и други сърдечни изследвания.

Допълнителните тестове трябва да включват задълбочено очно изследване и внимателно проследяване на слуха. Ранното откриване на потенциално зрително увреждане или загуба на слуха може да играе съществена роля за осигуряване на бърза намеса и подходящо, ранно коригиращо или поддържащо лечение.

Специализирани техники за изобразяване и други тестове могат също да бъдат използвани за откриване и/или характеризиране на възможни стомашно-чревни, генитални, бъбречни, скелетни или билиарни дефекти, както и други физически аномалии, които могат да възникнат във връзка с CES. Изследването на когнитивната функция също може да бъде подходящо.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечението на CES може да изисква координираните усилия на екип медицински специалисти, като педиатри, хирурзи, кардиолози, гастроентеролози, очни специалисти [21].

Управлението на заболяването е насочено към специфичните симптоми, които са видими при всеки индивид. За тези с вродени сърдечни дефекти може да се наложи лечение с определени медикаменти, хирургична интервенция или други мерки. В някои случаи препоръчителната

терапия може да включва и хирургични корекции, лечение на някои очни дефекти, скелетни аномалии, генитални дефекти, хернии, болест на Hirschsprung, жлъчна или анална атрезия и други малформации, свързани с разстройството. Специфичните хирургични процедури могат да зависят от размера, естеството, тежестта и комбинацията от анатомични аномалии; свързаните с тях симптоми; възрастта на пациента; други фактори [22].

За лица с определени скелетни аномалии лечението може да включва физиотерапия и различни ортопедични техники, потенциално включващи хирургични операции. В допълнение, индивиди с нисък ръст във връзка с дефицит на растежен хормон могат да бъдат кандидати за терапия с растежен хормон.

Ранната намеса е важна, за да се гарантира, че децата с CES могат да достигнат своя потенциал.

Генетичното консултиране също би било от полза за засегнатите лица и техните семейства [1]. Хромозомните изследвания могат да бъдат препоръчани на родителите на засегнатите индивиди, за да се определи дали те носят хромозомата на CES или показват мозайка за тази хромозома, особено ако имат признаци, които могат да бъдат свързани с разстройството. Генетичното консултиране може да бъде от полза и за възрастни с CES, които имат интерес да имат деца.

Библиография

1. Berends MJ, Tan-Sindhunata G, Leegte B, Van Essen AJ. Phenotypic variability of cat-eye syndrome. *Genet Couns.* 2001; 12:23-34.
2. McTaggart KE, Budarf ML, Driscoll DA. Cat eye syndrome chromosome breakpoint clustering: identification of two intervals also associated with 22q11 deletion syndrome breakpoints. *Cytogenetics and Cell Genetics.* 1998; 81(3-4):222-228.
3. McDermid HE, Morrow BE. Genomic disorders on 22q11. *Am J Hum Genet.* 2002; 70:1077-8.
4. Jedraszak G, Receveur A, Andrieux J, et al. Severe psychomotor delay in a severe presentation of cat-eye syndrome. *Case Rep Genet.* 2015; doi: 10.1155/2015/9439052.
5. Sharma D, Murki S, Pratap T, Vasikarla M. Cat eye syndrome. *BMJ Case Rep.* 2014; doi: 10.1136/bcr-2014-203923.
6. Rosias PPR, Sijstermans MJM, Theunissen PMVM, et al. Phenotypic variability of the cat eye syndrome. Case report and review of the literature. *Genet Couns.* 2001; 12:273-82.
7. Hofmann AD, Puri P. Association of Hirschsprung's disease and anorectal malformation: a systemic review. *Pediatr Surg Int.* 2013; 29:913-917.
8. Melo C, Gama-de-Sousa S, Almeida F, et al. Cat eye syndrome and growth hormone deficiency with pituitary anomalies: a case report and review of the literature. *Gene.* 2013; 529:186-189.

9. Belangero SI, Pacanaro AN, Bellucco FT, et al. Wide clinical variability in cat eye syndrome patients: four non-related patients and three patients from the same family. *Cytogenet Genome Res.* 2012; 138:5-10.
10. Knijnenburg J, van Bever Y, Hulsman LOM, et al. A 600 kb triplication in the cat eye syndrome critical region causes anorectal, renal and preauricular anomalies in a three-generation family. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20:986-989.
11. Romagna ES, Appel da Silva MC, Ballardin PA. Schmid-Fraccaro syndrome: severe neurologic features. *Pediatr Neurol.* 2010; 42:151-153.
12. Rosa RF, Mombach R, Zen PR, et al. Clinical characteristics of a sample of patients with cat eye syndrome. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56:462-465.
13. Gomez-Lado C, Eiris J, Martinez-Yriarte JM, et al. Duane's syndrome and 22 marker chromosome: a possible cat-eye syndrome. *Acta Paediatr.* 2006; 95:1510-1511.
14. Lalani SR, Safiullah AM, Fernbach SD, et al. Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 78:303-314.
15. McDermid HE, Morrow BE. Genomic disorders on 22q11. *Am J Hum Genet.* 2002; 70:1077-1088.
16. Rosias PR, Sijstermans JM, Theunissen PM, et al. Phenotypic variability of the cat eye syndrome. Case report and review of the literature. *Genet Couns.* 2002; 12:273-82.
17. Berends MJ, Tan-Sindhunata G, Leegte B, van Essen AJ. Phenotypic variability of Cat-Eye syndrome. *Genet Couns.* 2001; 12:23-34.
18. Footz TK, Brinkman-Mills P, Banting GS, et al. Analysis of the cat eye syndrome critical region in humans and the region of conserved synteny in mice: a search for candidate genes at or near the human chromosome 22 pericentromere. *Genome Res.* 2001; 11(6):1053-70.
19. Edelmann L, Pandita RK, Spiteri E, et al. A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Hum Mol Genet.* 1999; 8:1157-67.
20. Masukawa H, Ozaki T, Nogimori T. Cat eye syndrome with hypogonadotropic hypogonadism. *Intern Med.* 1998; 37:853-56.
21. Mears AJ, Duncan AMV, Budarf ML, et al. Molecular characterization of the marker chromosome associated with cat eye syndrome. *The American Journal of Human Genetics.* 1994;55(1):134-142.
22. Bremond-Gignac D, Morin G, Jedraszak G. Cat eye syndrome. *J Fr Ophtalmol.* 2015; 38(4):368-9.

Постъпил за печат на 19 септември 2017 г.



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА
АБОНАМЕНТЕН СПИСЪК – 2018

Заглавие	Периодичност	Годишен абонамент в лв.
Acta Medica Bulgarica (на англ. език)	2	20
Акупунктура	2	14
Български медицински журнал	3	30
Детски и инфекциозни болести	2	16
Ендокринни заболявания	2	14
Медицински мениджмънт и здравна политика	4	28
Медицински преглед	6	48
Неврология и психиатрия	2	14
Обща медицина	4	32
Сестринско дело	3	24
Съвременна стоматология	2	20
Сърдечно-съдови заболявания	3	30

За контакти:

Д. Андреева, Сн. Стоянова, Й. Везирова
 ОТДЕЛ НАУЧНА МЕДИЦИНСКА ИНФОРМАЦИЯ
 (сградата пред Администрацията на Александровска болница)
 ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА
 ул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София
 ☎ 02 952-59-20, 02 952-05-15, 02 952-16-45, 02 952-23-93

Стойността на абонамента може да се преведе и с пощенски запис, или по сметка ЦМБ – IBAN BG 31 BPBI 7940 3163 9820 01, ЮРОБАНК и ЕФ ДЖИ БЪЛГАРИЯ, ВИС код: BPBIBGSF, Номер по ДДС: 831385737.