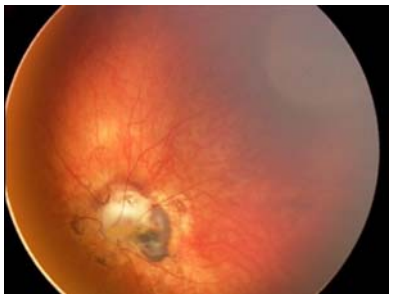
ДИСМОРФИЧНИ СИНДРОМИ

В ОФТАЛМОЛОГИЯТА

Анна Попова







Централна медицинска библиотека – Медицински университет

София, 2018 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

ПРЕДГОВОР 10

СЪКРАЩЕНИЯ 11

I. ОБЩА ЧАСТ 12

1. Кратка история и предпоставки за възникването на клиничната дисморфология 12

2. Честота и разпространение на дисморфичните синдроми 16

3. Клинична дисморфология в офталмологията 17

4. Основни термини в съвременната дисморфология 24
4.1. Клинична дисморфология 25
4.2. Вродена аномалия 25
4.3. Малформация 25
4.4. Деформация 26
4.5. Дисрупция 26
4.6. Синдром 26
4.7. Последователност от аномалии 26
4.8. Асоциация 27

5. Симптоматика при дисморфичните синдроми 28

6. Основни очни дисморфични прояви 31

7. Съвременни класификации на дисморфичните синдроми 33
7.1. Клинични класификации на дисморфичните синдроми 33
7.2. Клинична класификация на дисморфичните очни синдроми 33
7.3. Етиологична класификация на дисморфичните синдроми 34

8. Затруднения в диагностиката на дисморфичните очни синдроми 76
8.1. Затруднения за ранната клинична диагностика на дисморфичен очен синдром 76
8.2. Затруднения от етиологично естество 78
8.3. Клинико-генетични затруднения за ранната диагностика на дисморфичните очни синдроми 79
8.4. Затруднения от организационно естество 80
8.5. Затруднения от финансово естество 80

9. Съвременни диагностични компютърни системи при изследване на индивид с дисморфичен синдром 81

10. Особености на очната морфогенеза 84

11. Клинико-генетична характеристика и особености на очния фенотип 89

12. Етапи на клинико-генетичната оценка на очния фенотип 92
12.1. Насочено търсене на белези за дисморфизъм 94
12.1.1. Насочено търсене на белези за очен дисморфизъм 94
12.1.2. Оценка на лицето за белези за лицев дисморфизъм 96
12.1.3. Оценка на белезите за системен дисморфизъм 96
12.2. Оценка на характера на увреждането 97
12.3. Коя е оценяваната структура 97
12.4. Динамика на промените за всяко око 97
12.5. Симетричност на увреждането 98
12.6. Степен на клинична изява за всяко око 98
12.7. Брой на засегнатите структури за всяко око 98
12.8. Време на неблагоприятно въздействие в онтогенезата 99
12.9. Генетичен произход на увредената структура 99
12.10. Сравнителен клинико-генетичен анализ между двете очи 99
12.11. Отчитане на степента на междуочна корелация и/или дискорелация 99

12.12. Оценка на патологията към момента на изследването ... 99
12.12.1. Изолирана очна патология ... 99
12.12.2. Очна патология като част от системно увреждане ... 100
12.12.3. Независима асоциация на очна и обща увреда ... 101

13. Тератогенни и мутагенни въздействия ... 102

14. Индикации за офталмогенетично (медикогенетично) консултиране ... 105

15. Алгоритми за поставянето на клинико-етиологична диагноза при индивид с очен дисморфизъм ... 106

II. СПЕЦИАЛНА ЧАСТ ... 111

16. Орбита ... 111
16.1. Антенатално развитие на орбитата ... 112
16.2. Постнатално развитие на орбитата ... 112
16.3. Клинични прояви за орбитен дисморфизъм ... 113
16.3.1. Хипертелоризъм ... 113
16.3.2. Хипотелоризъм ... 116
16.3.3. Екзофталм ... 117
16.3.4. Енофталм ... 119
16.3.5. Синофрис ... 120
16.3.6. Циклопия ... 121

17. Клепачи ... 123
17.1. Антенатално развитие на клепачите ... 123
17.2. Постнатално развитие на клепачите ... 123
17.3. Клинични прояви за клепачен дисморфизъм ... 128
17.3.1. Криптофталм ... 129
17.3.2. Криптофталм–синдактилия синдром ... 129
17.3.3. Анкилоблефарон ... 130
17.3.4. Телекант ... 130
17.3.5. Епикант ... 132
17.3.6. Кóса/антикóса позиция на клепачните цепки ... 133
17.3.7. Вродена птоза на клепач/и ... 135
17.3.8. Блефарофимоза синдром ... 137
17.3.9. Вродена колобома на клепачите ... 138
17.3.10. Вроден ектропион ... 138
17.3.11. Вроден ентропион ... 138
17.3.12. Епиблефарон ... 138
17.3.13. Вроден тарзален синдром ... 139
17.3.14. Вродена дистихиаза ... 139
17.3.15. Трихотиломания ... 139
17.3.16. Еуриблефарон ... 139
17.3.17. Симблефарон ... 139
17.3.18. Очен пемфигус ... 139
17.3.19. Факоматозен хористом ... 140
17.3.20. Мадароза ... 140
17.3.21. Синдром на Маркус Гън ... 140
17.3.22. Синдром на Марин Амат ... 142

18. Слъзен апарат ... 144
18.1. Антенатално развитие на слъзния апарат ... 144
18.1.1. Антенатално развитие на слъзопродуциращата част ... 144
18.1.2. Антенатално развитие на слъзоотводната част ... 145
18.2. Постнатално развитие на слъзния апарат ... 145
18.2.1. Постнатално развитие на слъзопродуциращата част ... 145
18.2.2. Постнатално развитие на слъзоотводната част ... 145
18.3. Клинични прояви за дисморфизъм на слъзния апарат ... 146

18. 3.1. Клинични прояви за дисморфизъм на слъзопродуциращата част (на слъзната жлеза) ... 146
18.3.1.1. Вродена липса на слъзна жлеза ... 146
18.3.1.2. Аплазия на слъзната жлеза в асоциация с аплазия на слюнната жлеза ... 146
18.3.1.3. Вродена хипоплазия на слъзната жлеза ... 146
18.3.1.4. Вродена киста на слъзната жлеза ... 146
18.3.2. Клинични прояви за дисморфизъм на слъзоотводната част ... 147
18.3.2.1. Вродена атрезия на слъзните пункти (точки) ... 147
18.3.2.2. Вродена еверзия на слъзните пункти ... 147
18.3.2.3. Вродена атрезия на слъзните каналикули ... 147
18.3.2.4. Вродена атрезия на носослъзния канал ... 147
18.3.2.5. Вродени слъзни фистули ... 147
18.3.2.6. Поликаналикулит ... 148
18.3.2.7. Вродено дакриоцистоцеле ... 148
18.3.2.8. Вродени слъзно-носни стеснения или обструкции ... 148
18.3.2.9. Бранхио-окуло-фациален синдром ... 148

19. Конюнктива ... 150
19.1. Антенатално развитие на конюнктивата ... 150
19.2. Постнатално развитие на конюнктивата ... 150
19.3. Клинични прояви за конюнктивен дисморфизъм ... 150
19.3.1. Вродена меланоза на конюнктивата ... 150
19.3.1.1. Вроден невус на конюнктивата ... 151
19.3.2. Вроден хемангиом на конюнктивата ... 151
19.3.3. Вроден папилом на конюнктивата ... 152
19.3.4. Вроден мускулен хамартом в горния конюнктивален форникс ... 153
19.3.5. Епителни кисти на конюнктивата ... 153
19.3.6. Амилоидоза на конюнктивата ... 153
19.3.7. Вроден лимфедем на конюнктивата ... 153
19.3.8. Вроден птеригиум на конюнктивата ... 154
19.3.9. Телеангиектазия на конюнктивата ... 154

20. Очна ябълка ... 156
20.1. Антенатално развитие на очните ябълки ... 156
20.2. Постнатално развитие на очните ябълки ... 156
20.3. Клинични прояви за дисморфизъм на очните ябълки ... 158
20.3.1. Анофталм ... 158
20.3.1.1. Изолиран анофталм ... 158
20.3.1.2. Асоцииран анофталм ... 159
20.3.1.3. Анофталмия, лицев дисморфизъм ... 159
20.3.1.4. Анофталм, синдром на Ваарденбург ... 159
20.3.1.5. Анофталмия плюс синдром ... 160
20.3.2. Микрофталм ... 160
20.3.2.1. Клиничен микрофталм/анофталм ... 160
20.3.2.2. Обикновен микрофталм ... 160
20.3.2.3. Микрофталм с други очни аномалии ... 161
20.3.2.4. Микрофталм, асоцииран с очни и общи увреждания ... 161
20.3.2.4.1. Микрофталм при фетален алкохолен синдром ... 164
20.3.3. Нанофталм ... 165
20.3.3.1. Нанофталм 1 ... 165
20.3.3.2. Нанофталм 2 ... 166
20.3.3.3. Нанофталм 3 ... 166
20.3.4. Вроден хористом ... 166
20.3.4.1. Епибулбарен костен хористом ... 166
20.3.4.2. Вроден липодермоид ... 167
20.3.5. Очна меланоза ... 167
20.3.6. Буфталм ... 167
20.3.6.1. Първична вродена глаукома ... 168
20.3.6.2. Детски глаукоми и буфталм при синдроми с полиорганно засягане ... 169
20.3.6.2.1. Синдром на Стърдж-Вебер ... 170

20.3.6.2.2. Неврофиброматоза ... 172
20.3.6.2.3. Синдром на Марфан ... 173
20.3.6.2.4. Синдром на Пиер Робин ... 174
20.3.6.2.5. Хомоцистинурия ... 174
20.3.6.2.6. Синдром на Льове ... 174
20.3.6.2.7. Микросферофакия, синдром на Вайл-Марчезани ... 175
20.3.6.2.8. Синдром на широките палци ... 176
20.3.6.2.9. Хромозомни аномалии и очен дисморфизъм в детска възраст ... 176
20.3.7. Вродени рефракционни аномалии (грешки) и очен дисморфизъм в детска възраст ... 177
20.3.7.1. Високостепенна хиперметропия ... 177
20.3.7.2. Вродена миопия ... 178
20.3.7.3. Вроден абнормен астигматизъм ... 180
20.3.7.4. Вродена анизометропия ... 184

21. Роговица ... 187
21.1. Антенатално развитие на роговицата ... 187
21.2. Постнатално развитие на роговицата ... 187
21.3. Клинични прояви за дисморфизъм на роговицата ... 188
21.3.1. Мегалокорнея ... 188
21.3.1.1. Изолирана вродена мегалокорнея ... 188
21.3.1.2. Мегалокорнея, асоциирана с други очни или системни увреждания ... 189
21.3.2. Микрокорнея ... 189
21.3.3. Кератоконус ... 189
21.3.4. Плоска роговица ... 190
21.3.5. Вродени роговични мътнини ... 190
21.3.5.1. Локални/несистемни заболявания, причина за вродени роговични мътнини ... 192
21.3.5.1.1. Вродени ендотелни роговични дистрофии ... 192
21.3.5.1.2. Задна полиморфна роговична дистрофия ... 192
21.3.5.1.3. Вродена наследствена стромална дистрофия ... 193
21.3.5.1.4. Вродена предна стафилома ... 193
21.3.5.1.5. Склерокорнея ... 193
21.3.5.1.6. Плоска роговица и вродени мътнини ... 194
21.3.5.1.7. Преден ембриотоксон ... 194
21.3.5.1.8. Вродени тумори на роговицата ... 194
21.3.5.2. Системни/метаболитни болести, причина за вродени роговични мътнини ... 195
21.3.5.2.1. Мукополизахаридози ... 195
21.3.5.2.2. Цистиноза ... 195
21.3.5.2.3. Тирозинемия ... 196
21.3.5.2.3.1. Тирозинемия тип I ... 196
21.3.5.2.3.2. Тирозинемия тип II ... 196
21.3.5.2.3.3. Тирозинемия тип III ... 196
21.3.5.2.4. Сфинголипидози ... 196
21.3.5.2.4.1. Нимън Пик ... 197
21.3.5.2.4.2. Болест на Фабри ... 197
21.3.5.2.4.3. Болест на Крабе ... 198
21.3.5.2.4.4. Болест на Гоше ... 198
21.3.5.2.4.5. Болест на Тай–Сакс ... 199
21.3.5.2.4.6. Метаболитна левкодистрофия ... 199
21.3.5.2.5. Муколипидози ... 200
21.3.5.2.6. Кристалинна дистрофия на Шнайдер ... 200
21.3.6. Вродена васкуларизация на роговицата ... 200

22. Склера ... 202
22.1. Антенатално развитие на склерата ... 202
22.2. Постнатално развитие на склерата ... 202
22.3. Клинични прояви за дисморфизъм на склерата ... 203
22.3.1. Стафиломи на склерата ... 203
22.3.2. Сини склери ... 203
22.3.3. Склеромалация ... 205

22.3.4. Вродени пигментации на склерата 205
22.3.5. Вродени склерални кисти 205

23. Ирис и цилиарно тяло 206
23.1. Антенатално развитие на ириса 206
23.1.2. Антенатално развитие на цилиарното тяло 207
23.2.1. Постнатално развитие на ириса 207
23.2.2. Постнатално развитие на цилиарното тяло 207
23.3. Клинични прояви за дисморфизъм на ириса и цилиарното тяло 208
23.3.1. Вродена липса на ирис 208
23.3.1.1. Вродена частична липса на ирис 209
23.3.1.2. Вродена тотална липса на ирис 210
23.3.1.2.1. Вродена изолирана аниридия 210
23.3.1.2.2. Аниридия, асоциирана с общи увреждания 214
23.3.1.2.2.1. WAGR синдром 214
23.3.1.2.2.2. WAGRO синдром 215
23.3.1.2.2.3. Gillespie синдром 215
23.3.2. Вродена атрофия на ириса 215
23.3.3. Вродени предни синехии 215
23.3.4. Вродена иридодонеза 215
23.3.5. Хетерохромия на ириса 216
23.3.6. Други вродени образувания на ириса 216
23.3.6.1. Телца на Брушфилд 216
23.3.6.2. Телца, нодули на Лиш 217

24. Зеница 219
24.1. Антенатално развитие на зеницата 219
24.2. Постнатално развитие на зеницата и междузеничното разстояние 219
24.3. Клинични прояви за дисморфизъм на зеницата 219
24.3.1. Вродена липса на зеница 220
24.3.2. Вродена поликория 220
24.3.3. Вродена промяна във формата на зеницата 221
24.3.4. Вродени промени в зеничния ръб 221
24.3.4.1. Вродена персистираща мембрана 221
24.3.4.2. Вродена хиперпигментация на зеничния ръб 221
24.3.4.3. Вродени псевдоексфолиации в зеничния ръб 221
24.3.4.4. Вродени синехии на зеницата 222
24.3.5. Анизокория 222
24.3.5.1. Вродена анизокория 222
24.3.5.2. Медикаментозна мидриаза, миоза, анизокория 222
24.3.6. Вродена промяна в положението на зеницата 223
24.3.7. Вродена промяна в цвета на зеницата 223
24.3.8. Вродена промяна в подвижността на зеницата 224

25. Предна камера 226
25.1. Антенатално развитие на предната камера 226
25.2. Постнатално развитие на предната камера 226
25.3. Клинични прояви за предно-камерен дисморфизъм 228
25.3.1. Синдром на неправилното преднокамерно разцепване 228
25.3.1.1. Заден ембриотоксон 230
25.3.1.2. Аномалия на Аксенфелд 230
25.3.1.3. Синдром на Аксенфелд 230
25.3.1.4. Аномалия на Ригер 230
25.3.1.5. Синдром на Ригер 230
25.3.1.6. Синдром на Аксенфелд–Ригер 230
25.3.1.6.1. Синдром на Аксенфелд–Ригер тип 1 230
25.3.1.6.2. Синдром на Аксенфелд–Ригер тип 2 231
25.3.1.6.3. Синдром на Аксенфелд–Ригер тип 3 232
25.3.1.6.4. Синдромът на Аксенфелд–Ригер в асоциация. 232

25.3.1.6.5. Синдром на Аксенфелд–Ригер тип 3 и хромозомна делеция ... 232
25.3.1.7. Аномалия на Петерс ... 232
25.3.1.7.1. Петерс плюс синдром ... 233
25.3.1.8. Клинико-генетични варианти на предносегментната дисгенеза ... 233
25.3.1.8.1. Предносегментна дисгенеза тип 1 ... 233
25.3.1.8.2. Предносегментна дисгенеза тип 2 ... 233
25.3.1.8.3. Предносегментна дисгенеза тип 3 ... 233
25.3.1.8.4. Предносегментна дисгенеза тип 4 ... 234
25.3.1.8.5. Предносегментна дисгенеза тип 5 ... 234
25.3.1.8.6. Предносегментна дисгенеза тип 8 ... 234
25.3.2. Вродени предни синехии ... 235
25.3.3. Вродена неравномерна предна камера ... 235

26. Леща ... 237
26.1. Антенатално развитие на лещата ... 237
26.2. Постнатално развитие на лещата ... 238
26.3. Клинико-етиологични прояви за дисморфизъм на лещата ... 238
26.3.1. Вродена афакия ... 239
26.3.2. Вродени дефекти в размерите на лещата ... 239
26.3.2.1. Микрофакия ... 239
26.3.2.2. Сферофакия ... 239
26.3.3. Вродени дефекти в положението на лещата ... 240
26.3.3.1. Вродена ектопия на лещата ... 240
26.3.3.1.1. Вродена изолирана ектопия на лещата ... 240
26.3.3.1.2. Ектопия на лещата, хориоретинална дистрофия, миопия синдром ... 240
26.3.4. Вродени дефекти във формата на лещата ... 241
26.3.4.1. Преден лентиконус ... 241
26.3.4.2. Заден лентиконус ... 241
26.3.4.3. Вътрешен лентиконус ... 241
26.3.4.4. Лентиглобус ... 241
26.3.4.5. Колобома на лещата ... 242
26.3.5. Вродени катаракти ... 242

27. Стъкловидно тяло ... 248
27.1. Антенатално развитие на стъкловидното тяло ... 248
27.2. Постнатално развитие на стъкловидното тяло ... 249
27.3. Клинични прояви за дисморфизъм на стъкловидното тяло ... 252
27.3.1. Първично персистиращо стъкловидно тяло ... 252
27.3.2. Фамилни дегенерации на стъкловидното тяло ... 252
27.3.2.1. Синдром на Голдмън–Фавър ... 252
27.3.2.2. Синдром на Вагнер ... 253

28. Ретина ... 254
28.1. Антенатално развитие на ретината ... 254
28.2. Постнатално развитие на ретината ... 255
28.3. Клинични прояви за ретинен дисморфизъм ... 256
28.3.1. Аплазия на ретината ... 256
28.3.2. Изолирана вродена колобома на ретината ... 256
28.3.2.1. Вродена колобома на макулата ... 257
28.3.3. Хипоплазия на макулата ... 258
28.3.3.1. Хипоплазия на макулата при албинизъм ... 258
28.3.3.1.1. Албинизъм ... 258
28.3.3.1.2. Хипоплазия на макулата при окуларен албинизъм ... 260
28.3.4. Вродена дислокация на макулата ... 261
28.3.5. Вродени розетки на ретината ... 261
28.3.6. Вродени гънки на ретината ... 262
28.3.7. Вродени кисти на ретината ... 262
28.3.8. Вродено отлепване на ретината ... 262
28.3.9. Ретинобластом ... 262

28.3.10. Вродени пигментации на ретината ... 265
28.3.10.1. Вродени локализирани пигментации на ретината ... 265
28.3.10.2. Генерализирана вродена очна меланоза ... 266
28.3.10.3. Пигментни псевдоретинити ... 266
28.3.11. Ахроматопсия ... 267
28.3.12. Амавроза на Лебер ... 268
28.3.13. Вродена непрогресираща нощна слепота ... 270
28.3.13.1. Болест на Огуши ... 271
28.3.13.2. Фундус албипунктатус ... 271
28.3.14. Пигментни дегенерации на ретината ... 272
28.3.14.1. Изолирани (чисто очни форми) пигментни дегенерации на ретината ... 272
28.3.14.2. Пигментни дегенерации на ретината във фенотипа на системни увреждания ... 275
28.3.14.2.1. Синдром на Ъшер ... 276
28.3.14.2.2. Kearns-Sayre синдром ... 276
28.3.14.2.3. Синдром на Барде–Бидл ... 276
28.3.14.2.4. Болестта на Рефсум ... 277
28.3.15. Конусчево-пръчицеви дистрофии на ретината ... 278
28.3.16. Ювенилна ретиносхиза ... 279
28.3.16.1. Х-свързана, изолирана ювенилна ретиносхиза ... 279
28.3.16.2. Ретиносхиза, асоциирана с ранна никталопия ... 280
28.3.17. Болест на Щаргард ... 281
28.3.18. Вителиформена макулна дегенерация ... 281
28.3.19. Вродени аномалии на съдовете в ретината ... 282
28.3.19.1. Факоматози ... 283
28.3.19.1.1. Ангиоматоза на Хипел-Линдау ... 283
28.3.19.1.2. Невроангиоматоза на Стърдж–Вебер ... 283
28.3.19.1.3. Неврофиброматоза ... 283
28.3.19.1.4. Синдром на Вибър–Масон ... 284
28.3.19.1.5. Туберозна склероза на Бурневил ... 284
28.3.19.2. Наследствена хеморагична телеангиектазия ... 284
28.3.19.3. Ексудативна витреоретинопатия ... 285

29. Зрителен нерв ... 288
29.1. Антенатално развитие на зрителния нерв ... 288
29.2. Постнатално развитие на зрителния нерв ... 289
29.3. Клинични прояви за дисморфизъм на зрителния нерв ... 290
29.3.1. Аплазия и хипоплазия на диска на зрителния нерв ... 290
29.3.2. Вродена колобома на папилата на зрителния нерв ... 291
29.3.3. Медуларни фибри ... 291
29.3.4. Микропапила ... 292
29.3.5. Мегалопапила ... 292
29.3.6. Глиоза на папилата ... 292
29.3.7. Вродени аномалии на съдовете в папилата на зрителния нерв ... 292
29.3.8. Двойна папила ... 292
29.3.9. Наследствени атрофии на зрителния нерв ... 292
29.3.9.1. Наследствена невропатия на зрителния нерв тип Лебер ... 292
29.3.9.2. Доминантна атрофия на зрителните нерви ... 292
29.3.9.3. Синдром на Behr ... 293
29.3.9.4. Синдром на Берк–Табазник ... 293
29.3.10. Друзи на диска на зрителния нерв ... 293
29.3.11. Вроден псевдоневрит ... 293
29.3.12. Синдром на “изгряващото слънце” ... 294
29.3.13. Наклонен зрителен диск ... 295

30. Очедвигателен апарат ... 297
30.1. Антенатално развитие на очедвигателния апарат ... 297
30.2. Постнатално развитие на очедвигателния апарат ... 297
30.2.1. Външни очни мускули и окуломоторика. Анатомични и функционални особености ... 297
30.2.2. Очедвигателни външни мускули и двуочно зрение ... 303

30.2.2.1. Съдружни двуочни движения (верзии) ... 304
30.2.2.2. Несъдружни двуочни движения (вергенции) ... 304
30.2.3. Двуочна фиксация (бификсация) и фиксационни движения ... 305
30.2.4. Двуочен синергизъм и антагонизъм. Фория ... 305
30.2.5. Особености на окуломоториката в детска възраст ... 306
30.2.6. Критерии за нормална ортоптика ... 307
30.2.7. Класификации на нарушенията в окуломоториката ... 308
30.3. Клинични прояви за дисморфизъм на очедвигателния апарат ... 311
30.3.1. Хоризонтални хетеротропии ... 312
30.3.1.1. Конкомитентни хетеротропии ... 312
30.3.1.1.1. Конкомитентни есотропии ... 312
30.3.1.1.1.1. Вродена и инфантилна есотропия синдром ... 312
30.3.1.1.2. Конкомитентни екзотропии ... 313
30.3.1.1.2.1. Инфантилна конкомитентна екзотропия синдром ... 313
30.3.1.2. Инкомитентни хетеротопии ... 314
30.3.1.2.1. Инкомитентни есотропии ... 314
30.3.1.2.2. Инкомитентни екзотропии ... 314
30.3.2. Хоризонтални хетерофории ... 314
30.3.3. Цикловертикални хетеротропии и особени форми на страбизъм ... 316
30.3.3.1. Вродена трохлеарна пареза ... 318
30.3.3.2. Вродена комбинирана пареза на черепномозъчни нерви ... 318
30.3.3.3. Механични цикловертикални окуломоторни нарушения ... 318
30.3.3.4. Невромиогенни страбизми ... 318
30.3.3.5. Вродени краниални дисинервационни заболявания ... 319
30.3.3.5.1. Вродена фиброза на външните очни мускули ... 319
30.3.3.5.1.1. CFEOM 1 ... 319
30.3.3.5.1.2. CFEOM2 ... 319
30.3.3.5.1.3. CFEOM3 ... 320
30.3.3.5.1.4. CFEOM4 ... 320
30.3.3.5.2. Синдром на Дюан ... 320
30.3.3.5.3. Синдром на Браун ... 324
30.3.3.5.4. Синдром на Мьобиус ... 325
30.3.4. Нистагъм ... 325

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ... 329

ПРЕДГОВОР

Известно е, че състоянието на зрителните функции е от основно значение за нормалната трудова, опознавателна, психомоторна, социална и научна дейност на човек. Затова е обяснимо и основателно непрестанното изучаване на симптомите и на причините, които водят до увреждане на зрението му. В това отношение изучаването на дисморфичните очни прояви не прави изключение.

Очните дисморфични синдроми са част от редица актуални и глобални проблеми днес – нарушено зрение, слепота, дисморфични синдроми, вродени заболявания, редки болести при човека. Ако хората с редки болести днес се обединят и заживеят в една страна, тя ще бъде третата по брой население държава в света (след Китай и Индия), се твърди в статистика на СЗО (WHO, 2017).

В постгеномната ера интересът към дисморфичните синдроми основателно се повиши. Броят на дисморфичните синдроми, описани в достъпната литература, вече е огромен (над 7000) и ежедневно се увеличава. Етиологията на дисморфичните синдроми е разнообразна. Над 80% от нозологичните единици (OMIM, 2017) са генетично детерминирани, а при повечето първопричината за появата им е уточнена и на молекулярно ниво.

При редица дисморфични синдроми с мултиорганно засягане, независимо от етиологията им – екзогенна или генетична, съществува и очен дисморфизъм (при около 800 синдрома). Клинично сходство, а в някои случаи еднаквост, има в очните находки между някои изолирани очни дисморфични синдроми, сравнени с очната находка при конкретни дисморфични синдроми с полиорганна изява, независимо от етиологията (разнообразна екзогенна, а също и разнообразна генетична).

Дисморфичните синдроми са рядка патология в ежедневната практика на офталмолога, но офталмологът е важен и ценен консултант на пациенти с дисморфизъм. В 60–80% от синдромите с лицев дисморфизъм, независимо от етиологията, са налице различни очни дисморфични прояви – както видими с просто око, така и невидими без специална оптика или апаратура.

Клинико-генетичните аспекти на очните дисморфични синдроми у нас не са дискутирани комплексно в светлината на съвременните иновации и възможности за своевременна диагностика и съответна профилактика.

Тази монография е предназначена за офталмолози от всички нива на специалността у нас, но се надявам да бъде полезна и за педиатри, за специалисти по клинична генетика, както и за всички лекари, които искат да се запознаят по-детайлно с очния дисморфизъм в съвременен аспект. Информацията е представена в две основни части – Обща (I) и Специална (II). Текстът е онагледен с таблици (99) и фигури (110), включващи схеми и снимков материал на различни болни с вродени и/или наследствени очни заболявания.

Доц. д-р Анна Попова, д.м.

СЪКРАЩЕНИЯ

АД	–	Автозомно-доминантно унаследяване
АР	–	Автозомно-рецесивно унаследяване
ХР	–	Унаследяване, свързано с Х-хромозомата, рецесивно
ХД	–	Унаследяване, свързано с Х-хромозомата, доминантно
У-свързан	–	Унаследяване, свързано с У-хромозомата
ДНК	–	Дезоксирибонуклеинова киселина
ДЦП	–	Детска церебрална парализа
КГ	–	Клинико-генетичен/-а, -о, -и
КГП	–	Клинико-генетичен полиморфизъм
МКБ	–	Медународна класификация на болестите при човека
СЗО	–	Световна здравна организация

***

DiseasesDB	–	Diseases Database
FDNA	–	Facial Dysmorphology Novel Analysis technology
GARD	–	Genetic and Rare Diseases
ICD	–	International Classification of Diseases
ICD-CM	–	Клинична модификация по ICD
MeSH	–	Medical Subject Headings
NCBI	–	National Center for Biotechnology Information
OMIM	–	Online Mendelian Inheritance in Man
Orphanet	–	Уеб сайт за редки заболявания при човека
ORPHA	–	Код на рядко заболяване, по Orphanet
TORCH	–	акроним за тестове или панел от кръвни изследвания на майката и/или плода за вродени инфекциозни заболявания [Toxoplasmosis, Rubella, Citomegalovirus (CMV), Herpes virus; Syphilis, Hepatitis B, HIV (човешки имунодефицитен вирус)-антитела, Epstein-Barr Virus (Human herpesvirus 4, HHV-4), Chickenpox and Shingles тест (Varicella-Zoster Virus), Parvovirus B19)
WHO	–	World Health Organization

I. ОБЩА ЧАСТ

1. Кратка история и предпоставки за възникването на клиничната дисморфология

Клиничната дисморфология е съвременна медицинска наука. Възникването и утвърждаването ù следва изучаването на вродената патология при човека.

Първите медицински сведения за вродени малформации на човешкия организъм (дисморфични прояви), включително и за зрителната система, са оскъдни. По данни на чужди автори те датират от антично време – в апокрифите на Sushruta (800 г. пр.н.е.), Cterias (400 г. пр.н.е.), Hippocrates (460–370 г. пр.н.е.), а по-късно, в ново време – от Galen (130–210 г. от н.е.) [4, 11, 15].

От античността до края на XVII век информацията, свързана с вродената патология на човека, включително и на зрителната система, е с описателен характер на организмово и органно ниво, увеличава се по обем и не търпи съществено развитие [3].

В средата на XVIII век Maupertuis (1758) описва автозомно-доминантното (АД) унаследяване на полидактилията, което се счита за начало на фамилните проучвания на вродената структурна патология чрез метода на родословния анализ. Методът на родословния анализ е разработен и въведен в клиничната дейност от Galton през XIX век, а през XX век става основен метод в клиничната генетика (генеалогичен метод), валиден до днес – класически метод [3, 14, 24–26].

През целия XIX век сведенията за различни вродени абнормности на човешкия организъм продължават да се увеличават, въвеждат се специализирани методи за диагностика. Nasse (1820) пръв описва Х-свързаното рецесивно унаследяване (ХР) на болни с хемофилия [14]. Медицината и науката като цяло се развиват бързо. Mendel (1865) формулира основните закони на унаследяването на биологичните признаци [14]. Galton (1876) предлага метода на близнаците за разграничаването ролята на наследствените фактори от тези на външната среда за унаследяването на редица биологични белези на човека [3, 9, 14].

От началото на XX век в медицината на много страни започват да се утвърждават различните специалности, уточнява се терминологията и заболяванията се класифицират по системи. Създават се първите общи медицински класификации. Медицинските статистики в някои икономически развити страни сочат, че вродените заболявания са основна причина за смърт на новороденото и на децата в ранна възраст [3, 8, 11, 15]. Приема се от някои автори, че причините за вродените малформации могат да са генетични. De Vries, Corrensu Tschermac, независимо един от друг (1900) преоткриват законите на Mendel, с което се полагат основите на генетиката (1900) [4, 11, 14]. Откритията на Garod (1902) за вродените биохимични грешки в обмяната на веществата е причина някои от познанията по генетика да се прилагат в медицината [14]. Освен клиничните прояви (симптоматиката) започват да се изучават и научно да се обясняват причините за възникването на редица вродени заболявания и структурни аномалии при човека на организмово, органно, клетъчно, тъканно и биохимично ниво. Това бележи новия (по-висок) етап в изучаването на вродената патология при човека.

През 40–50-те години на XX век за водеща причина за възникването на вродените малформации в някои икономически развити страни на света са считани различни екзогенни фактори, наречени тератогени [15]. Утвърждава се науката тератология, която изучава аномалиите, възникващи по време на вътреутробното развитие на човешкия зародиш. Американският педиатър Josef Warkany (1902–1992) пръв дава дефиниция за вродена малформация (1947) и се счита за “баща на тератологията” [3, 9, 11].

50–60-те години на XX век е времето, когато се създават и се въвеждат в клиничната медицина за международна употреба утвърдени термини, дефиниции, класификации за вродените малформации и аномалии. Възникването и развитието на молекулярната биология, ембриологията, хистологията, цитологията, науката като цяло и научно-техническият прогрес в медицината допринасят за изучаването на причините за вродената патология на по-висок етап – чрез генетични методи (генеалогичен анализ, цитогенетични изследвания) и други клинични и параклинични изследвания. Медицинската генетика се утвърждава като самостоятелна специалност в някои страни [11, 14].

През 60–80-те години на XX век вродените заболявания при човека стават водеща причина за неонатална и ранна смърт в голям брой страни (икономически развити) [8, 9, 15, 18]. David W. Smith (1926–1981) отделил децата, родени с видими патологични структурни аномалии, наречени от него "дисморфични прояви", от същите структурни промени, които могат да се наблюдават и в по-късна възраст на индивида, и да се дължат както на вродени, така също и на екзогенни причини [9]. Счита се, че с това отдиференциране се полагат основите (а по-късно се утвърждава)съвременната научна медицинска специалност по клинична дисморфология [7, 11, 12]. При оценка на вродените структурни аномалии болшинството от авторите до 70-те–80-те години на XX век обсъждат най-вече "големите" вродени аномалии (малформациите) [3, 7, 11]. Установява се, че редица вродени заболявания със системно засягане са причина и за слепота. Отделно някои офталмолози констатират, че вродените заболявания на очите продължават да са водещи в причините за слепота. Доказва се, че повечето от вродените заболявания, независимо от това дали засягат целия организъм, или отделна негова система, са наследствени, включително и тези, които засягат зрителната система [3, 8, 9, 18–20].

За *основоположник на клиничната дисморфология* се приема David Smith [3, 11, 14, 21–24] – педиатър, ендокринолог, ембриолог и клиничен генетик. По негова инициатива и редакция от 1970 г. започва издаване на фундаментален труд по тератология, чието поредно (7-о) издание (Smit's Recognisible Patterns of Human Malformation) е допълнено и публикувано от K. L. Jones през 2013 г. D. Smith е един от изследователите, които по-късно откриват феталния алкохолен синдром [5, 14]. Дефиницията и терминологията за вродена малформация непрекъснато се обновяват във времето. В достъпната литература, включително и в нашата, съществува богата информация от различни автори в различните страни, изучавали насочено и дългогодишно вродената патология на човека в различни аспекти на клиниката и на причините за възникването ù, с възможностите на методите за съответното време, в което са живели [Fraser (1959), Mc. Keown и Record (1960), Smith (1960), V. Mc Kusick (1962–2008), Carter (1963), Marden et al. (1964), Potter (1964), Nelson и Forfar (1969), Myrianthopoulos и Chung (1974), Бр. Братанов, М. Цонева (1976), М. Цонева (1979–1984), Christianson (1981), Otake et al. (1990) и др.]. През 1966 г. Victor Mc Kusick (1921–2008), считан за "баща на медицинската генетика" публикува в своя първи каталог общо 197 наследствени заболявания при човека. Каталогът на Mc Kusick, който съдържа световната информация за описаните в литературата наследствени заболявания при човека(MIM) непрекъснато се преиздава и обогатява във времето, като изданията му стават достояние за международна употреба [5].

През 70-те–80-те години на XX век в редица икономически развити страни се откриват медико-генетични центрове (консултации), включително и у нас (М. Цонева, 1971) [24–27]. При системните генетични проучвания на българската популация се доказва, че броят на индивидите с очни заболявания, потърсили МГК консултация у нас, е нисък – съставлява 1,24% (М. Цонева, 1984), а при 1,4% от новородените са констатирани големи малформации (М. Цанчева, 1982) [26]. В редица икономически развити страни на света, включително и у нас, се поставя началото на клиничното приложение на цитогенетичните методи за етиологичен

анализ на вродените малформации и аномалии. Генетичните методи, прилагани в медицината, непрекъснато се усъвършенстват, прилагат се и нови, по-висок технологичен клас [3, 4, 11, 13, 14, 16, 17, 24–27].

В края на XX и в първото десетилетие на XXI век проектите за дешифриране (секвениране) на човешкия геном [Human Genom Project – HJP (1990–2003), и Celera Genomics (1998–2003)], както и проектите за изучаване на причините за слепотата (VISION 2020, WHO), а също и резултатите от проекта „1000 Genomes Project" (2008), чиято цел бе съставянето на каталог на човешките генетични вариации в конкретни гени, обогатиха познанията на редица клиницисти и на генетици за молекулярната същност на наследствените заболявания при човека, респективно на наследствените заболявания на очите [1, 2, 5, 6, 11, 24]. Достиженията на медицината, ембриологията, генетиката и науката като цяло позволиха грандиозния скок в изучаването етиологията на вродената патология при човека и научното обяснение на патогенезата на редица вродени/наследствени заболявания при човека на молекулярно ниво. Секвенирането на човешкия геном се счита за най-висок клас постижение на човешката наука през XX в. Всичко това налага нов подход в профилактиката на геннодетерминираната слепота. От 2009 г. до днес информацията от каталозите на Mc Kusick е възможна за ползване и онлайн (OMIM), като се допълва непрестанно от различни автори по света [5]. Според някои източници термините тератология и дисморфология са синоними [3, 11, 14]. Клиничното и етиологичното многообразие, а също и необходимостта от ранна клинико-етиологична диагноза, респективно КГ диагноза, на индивидите с дисморфизъм заостри вниманието на клиницистите и върху "малките" вродени прояви при анализа на фенотипа на индивид с множествени дисморфични прояви (дисморфичен синдром) [3, 4, 7, 11–14, 21–23].

По данни от OMIM (от 7-и ноември 2017) общият брой на наследствените заболявания, описани при човека, вече е огромен – 24 336, и етиологично разнообразен [автозомни (АД; АР), Х-свързани, У-свързани, митохондриални], като продължава да се увеличава непрекъснато [5]. Голяма част от наследствените заболявания, както и 60–80% от описаните хромозомни аномалии при човека включват в своя фенотип разнообразна дисморфична очна симптоматика [3, 7, 8, 11–14]. От ранната клинична диагноза и навременното етиологично уточняване на дисморфичния синдром зависи своевременната и активна първична профилактика на нуждаещите се, чийто брой вече е голям [1–3, 5–8, 10, 11, 14, 16, 17, 24].

В постгеномната ера приложението на високорезолютивни методи (ДНК микрочипови технологии) позволява цялостен геномен скрининг. България е една от петте европейски страни, която разполага с възможност за екзомно секвениране на генома. Това е необходимо за подобряването както на генетичната диагноза, така и на генетичното консултиране [24].

За повече информация относно различните аспекти на дисморфичните синдроми при човека могат да се използват и съвременните учебници (някои от които съдържат енциклопедични данни за вродената патология), специализираните по проблема списания, справочници и материали по тератология, по медицинска генетика, по офталмология и по офталмогенетика, по педиатрия, в различните сайтове и редица други източници. Представяме електронни адреси на някои от съвременните онлайн източници по този проблем:

- OMIM® [Online Mendelian Inheritance in Man®]: https://www.omim.org/
- ORPHANET: http://www.orpha.net
- Other rare diseases websites: Rare Diseases – European Commission; RD-Action; European Medicines Agency; IRDiRC; Office of rare diseases research (US); EC Expert Group on Rare Diseases (EU); European Reference Networks
- Orphanet Journal of Rare Diseases: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/401/; https://ojrd.biomedcentral.com/

- FDNA: http://www.fdna.com/
- Face2Gene: www.raredr.com/news/face2gene
- GeneDx/Genetic Testing Company/The DNA Diagnostic Experts: www.genedx.com/
- WHO: Congenital anomalies: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/; http://www.who.int/topics/congenital_anomalies/en/
- National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities (NCBDDD): http://cdc.gov/ncbddd
- National Birth Defects Prevention Network (NBDPN): http://www.nbdpn.org
- National Center for Biotechnology Information (NCBI): https://www.ncbi.nlm.nih.gov/
- EUROCAT (WHO Collaborating Centre for the Surveillance of Congenital Anomalies): http://www.eurocat-network.eu
- • MotherToBaby (supported by the Health Resources and Services Administration (HRSA) of the U.S.: http://www.MotherToBaby.org.
- VISION 2020: The Right to Sight – IAPB, https://www.iapb.org/vision-2020/
- World Health Organization. Prevention of Blindness and Visual Impairment. Childhood Blindness in Priority Eye Diseases. Available from: http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index4.html.
- World Birth Defects Day (WBDD), 2017, March 3rd.
- World Health Report. Universal access to eye health a global action plan, 2014-2019: http://www.who.int/blindness/Zerodraftactionplan 2014-2019.
- World RARE Disease Day – Global Genes, February 28, 2017: https://globalgenes.org/world-rare-disease-day/.

Литература

1. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT). Bulgaria EUROCAT Prevalence Tables 1996-1999. Global Health Data Exchange (GHDx), Entry last modified on: Dec. 14, 2016.
2. Hristova E, Raycheva R, Iskrov G, Stefanov R. Rare Diseases And Orphan Drugs. An Int J Publ Health, Vol 3, No 3, 2016.
3. Jones KL, Jones MC, Campo MD. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation: Expert Consult – Online and Print, Seventh Edition, 2013, Elsevier.
4. Kalter H. Teratology in the Twentieth Century: Congenital Malformations in Humans and how their Environmental Causes were Established. 2003, Elsevier Science B.V., The Netherlands, 285 p.
5. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Last accessed on 7-th november, 2017. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).
6. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases:Orphanet version 4.23.0 – Last accessed on: 2017-02-12 (www.orpha.net).
7. Reardon W, Donnai D. (2007). Dysmorphology demystified. Archives of Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition, 92(3): F225–F229.
8. Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. (2016). Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
9. Smith DA. Recognisable Patterns of Human Malformations – Philadelphia: Saunders, 1977.
10. State birth defects surveillance program data. Major Birth Defects Data from Population-based Birth Defects Surveillance Programs in the United States, 2006-2010. Birth Defects Research (Part A) 97: S1-S172 (2013).
11. Stevenson RE, Hall JG, Everman DB, Solomon BD. Human Malformations and Related Anomalies. Third Edition, 2015, 1000 pages. Oxford Monographs on Medical GeneticsHardcover.
12. Temtamy S, Aglan M. Basic Concepts in Dysmorphology (2013). Human Genetics & Genome Research Division National Research Centre, Cairo, Egypt.
13. Tewari VV, Mehta R, Tewari K. Dysmorphic neonate: an approach to diagnosis in the current era. Pediatric Dimensions, Volume 1(1): 8-14, 2016, Open Access Text.
14. Vogel and Motulsky's Human Genetics: Problems and Approaches. Second Completely Revised Edition, 2013, 807 p. Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH.

15. Warkany J. Intrauterine growth retardation. Am. J. Dis. Child. (1961), 102: 249–79.
16. World Birth Defects Day (WBDD), 2017, March 3rd.
17. World RARE Disease Day – Global Genes, February 28, 2017 (https://globalgenes.org/world-rare-disease-day/).
18. Братанов, Бр., М. Цонева, М. Абаджиев и др. Наследствени заболявания у децата. Мед. и физк., С., 1976, 253 с.
19. Дъбов, Ст. Историческо развитие на офталмологичната помощ и на делото на слепите в България. Научна конференция, посветена на делото на слепите в България. Научна конференция, посветена на 1300-годишнината на Българската държава, 60-годишнината на Съюза на слепите в България и Международната година на инвалида. Сборник от научни доклади на участниците. 20 ноември, София, 1981, 171 с.
20. Пашев, К. Хигиена на окото, 1905.
21. Симеонов, Е. Проблеми на клиничната дисморфология в педиатрията. МА, Център за научна информация по медицина и здравеопазване, София, 1989, 83 с.
22. Симеонов, Е. Вродени аномалии. Във: Редки генетични болести (с. 144-163, част I), под ред. на Др. Тончева и кол., Симелпрес, 2014, 1007 с.
23. Тинчева, Р. Дисморфология и тератология (с. 691-701). Във: Медицинска генетика в постгеномната ера. Геномна медицина, под ред. на Др. Тончева. Симелпрес, 2010, 882 с.
24. Тончева, Д. и кол. Редки генетични болести, част I (1-543 с.) и част II (544–1007), Симелпрес, 2014, 1007 с.
25. Цонева, М., М. Абаджиев.Основи на медицинската генетика. Учебник за студенти по медицина. МФ, София, 1979, 136.
26. Цонева, М. и кол. Медикогенетична консултация. Мед. и физк., С., 1984, 344. София.
27. Цонева, М., В. Ганев, В. Георгиева, С. Лалчев, М. Маврудиева, Др. Тончева. Справочник за наследствените болести и предразположения. Мед. и физк., С., 1988, 255 с.

2. Честота и разпространение на дисморфичните синдроми

Броят на описаните в достъпната литература дисморфични синдроми е огромен (вече над 5000), при много ниска индивидуална честота на боледуващите [1–9, 11, 13, 14, 15]. Повечето от тези синдроми се отнасят към групата на редките болести при човека [7, 16]. Дисморфичните синдроми са широко разпространена патология, която засяга всички раси. Касае се за мултиструктурни увреждания на човешкия организъм и/или за отделно органно структурно и/или функционално нарушение. Клиничните и етиологичните особености на отделните дисморфични синдроми затруднява епидемиологичното им проучване [1, 4, 10, 11, 14, 17–21]. При около 4% от човешкото население съществуват унаследени "варианти на нормата". Стойностите на някои от „вариантите на нормата" са гранични с патология, което допълнително утежнява ранната диагностика [4, 10, 11, 19].

Около 0,7% от новородените деца са с множествени малформативни или структурни дефекти. До края на първата година този процент се удвоява, поради това че някои от малформациите не се откриват или нормално не се проявяват непосредствено след раждането, а в по-късна възраст [11–13]. Вродените аномалии са чести и тяхната ранна диагностика е от огромно значение за заболяемостта и смъртността в детска възраст, особено в ранната детска възраст [2].

Обобщената честота на големите вродени малформации сред новородените е ниска – 1,56–3% по данни на чуждестранни автори от 80-те години на XX век (L. Holms, 1974; C. Carter, 1976 и др.) и не търпи съществена динамика във времето (K. L. Jones, 2013) [4]. В медицинските статистики преобладават тежките дефекти на нервната и на сърдечно-съдовата система [4, 5]. Сред мъртвородените процентът на големите вродени малформации е повисок – 17% [8, 11, 13].

У нас големите вродени малформации са съставлявали 1–4% през 90-те години на XX век (М. Цонева, 1984; М. Цанчева, 1984) [21].

Обобщената честота на малките вродени малформации сред новородените – 13,3–14% [13] е по-висока от тази на големите вродени малформации (до 3%). При наличието на три и повече малки вродени аномалии (0,5% при новородените деца) рискът за съпътстваща голяма аномалия е 20–30%. Комбинацията от голяма и няколко малки малформации при дете с микроцефалия, изоставане в растежа и в психомоторното развитие е суспектно за дисморфичен синдром или хромозомна болест [4, 9, 11, 13, 17–20].

Литература

1. Aase JM. Diagnostic Dysmorphology. Copyright, Springer US, Nov 30, 1990, 299 p.
2. European Dysmorphology Meeting (27-th), 7-9 september 2016, Strasburg, http://eurodysmorpho.org/.
3. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT). Bulgaria EUROCAT Prevalence Tables 1996-1999. Global Health Data Exchange (GHDx), Entry last modified on: Dec. 14, 2016.
4. Jones KL, Jones MC, Campo MD. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation: Expert Consult – Online and Print, Seventh Edition, 2013, Elsevier.
5. Kalter H. Teratology in the Twentieth Century: Congenital Malformations in Humans and how their Environmental Causes were Established. 2003, Elsevier Science B.V., The Netherlands, 285 p.
6. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Last accessed on 7-th november, 2017. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).
7. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases:Orphanet version 4.23.0 – Last accessed on: 2017-02-12 (www.orpha.net).
8. Reardon W, Donnai D. (2007). Dysmorphology demystified. Archives of Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition, 92(3): F225–F229.
9. Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. (2016). Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
10. Solomon BD, Muenke M. When to Suspect a Genetic Syndrome. Am. Fam. Physician. 2012; 86(9):826-833.
11. Stevenson RE, Hall JG, Everman DB, Solomon BD. Human Malformations and Related Anomalies. Third Edition, 2015, 1000 p. Oxford Monographs on Medical GeneticsHardcover.
12. Temtamy S, M Aglan M. Basic Concepts in Dysmorphology (2013). Human Genetics & Genome Research Division National Research Centre, Cairo, Egypt.
13. Tewari VV, Mehta R, Tewari K. Dysmorphic neonate: an approach to diagnosis in the current era. Pediatric Dimensions, Volume 1(1): 8-14, 2016, Open Access Text.
14. Vogel and Motulsky's Human Genetics: Problems and Approaches. Second Completely Revised Edition, 2013, 807 p. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
15. World Birth Defects Day (WBDD), 2017, March 3rd.
16. World RARE Disease Day – Global Genes, February 28, 2017 (https://globalgenes.org/world-rare-disease-day/).
17. Симеонов, Е. Проблеми на клиничната дисморфология в педиатрията. МА, Център за научна информация по медицина и здравеопазване, София, 1989, 83 с.
18. Симеонов, Е. Вродени аномалии. Във: Редки болести (с. 144–163, част I.), под ред. на Др. Тончева. Симелпрес, София, 2014, 1007 с.
19. Тинчева, Р. Дисморфология и тератология (с. 691 – 701). Във: Медицинска генетика в постгеномната ера. Геномна медицина, под ред. на Др. Тончева. Симелпрес, София, 2010.
20. Тончева, Д. и кол. Редки генетични болести, част I. и част II. Симелпрес, София, 2014, 1007.
21. Цонева, М. и кол. Медикогенетична консултация. Мед. и физк., С., 1984, 344 с.

3. Клинична дисморфология в офталмологията

В исторически, диагностичен, лечебен, профилактичен и социален аспект дисморфичните прояви (симптоми и находки) от очен произход са интердисциплинарен медицински и медико-социален проблем. Началото на описание на вродените аномалии на очите (дисморфичните очни симптоми) започва от античните векове и върви успоредно с изучаването на клиниката, и на етиологията на вродените заболявания при човека, както и на изучаването на причините за слепота [1–36]. Развитието на медицината и на офталмологията като самостоятелна специал-

ност, на генетиката, ембриологията и науката като цяло, интердисциплинарното сътрудничество допринасят за непрестанното обогатяване във времето до съвременното научно обяснение на причините и механизмите за възникването на вродените очни заболявания при човека.

Първите медицински сведения за различни вродени абнормности (аномалии) на очите са с описателен характер – по-големи или по-малки по размер от обичайното очни ябълки, или липса на такива, спадането или липсата на подвижност на горния клепач, кривогледство и редица други. Hippocrates (460–370 г. пр.н.е.) пръв отбелязва, че "кривогледият ражда кривогледи деца". Античните данни са представени на старогръцки, арабски, латински и други езици, заедно с цялостната медицинска информация, в различни енциклопедични справочници и учебници от античното и новото време, когато се полагат основите на медицината от Hippocrates и Galen. Първите медицински данни за вродени структурни аномалии на очите се представят почти успоредно и с първите сведения за слепи хора [1–3, 6, 7, 10, 19].

Първите специализирани учебници по очни болести включват сведения за видимите без специална оптика вродени малформации на очите. Тези учебници се появяват в началото на новата ера до Ренесанса, когато се използват предимно старогръцки термини и се уточняват латинските термини в медицината на отделните страни, а офталмологията все още не е утвърдена за самостоятелна медицинска специалност [1].

През XVI–XVIII век някои медици от различни страни на света продължават да се профилират в изучаването на зрителната система, надграждат съществуващата информация, включително за вродените очни аномалии при човека – W. Guillemeau's (1585 г.), Banister (1622 г.), J. Ware (1756–1815 г.), J. C. Saunders (1773–1812 г.) и др. [19].

Целият XIX век е време на непрестанно въвеждане в медицинската практика на специализирани апарати, методи, пособия и инструментариум, включително за изследване на зрителната система от J. Wardrop (1782–1869 г.), W. Lawrence (1783–1867 г.), B. Travers (1783–1858 г.), G. Guthrie (1785–1856 г.), J. R. Farre (1811 г.), W. W. Cooper (1816–1886 г.), W. Mackenzie (1830 г.), R. Liebreich (1830–1917 г.) и др. В отделни страни през този период се полагат основите за обособяването на очните болести като отделна самостоятелна медицинска специалност. Вродените очни заболявания са отделени от невродените по клиничния критерий "начало" на заболяването. Изобретени са първите основни офталмологични апарати и пособия за специализирано изследване и диагностика на заболяванията на зрителната система – периметърът (Purkinje, 1825 г.; Graefe, 1856 г.; Aubert и Förster, 1857 г.; Förster, 1869 г.), офталмоскопът (Helmholtz, 1851 г.), тонометърът (Graefe, 1862 г.), таблица за количествено изследване на зрителните функции (Snellen, 1862 г.), таблица за изследването на вродените смущения в цветоусещането (Stilling, 1878 г.), кератоскопът (Gullstrand, 1896 г.), биомикроскопът (Czapski и Zeiss, 1899 г.) [1–4, 13, 19–22]. През 1883 г. H. F. Magnus предлага първата (в света) класификация на очните заболявания като причина за слепота. В класификацията на Magnus, представена на Табл. 3.1, приета по-късно за международна употреба, вродените заболявания на очите са групирани въз основа на анатомичен принцип. Според Magnus причините за вродена слепота са следните заболявания: анофталмия, микрофталм, вродена катаракта, хориоретинит, атрофия на ретината, атрофия на зрителния нерв, пигментна дегенерация на ретината, аномалии в развитието на роговицата, тумори (цит. по К. Пашев) [28, 29].

От началото на XX век очните болести се утвърждават законодателно за самостоятелна специалност в редица страни на света и започва насоченото изучаване на причините за слепота, успоредно с това и на вродените заболявания на очите.

Табл. 3.1. Класификация на причините за слепота на H. F. Magnus, 1883 г. [28]

Причини	Заболявания
Вродена слепота	Анофталм, микрофталм, вродена катаракта, хориоретинит, атрофия на ретината**,** атрофия на зрителния нерв, пигментна дегенерация на ретината, аномалии в развитието на роговицата, тумори
Придобита слепота вследствие на идиопатични заболявания на окото	Бленорея на новороденото и възрастните, трахома, дифтерия на конюнктивата, кератит, ирит, циклит, увеит, хориоидит при миопия, ретинит с хеорагии, невроретинити, отлепване на ретината, глаукома, атрофия на зрителния нерв, тумори на очите, тумори на орбитата
Придобита слепота вследствие на увреждания на окото и главата	Директни травми на очите, слепота вследствие неудачни операции, травми на главата, симпатична офталмия
Придобита слепота вследствие на заболявания на окото, обусловена от общи заболявания на организма	Заболявания на очите от сифилис, гонорея, скрофулоза, менингит, атрофия на зрителния нерв вследствие заболявания на главата и гръбначния мозък, след кръвоизливи, епилепсия, дизентерия, увреда на очите, вследствие увреждане на бъбреците, след тиф, скарлатина, шарки, заболявания на сърцето, бременност, родови травми, отравяния, заболявания на орбитата

Първият специализиран учебник по антенатално развитие на човешкото око [The Development of the Human Eye (Cambridge)] е издаден през 1928 г. от английския офталмолог *Ида Ман* (Ida Caroline Mann, 1893–1983 г.) – *пионер в изучаването на ембрионалното развитие на окото в норма и патология.* Пет години по-късно Ида Ман издава учебник за вродените аномалии на окото [Developmental Abnormalities of the Eye (Cambridge, 1937 г.)]. Ида Ман първа използва термина очен дисморфизъм и обсъжда аномалиите в развитието на окото, представени на Табл. 3.2 [1, 9]. Ида Ман счита, че в етиологията на аномалиите на окото вземат участие унаследени мутации, генетичната предиспозиция, екзогенни фактори и спонтанни мутации. Тези фактори могат да действат във всеки един от стадиите в антенаталното развитие на окото – ембриогенеза, органогенеза и диференциация. Различните етиологични фактори според Ида Ман кореспондират с всеки един от стадиите в развитието, последователно във времето. Друг вид аномалии са тези, които са на базата на анатомичната локализация на дефекта, т.е. при конкретните заболявания на окото. Информацията в тези, специализирани по конкретен проблем в офталмологията учебници по-късно започва да се прилага и става база за обучение, както и за сравнение, в проучванията на вродените заболявания на очите от редица офталмолози до 90-те години XX век [1–3, 13, 19], включително и у нас. Обсъждането на Ида Ман за причините за възникването на аномалиите в развитието на окото е актуално до днес.

Табл. 3.2. Обсъждане на аномалиите в развитието на окото (I. Mann, 1962; L. Nelson, R. Folberg, 1988; 2005) [1, 9, 10]

I. Етиология:
1. Унаследена мутация
2. Генетична предиспозиция
3. Екзогенни фактори
4. Спонтанни мутации

II. Стадии в развитието:
1. Ембриогенеза
2. Органогенеза
3. Диференциация

III. Начини на дискусия на аномалиите в развитието:
А. Очните аномалии, които кореспондират с периодите на ембриогенезата, органогенезата и диференциацията, последователно във времето
Б. Аномалии в развитието на окото на базата на анатомична локализация на дефекта (конкретни заболявания и състояния)

През 50-те–70-те години на XX век отделни вродени заболявания на очите – катаракта, глаукома, дегенерации на роговицата, дегенерации на ретината, страбизъм и др. (при повечето от които има видими дисморфични стигми), стават обект на насочени клинични и КГ проучвания от различни офталмолози в различни страни (заради водещото им място в причините за намалено зрение и/или слепота). Вродените/наследствени заболявания започват да се изучават с помощта на генеалогичния анализ. Доказва се на организмово и органно ниво, че болшинството от вродените заболявания на очите са наследствени, както и че редица дегенеративни заболявания на очите са наследствени. С това се поставят основите на офталмогенетиката – от Sorsbi (1951 г.), Waardenburg (1952 г.), Francois, J. (1958 г.), Duke-Elder, W. S. (1962–1973 г.), A. Franceschetti (1896–1968). Информацията по очни болести, включително за вродените, както и за наследствените очни заболявания, в техните учебници е многоаспектна и енциклопедична. През 1962 г. Francois, J. публикува списък на 246 вродени и наследствени заболявания на очите (АД, АР) [2]. Всичко това спомага през 1964 г. вродените очни заболявания, като причина за слепота, да са класифицирани (за първи път) въз основа на два принципа – анатомичен и етиологичен. Доказва се, че повечето наследствени заболявания на очите са моногенни (менделиращи, дължат се на точкови мутации). Постиженията в клиничното и КГ изучаване на вродените/наследствени очни заболявания, а също и постиженията на офталмологията, на генетиката, на тератологията, на медицината, издигат на нов етап изучаването етиологията на вродената очна патология. Преиздават се учебниците на Ида Ман, терминът очен дисморфизъм се употребява и от някои чуждестранни автори [3, 19].

През *80-те–90-те години на XX век* някои очни заболявания стават модел за изучаване генетиката на човешката патология от различни медицински генетици. Ретинобластомът е модел за изучаване генетиката на соматичната клетка, Леберовата атрофия на зрителния нерв е модел за изучаването на митохондриалната наследственост [13, 15]. През 1975 г. към IX ревизия на МКБ за първи път се въвежда специално отделно приложение с класифициране на вродените/наследствени очни заболявания, засягащи всяка очна структура (в петстъпен код). В МКБ X ревизия това приложение отпада. Изолираните вродени очни заболявания са класифицирани по нов начин. Те са включени в общата рубрика на всички вродени заболявания при човека (Q00–Q99) със самостоятелен код – Q10–Q18, който е различен от кода за очните болести – H00–H59.

Краят на XX век и началото на XXI век бележат качествено нов етап в изучаването на причините за дисморфичните синдроми (чийто брой непрекъснато се увеличава), уточняват се съвременната терминология, критериите за дисморфизъм, въвеждат се съвременни (нови) класификации. Съвременната класификация на критериите за дисморфизъм при човека включва и някои очни дисморфични прояви [15]. В постгеномната ера отбелязаните достижения от изучаването етиологията на вродената очна патология са огромни [6–8, 10–12, 16–18, 22, 32]. Те са резултат на проучванията на офталмолозите и офталмогенетиците, интердисциплинарното им сътрудничество основно с педиатри, генетици, невролози и други специалисти в продължение на много десетилетия, достиженията на медицината, ембриологията и науката като цяло [1–37]. Постиженията в изучаването на етиологията на вродената очна патология и нейното надграждане в последните няколко десетилетия, могат да бъдат групирани в следните направления:

- Морфогенезата на зрителната система – като цяло и на всички нейни отделни структури е изучена на съвременно електронномикроскопско ниво.
- Известни са гените, които отговарят за антенаталната морфогенеза на окото – в норма и патология.
- Уточнени със съвременни методи са критичните периоди в антенаталното развитие на зрителната система и взаимовръзката им с останалите системи в човешкия организъм.

• Известни са съвременните тератогенни фактори (TORCH, лекарства, радиации и др.), които причиняват вродени очни аномалии.

• Изучено със съвременни методи (надградени класически и въведени нови, високотехнологични и високорезолютивни методи) е не само антенаталното развитие на окото, но и постнаталното развитие на всяка отделна структура от зрителната система, като норма и патология (на органно, тъканно, клетъчно, биохимично, цитогенетично, молекулярно ниво).

• Описван от началото на XX век от различни автори, вече уточнен и научно обяснен, е начинът на унаследяване на огромен брой вродени и наследствени, генетично детерминирани, заболявания на очите.

• Известен е клинико-генетичният полиморфизъм при редица вродени и наследствени очни заболявания (изолирани или като елемент на системно увреждане), водещи до намалено зрение и/или слепота.

Информацията за всичко посочено дотук непрекъснато се надгражда, а новостите може да се проследяват и онлайн.

У нас изучаването на някои от аспектите на очния дисморфизъм е свързано с изучаването на вродените очни заболявания, както в чисто клинична, така и в етиологична, а също и в клинико-генетична насока. Първите сведения за вродени структурни аномалии на окото у нас съществуват от началото на XX век [28, 29]. Това е времето когато у нас се поставят основите на университетското образование по хуманна медицина, създават се първите катедри, включително и по очни болести.

Основоположник в изучаването на вродената очна патология у нас е академик Константин Пашев (1873–1961 г.). Изучавайки причините за слепота, Пашев пръв (1908 г.) отбелязва значението на вродените заболявания на очите за тежките зрителни увреждания при деца у нас. Анофталмът, микрофталмът, буфталмът, аниридията, катарактата, високостепенното късогледство и др. имат симптоматика, която е видима и без специална оптика, но за доказването на точната диагноза се изисква своевременно изследване от офталмолог. Тази симптоматика е от изключително значение за ранната клинична диагноза, лечението, профилактиката на слепотата от най-ранна детска възраст [28]. Освен това акад. К. Пашев пръв описва случаи на множествени вродени очни и системни структурни увреждания при деца с буфталм, катаракта, микрофталм, аниридия и др. като изолирана очна патология, а също и като очна патология, асоциирана с обща увреда на организма. В редица свои научни трудове, чийто общ брой е огромен (458 на брой – от 1903 г. до 1956 г.), К. Пашев непрестанно обсъжда различните медицински и някои социални (педагогически, битови) аспекти и на вродената очна патология като причина за слепота у нас. Използвайки информацията от трудовете на Ида Ман, в своя първи учебник по очни болести (1925 г.) К. Пашев представя нормалните антенатални периоди, както и параметрите в развитието на отделните структури на зрителната система. Обогатява ги със собствени наблюдения в тази насока, споделя и чуждестранен опит, с което може да се приеме за основоположник в изучаването на очния дисморфизъм у нас. К. Пашев е основоположник в изучаването на клинико-генетичните (КГ) аспекти на вродените и на фамилните очни аномалии у нас, пръв представя географското разпространение на редица вродени и наследствени очни заболявания в България, както и начина на унаследяването им (АД, АР). До 50-те години на XX век вродените очни заболявания и рефракционните аномалии са основна причина за слепота у нас в детска възраст, докато при възрастните това са главно последиците върху окото на инфекциозните причинители и дегенеративните заболявания [29].

От 50-те до 90-те години на XX век различни вродени очни заболявания продължават да се изучават от различни наши офталмолози, последователи на К. Пашев. Проучванията са

най-вече в клиничен аспект. Заболяванията на очите се разглеждат основно като причина за слепота – Ив. Василев (1958; 1967; 1968; 1973), Ст. Дъбов (1967; 1982), В. Василева (1967; 1982; 1987), Н. Константинов (1969; 1973), Е. Филипов (1979; 1984; 1985), В. Василев (1973), Р. Големинова (1973) и др. [30].Създаването на първата Катедра по медицинска генетика в България (М. Цонева, 1971) поставя КГ проучване на вродената и наследствената патология при човека на по-висок етап и предоставя възможност за МГК на нуждаещите се.

През 1971 г. у нас започва да функционира първият офталмогенетичен кабинет (Е. Филипов). През 1979 г. Е. Филипов публикува в своя дисертационен труд резултати от изучаването (1971–1979 г.) на етиологията на вродената и наследствена слепота. Обект на изследването му са слепи индивиди – деца (общо1062), възрастни (общо 474) и 238 слепи фамилни двойки, чрез комплексна клинико-генетична (КГ) методика. Тази КГ методика включва освен офталмологични методи и 19 генетико-математични метода, с възможност за електронна обработка на резултатите. За първи пръв у нас е доказано водещото място, което заемат вродените/наследствени моногенни заболявания на очите (АД и АР) в причините за слепота както при изследваните деца, така и при изследваните възрастни. Филипов пръв и единствен досега у нас изчислява минималните генни честоти, честотата на генотиповете и честотата на "рисковите" двойки на всяка една от конкретните нозологични единици (популационна генетика). Авторът не дискутира клиничните характеристики на вродената катаракта, аниридията, Леберовата амавроза и всички останали вродено детерминирани заболявания на очите, които представя (друга е целта на изложението му).

През 1985 г., в продължение на цялата календарна година, *у нас е проведен първият скрининг за вродена очна патология*. Прегледани са 8444 новородени деца (до 4-тия ден след раждането им). От тях 88,8% са доносените деца. При 340% от всички новородени са констатирани различни вродени промени, по-често при недоносените (53,2%). При 0,4% са констатирани различни структурни аномалии, които имат отношение към зрителните функции (катаракта, очни колобоми и др.), а останалите са били с различни ембрионални тъкани в процес на естествена обратна резорбция (мембрана пупиларис персистенс и др.). Това са и първите епидемиологични резултати от проучването на вродената очна патология у нас чрез активен скрининг-метод (с нововъведение на метод) и констатирането на структурни промени в очите при новородени деца у нас (Е. Филипов, А. Попова, М. Никова, 1986).

През 1993 г. А. Попова публикува в своя дисертационен труд резултати от изучаването на клинико-генетичните форми на заболяванията, причина за слепота при 414 деца. Попова доказва, че вродените/наследствени заболявания на очите продължават да са водещи в причините за слепота при контингент от слепи деца. Освен АД и АР унаследяване на очни заболявания при един и същ клиничен фенотип, авторката описва и Х-свързани заболявания в причините за детска слепота (което е новост, сравнено с проучването на Е. Филипов). Попова доказва наличието на клинико-генетичен полиморфизъм при голям брой от конкретните нозологични единици (АД и АР), представя редица казуси [30].

В резултат на дългогодишно интердисциплинарно клинико-генетично проучване на очната патология при деца, контингент на Университетската клиника по генетика в София, бе констатирано, че различни вродени очни промени (структурни, рефрактивни, функционални) заемат висок относителен дял във фенотипната симптоматика на редица дисморфични синдроми с полиорганно засягане. Част от констатираните очни промени могат да бъдат обсъждани и като самостоятелни очни симптоми от изолиран очен дисморфичен симптомокомлекс [31].

През 2000 г. А. Попова въвежда нов метод за клинико-генетична оценка на очния фенотип при индивиди с изолирана вродена очна патология. При този метод патологичните очни промени при един и същ индивид се обсъждат както при една монозиготна близначна двой-

ка. Това дава възможност за по-детайлна оценка на съотношението наследствени фактори към фактори на средата, когато се анализира очният фенотип на индивиди с някои вродени очни заболявания в клинико-генетичен аспект [33].

През второто десетилетие на XXI век у нас се провеждат първите молекулярно генетични проучвания на пациенти с очни изолирани заболявания – първична вродена глаукома – дисморфичен очен синдром, аниридия – дисморфичен очен синдром, мезодермална дисгенеза – дисморфичен очен синдром, вродена катаракта – дисморфичен очен синдром. Проф. Драга Тончева първа въвежда у нас екзомния анализ при пациенти с някои очни изолирани дисморфични заболявания (аниридия, мезодермална дисгенеза, вродена катаракта). Доказва се нов кандидат-ген за вродена аниридия у нас [34].

Индивидите с очен дисморфизъм в България са пациенти на офталмолозите. С някои от тези пациенти първи могат да се срещнат неонатолозите, майката, личният лекар, педиатърът и най-вече специалистите в клиниките по медицинска и клинична генетика. Интердисциплинарното сътрудничество е необходимо, неизбежно и наложително както за ранната клинична диагноза, така и за етиологичното ù уточняване. От своевременната клинико-етиологична диагноза, от подготовката на съответните специалисти, от наличния инструментариум, апаратура, помещения, ресурси, зависят всички мероприятия, свързани с профилактиката (първична, вторична, третична), лечението, зрителната рехабилитация на нуждаещите се индивиди – на индивидуално и на обществено ниво.

Дисморфичната симптоматика е характерен белег при болшинството от вродените заболявания на очите [30–34].

Грижите за качеството на зрението, респективно за качеството на живот, на индивидите с дисморфични очни заболявания зависят и от законодателните решения, организацията, ресурсите, епидемиологичните проучвания на вродената очна патология в съответните страни.

Литература

1. Duke-Elder WS. Systems of Ophthalmology: Vol. 3, Normal and Abnormal Development, Part 2, Congenital Deformities. Henry Kimpton, London, 1964.
2. François J. L'hérédité in ophthalmology. Paris, Masson, 1958.
3. Franceschetti AJ. Pediatric ophthalmology, vol. 1, 2, 1965.
4. Geeraets WJ. Oculares Syndromes. Lea & Febiger, Philadelphia, 1965.
5. International EU Meeting on: Developmental Genetic Disorders in Childhood Involving the Eye. June 24–26, 1999, Vilnius, Lithuania.
6. Harley RD, Nelson LB, Olitsky SE. Pediatric ophthalmology. Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 587 p.
7. Kanski J, Bowling B. Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach. 7th Edition (2011). Elsevier/Saunders.
8. Lorenz B, Brodsky MC. Pediatric Ophthalmology, Neuro-Ophthalmology, Genetics. 2010. eBook.
9. Mann IC. Developmental Abnormalities of the Eye. The University Press, Cambridge, England, 1937; 1957.
10. Nelson LB, Olitsky SE. Harley's Pediatric Ophthalmology. Fifth Edition. Lippincott Williams&Wilkins. 2005, 587 p.
11. Ocular Pathology Atlas. American Academy of Ophthalmology Web site. Published 2016. Accessed January 4, 2017, https://www.aao.org/resident-course/pathology-atlas.
12. Reardon W, Donnai D. (2007). Dysmorphology demystified. Archives of Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition, 92(3): F225–F229.
13. Sorsby A. Ophthalmic genetics, 2nd ed. Appleton-Century Crofts, 1970.
14. Spenser WH. Ophthalmic pathology: an Atlas and Textbook, W. B. Saunders company, 1986, 804 p.
15. Tewari VV, Mehta R, Tewari K. Dysmorphic neonate: an approach to diagnosis in the current era. Pediatric Dimensions, 1(1): 8-14, 2016.
16. Traboulsi EI. Genetic Diseases of the Eye. Second Edition, 2011, 994 p., Oxford..
17. Traboulsi EI, AlShamekh S, NL Couser. The Eye. Chapter 12 (12.1–12.15) in Human Malformations and Related Anomalies. By Stevenson RE, J Hall, DB Everman, BD Solomon. Third Edition, 2015, 1000 p. Oxford Monographs on Medical GeneticsHardcover.
18. Vogel and Motulsky's Human Genetics: Problems and Approaches. Second Completely Revised Edition, 2013, 807 p. Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH.

19. Waardenburg PJ, Franceschetti A, Klein D. Genetics and ophthalmology, I-II. BlackwellScientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
20. 20. Wright KW, Spiegel P. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Second Edition. 2013, 1087 p., Springer Science & Business Media.
21. Yanoff M, JW Sassani. Ocular Pathology. Seventh Edition, 2015, 720 p. Mosby Elsevier.
22. Young TL. Ophthalmic Genetics. Governor Moorehead School, Raleigh NC, March 20, 2009. National Eye Disease Genotyping Networ.
23. Аветисов, Э., С., Е. И. Ковалевский, А. В. Хватова. Руководство по детской офтальмологии. Москва, Медицина, 1987, 496 с.
24. Василев, Ив., Ст. Дъбов, В. Василева. Очна патология в детската възраст. Мед. и физк., С., 1967, 370 с.
25. Василева, В. Детско зрение. МФ, София, 1982, 174 с.
26. Василева, В., Ив. Иванов. Детска офталмология. МФ, София, 1987, 253
27. Маждракова-Чалманова и кол. Учебник по очни болести. Изд. Болид,, 2008, 352.
28. Пашев, К. Проблеми на слепотата. София, 1932.
29. Пашев, К. Офталмологични изследвания върху наследствеността у нас. Държ. Печатница, София, 1943.
30. Попова, А. Клинико-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд. дис., 1994, София.
31. Попова, А. Р. Тинчева, Е. Симеонов. Клинични проблеми и офталмогенетични аспекти при някои наследствени заболявания на очите при деца. Бълг. офталмол. преглед, год. LVI, бр. 1, 2012, 25-33.
32. Попова, А. Дисморфични очни синдроми и очна хипертенсия в детска възраст. Български форум глаукома, Издание на фондация "Национална Академия Глаукома", том 4, бр. 6, 2014, 251–256.
33. Попова, А. Нов метод за клинико-генетична оценка на очния фенотип. Бълг. офталмол. преглед, год. XLVII, бр. 1, 2003, 57–60.
34. Попова, А., И. Петкова, С. Чернинкова, П. Василева, Др. Тончева, Д. Във: Редки генетични болести, под ред. на Др. Тончева и кол., част II (с. 720–762), Симелпрес, 2014, 1007.
35. Филипов, Е. Наследствените и вродените заболявания на окото в етиологията на детската слепота и тяхната профилактика. Канд. Дис, София, 1979, част I, 161 с. и част II, 230 приложения.
36. Филипов, Е., А. Попова, М. Никова. Скрининг метод за ранно откриване на вродената очна патология. Офталмология, год. XXXV, бр. 2, 1987, 33–34.
37. Цонева, М. и кол. Медикогенетична консултация. Мед. и физк., С., 1984, 344.

4. Основни термини в съвременната дисморфология

Думата дисморфичен е сложна и произхожда от гръцката дума "морфос" ("форма") и латинската дума "дис" ("абнормен"). "Дисморфичен" е медицински термин, употребен за първи път от Ida Mann (1928 г.) и David W. Smith (1956 г.), а по-късно е въведен и за международна употреба. Синоними на дисморфичен са термините "вроден дефект", "вродена аномалия", "конгенитални аномалии", "конгенитална малформация". Дисморфичен е термин със специфично значение [10].

Терминологията за конкретни вродени дисморфични прояви (симптоми, стигми) или заболявания, които са специфични за съответен орган или система (око/очи, нервна система, кожа и т.н.) и които се използват основно в съответната специалност, са общовалидни в медицината, независимо в коя от съществуващите съвременни класификации на нозологичните единици са публикувани (МКБ, 9-а или 10-а ревизия, Класификацията на наследствените заболявания при човека, Класификацията на редките заболявания при човека и др.) [3–5]. Кодовете на съответните вродени заболявания във всяка от съвременните класификации са различни, дори когато се отнасят за едно и също клинично заболяване, което е затруднение за бързо сравнение и преценка в ежедневната практическа дейност, ако не е упоменато точно коя класификация е приложена.

В съвременната дисморфология/тератология след 2005 г. бяха утвърдени и приети за международна употреба термини, отразяващи специфичността на нарушената морфогенеза в конкретен етап от антенаталното развитие. Уточнени бяха тератогенните и генетичните фактори за ембрионалното и за феталното развитие в норма и патология на човешкия организъм

[6–10]. По обясними причини, заради различни цели на проучване на вродената патология, до началото на XXI век най-често в литературата е използван терминът “вроден”.

Основните съвременни термини в дисморфологията са: клинична дисморфология, вродена аномалия, малформация, деформация, дисрупция, синдром, последователностот аномалии, асоциация. Всички те са общовалидни за зрителната система в човешкия организъм и са описани в достъпната медицинска литература. Тези термини обогатяват познанията на клиницистите от различните специалности за времето на неблагоприятно въздействие на даден фактор (тератогенен или от генетично естество) върху естествената морфогенеза и произтичащите от това последици за фенотипа [6–10, 12–14].

4.1. Клинична дисморфология

Клиничната дисморфология е съвременна медицинска специалност, в която се изучават аспектите на вродено детерминираните абнормности в развитието на човешкото тяло. Те могат да бъдат изявени в лека, средна или тежка степен – дисморфични стигми.

Вродените абнормности – анатомични, структурни и/или функционални, могат да са изолирани за даден орган, система или целия организъм, с различна характеристика, с различен вид и степен на клинична изява/фенотип във времето, с различна етиология, като най-често тя е генетична [1, 2, 6, 7, 12–14].

4.2. Вродена аномалия

Вродената аномалия представлява първичен дефект на определена част от тялото, която променя основната структура или конфигурацията на околните или ембриологично свързани с нея други части на тялото. Терминът вродена аномалия е най-често използваният в литературата на XX век. Той е обобщаващ и общоприет в клиничната медицина и се използва от дълбока древност до днес, за да уточни времето на клиничната изява – към момента на раждането, но не и етиологията.

Като цяло вродените аномалии засягат 3–4% от новородените, 3% от децата до една година и 25–40% от починалите кърмачета Своевременната диагностика на вродената аномалия/дисморфизъм не винаги е лесна, особено в атенюираните случаи [1, 2, 6–8, 12–14].

В съвременността вродените очни аномалии като цяло са с висока честота в причините за намалено зрение при деца [2, 6, 9].

4.3. Малформация

Малформацията е първичен, морфологичен дефект на орган, част от орган или на по-голям участък от тялото, която се дължи на ендогенно обусловени нарушения в развитието. Те са основна причина за перинатална смъртност, защото много често засягат нервната и сърдечно-съдовата система [1, 2, 6–8, 12–14].

Различни очни малформации (колобомите: на ириса, хориоидеята, ретината, зрителния нерв; вродената катаракта: централна, субтотална или тотална; хипоплазията или аплазията на ретината и др.) са причина за намалено зрение и/или слепота.

Малформациите се свързват с три основни типа дефекти на морфогенезата: 1. Непълна морфогенеза; 2. Повишена морфогенеза; 3. Забавена морфогенеза.

1. Непълната морфогенеза е причина за разнообразни клинични прояви и може да засегне всеки отделен орган или няколко органа, както и целия организъм.

Последиците за окото са:

– липса на развитие (анофталмия, аниридия, аблефария, афакия и др.)

– хипоплазия (микрофталмия, хипоплазия на ретината, зрителния нерв и др.)

– непълно сращване (колобоми: на клепач, на ирис, на хориоидея и др.)

– непълно разделяне (синофрис, анкилоблефарон, синблефарон и др.)

– непълна миграция (нерезорбирана мембрана пупиларис, нерезорбирана мембрана Хазнери и др.)

– непълно изчезване на една по-ранна форма (нерезорбирано първично стъкловидно тяло и др.)

– незавършено придвижване, раздалечение на орбитите (хипотелоризъм)

2. Повишената морфогенеза е по-рядкапричина за малформации.

– развитие на допълнителни органи или на части от тях (околоушни висулки, полидактилия и др.).

3. Забавената морфогенеза е най-рядката причина за малформации – поява на орган или на части от тях на необичайно място.

4.4. Деформация

Деформацията е аномалия във формата или положението на част от тялото, причинена от вторични, външни, механични въздействия. Около 2% от новородените са с различни деформации. Най-често деформациите настъпват във феталния период на развитие, а пораженията са регионални. Деформациите заемат нисък относителен дял в перинаталната смъртност [1, 2, 6–8, 12–14].

Важно

Една и съща вродена аномалия (например микрофталм) може да представлява малформация или деформация в зависимост от причините (екзогенни и/или генетични), които нарушават естественото развитие на очната ябълка.

4.5. Дисрупция

Дисрупцията е морфологичен дефект на една или повече части от тялото, при която е налице разрушаване, в даден етап, на вече нормално формирани структури, след което се развиват морфологични аномалии. Например синдрома на пъпната връв, която може да ампутира пръсти на горните и/или долните крайници [1, 2, 12–14].

4.6. Синдром

Синдромът е комплекс от повтаряща се комбинация от различни първични вродени аномалии или последователности, които засягат две или повече ембриологично различни части на тялото. Наследствените синдроми са резултат от плейотропния ефект на различни гени [1, 2, 6–8, 11–14].

В офталмологията пример за дисморфизъм са синдромът на Дюан (тип I, II, II), синдромът на Браун, вродената изолирана аниридия (тотална липса на ирис), т.нар. аниридия + синдром, който е комплекс от повтаряща се комбинация от аномалия в развитието на увея, иридокорнеален ъгъл, леща, ретина, зрителен нерв и др.

4.7. Последователност от аномалии

Последователност (sequence) от аномалии (адитивни синдроми) обхваща множествени аномалии, които са резултат от известен или от кандидат-ген, или от предшестваща аномалия, или от механичен фактор. Клинично включва няколко малформации и/или деформации,

чиято поява е свързана с единствен дефект в развитието. Пример са последователността в проявите при синдромите на Пиер Робин (Perre Robin sequence), синдрома на Потър (Potter sequence) [1, 2, 6–8, 12–14].

В офталмологията пример за последователност от аномалии са синдромът на Аксенфелд, синдромът на Петерс и др. При тези синдроми има първоначално аномално развитие на иридо-корнеалния ъгъл на окото/очите, на роговицата, на ретината, на булба като цяло.

4.8. Асоциация

Асоциацията е комбинация от три или повече първични дефекта, които засягат различни части на тялото и се проявяват заедно, но им липсва достатъчно постоянство на съвместна проява [1, 2, 6–8, 12–14].

В офталмологията пример за асоциация са очните дисморфични стигми например при синдрома на Крузон (хипертелоризъм, дивергентен страбизъм, рефрактивни грешки, най-често миопична рефракция) в съчетание с общите дисморфични стигми, характерни за този синдром. Доказано е, че синдромът на Крузон е с АД тип на унаследяване [4, 5, 7]. Пример за асоциация са очните промени при редица други моногенни синдроми, които се дължат на ген с плейотропен ефект (един ген засяга конкретна тъкан, проявена в различни органи), като синдрома на Марфан (АД), синдрома на Мьобиус (АР), синдром CHARGE (**C** – колобоми, засягащи окото; **H** – сърдечни дефекти; **A** – атрезия на хоаните; **R** – изоставане в растежа и развитието; **G** – хипоплазия на гениталиите; **E** – аномалии на ушите, включително загуба на слуха) и др. [4, 5, 7]. В редица случаи патогенезата на синдромите остава неуточнена [1, 2, 6–8, 12–14].

Литература

1. Aase JM. Diagnostic Dysmorphology. Springer US, 1990, 299 p.
2. Jones KL, Jones MC, Campo MD. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation: Expert Consult – Online and Print, Seventh Edition, 2013, Elsevier.
3. International Statistical Classification of Diseases and Related Helth Problems 10-th Revision, vol. I, II. WHO, Geneva, 1992, 2003.
4. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Last accessed on 7-th november, 2017. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).
5. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases:Orphanet version 4.23.0 – Last accessed on: 2017-02-12 (www.orpha.net).
6. Stevenson RE, Hall JG, Everman DB, Solomon BD. Human Malformations and Related Anomalies. Third Edition, 2015, 1000 p. Oxford Monographs on Medical GeneticsHardcover.
7. Temtamy S, Aglan M. Basic Concepts in Dysmorphology (2013). Human Genetics & Genome Research Division National Research Centre, Cairo, Egypt.
8. Tewari VV, Mehta R, Tewari K. Dysmorphic neonate: an approach to diagnosis in the current era. Pediatric Dimensions, Volume 1(1): 8-14, 2016.
9. Traboulsi EI, AlShamekh S, Couser NL. The Eye. Chapter 12 (12.1–12.15) in Human Malformations and Related Anomalies. By Stevenson RE, Hall JG, Everman DB, Solomon BD. Third Edition, 2015, 1000 p. Oxford Monographs on Medical GeneticsHardcover.
10. World Health Organization, Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva, 2015. Defects surveillance training facilitator's guide.
11. Попова, А. Дисморфични очни синдроми и очна хипертенсия в детска възраст. Български форум глаукома, Издание на фондация "Национална Академия Глаукома", том 4, бр. 6, 2014, 251–256.
12. Симеонов, Е. Проблеми на клиничната дисморфология в педиатрията. МА, Център за научна информация по медицина и здравеопазване, София, 1989, 83.
13. Симеонов, Е. Вродени аномалии. Във: Редки генетични болести (с. 144-163, част I), под ред. на Др. Тончева и кол., Симелпрес, 2014, 1007 с.
14. Тинчева, Р. Дисморфология и тератология (с. 691-701). Във: Медицинска генетика в постгеномната ера. Геномна медицина. Симелпрес, 2010, 882 с.

5. Симптоматика при дисморфичните синдроми

Симптоматиката при дисморфичните синдроми, които засягат организма като цяло, е подробно описана във фундаменталните учебници по тератология, по медицинска генетика, по дисморфология, по педиатрия [1, 3, 4, 8, 11–14, 16–18]. Тя е разнообразна, може да е очевидна, но може да е съвсем леко проявена или да липсва при първоначалния преглед на новороденото или пациента. Може да обхваща само една или няколко структури в един и същ, или в различни органи и системи (глава, крайници, тяло, зрителна система, нервна система и др.). Може да е едновременно изявена комбинация от дисморфични стигми (големи и малки) или да се касае за последователно проявяващи се дисморфични находки – в един и същ орган или в няколко органа [1–8, 11–14, 16–18].

В офталмологията пример за дисморфична проява е микрофталмът – едностранен или двустранно проявен, който често е в асоциация с друга очна аномалия (катаракта, страбизъм, нистагъм). Друга дисморфична проява от очен произход е наличието на орбита с по-малки размери от обичайното, както и необичайно голямо или по-малко от обичайното за възрастта разстояние между орбитите на дясното и на лявото око при един и същ индивид (хипертелоризъм, хипотелоризъм) и др. В Табл. 5.1 са представени обективните очни симптоми, насочващи за антенатално увреждане на зрителната система и/или на зрението в различните възрастови периоди на детето, без необходимост от специална оптика (изключение правят атенюираните случаи). Насоченото търсене на дисморфична проява и проследяването на децата е гаранция за своевременна клинична диагностика и своевременно по-нататъшно поведение [1, 12, 13–24].

Табл. 5.1. Обективни очни симптоми, насочващи за антенатално увреждане на зрителната система или зрението в различните възрастови периоди на детето

I. При новороденото и в ранния кърмачески период: епикант, телекант, дислокация или дизостозни промени на орбитите (хипертелоризъм, хипотелоризъм), частична или тотална липса на клепачна цепка, птоза или колобома на горния клепач, междуочни различия в дължината и широчината на клепачната цепка или подвижността на клепачите, депигментации, хипо- или хиперпигментации, туморни образувания на клепачната кожа, липса на мигли, двойна или тройна редица мигли (дистихиаза), трихиаза, ектропион, ентропион, липса на очна ябълка (изключително рядко), междуочни различия в размерите на булба (микрофталм, буфталм) или в позицията на булба (екзофталм, енофталм), липодермоид, абнормно сълзене, плач “без сълзи”, абнормни промени в размера на роговицата (нормално е 10 mm) или прозрачността ù, абнормно състояние на корнеосклералния лимб (разширен), разлика в цвета и структурата на ириса между двете очи (хетерохромия), промени в цвета на зеницата (нормално черен), както и в броя, формата, позицията, реакциите на светлина на зеницата (аниридия, капковидна или цепковидна зеница, анизокория, ектопия, поликория), нистагъм, страбизъм.

II. При кърмачето от 6-ия месец до една година: Освен всички гореописани симптоми може да се добавят: детето не фиксира, не следи движещ се обект, не се заглежда в показвана играчка, не посяга към показван пред очите предмет, не мига, често мига (предимно на светло), често мига (независимо от осветлението).

III. При деца от една до 3 години: Освен всички гореописани симптоми може да се добавят: детето приближава играчката, предмета до очите си, приближава се до телевизора, има “тикове” на клепачите (често мигане; затваряне на едното око), тикове на главата (спазмус нутанс) при опит за фиксация или спонтанно, вициозно (избирателно) положение на главата или лицето при опит за фиксация, дезориентация в пространството, неправилна пространствена локализация на предметите.

IV. При деца от 3 до 5 години: Освен всички гореописани симптоми може да се добавят: дезориентация в пространството, чести ечемици.

V. От 5- до 18-годишна възраст: Освен всички гореописани симптоми може да се добавят: затруднения в краснописа, затруднения в ориентацията на светло или тъмно (хемералопия, никталопия; периметрични разстройства) смущения в цветоусещането.

Вродените аномалии/дисморфични прояви се делят на две основни групи: I. Големи аномалии; II. Малки аномалии [3, 11 12, 19–21].

I. Големи вродени аномалии/големи дисморфични прояви

Големите вродени аномалии, диагностицирани антенатално, са с честота над 15% и са причина за спонтанни аборти в първите 6–8 гестационни седмици. Сред новородените деца големите вродени аномалии са с честота 2–3%. Тук се отнасят: липса на развитие (agenesis), стоп в развитието (hypoplasia), свръхразвитие (hyperplasia), вродени обструкции (failure to divide), незатваряне на фетални фисури (dysraphia), персистиращи ембрионални тъкани, които могат да засегнат всеки орган и неговите подструктури. Причините за тяхната проява са различни хромозомни аномалии, мултифакторни заболявания, екзогенни (тератогенни/дисморфични) фактори, идиопатични случаи. Големите вродени аномалии не представляват диагностичен проблем, но най-често са тежък хирургичен проблем.

За голяма вродена аномалия на окото се считат вродената липса на очна ябълка (клиничен анофталм) или тежкият микрофталм, вродената аниридия, хипоплазията на макулата и/или зрителния нерв и др.

II. Малки вродени аномалии/малки дисморфични прояви

Малките вродени единични (самостоятелни) аномалии се срещат при 15% от новородените деца, като при 3% от тях те са в асоциация с голяма вродена аномалия. Две вродени малки аномалии се срещат при 0,8% от новородените, като в 11% от тях те са съчетани с една голяма аномалия. Три вродени малки аномалии се срещат при 0,5% от новородените, като в 90% от тях те са асоциирани с една голяма аномалия. Малки аномали за организма са околоушни висулки, малки невуси; малки хемангиоми и др. Малките аномалии засягат различни системи в човешкия организъм. При около 6% от новородените малките аномалии се проявяват до 2-годишна възраст, при 8% – до 5-годишна възраст. Малките аномалии, които се срещат при човека, в 71% засягат главно лицето, шията и ръцете [1, 3, 11, 19–21]. Малки аномалии за окото са някои изолирани очни абнормности, които не засягат зрителните функции директно, като лека степен на птоза на клепача, антимонголоидни очни цепки, епикантус, малки хемангиоми, малки невуси и др. На Табл. 5.2 са представени малките аномалии при човека, които трябва насочено да се търсят [8, 13]. От тази таблица се вижда, че за зрителната система това са епикантът, телекантът, косите очни цепки, хипертелоризмът.

Табл. 5.2. Малки аномалии при човека [8, 13]

Засегнат орган/система	**Малка аномалия**
Краниофациални	Широка фонтанела Плосък или тесен филтрум (под носа) Чип нос Средна степен на микрогнатия Кожна аплазия на скалпа
Очи	Епикант Телекант Коси очни клепачни цепки Хипертелоризъм Петна (тела) на Brushfield
Уши	Липса на хеликоидални (спирални) ушни гънки Задно ротирани ушни миди Преаурикуларни кожни гънки Малки ушни миди Околоушни и ушни ямки или отвори Прегънати, неправилно оформени ушни миди Дарвинови туберкули Асиметрични ушни миди Ниско разположени ушни миди

Кожа	Монголоидни петна (азиатски американци, азиатци) Хлътвания, набръчквания Капилярни хемангиоми (лице, шия, тяло, крайници) Пигментни невуси Изобилие от кожа, свръхкожа Мраморирана, на петна кожа
Крайници: ръка/ръце	"Маймунска" гънка (бразда) на дланта Кожни гънки между пръстите на дланта Клинодактилия на петия пръст Свръхподвижност на пръстите Една флексорна гънка на петия пръст (хипоплазия на средната фаланга) Частична кожна синдактилия Полидактилия Къси и широки палци Тесни и хиперконвексни нокти Хипопластични нокти Камптодактилия Скъсен четвърти пръст
Крайници: крак/крака	Асиметрични крайници Клинодактилия на втория пръст Припокриване на пръстите Хипоплазия на ноктите Ниско ходило (паднал свод)
Други	Средна степен аномалия на стъпалото (calcaneovalgus) Хидроцеле Малък скротум Хипоспадия Хипоплазия на големите срамни устни (labia majora)

Литература

1. Aase JM. Diagnostic Dysmorphology. Copyright, Springer US, Nov 30, © 1990, 299 p.
2. Farkas LG. Anthropometry of the head and face. New York: Raven Press, 1998.
3. Jones KL, Jones MC, Campo MD. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation: Expert Consult – Online and Print, Seventh Edition, 2013, Elsevier.
4. Kalter H. Teratology in the Twentieth Century: Congenital Malformations in Humans and how their Environmental Causes were Established. 2003, Elsevier Science B.V., The Netherlands, 285 p.
5. McKusick V. (Appendix to Foreword). Mendelian inheritance in man. 9th ed. Baltimore: Johns Hopkins University, 1990, 579.
6. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Last accessed on 7-th november, 2017. (http://www.ncbi.nlm. nih.gov/omim).
7. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases:Orphanet version 4.23.0 – Last accessed on: 2017-02-12 (www.orpha.net).
8. Reardon W, Donnai D. (2007). Dysmorphology demystified. Archives of Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition, 92(3): F225–F229.
9. Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. (2016). Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment.
10. Solomon B, Muenke M. When to Suspect a Genetic Syndrome. Am. Fam. Physician. 2012; 86(9):826-833.
11. Temtamy S, Aglan M. Basic Concepts in Dysmorphology (2013). Human Genetics & Genome Research Division National Research Centre, Cairo, Egypt.
12. Tewari VV, Mehta R, Tewari K. Dysmorphic neonate: an approach to diagnosis in the current era. Pediatric Dimensions, Volume 1(1): 8-14, 2016.
13. Vogel and Motulsky's Human Genetics: Problems and Approaches. Second Completely Revised Edition, 2013, 807 p. Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH.
14. Yanoff M, Sassani JW. Ocular Pathology. Seventh Edition, 2015, 720 p. Mosby Elsevier.
15. Young TL. Ophthalmic Genetics. Governor Moorehead School, Raleigh NC, March 20, 2009. National Eye Disease Genotyping Networ.

16. Попова, А. Дисморфични очни синдроми и очна хипертензия в детска възраст. Български форум глаукома, Издание на фондация "Национална Академия Глаукома", том 4, бр. 6, 2014, 251–256.
17. Попова, А. Дисморфични очни прояви. GP News, брой 8 (207), с. 26–30, 18.08.2017.
18. Попова, А. Детски глаукоми и очен дисморфизъм. Bulgarian Forum Glaucoma/Български Форум Глаукома, 2017, Vol. 7, Issue 3, 112–120.
19. Симеонов, Е. Проблеми на клиничната дисморфология в педиатрията. МА, Център за научна информация по медицина и здравеопазване, София, 1989, 83.
20. Симеонов, Е. Вродени аномалии. Във: Редки генетични болести (с. 144-163, част I), под ред. на Др. Тончева и кол., Симелпрес, 2014, 1007 с.
21. Тинчева, Р. Дисморфология и тератология (с. 691-701). Във: Медицинска генетика в постгеномната ера. Геномна медицина. Симелпрес, 2010, 882 с.
22. Цанчева, М. Характер и честота на вродените малформации. Във: Медикогенетична консултация, под ред. на М. Цонева (с. 198–203). Мед. и физк., С., 1984.
23. Цонева, М. и кол. Медикогенетична консултация. Мед. и физк., С., 1984, 344.
24. Цонева, М., В. Ганев, В. Георгиева, С. Лалчев, М. Маврудиева, Др. Тончева. Справочник за наследствените болести и предразположения. Мед. и физк., С., 1988, 255 с.

6. Основни очни дисморфични прояви

Различни дисморфични прояви от очен произход – изолирани, комбинирани с други очни или системни увреждания могат да засегнат всяка една от многобройните структури на зрителната система [1–33]. В съвременната класификация на критериите за оценка за дисморфизъм при човека и съответните дисморфични прояви, според засегнатия орган/структура участва и окото [12, 14] (виж Табл. 5-2). Основните дисморфични очни прояви, дадени в тази класификация, са: хипотелоризъм, хипертелоризъм, телекант, скъсена/тясна или удължена клепачна цепка, коси (монголоидни/антимонголоидни клепачни цепки, дълбоки/плитки орбити, епикантални гънки, птоза на клепачите, промени в склерата, микрофталм/буфталм, оценка на ирис и зеница (Brushfield spots; колобома/и; хетерохромия). Отделните дисморфични очни прояви са разгледани по-подробно в отделните раздели (орбита, клепачи и т.н.) на специалната част (част II) на тази монография.

Обобщена характеристика

Клиничното изследване на пациентите за очен дисморфизъм изисква специални познания и опит от страна на офталмолога, на клиничния генетик и на клиничния дисморфолог. Изследването по системния ход на всички очни структури [орбита, клепачи, конюнктива, слъзен апарат, булб (преден очен сегмент, заден очен сегмент, вътреочно съдържимо), проводна и централна част, очедвигателен апарат, съдова и нервна система на окото, ретробулбарно пространство, рефракция] е задължително. Констатирането на дисморфични промени (в окото или извън него), както и отчитането на динамиката на промените във времето – както за всяко око, така и промените между двете очи в клинико-генетичен аспект, са от съществено значение за своевременната клинико-генетична диагноза. Въз основа на казаното в някои случаи може да бъде ревизирана първоначалната клинична диагноза, особено при спорадичните случаи, а също така и окончателната диагноза да бъде поставена своевременно. Всяка една от многобройните структури на зрителната система може да бъде засегната в различен стадий и период на антенаталното си развитие, в различна степен, самостоятелно или комбинирано с други очни, или извъночни структури, да бъде констатирана веднага след раждането или в по-късна възраст, да е първа фенотипна изява или да е част от общия фенотип на индивида, да съпътства други патологични прояви или да се появи на по-късен етап. Към момента на раждането може да няма видими (без специална оптика) патологични прояви в очите.

Важно

Зрителната система участва наравно с всички структури на лицето и главата в преценката за наличие на лицев дисморфизъм. Това изисква познания за дисморфичните очни стигми от страна на всеки лекар с оглед на ранната клинична диагноза, своевременното уточняване на етиологията и своевременната превенция на усложненията.

Литература

1. Duke-Elder WS. Systems of Ophthalmology: Vol. 3, Normal and Abnormal Development, Part 2, Congenital Deformities. Henry Kimpton, London, 1964.
2. François J. L'hérédité in ophthalmology. Paris, Masson, 1958.
3. Franceschetti AJ. Pediatric ophthalmology, vol. 1, 2, 1965.
4. Geeraets WJ. Oculares Syndromes. Lea & Febiger, Philadelphia, 1965.
5. Harley RD, L. B. Nelson, S. E. Olitsky. Pediatric ophthalmology. Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 587 p.
6. Kanski J, Bowling B. Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach. 7th Edition (2011). Elsevier/Saunders.
7. Lorenz B, Brodsky MC. Pediatric Ophthalmology, Neuro-Ophthalmology, Genetics. 2010. eBook.
8. Nelson LB, Olitsky SE. Harley's Pediatric Ophthalmology. Fifth Edition. Lippincott Williams&Wilkins. 2005. 587 p.
9. Ocular Pathology Atlas. American Academy of Ophthalmology Web site. Published 2016. Accessed January 4, 2017 [https://www.aao.org/resident-course/pathology-atlas].
10. Sorsby A. Ophthalmic genetics, 2nd ed. Appleton-Century Crofts, 1970.
11. Spenser WH. Ophthalmic pathology:an Atlas and Textbook, W.B. Saunders company, 1986, 804 p.
12. Tewari VV, Mehta R, Tewari K. Dysmorphic neonate: an approach to diagnosis in the current era. Pediatric Dimensions, Volume 1(1): 8-14, 2016, Open Access Text.
13. Traboulsi EI. Genetic Diseases of the Eye. Second Edition, 2011, 994 p.
14. Traboulsi EI, AlShamekh S, Couser NL. The Eye. Chapter 12 (12.1–12.15) in Human Malformations and Related Anomalies. By Stevenson RE, Hall JG, Everman DB, Solomon BD. Third Edition, 2015, 1000 pages. Oxford Monographs on Medical GeneticsHardcover.
15. Waardenburg PJ, Franceschetti A, Klein D. Genetics and ophthalmology, I-II. Blackwell Scientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
16. Wright KW, Spiegel P. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Second Edition. 2013, 1087 p., Springer Science & Business Media.
17. Yanoff M, Sassani JW. Ocular Pathology. Seventh Edition, 2015, 720 p.
18. Young TL. Ophthalmic Genetics. Governor Moorehead School, Raleigh NC, March 20, 2009. National Eye Disease Genotyping Networ.
19. Аветисов, Э., С., Е. И. Ковалевский, А. В. Хватова. Руководство по детской офтальмологии. Москва, Медицина, 1987, 496 с.
20. Василев, Ив., Ст. Дъбов, В. Василева. Очна патология в детската възраст. Мед. и физк., С., 1967, 370 с.
21. Василева, В. Детско зрение. МФ, София, 1982, 174 с.
22. Василева, В., Ив. Иванов. Детска офталмология. МФ, София, 1987, 253.
23. Маждракова-Чалманова и кол. Учебник по очни болести. Издателство Болид,, 2008, 352.
24. Пашев, К. Офталмологични изследвания върху наследствеността у нас. Държ. Печатница, София, 1943.
25. Попова, А. Клинико-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд. Дис., 1994, София.
26. Попова, А. Очни проблеми при новородени деца. Бълг. офталмол. преглед, год. XLIII, бр. 2, 19–22, 1999 г.
27. Попова, А., Г. Димитрова, И. Петкова, С. Чернинкова, Л. Калайджиева, Р. Thomas, И. Търнев. Офталмологични прояви при новооткрито в България дизонтогенетично невродегенеративно заболяване – CCFDN syndrome. Бълг. офталмол. преглед, год. XLV, бр. 3, 2001, 30–34.
28. Попова, А. Нов метод за клинико-генетична оценка на очния фенотип. Бълг. офталмол. преглед, год. XLVII, бр. 1, 2003, 57–60.
29. Попова, А. Р. Тинчева, Е. Симеонов. Клинични проблеми и офталмогенетични аспекти при някои наследствени заболявания на очите при деца. Бълг. офталмол. преглед, год. LVI, бр. 1, 2012, 25-33.
30. Попова, А., И. Петкова, С. Чернинкова, Д. Тончева, П. Василева. Редки болести в офталмологията. Във: Редки генетични болести, част II, с.720-762., под ред. на Д. Тончева, ИК "Симелпрес", с. 1007, София, 2014.
31. Попова, А. Дисморфични очни синдроми и очна хипертензия в детска възраст. Български форум глаукома, Издание на фондация "Национална Академия Глаукома", том 4, бр. 6, 2014, 251–256.
32. Филипов, Е. Наследствените и вродените заболявания на окото в етиологията на детската слепота и тяхната профилактика. Канд. Дис, София, 1979, част I, 161 с. и част II, 230 приложения.
33. Филипов, Е. Н., М. Никова, А. Попова. Скрининг метод за ранно откриване на вродени очни аномалии и малформации. Офталмология, год. XXXV, 2, с. 33–34, 1987.

7. Съвременни класификации на дисморфичните синдроми

В достъпната обща медицинска литература съществуват огромен брой клинични, етиологични, клинико-етиологични, клинико-генетични, обобщени и по системи класификации на вродената патология при човека. Някои от тях включват и дисморфични синдроми [4, 5, 9, 11–15].

Отделно, самостоятелно в офталмологичната литература съществуват както обобщени клинични класификации на вродените очни заболявания, така и по конкретно засегнати очни структури (орбита, клепачи, булб, роговица, ретина и др.), а също и на вродената и наследствена очна патология по конкретни раздели [4, 6, 10, 14, 15].

7.1. Клинични класификации на дисморфичните синдроми

В 1856 г. Уйлям Фар (William Farr) казва "Класификацията, това е метод на обобщение". През 1893 г. френският антрополог и статистик Алфонс Бертийон предлага първата медицинска класификация (под форма на списък на причините за смърт). По-късно тази класификация става основа на Международната класификация на всички болести при човека [МКБ (ICD)]. През 1970 г. започва подготовката за Международната номенклатура на болестите (МНБ). През 1975 г. МНБ се превърна в съвместен проект на Съвета на Международните медицински научни организации и СЗО. ICD е линейно-осева класификация и се надгражда непрекъснато. От 1992 г. до днес се ползва нейната X ревизия, включително и у нас, достъпна вече и онлайн, на различни езици и на български. Кодовете за съответните нозологични единици от ICD-X не съответстват на тези в ICD-9 [4].

Съвременна информация за отделните вродени заболявания, респективно класифицирането им, включително на очите, днес може да се получи и чрез Класификация на наследствените заболявания при човека [On Line Mendelian Inherited in Man (OMIM)], Класификация на редките заболявания (ORPHANET), База медицински данни[Diseases Database (DB)], Онлайн клинични критерии (от 1996 г.) [e-Medicine], Medical Subject Headings (MeSH, от 1960 г.), Онлайн база данни, от 1997 г. (GeneReviews), Онлайн база данни, 2003 (EyeGENE) [1–4, 7–9]. Всяка една от тези класификации използва свой индивидуален код (за съответната нозологична единица), който е различен от този в другите класификации.

7.2. Клинична класификация на дисморфичните очни синдроми

От началото до 60-те години на XX век вродените и наследствените заболявания на очите се класифицират едновременно, от различни офталмолози в различните страни, както по анатомичен принцип, така също и според типа на унаследяване на конкретните заболявания (на дистрофиите на роговицата, на дегенерациите на ретината, на заболяванията на лещата и др.). От 1964 г. класификацията на причините за слепота е основана на два принципа – анатомичен и етиологичен [6, 10, 14]. През 1975 г. в ICD 9-th revision е въведено специално приложение за очните вродени и наследствени заболявания, което отпада в следващата 10-а ревизия [4]. От 1992 г. ICD 9-th revision до днес изолираните очни заболявания са в клас VII, рубриката H00–H54. Вродените заболявания на очите са в клас XVII, рубрика Q00–Q99: Вродени малформации, деформации и други хромозомни абнормности, заедно с всички вродени заболявания на човека [4].

У нас днес, за ежедневната клинична офталмологична дейност се прилага задължително (по изискване на Здравната каса) само ICD (МКБ) 10-а ревизия, в която очните заболявания са класифицирани и кодирани само по анатомичен принцип (клас VII, рубрика H00–H54) и не включват вродената очна патология. В рубрика H54.0–H54.9 съществува възможност само за отделното класифициране и кодиране на очната патология и по степен на зрителна увреда (до слепота). Рубриката H00–H54 (Очни заболявания) на МКБ 10-а ревизия не позволява ди-

ректно кодиране на вродените очни аномалии/очните дисморфични прояви по нито една от клиничните пътеки за очни заболявания. Вродените очни заболявания, заедно с деформациите и хромозомните аберации при човека въобще, са класифицирани отделно, в общата рубрика Q00–Q99 (т.е. с кодове, различни от кодовете на H00–H54) [4].

7.3. Етиологична класификация на дисморфичните синдроми

Обобщена съвременна етиологична класификация на дисморфичните синдроми, независимо от системата или засегнатия орган, е следната [11–13, 16–19]:

I. Хромозомни (бройни; структурни)
II.Моногенни (АД; АР; Х-свързани; У-свързани)
– Наследствени болести на обмяната
– С неясна етиология
III. Мултифакторни
IV. Митохондриални
III. Екзогеннообусловени пренатално (тератогени)
IV. С неясна етиология
– С определена нозология ?
– С неопределена нозология (включително адитивни синдроми).

По данни на СЗО (2016 г.) мултифакторната генеза (комбинирано въздействие от генетични и екзогенни причини) заема висок относителен дял (20–25%), следвана от екзогенните/тератогенни фактори (7–10%) и хромозомните аномалии (6–7%), но неуточнената етиология заема най-висок относителен дял (50–60%) [2].

Важно
Характерна особеност е, че при болшинството от дисморфичните очни синдроми не съществуват патогномонични белези за конкретна етиология!
Множествените вродени аномалии никога не се унаследяват многофакторно!
Наличието на комбинация от вродени дефекти, априори изключва многофакторна наследственост!

Етиологичното уточняване на вродената очна патология/дисморфичните синдроми е истинско предизвикателство за офталмолога и не винаги е единствено в неговите възможности, заради различни причини и фактори. Необходими са много рутинни и специализирани офталмологични изследвания за своевременното уточняване на клиничната диагноза, консултации и със специалисти от различни специалности, високоспециализирани извъночни скъпи изследвания. У нас някои специализирани и/или вискоспециализирани очни изследвания (UBM, OCT и др.), както и лечението на очите не се заплащат от Здравната каса (предимно образни и генетични изследвания). Различни причини и фактори затрудняват своевременната точна и пълна клинична диагностика на дисморфичните синдроми. От своя страна етиологичното им уточняване също е затруднено или невъзможно по ред причини и фактори.

В постгеномната ера съществува възможност за етиологично уточнение на голям брой вродени заболявания на очите и на молекулярно ниво. В Табл. 7.3, взаимствано от различни онлайн бази данни (*ICD-10; OMIM 2017; GeneDx 2017; NCBI 2017)* са представени 1049 заболявания, които засягат зрителната система – изолирано или синдромно системно. При всяко едно от тях има конкретни дисморфични очни прояви, установен е патологичният ген, съответният протеин, картирането на гена върху съответната хромозома.

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017; GeneDx 2017; NCBI 2017)

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
1.	E78.6	200100	A-beta-lipoproteinemia (ABL), (Acanthocitosis; Basen-Kornzweig syndrom)	MTP	Microsomal triglyceride transfer protein	4q22-q24
2.	H33.2	312550	Ablatio retinae falciformis congenita (Primary retinal dysplasia), XR			
3.	Q77.4	100800	Achondroplasia	FGFR3	Fibroblast growth factor receptor 3.	
4.	Q10.3		Ablepharon, congenital, isolated			
5.	Q10.3	200110	Ablepharia, macrostomia syndrome (AMS)			46,XY,-18,+[del(18)
6.	Q10.4		Absens and agenesis of lacrymal apparatus			
7.	H53.5	216900	**Achromatopsia, congenital (ACHM) 2**	CNGA3	Cyclic nucleotide-gated channel alpha 3	2q11.2
8.	H53.5	262300	ACHM3	CNGB3	Cone cyclic nucleotide-gated cation channel beta 3	8q21.3-q22
9.	H53.5	130340	ACHM4	GNAT2	Guanin nucleotide-bindeng protein G sujunit alpha2	1p13.3
10.	H53.5	613093	ACHM5 (COD4)	PDE6C	Phosphodiesterases	10q23.33
11.	Q87.0	201000	Acrocephalopolysyndactyly (Carpenter s-me)	RAB23	Ras-related protein Rab-23	6p11.2
12.	Q87.0	101600	Acrocephalosyndactyly (Pfeiffer syndrome)	FGFR1	Fibroblast growth factor receptor 1	8p11.23-p11.22
13.	Q87.0	101600	Acrocephalosyndactyly (Pfeiffer syndrome)	FGFR2	Fibroblast growth factor receptor 2	10q26.13
14.	Q87.0	101200	Acrocephalosyndactyly, TypeII (Apert syndrome)	FGFR2	Fibroblast growth factor receptor 2	10q26.13
15.	E83.2	201100	Acrodermatitis enteropathica	SLC39A4	Solute carrier family 39 (zinc transporter), member 4	8q24.3
16.	H57.0	103100	Adie pupil, Adie syndrome (Holmes-Adie s-me)			
17.	E71.3	300100	Adrenoleukodystrophy (Addison disease)	ABCD1	ABCD1	Xq28
18.	H35.3	603075	**Age-related macular degeneration (ARMD), 1**	HMCN1	Hemicentin 1	1q25.3-q31.1
19.	H35.3	603075	ARMD1	CFHR3	Complement factor H-related protein 3	1q31.3
20.	H35.3	603075	ARMD1	CFHR1	Complement factor H-related 1	1q31.3
21.	H35.3	603075	ARMD1	C2	Complement component 2	6p21.33
22.	H35.3	603075	ARMD1	CFB	Complement factor B	6p21.33
23.	H35.3	603075	ARMD1	PLEKHA1	Pleckstrin homology domain-containing family A member 1	10q26.13
24.	H35.3	603075	ARMD1	APOE	Apolipoprotein E	19q13.32
25.	H35.3	153800	ARMD2	ABCR	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member4	1p22.1
26.	H35.3	608895	ARMD3	FBLN5	Fibulin 5	14q32.12
27.	H35.3	610698	ARMD4	CFH	Complement factor H	1q31.3
28.	H35.3	613761	ARMD5	ERCC6	DNA excision repair protein ERCC-6	10q11.23

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 1

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
29.	H35.3	613757	ARMD6	RAXL1	DAX1 (dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia critical region, on chromosome X, gene 1)	19p13.3
30.	H35.3	610149	ARMD7	HTRA1	Serine protease HTRA1	10q26.13
31.	H35.3	613778	ARMD8	ARMS2	Age-related maculopathy susceptibility protein 2	10q26.13
32.	H35.3	611378	ARMD9	C3	Complement component 3	19p13.3
33.	H35.3	611488	ARMD10	TLR4	Toll-like receptor 4	9q33.1
34.	H35.3	611953	ARMD11	CST3	Cystatin C	20p11.21
35.	H35.3	613784	ARMD12	CX3CR1	Chemokine (C-X3-C motif) receptor 1	3p22.2
36.	H35.3	590050	ARMD	MTTL1	mitochondrial tRNA for leucine (UUR)	
37.	G93.8	304050	Aicardi syndrome, X-linked			Xp22
38.	Q10.6	231550	Alacrymia (Achalasia-addisonianism-alacrimia syndrome)	AAAS	Aladin (adracalin)	12q13.13
39.	Q78.2	166600	Albers-Shönberg syndrome (Osteopetrosis), AD2	CLCN7	Chloride channel, voltage-sensitive 7	16p13.3
40.	Q78.2	259700	Albers-Shönberg syndrome (Osteopetrosis), AR	TCIRG1	V-type proton ATPase	11q13.2
			Albinismus, Ocular (OA; NOAH syndrome):			
41.	E70.3	300500	-OA1, Nettleship-Falls syndrome X-linked	OA1	G protein-coupled receptor	Xp22.3
42.	E70.3	300500	-OA1, Nettleship-Falls syndrome X-linked	GFP	Guanine-nucleotide exchange proteins	Xp22.2
43.	E70.3	214500	-OA, Chédiak–Higashi syndrome (CHS), AR	CHS1 (LYST)	Chitin synthase I	1q42.3
44.	E70.3		-OA, Deafness, freckles AD			
45.	E70.3	300650	-OA, Sensorineural deafnes			Xp22.3
46.	E70.3	300600	-OA, Forsius-Ericsson Type (AIED)	CACNA1F	CACNA1F	Xp11.23
			Albinismus, Oculocutaneus (OCA):			
47.	E70.3	203100	-OCA 1Type A	TYR	Tyrosinase	11q14-21
48.	E70.3	203200	-OCA, 1Type II (OCA2), (Brown), AR	OCA2	P-protein, membrane protein, endoplazmatin	15q11-13
49.	E70.3	203290	-OCA, 1Type III (OCA3)	TYRP1	TYRP1 (Tyrosinase related protein)	9p23
50.	E70.3	606574	-OCA, 1Type IV (OCA4)	SLC45A2	MATP (Membrane associated transport protein)	5p13.3
51.	E70.3	615179	-OCA, 1Type V (OCA5)	C10ORF11	Leucine-rich repeat-containing protein	10q22.2-q22.3
52.	E70.3	615312	-OCA, 1Type VI (OCA6)	SLC24A5	Sodium/potassium/calcium exchanger 5	4q24
53.	E70.3	615312	-OCA, 1Type VII (OCA7)	SLC24A5	Sodium/potassium/calcium exchanger 5	4q24
54.	E70.3	606952	-OCA1Type B (Yellow mutant type)	TYR	Tyrosinase	11q14.3
55.	E70.3	600501	-OCA, ABCD syndrome (Waardenburg-Shah)	EDNRB	G protein coupled receptors	13q22.3

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 2

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
56.	E70.3	300700	-OCA, Deafnes ("Woolf s-me", "Ziprkowski–Margolis s-me")			Xq26.3-q27; Xp22.3
57.	E70.3	220900	-OCA, Deafness	GJB2	GJB2 - gap junction protein, beta 2	
58.	E70.3		-OCA, Punctate (Punctate) AD			
59.	E70.3	214450	Albinismus partialis (Griscelli syndrome, type 1)	MYO5A	Myosin-Va	15q21.2
60.	E70.3	607624	Albinismus partialis (Griscelli syndrome, type 2)	RAB27A	Ras-related protein Rab-27A i	15q21.3
61.	E70.3	609227	Albinismus partialis (Griscelli syndrome, type 3)	MLPH	Melanophilin	2q37.3
62.	E70.3	203300	Albinismus, Hemorrhagic diathesis [Hermansky-Pudlak syndrome 1 (HPS1)]	HPS1	Hermansky-Pudlak syndrome 1 protein	10q24.2
63.	E70.3	103470	Albinismus, ocular digenic [Waardenburg-like (Bard) syndrome]	MITF	Microphthalmia-associated transcription factor	3p14-p13
64.	E70.3	103470	Albinismus, Digenic	TYR, MITF	Tyrosinase, protein-coding microphthalmia-associated transcription factor	11q14.3
65.	Q78.1	174800	Albright syndrome (McCune–Albright syndrome)	GNAS	G-protein alpha subunit	20q13.32
66.	E70.2	203500	Alkaptonuria (Black urine disease)	HGD	Hhomogentisate 1,2-dioxygenase	3q13.33
67.	Q31.8	203700	Alpers' disease (Alper's syndrome)	POLG	Polymerase (DNA directed), gamma	15q26.1
68.	Q87.8	301050	Alport syndrome, X-linked	COL4A5	Collagen, type IV, alpha 5	Xq22.3
69.	Q87.8	104200	Alport syndrome, AD	COL4A3	Collagen, type IV, alpha 3 (Goodpasture antigen)	2q36.3
70.	Q87.8	203780	Alport syndrome, AR	COL4A3	Collagen, type IV, alpha 3 (Goodpasture antigen)	2q36.3
71.	Q87.8	203780	Alport syndrome, AR	COL4A4	Collagen, type IV, alpha 4	2q36.3
72.	Q87.8	203800	Alström (Ahlström-Hallgren) syndrome (ALMS)	ALMS1	Alstrom syndrome 1 protein	2p13.1
			Amaurosis, Congenital (виж Leber's amaurosis)			
73.	H35.5	204110	Amaurosis, Congenital (Con-rod type)			
			Amarotic idiosy (Neuronal ceroid lipofuscinoses):			
74.	E75.4	204500	-Late infantile form (Jansky –Bielcshovsky s-me)	TPP1	Tripeptidyl-peptidase 1	11p15.4
75.	E75.4	204200	-Juvenile form (Batten-Mayou-Vogt-Spielmeyer syndrome)	CLN3	Battenin	16p11.2
76.	E75.4	204300	-Late juvenile or adult form (Kufs disease)	CLN6	Ceroid-lipofuscinosis neuronal protein 6	15q23
77.	E85	105120	Amyloidosis, Familial corneal	AKer	Keratoepithelin	
78.	Q93.5	105830	Angelman syndrome	UBE3A	Ubiquitin-protein ligase E3A	15q11.2
79.	Q93.5	105830	Angelman syndrome	MECP2	Methyl CpG binding protein 2	Xq28
80.	Q82.8	610842	Angioid streaks, in Pseudoxanthoma elasticum	GGCX	Gamma-glutamyl carboxylase	2p11.2

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 3

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
81.	Q13.1	106200	Aniridia	PAX6	Paired box transcription factor 6	11p13
82.	Q13.1	106210	Aniridia II; AN2	PAX6	Paired box transcription factor 6	11p13
83.	Q13.1	106220	Aniridia, Absent patella			
	C64	194070	Aniridia, Wilms tumor, виж Wilms tumor			11p13
84.	Q13.1	194072	Aniridia,WAGR syndrome	PAX6;WT1	Paired box transcription factor 6; Wilms tumor protein	11p13
85.	Q13.1	206700	Aniridia, Gillespie syndrome	PAX6	Paired box transcription factor 6	11p13
86.	H52.3		Anisometropia			
87.	Q85.8	193300	Angiomatosis retinae, при Von Hippel–Lindau s-m	VHL	VHL protein	3p25-26
88.	Q28.2		Angiomatosis retinae [при Bonnet–Dechaume–Blanc syndrom (Wyburn-Mason syndrome)]			
89.	Q10.3		Ankyloblepharon, izolated			
	Q82.4	106260	Ankyloblepharon (в Hay-Wells syndrome)	TP63	Ttransformation-related protein 63	3q28
90.	Q11.1	251600	Anophthalmos, Clinical, Isolated 1			14q32
91.	Q11.1	601186	Anophthalmia, Clinical, Facial dysmorphism	STRA6	Receptor for retinol binding protein	15q24.1
92.	Q11.1	206920	Anophthalmia, Waardenburg syndrome	SMOC1	Multi-domain secreted protein	14q24.2
93.	Q11.1	600776	Anophthalmia plus syndrome (APS), AR			
94.	Q11.1	206900	Anophthalmos	SOX2	Transcription factor SOX-2	3q26.33
95.	Q11.1	206900	Anophthalmos	PAX6	Paired box protein Pax-6	11p13
96.	Q11.1	206900	Anophthalmos, X-linked			Xq27-q28
97.	Q12.1	610256	Aphakia, congenital primary	FOXE3	Forkhead box P3 (scurfin)	1p33
			Apert syndrome (виж Acrocephalosyndactyly			
98.	G11.3	208900	Apraxia Oculomotoria, in Ataxia telangiectasia [Louis–Bar syndrome]	ATM	Serine/threonine protein kinase	11q22.3
99.	Q15.8	243910	Arima (cereroоculohepatorenal) syndrome, AR			
100.	Q77.2	208500	**Asphyxiating thoracic dystrophy [(ATD),** (Jeune syndrome)], 1			15q13
101.	Q77.2	611263	-ATD2	IFT80	Intraflagellar transport protein 80 homolog	3q
102.	Q77.2	613091	-ATD3	DYNC2H1	Cytoplasmic dynein 2 heavy chain 1	11q
103.	G11.3	606002	**Ataxia-ocular apraxia (AOA)1**	APTX	Aprataxin	
104.	G11.3	606002	AOA2	SETX	Alpha-fetoprotein (AFP)	
105.	G11.3	208900	Ataxia-telangiectasia (Louis-Bar s-me)	ATM	Serine/threonine protein kinase	
106.	G11.3	604391	Ataxia-telangiectasia-like disorder	MRE11A	Double-strand break repair protein MRE11A	

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 4

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
107.	G11.3	229300	Ataxia Friedreich 1, AR	FXN	Frataxin	9q21.11
108.	G11.3	601992	Ataxia, Friedreich	FRDA2	Friedreich ataxia 2 protein	9p23-p11
			Ataxia Pierre-Marie (виж Ophthalmoplegia progressive External, autosomal recessive)			
			Ataxia, Nystagmus (виж Marinesko-Sjőgren s-me)			
109.	H31.2	258870	Atrophia gyrata chorioideae et retinae, Fucs, AR	OAT	Ornithine aminotransferase	10q26.13
			Auriculoocular anomalies - cleft lip:			
110.	Q82.8	305600	-Goltz (Goltz-Gorlin) syndrome	PORCN	Endoplasmic reticulum transmembrane protein	Xp11.23
111.	Q87.0	113620	-Branchiooculofacial syndrome (BOFS)			
112.	Q87.0	157980	-MOMO syndrome			
113.	Q87.0	244450	-Kaufman oculocerebrofacial syndrome			
114.		266920	-Mainzer-Saldino syndrome	IFT140	Iintraflagellar transport 140 homolog	16p13.3
115.		135900	-Coffin-Siris syndrome			7q32-q34
116.	Q93.5	147791	-Jacobsen syndrome (JBS)			11q23
			-Fraser 1,2 syndrome (виж Cryphthalmos s-me)			
117.		214150	-COFS1 syndrome	ERCC6	DNA excision repair protein ERCC-6	10q11.23
118.		601803	-Pallister-Killian syndrome			12p
119.	Q13.8		Axenfeld anomaly	FOXC1	Forkhead box protein C1, transcription protein	
120.	Q13.8		Axenfeld anomaly	PITX2	Paired-like homeodomain transcription factor 2	
121.	Q13.8		Axenfeld-Rieger anomaly	FOXC1	Forkhead box protein C1, transcription protein	6p25
122.	Q13.8	109120	Axenfeld-Rieger anomaly, Partially absent eye muscles, distinctive fece, hydrocephaly, sceletal abnormalities (De Hauwere syndrome)			
123.	Q13.8	180500	Axenfeld syndrome Type 1 (Haagedom s-me):	PITX2	Paired-like homeodomain transcription factor 2	4q25-q26; 24q25
124.	Q13.8	601499	Axenfeld syndrome Type 2	FOXO1A?	Forkhead box protein O1	13q14
125.	Q13.8	602482	Axenfeld syndrome Type 3	FOXC1	Forkhead box protein C1, transcription protein	6p25
126.	Q13.8	180500	Axenfeld-Rieger syndrome	RIEG2	Rieger syndrome 2 protein, G-protein	13q14
127.	Q13.8	180500	Axenfeld-Rieger syndrome	RIEG2	Rieger syndrome 2 protein, G-protein	b16q24
128.	Q87.0	209885	Barber-Say (ablepharon-macrostomia) syndrome			
129.	Q87.8	209900	**Bardet-Biedl syndrome (BBS)1**	BBS1	Bardet-Biedl syndrome 1 protein	11q13.2
130.	Q87.8	209900	-BBS2	BBS2	Bardet-Biedl syndrome 2 protein	16q12.2

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 5

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
131.	Q87.8	209900	-BBS3	ARL6	ADP-ribosylation factor-like protein 6	3q11.2
132.	Q87.8	209900	-BBS4	BBS4	Bardet-Biedl syndrome 4 protein	15q24.1
133.	Q87.8	209900	-BBS5	BBS5	Bardet-Biedl syndrome 5 protein	2q31.1
134.	Q87.8	209900	-BBS6	MKKS	McKusick-Kaufman/BBS putative chaperonin	20p12.2
135.	Q87.8	209900	-BBS7	BBS7	Bardet-Biedl syndrome 7 protein	4q27
136.	Q87.8	209900	-BBS8	TTC8	Tetratricopeptide repeat domain 8	14q31.3
137.	Q87.8	209900	-BBS9	PTHB1	Protein PTHB1	7p14.3
138.	Q87.8	209900	-BBS10	BBS10	Bardet-Biedl syndrome 10 protein	12q21.2
139.	Q87.8	209900	-BBS11	TRIM32	Tripartite motif-containing protein	32 9q33.1
140.	Q87.8	209900	-BBS12	BBS12	Bardet-Biedl syndrome	12 4q27
141.	Q87.8	209900	-BBS13	MKS1	Meckel syndrome type 1 protein	17q22
142.	Q87.8	209900	-BBS14	CEP290	Centrosomal protein of 290 kDa	12q21.32
143.	Q87.8	209900	-BBS15	C2orf86	Hypothetical protein LOC51057	2p15
144.	C44	109400	Basal cell nevus (Gorlin-Goltz) s-me (BCNS) Basen-Kornzweig s-me, виж Abetalipoproteinemia	PTCH1	Protein patched homolog 1	9q22.32
145.	G98	210000	Behr syndrome, AR, Optic atrophy			
146.	Q87.3	130650	**Beckwith-Wiedemann syndrome(BWS)**	NSD1	NSD1 transcription coregulator protein	5q35.2-q35.3
147.	Q87.3	130650	-BWS	H19	For a long noncoding RNA	11p15.5
148.	Q87.3	130650	-BWS	KCNQ1OT1	8-10 protein-coding	11p15.5
149.	Q87.3	130650	-BWS	CDKN1C	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1C	11p15.4
150.	H35.3	153700	Best vitelliform macular dystrophy, juvenile, AD	BEST1	Bestrophin	11q12.3
151.	H35.3	608161	Best vitelliform macular dystrophy, adult	BEST1,	Bestrophin	11q12.3
152.	H35.3	608161	Best vitelliform macular dystrophy, adult	PRPH2	Protein-coding peripherin 2	6p21.1
153.	H35.5	611809	Bestrophinopathy, AR	BEST1	Bestrophin	11q12.3
154.	H35.5	210370	Bietti crystalline corneoretinal dystrophy, AR	CYP4V2	Cytochrome P450 4V2	4q35.2
155.	Q87.1	210900	Bird-headed dwarf (Seckel syndrome)	RECQL3	RecQ DNA helicase family protein	15q26.1
156.	10.3	119580	Blepharocheilodontic syndrome (BCD s-me), AD	p63	Transformation-related protein 63	
157.	Q10.3	119580	Blepharocheilodontic syndrome (BCD s-me), AD	IRF6	Interferon regulatory factor 6	
158.	Q10.3	110100	**Blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus, premature ovarian failure (BPES)** typeI, AR	FOXL2	Forkhead box L2 transcription factor	3q23
159.	Q13.3	110100	-BPES typeII, AD	FOXL2	Forkhead box L2 transcription factor	3q21-q24

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 6

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
			Bloch–Sulzberger syndrome, виж Incontinentia pigmenti			
			Blue cone monochromacy, виж Congenital color vision deficiencies			
			Blue sclera, Congenita, в Osteogenesis imperfecta			
160.	Q87.1	210900	Bloom syndrome, AR	RECQL3	RecQ DNA helicase family protein	15q26.1
161.			Bonnet–Dechaume–Blanc Syndrom (Wyburn-Mason syndrome), виж angiomatosis retinae			
162.	Q85.1	191100	Bourneville's disease [Tuberous sclerosis (TSC)1]	TSC1	Hamartin	9q34.13
163.	Q85.1	191092	Bourneville's disease [Tuberous sclerosis (TSC)2]	TSC2	Tuberin	16p13
164.		113620	Branchiooculofacial syndrome	TFAP2A	Transcription factor AP-2 alpha	6p24.3
165.	Q50.6		Brown's syndrome, AR			
166.		300612	Brooks-Wisniewski-Brown syndrome, XR			
167.	E75.2	271900	Canavan van Bogaert-Bertrand disease, Aspartoacylase deficiency	ASPA	Aspartoacylase (hydrolase enzyme)	17p13.2
			Carpenter s-me, виж Acrocephalopolysyndactyly			
			Cataract Congenital isolated (CTRCT):			
168.	Q12.0	116200	-CTRCT 1	GJA8	Gap junction alpha-8 protein 1q21.2	
169.	Q12.0	601547	-CTRCT3 (Cerulean Type, "blue dot")	CRYBB2	Beta-crystallin B2	22q11.23
170.	Q12.0	115700	-CTRCT4 (Aculeiform)	CRYGD	Cristallin, gamma D	2q33-q35
171.	Q12.0	116800	-CTRCT5	HSF4	Heat shock factor protein 4	16q22.1
172.	Q12.0	604219	-CTRCT9 AD	CRYAA	Alpha-crystallin A chain	21q22.3
173.	Q12.0	600881	-CTRCT10, Zonular withwith sutural opacities	CRYBA1	Crystallin beta-A3/A1	17q11-q12
174.	Q12.0	610623	-CTRCT11 AD	PITX3	Paired-like homeodamain transcription factor	10q24.32
175.	Q12.0	611597	-CTRCT12 AD	BFSP2	Phakinin in humans	3q22.1
176.	Q12.0	601885	-CTRCT14 AD	GJA3	Lens connexin-46	13q12.11
177.	Q12.0	610019	-CTRCT18 AR,2	FICO1	Fyve and coiled-coil domaincontaining 1	3p21.31
178.	Q12.0	610202	-CTRCT21 [Cerulean Type IV (CCA4)]	MAF	Proto-oncogene c-Maf, transcription factor	16q23.2
179.	Q12.0	610425	-CTRCT23	CRYBA4	Beta-crystallin A4	22q12.1
180.	Q12.0	115650	-CTRCT32 AD (anterior polar1; posterior polar5)	SIX1; SIX4; SIX6;	Homeobox protein SIX1; Homeobox protein SIX4; Sine oculis homeobox, drosiphila, homolog of, 6	14q22-q23
181.	Q12.0	611510	-CTRCT39 AD	CRYGB	Gamma-crystallin	2q34

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 7

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
182.	Q12.0	302200	-CTRCT40 (Nance-Horan syndrome)	NHS	Nance-Horan syndrome protein	Xp22.13
183.	Q12.1	212500	Cataract, Congenital or Juvenile in many s- me, AR			
184.	Q12.0	601202	Cataract, Anterior Polar Type II (CTAA2), 24, AD			17p13
185.	Q12.0	115660	Cataract, Cerulean Type I (CCA1)	SIX6	Sine oculis homeobox, drosiphila, homolog of, 6	17q24
186.	Q12.0		Cataract, Congenital	CRYGC	Cristallin, gamma C	2q33-q35
187.	Q12.0		Cataract, Congenital AD	PITX3	Paired-like homeodamain transcription factor	10q25
188.	Q12.0		Cataract, Congenital AD	MIP	Major intrinsinc protein	12cen-q14
189.	Q12.0	604219	Cataract, Congenital AR	CRYAA	Cristallin, alpha A	21q22.3
190.	Q12.0	604168	Cataract, Congenital, Facial Dysmorphism Neuropathy (CCFDN) syndrome AR	CTDP1	RNA polymerase II subunit A C-terminal domain phosphatase	18q23-qter
191.	Q12.0		Cataract Coppock-like (CCL)	CRYBB2	Cristallin, beta B2	22q11.2-12
192.	Q12.0		Cataract (coppock)	GJA8	Gap junction alpha-8 protein (Connexin 50)	1q21.1
193.	Q12.0	234100	Cataract, Hallermann-Streiff syndrome	GJA1	Gap junction alpha-1 protein	6q22.31
194.	Q12.0	309000	Cataract, Lowe oculocerebro-renal syndrome	OCRL	Inositol polyphosphate 5-phosphatase OCRL-1	Xq25-q26
195.	Q12.0		Cataract, Marner type (CAM)			16q22.1
196.	Q12.0		Cataract, Nonnuclear polymorphic AD			2q33-q35
197.	Q12.0		Cataract, Posterior Polar			1pter-p36.1
198.	Q12.0		Cataract, Posterior Polar	CRYAB	Cristallin, alpha B	11q22-q22.3
199.	Q12.0		Cataract, Pulverulent Dominant	CRYBB1	Cristallin, beta B1	
200.	Q12.0		Cataract, Volkman type			1pter-1p36.13
201.	Q12.0	116200	Cataract, Zonular Lamellar pulverulent (CZP1)	GJA8	Gap junction alpha-8 protein (Connexin 50)	1q21.2
202.	Q12.0		Cataract, Zonular Pulverulent Dominant (CZP3)	GJA3	Gap junction alpha-3 protein (Connexin 46)	13q11-q12
			Chédiak–Higashi syndrome, виж Albinismus ocularis			
203.	H31.2	600790	Chorioretinal atrophy, progressive bifocal, AD			6q14-q16.2
204.	H31.2	215500	Choroidal dystrophy, central areolar 1, AD			17p
205.	H31.2	613105	Choriodal dystrophy, central areolar 2,	PRPH2	Peripherin 2 (retinal degeneration, slow)	6p21.1
206.	H31.2	303100	Choroideremia (CHM)	CHM	Rab escort	Xq21.1-q22.3
			Chromosomal syndromes I: Trisomy, Human:			
207.	Q92		-Trisomy 8 (Warkany syndrome 2)			
208.	Q92		-Trisomy 9 (Rethore syndrome)			

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 8

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
209.	Q91.7		-Trisomy 13 (Trisomy D, Patau syndrome)			
210.	Q91.3		-Trisomy 18 (Edwards syndrome)			
211.	Q90	190685	-Trisomy 21 (Down syndrome):			21q22.3
212.	Q90.1	190685	-Trisomy 21, mosaicism (mitotic nondisjunction)			
213.	Q90.2	190685	-Trisomy 21, translocation			
214.	Q90.9	190685	-Trisomy 21, Down syndrome, unspecified			
			-Trisomy 22:			
215.	Q92.8		-Trisomy 22, 22q11 Deletion Syndrome			
216.	Q92.8		-Trisomy 22, 22q11 microduplication syndrome			
217.	Q92.8		-Trisomy 22, Phelan-McDermid Syndrome / 22q13			
218.	Q92.8		-Trisomy 22, Chromosome Ring 22			
219.	Q92.8		-Trisomy 22, Mosaic trisomy 22			
220.	Q92.8		-Trisomy 22, Complete Trisomy 22			
221.	Q97.		-Trisomy X (Triple X syndrome, XXX aneuploidy)			
			Chromosomal syndromes II: Deletion syndromes			
222.	Q93.8	607873	-1p36 deletion (Auriculoocular anomalies - cleft lip)			
223.	Q93.8	612513	-2p16.1-p15 deletion syndrome			2p16.1-p15
224.	Q93.3		-Partial deletion of short arm of 4 (4p-)			
225.	Q93.4	123450	-Cri du chat (5p-)	CTNND2	Catenin (cadherin-associated protein), delta 2	5p15.2
226.	Q13		-Deletion 11p- (Aniridia)			
227.	Q93.8	613406	-15q24 (Auriculoocular anomalies - cleft lip)			
228.	Q93.8		-Partial deletion 13 (13q-)			
229.	Q93.8	601808	-18q- (Auriculoocular anomalies - cleft lip)			
230.	Q93.8		-Partial deletion 18 (18p-)			
231.	Q93.8		-Partial deletion 18 (18q-)			
232.	Q93.8	606232	-22q13.33 deletion (Phelan-McDermid syndrome)	SHANK3	Proline-rich synapse-associated protein 2	22q13.33
			Chromosomal syndromes III: Duplication s-es			
233.	Q92.8	115470	-Cat eye syndrome (Schmid-Fraccaro syndrome)			22pter→q1
			Chromosomal syndromes IV: Sex syndromes			
234.	Q96.		-Turner syndrome (45X,0), mosaic variant			
235.	Q98.0		-Klinefelter syndrome (XXY, XXXY, XXXXY)			

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 9

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
236.	D71	306400	Chronic granulomatous disease, X-linked	CYBB	Glycoprotein.	Xp11.4
237.	D71	233700	Chronic granulomatous disease, AR	NCF1	Neutrophil cytosol factor 1	7q11.23
238.	Q15.8	216360	COACH syndrome (ass. Ocular coloboma)	TMEM67	Meckelin	8q22.1
239.	Q15.8	216360	COACH syndrome (ass. Ocular coloboma)	CC2D2A	Coiled-coil and C2 domain-containing protein 2A	4p15.32
240.	Q15.5	216360	COACH syndrome (ass. Ocular coloboma)	RPGRIP1L	RPGRIP1L protein, nephrocystin8	16q12.2
241.	Q87.1	216400	Cockayne syndrome type A	ERCC8	DNA excision repair protein ERCC-8	
242.	Q87.1	133540	Cockayne syndrome type B	ERCC6	DNA excision repair protein ERCC-6	
243.	Q13.2	615147	Coloboma iridis, comedogenic acne syndrome	RBP4	Retinol binding protein 4 - 10q23.33	
244.	Q12.2		Coloboma of lens, isolated			
245.	Q14.8	120300	Coloboma of maculae (Agenesis of macula)	PAX	Paired box (Pax) proteins	
246.	Q14.8	216800	Colobama of macula, sceletal anomalies AD			
247.	Q15.8	120200	Coloboma, ocular (CO) (Uveoretinal) 1 Coloboma ocular (в COACH syndrome)	PAX6	Paired box protein Pax-6	11p13
248.	Q15.8	216820	Coloboma, ocular AR			
249.	Q14.2	120430	Coloboma, Optic nerve (Morning glory disc anomaly)	PAX	Paired box (Pax) proteins	11p13
250.	Q10.3	167730	Coloboma palpebral, Lipoma syndrome AD			
			Congenital color vision deficiencies:			
			I. Monochromacy :			X-linked, 22q12
251.	H53.5		1. Rod monochromacy (виж achromatopsia)			X-linked
252.	H53.5		2. Cone monochromacy			X-linked
253.	H53.5	303700	3. Blue cone monochromacy (BCM)	OPN1 MW		Xq28, multiple
254.	H53.5	303700	4. BCM	OPN1LW		mutatins and deletions of red/green cluster
			II. Dichromacy			
255.	H53.5		1. Protanopia	OPN1LW	Red cone pigment	Xq28
256.	H53.5		2. Deuteranopia	OPN1MW	Green cone pigment	Xq28
257.	H53.5		3. Tritanopia			
			III. Trichromacy			
258.	H53.5		1. Protanomaly			

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 10

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
259.	H53.5		2. Deuteranomaly			
260.	H53.5		3. Tritanomaly			
			Con dystrophy (COD):			
261.	H53.5		-COD1 X-linked	RPGR	RPGR protein, regulator of chromatin condensation-1	Xp11.4
262.	H53.5	120970	-COD2 X-linked			Xq27
263.	H53.5	602093	-COD3 (CORD14)	GUCA1A	Guanilate cyclase activator-1A	6p21.1
264.	H53.5	613093	-COD4 (ACHM5)	PDE6C	cGMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase subunit alpha' enzime	10q34
			Congenital fibrosis of extraocular muscles (CFEOM):			
265.	Q15.8	135700	-CFEOM type 1, AD	KIF21A	Kinesin motor proteins	12p12.1-q13.2; 12q12
266.	Q15.8	602078	-CFEOM type 2, AR	ARIX (PHOX2A)	Homeodomain transcription factor	11q13.2
267.	Q15.8	600638	-CFEOM type 3A	TUBB3	Tubulin beta-3 chain protein	16q24.2-q24.3
268.	Q15.8	609384	-CFEOM type 3B	KIF21A	Kinesin motor proteins	
269.	Q15.8	609384	-CFEOM3C			13q
270.	Q77.3	302960	Conradi–Hünermann–Happle syndrome (Chondrodysplasia punctata, X-linked dominant)	EBP	Emopamil binding protein (sterol isomerase)	Xp11.23
271.	Q71.1	160800	Congenital myotonia (Thomsen disease)	CLCN1	Chloride channel protein	7q34
272.	Q15.8		Congenital oculomotor apraxia			2p13
273.	Q10.0		Congenital ptosis, isolated AD	GRIP1	Glutamate receptor-interacting protein 1	4q21.21;13q13.3; 12q14
			Congenital Stationary Night Blindness (CSNB):			
274.	H35.5	310500	-CSNB, type1 CSNB1			
275.	H35.5	610445	-CSNB, AD1	RHO	G protein	
276.	H35.5	163500	-CSNB, AD2	PDE6B	Rod cGMP phosphodiesterase, beta	4p16.3
277.	H35.5	610444	-CSNB, AD3	GNAT1	Rod transducin, alpha subunit	3p21
278.	H35.5	300071	-CSNB, tupe 2A	CACNA1F	Voltage-dependent calcium channel complex	
279.	H35.5	257270	-CSNB, type 1B	GRM6	Glutamate receptor, metabotropic 6 protein	
280.	H35.5	610427	-CSNB, type 2B	CABP4	Calcium2+ binding protein 4	
281.	H35.5	613216	-CSNB, type 1C	TRPM1	Tropomyosin 1 (alpha)	
282.	H35.5	300071	-CSNB1 X-linked	NYX	Nyctalopin	Xp11.4-p11.3
283.	H35.5	300071	-CNSB2 X-linked	CACNA1F	L-type voltage-gated calcium channel, alpha IF subunit	Xp11.23

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 11

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
			Con Rod Dystrophies (CORD):			
284.	H35.5	304020	-CORDX 1	RPGR	Retinitis pigmentosa GTPase regulator	Xp11.4
285.	H35.5	300476	-CORDX2	CACNA1F	Voltage-dependent calcium channel complex	Xp11.23
286.	H35.5	300085	-CORDX2			Xq27
287.	H35.5	300476	-CORDX3	CACNA1F	Voltage-dependent Ca channel complex	Xp11.23, Xp 1.4-q13.1
288.	H35.5.	600624	-CORD1	CRD1	CL synthase	18q21.1-q21.3
289.	H35.5	120970	-CORD 2	CRX	Ots-like photoreceptor-expressed homeobox transcription factor	19q13.3
290.	H35.5	604116	-CORD 3	ABCA4	ATP binding cassette transporter	1p22.1
291.	H35.5	600977	-CORD 5			17p13-p12
292.	H35.5	601777	-CORD 6	GUCY2D	Retinal guanylate cyclase 2D	17p13.1
293.	H35.5	603649	-CORD 7	RIMS1	Regulating synaptic membrane exocytosis protein 1	6q12-q13; 6cen-q14
294.	H35.5	605549	-CORD 8			1q12-q24
295.	H35.5	612775	-CORD 9	ADAM9	Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 9	8p11, 8p11.23
296.	H35.5	610283	-CORD 10	SEMA4A	Semaphorin-4A	1q22
297.	H35.5	610381	-CORD 11	RAXL1	Homeodomain-containing protein	19p13.3
298.	H35.5	612657	-CORD 12	PROM1	Prominin 1	4p15.32
299.	H35.5	608194	-CORD 13	RPGRIP1	X-linked retinitis pigmentosa GTPase regulator-interacting protein 1	14q11
300.	H35.5	602093	-CORD14 (COD3)			
301.	H35.5	613660	-CORD15 (RP65)	CDHR1	Cadherin-related family member 1.	10q23.1
302.	H35.5	614500	-CORD16 (RP64)	C8 или f37	Leucine-zipper motif antibody comparison selector	8q22.1
303.	H35.5	615163	-CORD 17			10q26
304.	H35.5	602225	Con Rod Homeobox-Containing Gene	CRX	Cone-rod homeobox protein	19q13.33
305.	H13.	217090	Conjunctivitis, ligneous	PLG, ELANE	Plasmin, Neutrophil elastase	
306.	Q87.8	121050	Contractural arachnodactyly, congenital, AD	FBN2	Fibrillin-2	5q23.3
307.	Q13.4	217300	Cornea plana, congenita, recessive	KERA	Keratocan	
			Corneal Dystrophies, Hereditary (CDH):			
			***CDH*, *Superficial dystrophies*:**			

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 12

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
308.	H18.5	204870	-Gelatinous drop-like corneal dystrophy AR	TACSTD2	Tumor-associated calcium signal transducer 2	1p32
309.	H18.5	122100	-Meesmann dystrophy AD	KRT3, KRT12	Keratin 3; Keratin 12	12q13, 17q12
310.	H18.5	608470	-Reis-Bücklers corneal dystrophy AD	TGFB (βig-h3)	TGF-β1polypeptide, Keratoepithelin	5q31
			CDH, Stromal dystrophies			
311.	H18.5	610048	-Congenital stromal corneal dystrophy AD	DCN	Decorin	12q13.2
312.	H18.5	121850	-Fleck corneal dystrophy AD	PIP5K3	Phosphoinositide kinase	2q35
313.	H18.5	607541	-Granular dystrophy AD (Avellino type)	TGFB1	Transforming growth factor beta 1 (TGF-β1)polypeptide	5q31
314.	H18.5	122200	-Lattice dystrophy type I (LCD1)	VSX1, CDGG1, TGFB1 (βig-h3)	Visual system homeobox 1 TGF-β1polypeptide	5q31.1
315.	H18.5	608471	-Lattice dystrophy typeIIIA AD (LCD3A)	TGFB1; GSN	TGF-β1polypeptide; Gelsolin	5q31, 9q34
316.	H18.5		- Macular dystrophy AR	CHST6	Carbohydrate sulfotransferase 6	16q22
317.	H18.5	121800	-Schnyder corneal cristalline dystrophy AD	UBIAD1	UbiA prenyltransferase domain-containing protein 1	1p34.1–p36
			CDH, Posterior dystrophies*:*			
318.	H18.5	136800	-*CDH,* Fuchs' endothelial,1dystrophy AD	COL8A2	Collagen alpha-2(VIII) chain	1p34
319.	H18.5	613268	-*CDH,* Fuchs' endothelial,4 dystrophy	SLC4A11	Sodium bicarbonate transporter-like protein 11	20p13
320.	H18.5	613270	-*CDH,* Fuchs' endothelial,6 dystrophy	ZEB1	Zinc finger E-box-binding homeobox 1	10p11.22
321.	H18.5	217400	-*CDH, Perceptive deafness*I	SLC4A11	Sodium bicarbonate transporter-like protein 11	20p13
322.	H18.5	217700	-*CDH*, Congenital endothelial 2 AR	SLC4A11	Sodium bicarbonate transporter-like protein 11	20p13-p12
323.	H18.5	610048	-*CDH,* Congenital stromal	DCN	Decorin	12q21.33
324.	H18.5	217400	-*CDH*, Endothelial	SLC4A11	Sodium bicarbonate transporter-like protein 11	20p13
325.	H18.5	217700	- *CDH,* Endothelial 1 AD (CHED1)			20p11.2-q11.2
326.	H18.5	121700	-*CDH,* Endothelial 2 AR(CHED2)	SLC4A11	Sodium bicarbonate transporter-like protein 11	20p13
327.	H18.5	121900	-*CDH,* Granular (Groenouw typeI);	TGFBI (βig-h3)	TGF-β1polypeptide, Keratoepithelin	5q31
328.	H18.5	122000	-*CDH*, Posterior polymorphous	VSX1	Visual system homeobox 1	20p11.21
329.	H18.5	609140	Corneal dystrophy polymorphous posterior, 2	COL8A2		
330.	H18.5	121820	Corneal dystrophy, epithelial basement membrane	TGFBI	TGF-β1polypeptide	5q31.1
331.	H18.5	609141	Corneal dystrophy, posterior polymorphous, 3	ZEB1	Zinc finger E-box-binding homeobox 1	10p11.22
332.	H18.5	602082	Corneal dystrophy, Thiel-Behnke type	TGFBI	TGF-β1polypeptide	
333.	H18.5	121850	Corneal fleck dystrophy	PIKFYVE	FYVE finger-containing phosphoinositide kinase	2q34
334.	H18.5	210370	*CDH,* Corneoretinopathy, Bietti crystalline Corneal opacities (in Fish-eye disease)	CYP4V2	Cytochrome P450 4V2 Corneal opacities (in Tangier disease)	4q35-tel

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 13

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
335.	Q87.1	122470	Cornelia de Lange syndrome 1	NIPBL	Nipped-B-like protein 5p13.2	
336.	Q87.1	300590	Cornelia de Lange syndrome 2	DXS423E	Putative chromosome segregation protein	Xp11.21
337.	Q87.1	610759	Cornelia de Lange syndrome 3	CSPG6 (SMS3)	Subfamily of SMC proteins	10q25.2
338.	Q14.3		Corpus vitreus primarium, Congenital Cri du chat syndrome (виж Chromosomal syndromes II)			
339.	E70.3	257800	Cross syndrome (Oculocerbral syndrome with hypopigmentation; Kramer syndrome), AR			
340.	Q75.1	123500	Crouzon syndrome	FGFR2	Fibroblast growth factor receptor 2 (CD332 protein)	10q26.13
341.	Q75.1	612247	Crouzon syndrome with acanthosis nigricans	FGFR3	Fibroblast growth factor receptor 3	4p16.3
342.	Q11.2	123570	Cryptophthalmos (Ankiloblepharon) Isolated, AD			
343.	Q87.0	219000	Cryptophthalmos-syndactyly (Fraser syndrome)	FRAS1	Extracellular matrix protein FRAS1	4q21.21
344.	Q87.0	219000	Cryptophthalmos-syndactyly (Fraser syndrome)	FREM2	Membrane protein (FRAS1 family)	13q13.3
345.	E84	219700	Cystic fibrosis (Mucoviscidosis)	CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	7q31.2
346.	E72.0	219800	Cystinosis, nephropathic (Fanconi-Lignac Syndrome)	CTNS	Cystinosin	17p13.2
347.	N39.8	300009	Dent's disease 1	CLCN5	H(+)/Cl(-) exchange transporter 5	Xp11.23-p11.22
			Deletion syndromes, виж Cromosomal syndromes			
348.	E11.8	606391	**Diabetes of the young, MODY(Mason type),** AD			
349.	E11.8	125850	-MODY, type1	HNF4A	Hepatocyte nuclear transcription factor 4 alpha	20q13.12
350.	E11.8	125851	-MODY, type2	GCK	Glucokinase (hexokinase 4)	7p13
351.	E11.8	600496	-MODY, type3	HNF1A	Hepatocyte nuclear (transcription factor) 1 homeobox A	12q24.31
352.	E11.8	606392	-MODY, type4	IPF1/MODY4	Homeodomain transcription factor required for pancreas development	13q12.2
353.	E11.8	137920	-MODY, type5	HNF1B	Hepatocyte nuclear factor 1 homeobox B	17q12
354.	E11.8	606394	-MODY, type6	NEUROD1	Neurogenic differentiation 1 (NeuroD1)	2q31.3
355.	E11.8	610508	-MODY, type7	KLF11	Zinc finger transcription factor	2p25.1
356.	E11.8	609812	-MODY, type8	CEL	Carboxyl ester lipase (bile salt-stimulated lipase)	9q34.2
357.	E11.8	612225	-MODY, type9	PAX4	Paired box gene 4	7q32.1
358.	E11.8	613370	-MODY, type10	INS	Protein-coding, insulin	11p15.5
359.	E11.8	613375	-MODY, type11	BLK	Nonreceptor tyrosine-kinase of the src family	8p23.1
			Disorders of glycoprotein metabolism, виж Mucolipidosis			

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 14

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
360.	H35.5	126600	Doyne honeycomb retinal dystrophy (DHRD)	EFEMP1	EGF-containing fibulin like extracellular matrix protein 1	2p16.1
			Down syndrome (виж Trisomy 21)			
361.		126700	Drusen of Bruch membrane, AD	HF11	Factor H, complement control protein	q31.3
362.	H50.8	126800	Duan's retraction syndrome (DURS) Type 1	CHN1	CHN1 - chimerin 1 protein	8q13
363.	H50.8	604356	Duan's retraction syndrome (DURS) Type 2	CHN1	CHN1 - chimerin 1 protein	2q31
364.	H50.8		Duan's retraction syndrome (DURS) Type 3	CHN1	CHN1 - chimerin 1 protein	
365.	H50.8	607323	Duane-radial ray syndrome (Okihiro s-me)	SALL4	Sal-like protein 4	20q13.2
			Duplication syndromes syndromes,			
			виж Chromosomal syndromes			
366.	Q82.8	305000	Dyskeratosis congenita (Zinsser-Cole-Engman s-me)	DKC1	Dyskerin	Xq28
367.	Q82.8	127550	**Dyskeratosis congenita (DKCA) 1, AD**	TERC	Telomerase (ribonucleoprotein polymerase)	3q26.2
368.	Q82.8	613989	-DKCA2, AD	TERT		5p1
369.	Q82.8	613990	-DKCA3, AD	TINF2		14q12
370.	Q82.8	224230	-DKCB1, AR	NOLA3		15q14-q15
371.	Q82.8	613987	-DKCB2, AR	NOLA2		5q35
372.	Q82.8	613988	-DKCB3, AR	TCAB1		17p13
373.	Q82.8	613989	-DKCB4, AR	TERT	Telomerase (ribonucleoprotein polymerase)	5p1
374.	Q82.8	615190	-DKCB5	RTEL1	Regulator of telomere elongation helicase 1	20q13
375.	E70.3	127600	Dyskeratosis, hereditary benign intraepithelial			
			(Witkop-von Sallman syndrome)	NLRP1	NACHT, LRR and PYD domains-containing protein	14q35
376.	Q71.1	160900	Dystrophia myotonica, 1 (Steinert disease)	DMPK	Dystrophia myotonica-protein kinase	19q13.32
377.	Q71.1	602668	Dystrophia myotonica, 2	ZNF9 (CNBP)	Cellular nucleic acid-binding protein	3q21.3
			Edwards syndrome, виж Trisomy 18			
378.	Q79.6	225400	Ehlers-Danlos syndrome EDS, type VI			
			(Ocular-scolioic type) 6	PLOD1	Lysyl hydroxylase 1	
379.	Q82.4	305100	Ectodermal dysplasia 1, hypohidrotic, X-linked	ED1	Ectodysplasin	Xq13.1
380.	Q12.1	129600	**Ectopia lentis**, Isolated, AD (**ECTOL**1)	FBN1	Fibrillin-1	15q21.1
381.	Q12.1	225100	Ectopia lentis, Isolated, AR (ECTOL2)	ADAMTSL4	ADAMTS-like protein 4	1q21.3
382.	Q13.8	225200	Ectopia lentis et pupillae	ADAMTSL4	ADAMTS-like protein 4	
			Ectopia lentis, виж Marfan syndrome (MFS)			
383.	Q13.2	129750	Ectopia pupillae congenita, Isolated			
384.	Q13.2		Ectropion, iridis, uveae congenital, glaucoma			

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 15

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
385.	Q 10.1		Ectropion, Palpebrae Congenital Ectropion, Palpebrae inferior, cleft lip and/or palate, виж Blepharocheilodontic syndrome (BCD)] Ectropion, Congenital (в Barber-Say syndrome)			
386.	Q15.8	180849	Enophthalmos			
387.	Q10.2	001008	Entropion, Palpebrae Congenital isolated			
388.	Q13.2		Entropion uveae, Conginetal isolated			
389.	Q10.3		Epiblepharon, Congenital isolated			
390.	Q10.3	131500	Epicanthus, Congenital isoleted, AD			
391.	Q10.3	110100	Epicanthus, Congenital ptosis, AD			
392.	Q40.3	254770	Epilepsy, Myoclonic juvenile (Janz syndrome),1	EFHC1	EF-hand domain-containing protein 1	6p12.2
393.	Q40.3	604827	Epilepsy, Myoclonic juvenile, 2			15q14
394.	Q40.3	254800	Epilepsy, Progressive myoclonic (Unverricht-Lafora) Exophthalmos-macroglosisia-gigantism syndrome (в Beckwith-Wiedemann syndrome)	CSTB	Cystatin-B	21q22.3
			Exudative vitreoretinopathy (EVR):			
395.	H35.1	133780	-EVR 1,Retinopathy of prematurity	FZD4	Frized protein 4	11q14-q21
396.	H35.1	305390	-EVR 2	NDP	Norrin	
397.	H35.1	605750	-EVR 3			11p13-p12
398.	H35.1	601813	-EVR,4 AD	LRP5	Low-density lipoprotein receptor-related protein 5	11q13.2
399.	H35.1	613310	-EVR 5	TSPAN12	Tetraspanin-12 protein	7q31
400.	E75.2	301500	Fabry disease (angiokeratoma corporis diffusum; sphingolipidosis),X-linked	GLA	Alpha-galactosidase activity	
401.	D61.0	227650	Fanconi anemia	FANCA	Fanconi anemia, complementation group A protein	16q24.3
402.		153400	Falls-Kertesz syndrome (Lymphedema-distichiasis syndrome)	FOXC2	Forkhead box protein C2	16q24.1
403.	E75.2	228000	Farber lipogranulomatosis	ASAH1	Acid ceramidase enzyme	8p22
404.	Q86.0		Fetal alcohol syndrome (FAS)			
405.	Q86.3		Fetal aminopterin/methotrexate embryopathy			
406.	Q86.1		Fetal hydantion syndrome			
407.	Q86.3		Fetal trimetadione syndrome (German syndrome)			

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 16

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
408.	P35.8		Fetal parvovirus syndrome			
			Fibrosis of extraocular muscles (виж CFEOM)			
409.	E78.6	136120	Fish-eye disease (corneal opacities)	LCAT	Lecithin cholesterol acyltransferase deficiency	16q22.1
410.		228990	Fleck retina of Kandori, AR			
411.	Q15.8	136520	Foveal hyperplasia	PAX6	Paired box protein Pax-6 (oculorhombin)	
412.		154500	Franceschetti–Klein syndrome (Mandibulofacial			
413.			dysostosis, Treacher Collins syndrome 1)	TCOF1	Treacle protein	5q32
414.	Q87.0	193700	Freeman–Sheldon syndrome (Arthrogryposis,			
			distal, type 2A; Whistling-face s-me)	MYH3	Myosin-3	17p13.1
			Friedreich's ataxia (FRDA)1,2, виж Ataxia			
			Fuchs atrophia gyrata chorioideae et retinae,			
			виж Atrophia gyrata chorioideae et retinae, AR			
			Fuchs' endothelial corneal dystrophy,			
			виж Corneal Dystrophies, Hereditary			
415.	H35.5	136880	Fundus albipunctatus	RDH5	11-cis retinol dehydrogenase enzyme	
416.	H35.5	136880	Fundus albipunctatus	RLBP1	Lipopolysaccharide binding protein	15q26.1
417.	H35.5	248200	Fundus flavimaculatus (STGD1)	ABCA4	ATP-binding cassette protein	1p22.1
418.	E74.2	230200	Galactokinase deficiency (Galactosemia type 2,			
			или GALK deficiency with cataract)	GALK1	Galanin receptor 1, G-protein	17q25.1
419.	E74.2	230400	Galactosemia, type 1	GALT	Galactose—1-phosphate uridylyltransferase	9p13
420.	E74.2	230350	Galactosemia, type 3	GALE	UDP-galactose 4-epimerase	1p36-p35
			Ganglioses (GM):			
421.	E75.1	230500	-GM1, type I (Tay-Sachs disease)	GLB1	GLB1 - galactosidase, beta 1	3p22.3
422.	E75.1	230600	-GM1, type II (Juvenile type)	GLB1	GLB1 - galactosidase, beta 1	3p22.3
423.	E75.1	230650	-GM1, type III	GLB1	GLB1 - galactosidase, beta 1	3p22.3
424.	E75.0	272800	-GM2, Tay-Sachs disease variant B1	HEXA	Hexosaminidase A (alpha polypeptide) enzim	15q23
425.	E75.1	268800	-GM2, type II (Sandhoff-Jatzkewitz disease)	HEXB	Beta-hexosaminidase subunit beta enzyme	5q13.3
426.	E75.1	272750	-GM2, AB variant	GM2A	GM2 ganglioside activator (GM2A protein)	5q33.1
427.	E75.2	230800	Gaucher disease, type 1, AR	GBA	β-Glucocerebrosidase (acid β-glucosidase)	1q22
428.	E75.2	230900	Gaucher disease, type 2, AR	GBA	β-Glucocerebrosidase (acid β-glucosidase)	1q22
429.	E75.2	231000	Gaucher disease, type 3	GBA	β-Glucocerebrosidase (acid β-glucosidase)	1q22
430.		230740	GAPO syndrome, AR	ANTXR1	Annexin A1	

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 17

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
			Glaucoma (GLC):			
431.	Q15.0	231300	**-Glaucoma, Primary congenital (GLC3A)**	CYP1B1	Cytochrome P450, subfamily, polypepti	2p22.2
432.	Q15.0	600975	-GLC3B (Infantile)	Unknown		1p36.2-p36.1
433.	Q15.0	613085	-GLC3C	Unknown		14q24.3
434.	Q15.0	613086	-GLCD	LTBP2	Latent transforming gwth factor beta-bin ein;	14q24.3
435.	Q13.2		Glaucoma, Ectropion, iris, uveae congenital			
436.	Q15.8		Glaucoma [in Sturge-Weber syndrome (SWS)]	GNAQ	Guanine nucleotide-binding protein G(q) subunit alpha	9q21.2
437.	H40.1		Glaucoma, Prymary open angle (POAG)	GLC1F	Glaucoma 1, open angle, F (adult-onset)	7q35-q36
438.	H40.1	137750	GLC1A, POAG, aggressive	MYOC	Myocilin (TIGR protein)	1q24.3-q25.2
439.	H40.1	606689	GLC1B, POAG (moderate tension)	OPTN	Optineurin	2cen-q13
440.	H40.1	601682	GLC1C, POAG (high tension)	OPTN	Optineurin	3q21-q24
441.	H40.1	602429	GLC1D, POAG (modarate tension)	OPTN	Optineurin	8q23
442.	H40.1		GLC1E, POAG			2p22-p21; 10p14-p15
443.	H40.1	603383	GLC1F, POAG	ASB10	Ankyrin repeat and SOCS box containing 10	7q36
444.	H40.1	609887	GLC1G, POAG	WDR36	WD repeat-containing protein 36	5q22
445.	H40.1	611276	GLC1H, POAG	OPTN	Optineurin	2p16-p15
446.	H40.1	609745	GLC1I, POAG	OPTN	Optineurin	15q11-q13
447.	H40.1	608695	GLC1J, POAG	MYOC	Myocilin (TIGR protein)	9q22
448.	H40.1	608696	GLC1K, POAG	MYOC	Myocilin (TIGR protein)	20p12
449.	H40.1	137750	GLC1L, POAG	MYOC	Myocilin (TIGR protein)	1q24.3-q25.2
450.	H40.1	610535	GLC1M, POAG, AD			5q22
451.	H40.1	611274	GLC1N, POAG	OPTN	Optineurin	15q22-q24
452.	H40.1	613100	GLC1O, POAG	NTF4		19q13.3
453.	H40.1	177700	GLC1P, POAG	TBK1		12q24
454.	Q87.2	161200	Nail-Patella Syndrome (NPS)	LMX1B		9q34
455.	H40.1	137760	Glaucoma, POAG (normal tension)	OPTN	Optineurin	10p15-p14, 2cen-q13
456.	H40.1	601682	Glaucoma, POAG (high tension)	GLC1C		3q21-q24
457.	H40.1	606689	Glaucoma, POAG (moderate tension)	GLC1B		2cen-q13
458.	H40.1	602429	Glaucoma, POAG (modarate tension)	GLC1D		8q23
459.	H40.1	600510	Glaucoma, Pigment dispersion glaucoma			7q35-q36 ; 18q11-q21
			Glycogen storage disease (GSD), glycogenosis:			
460.	E74.0	232200	-GSD, tupe IA (von Gierke disease)	G6PC	Glucose-6-phosphatase (G6Pase)	17q21.31

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 18

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
461.	E47.0	232200	-GSD, type IB	SLC37A4	Solute carrier family 37 (G6Pase transporter)	11q23.3
462.	E47.0	232200	-GSD, type IB	G6PT1		
463.	E74.0	232240	-GSD, type IC	SLC17A3	Solute Carrier Family 37 (Glycerol-3-Phosphate Transporter)	
464.	E74.0	232240	-GSD, type IC	SLC37A4	Solute carrier family 37 (G6Pase transporter)	11q23.3
465.	E74.0	232300	-GSD, type II (Pompe disease)	GAA	Glucosidase, alpha	17q25.3
466.	E74.0	232400	-GSD, type III (Forbes-Cori disease)	AGL	Amylo-Alpha-1, 6-Glucosidase, 4-Alpha-Glucanotransferase	1p21.2
467.	E74.0	232500	-GSD, type IV (Andersen disease)	GBE1	Glycogen branching enzyme	3p12.2
468.	E74.0	232600	-GSD, type V (McArdle disease)	PYGM	Phosphorylase, glycogen, muscle	11q13.1
469.	E74.0	232700	-GSD, type VI (Hers disease)	PYGL	Phosphorylase, glycogen, liver	14q22.1
470.	E74.0	232800	-GSD, type VII (Tarui disease)	PFKM	Phosphofructokinase, muscle	12q13.11
471.	E87.0	164210	Goldenhar syndrome [Oculo-Auriculo-Vertebral			
472.			(OAVS) syndrome, Hemifacial microsomia], AR			14q32
473.	Q87.0	233500	Gorlin-Chaudhry-Moss syndrome			
474.	Q87.0	109400	Gorlin-Goltz syndrome (Nevoid basal cell carcinoma syndrome)	PTCH1	Protein patched homolog 1	9q22.32
475.	H35.5		Gyrate atrophy	OAT	Ornithine aminotranspherase	10q26
476.		234100	Hallermann–Streiff syndrome (François dyscephalic syndrome, Oculomandibulofacial s-me)	GJA1	Gap junction alpha-1 protein	6q22.31
			Hamartoses /Phakomatosis:			
			-виж Ataxia-telangiectasia			
			-виж Incontinentia pigmentiigmenti			
			-виж Neurofibromatosis			
			-виж Gorlin-Goltz syndrome			
			-виж Tuberous sclerosis			
			-виж Sturge-Weber syndrome			
			-виж Angiomatosis von Hippel-Lindau disease			
			-виж Wyburn-Mason Syndrome			
477.	E72.0	234500	Hartnup disease (Pellagra-like dermatosis)	SLC6A19	Solute carrier family 6 member 19 [Sodium-dependent neutral amino acid transporter B(0)AT1]	5p15.33
478.	Q82.4	106260	Hay-Wells syndrome (AEC syndrome), AD	TP63	Ttransformation-related protein 63	3q28

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 19

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
479.	D66	306700	Hemophilia A	F8	Coagulation factor VIII	Xq28
480.	D67	306900	Hemophilia B	F9	Coagulation factor IX	Xq27.1
481.		142730	Histiocytic dermatoartritis, AD			
482.	E72.1	236200	Homocistinuria	CBS	Cystathionine beta synthase	21q22.3
483.	E78.8	236300	Hooft disease (Hypolipidemia syndrome, RP)			
484.	G90.2	143000	Horner (Claude Bernard-Horner) cong. syndrome			
485.	D61.0	300240	Hoyeraal-Hreidarsson syndrome	DKC1	Dyskerin	Xq28
486.	E83.5	143880	Hypercalcemia, infantile	CYP24A1	Cytochrome P450 protein	20q13.2
487.	E72.3	238700	Hyperlysinemia	AASS		7q31.32
488.	M88	239000	Hyperphosphatasia, hereditary (Juvenile Paget disease)	TNFRSF11	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 11B	8q24.12
489.	Q15.8	238950	Hypermetropia magna AD			
490.	Q75.2	145400	Hypertelorism			
491.	Q87.0	115470	Hypertelorism, in Cat eye syndrome Hypertelorism, in Crouson syndrome1,2			22q11
492.	Q14.2	165550	Hypoplasia papillae nervi optici			
493.	E20.8	146200	Hypoparathyroidism, familial isolated	GCMB	Chorion-specific transcription factor GCMb	6p24.2
494.	Q89.2	307700	Hypoparathyroidism			Xq26-q27
495.	Q83.3	146300	Hypophosphatasia	ALPL	Alkaline phosphatase, liver/bone/kidney	1p36.12
496.	Q80.0	242100	Ichthyosis, Congenital erythroderma, Nonbullous (nbCIE), AR	TGM1	Transglutaminase 1	
497.	Q80.0	242100	Ichthyosis, Congenital erythroderma,			
498.			Nonbullous (nbCIE)	ALOXE3	Arachidonate lipoxygenase 3	
499.	Q80.0	242100	Ichthyosis, Congenital erythroderma, Nonbullous (nbCIE)	ALOX12B	Arachidonate 12-lipoxygenase, 12R type	17p13.1
500.	Q80.0	308100	Ichthyosis, X-linked	STS	Steroid sulfatase	Xp22.31
501.	Q80.0	242300	Ichthyosis, Congenita Lamellar, type 1, AR	TGM1	Transglutaminase 1	14q12
502.	Q80.0	601277	Ichthyosis, Congenita Lamellar, type 2, AR 4A	ABCA12	ATP-binding cassette transporter 12	2q35
503.	Q80.0	604777	Ichthyosis, Congenita Lamellar, type 3, AR 5A	CYP4F22	Cytochrome P450, subfamily 4F, polypeptide 22	19p13.12
504.	Q80.0	613943	Ichthyosis, Congenita Lamellar, type 4	LIPN	Lipase family, member N	
505.	Q80.0	606545	Ichthyosis, Congenita Lamellar, type5	Unknown		
506.	Q80.0	146700	Ichthyosis vulgaris	FLG	Filaggrin	q21.3

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 20

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
507.	Q80.0		Ichthyosis, Autosomal Recessive Congenital	CERS3	Ceramide synthase 3	
508.	Q80.0	113800	Ichthyosis, Epidermolytic hyperkeratosis	KRT1	Keratin 1	
509.			(bullous, bCIE)			
510.	Q80.0	113800	Ichthyosis, Epidermolytic hyperkeratosis			
511.			(bullous, bCIE)	KRT10	Keratin 10	
512.	Q80.0	242500	Ichthyosis, Congenital, Harlequin-type, AR	ABCA12	ATP-binding cassette transporter 12	2q35
513.	Q80.0	146800	Ichthyosis bullosa of Siemens	KRT2	Keratin 2A	12q13.13
514.	Q80.0	146590	Ichthyosis hystrix, Curth-Macklin type	KRT1	Keratin 1	12q13.13
515.	Q80.0	242100	Ichthyosiform, Congenital erythroderma,			
			Nonbullous (nbCIE)	TGM1	Transglutaminase 1 Arachidonate lipoxygenase 3	
516.	Q80.0	242100	Ichthyosiform, Congenital erythroderma,			
			Nonbullous (nbCIE)	ALOXE3	Arachidonate 12-lipoxygenase, 12R type	17p13.1
517.	Q80.0	242100	Ichthyosiform, Congenital erythroderma,			
			Nonbullous (nbCIE)	ALOX12B	Arachidonate 12-lipoxygenase, 12R type	17p13.1
518.	Q80.0	602540	Ichthyosis, Hystrix-like with deafness	GJB2	Connexin-26 (Gap junction beta-2)	13q12.11
519.	Q82.3	300337	Incontinentia Pigmenti, TypeI			Xq28
520.	Q82.3	308300	Incontinentia Pigmenti (също Bloch–Siemens syndrome, Bloch–Sulzberger disease, Bloch–Sulzberger syndrome, melanoblastosis cutis,naevus pigmentosus systematicus), Type II	IKBKG		Xq28
521.	Q13.	601631	Iridogoniodysgenesis (IRID), Type 1 (AD)	FOXC1	Forkhead box C1 transcription factor	6p25.3
522.	Q13.	137600	IRID,Type2	PITX2	Paired-like homeodomain transcription factor 2	25-q26
523.	Q13.	609515	Iridogoniodysgenesis, skeletal anomalies			
524.	Q85.0	101000	Iris hamartomas, in Neurofibromatosis (NF) 2	NF2	Neurofibromin 2 (merlin)	22q12.2
525.	Q85.0	162210	Iris hamartomas, optic glioma, in NF familial AD			
526.	Q04.3	213300	Joubert (Cerebellooculorenal) syndrome (JBTS)1	INPP5E	72 kDa inositol polyphosphate 5-phosphatase (Pharbin)	9q34.3
527.	Q04.3	608091	-JBTS 2, AR	TMEM216	Transmembrane protein 216	11q12.2
528.	Q04.3	608629	-JBTS3, AR	AHI1		6q23
529.	Q04.3	609583	-JBTS4	NPHP1		2q13
530.	Q04.3	610188	-JBTS5, AR	CEP290(NPHP6)	Centrosomal protein 290kDa	12q21.32
531.	Q04.3	610188	-JBTS6	TMEM67	Transmembrane protein 216	

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 21

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
532.	Q04.3	611560	-JBTS7	RPGRIP1L	RPGRIP1L protein	8q21
533.	Q04.3	612291	-JBTS8	ARL13B	ADP-ribosylation factor-like protein 13B	3q11.2
534.	Q04.3	612285	-JBTS9, AR	CC2D2A	Coiled-coil and C2 domain-containing protein 2A	4p15.3
535.	Q04.3	300804	-JBTS10, X-linked	CXORF5	C-C chemokine receptor type 5	Xp22.3
536.	Q04.3	613820	-JBTS11	TTC21B	Tetratricopeptide repeat domain 21B	2q24
537.	Q04.3	200990	-JBTS12	KIF7	Kinesin family member 7	15q26
538.	Q04.3	614173	-JBTS13	TCTN1	Catenin (cadherin-associated protein), beta 1, 88kDa	12q24
539.	Q04.3	614424	-JBTS14, AR	TMEM237	Transmembrane protein 237	2q33
540.	Q04.3	614464	-JBTS15, AR	CEP41	Centrosomal protein 41kDa 7q32	
541.	Q04.3	614465	-JBTS16, AR	TMEM138	Transmembrane protein 138	11q
542.	Q04.3	614615	-JBTS17	C5ORF42	Chromosome 5 open reading frame 42	5p13
543.	Q04.3	614815	-JBTS18	TCTN3	Alpha-actinin-3	10q24
544.	Q04.3	614844	-JBTS19, AR	ZNF423	Zinc finger protein 423	16q12
545.	Q04.3	614970	-JBTS20, AR	TMEM231	Transmembrane protein 231	16q23
546.	Q89.3	244400	Kartagener syndrome (Primary ciliary dyskinesia)	DNAI1	Dynein, axonemal, intermediate chain 1	9p13.3
	H49.8	530000	Kearns-Sayre syndrome (виж Ophthalmoplegia, Progressive external)			
547.	H18.6	148300	Keratoconus (KTCN)1	VSX1	Visual system homeobox 1	20p11.2
548.	H18.6	608932	-KTCN2, AD			16q22.3-q23.1
549.	H18.6	608586	-KTCN,3 AD			3p14-q13
550.	H18.6	609271	-KTCN4	VSX1	Visual system homeobox 1	2p24
551.	H18.6	614622	-KTCN5, AD	COL6A1	Collagen, type VI alpha 1	5q14.1-q21.3
552.	H18.6	614623	-KTCN6	VSX1	Visual system homeobox 1	9q34
553.	H18.6	614629	-KTCN7, AD	SOD1	Superoxide dismutase [Cu-Zn]	13q32
554.	H18.6	614629	-KTCN7, AD	VSX1	Visual system homeobox 1	
555.	H18.6	614628	-KTCN8			14q24.3
556.	Q76.1	118100	Klippel–Feil syndrome 1, AD	GDF6	Growth differentiation factor 6 8q22.1	
557.	Q76.1	214300	Klippel–Feil syndrome 2, AR			5q11.2
558.	Q87.2	149000	Klippel-Trenaunay-Weber syndrome (KTWS)			8q22.3
559.	Q77.8	156550	Kniest dysplasia (Metatropic dwarfism, type II	COL2A1	Collagen, type II, alpha 1	12q13.11
560.	E75.2	245200	Krabbe disease	GALC	Galactosylceramidase	14q31.3
561.	Q68.8	150250	Larsen syndrome (LRS), AD	FLNB	Filamin B, beta	3p14.3

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 22

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
562.	Q68.8	245600	Larsen syndrome (LRS), AR	B3GAT3	Galactosylgalactosylxylosylprotein 3-beta-glucuronosyltransferase 3	11q12.3
563.		605670	Late-onset retinal degeneration (LORD), AD	C1QTNF5	C1q and tumor necrosis factor related protein 5	11q23.3
564.	H35.5	204000	**Leber congenital amaurosis (LCA) 1**	GUCY2D	Retinal guanilate cyclase 2D	17p13.1
565.	H35.5	241000	-LCA2	RPE65	RPE-specific protein	1p31
566.	H35.5	604232	-LCA3	SPATA7	Spermatogenesis-associated prote	14q31.3
567.	H35.5	604393	-LCA4	AIPL1	Aryl hydrocarb. receptor interacting protein-like1,	7p13.1
568.	H35.5	604537	-LCA5	LCA5	Lebercilin	6q14.1
569.	H35.5	605446	-LCA6	RPGRIP1	RP GTPase regulator interacting protein 1	14q11
570.	H35.5	602225	-LCA7	CRX	Cone-rod homeobox protein	19q13.3
571.	H35.5	604210	-LCA8	CRB1	Crumbs homolog	1q31-q32.1
572.	H35.5	608553	-LCA9	NMNAT1	Unknown	1p36
573.	H35.5	610142	-LCA10	CEP290	Centrosomal protein of 290 kDa deletions	12q21.33
574.	H35.5	146690	-LCA11	IMPDH1	Inosine-5'monophosphate dehydrogenase,	17q31.3-q32
575.	H35.5	610612	-LCA12	RD3	Protein RD3	1q32.3
576.	H35.5	612712	-LCA13	RDH12	Retinol dehydrogenase 12	14q23.3
577.	H35.5	613341	-LCA14	LRAT	Lecithin retinol acyltransferase	14q32.1
578.	H35.5	613843	-LCA15	TULP1	Tubby-related protein 1	6p21.3
579.	H35.5	614186	-LCA16	KCNJ13	Inward rectifier potassium channel 13	2q37
580.	H47.2	535000	**Leber hereditary optic neuropathy (LHON)**	MT-ND1	Mutations in mitochondrial NADH dehydrogenase subunit 1	
581.	H47.2	535000	-LHON	MT-ND4	NADH dehydrogenase, subunit 4 (complex I)	
582.	H47.2	535000	-LHON	MT-ND4L	NADH-ubiquinone oxidoreductase chain 4L	
583.	H47.2	535000	-LHON	MT-ND6	NADH-ubiquinone oxidoreductase chain 6	
			LHON allelic variants:			
584.	H47.2	535000	LHON11778A	MTND4*	NADH dehydrogenase, subunit 4 (complex I)	
585.	H47.2	535000	-LDYT14459A	MTND6*	NADH-ubiquinone oxidoreductase chain 6	
586.	H47.2	535000	-LHON3460A	MTND1*	Mutations in mitochondrial NADH dehydrogenase subunit 1	
587.	H47.2	535000	-LHON14484C	MTND6*	NADH-ubiquinone oxidoreductase chain 6	
588.	H47.2	535000	-LHON15257A	MTCYB*	Cytochrome b	
589.	H47.2	535000	-LHON9438A	MTCO3*	Cytochrome c oxidase subunit III	
590.	H47.2	535000	-LHON9804A	MTCO3*	Cytochrome c oxidase subunit III	
591.	H47.2	535000	-LHON13730A	MTND5*	NADH dehydrogenase, subunit 5 (complex I)	

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 23

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
592.	H47.2	535000	-LHON4160C	MTND1*	Mutations in mitochondrial NADH dehydrogenase subunit 1	
593.	H47.2	535000	-LHON5244A	MTND2*	NADH dehydrogenase subunit 2	
594.	H47.2	535000	-LHON7444A	MTCOI*	Mutations in mitochondrial NADH dehydrogenase subunit 1	
595.	H47.2	535000	-LHON3394C	MTND1*	Mutations in mitochondrial NADH dehydrogenase subunit 1	
596.	H47.2	535000	-LHON13708A	MTND5*	NADH dehydrogenase, subunit 5 (complex I)	
597.	H47.2	535000	-LHON15812A	MTCYB*	Cytochrome b	
598.	H47.2	535000	-LHON4917G	MTND2*	NADH dehydrogenase subunit 2	
599.	H47.2	535000	-LHON4216C	MTND1*	Mutations in mitochondrial NADH dehydrogenase subunit 1	
600.	H47.2	535000	-LHON4136G	MTND1*	Mutations in mitochondrial NADH dehydrogenase subunit 1	
601.	H47.2	535000	-LHON9101C	MTATP6*	NADH-ubiquinone oxidoreductase chain 6	
602.	H47.2	535000	-LHON10663C	MTND4L*	NADH-ubiquinone oxidoreductase chain 4L	
603.	Q31.8	256000	Leigh syndrome [(LS), Subacute Necrotizing Encephalomyelopathy (SNEM)]			
604.	Q31.8	220100	Leigh syndrome, French-Canadian type	LRPPRC	Leucine-rich PPR motif-containing protein, mitochondrial	2p21
605.	Q31.8	308930	Leigh syndrome, X-linked	PDHA1	Pyruvate dehydrogenase (lipoamide) alpha 1	Xp22.12
	Q11.2	309800	Lenz microhthalmia s-me -dysplasia (виж Oculofaciocardiodental syndrome)			Xq27-q28
			Louis–Bar syndrome (виж Apraxia Oculomotoria)			
			Lowe syndrome (виж Oculocerebrorenal syndrome)			
			Lysosomal storage diseases (LSD):			
606.	E75.2	230800	-LSD, Gaucher disease, type I (sphingolipidosis)	GBA	Glucosidase, beta, acid	1q22
607.	E75.2	230900	-LSD, Gaucher disease, type II	GBA	Glucosidase, beta, acid	1q22
608.	E75.2	231000	-LSD, Gaucher disease, type III	GBA	Glucosidase, beta, acid	1q22
609.	E75.2		-LSD, Nieman-Picc disease, type A, classic	SMPD1	Sphingomyelin phosphodiesterase 1, acid lysosomal	
610.	E75.2	607616	-LSD, Niemann-Pick diseasis, type B, visceral	SMPD1	Sphingomyelin phosphodiesterase 1, acid lysosomal	11p15.4
611.	E75.2	257220	-LSD, Niemann-Pick diseasis, type C1	NPC1	NPC1 protein	18q11.2
612.	E75.2	607625	-LSD, Niemann-Pick diseasis,C2	NCP2	NPC2 protein	14q24.3
613.	E75.2	257200	-LSD, Niemann-Pick diseasis, D	NPC1	NPC1 protein	18q11.2
	E75.1		-LSD, Tay-Sachs disease, I-cell disease, виж gangliosidosis			
			-LSD, Hunter syndrome, виж mucopolysaccharidosis			
			-LSD, Hurler disease, виж mucopolysaccharidoses			

Табл. 7.3 Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 24

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
614.	H35.5	233800	Macula, retina, Congenital grouped pigmentation Macular degeneration, age-related, виж ARMD			
615.	H35.5	608970	Macular dystrophy, Butterfly-shaped pigmentary	ROM1	Rod outer segment membrane protein 1	5q21.2-q33.2
616.	H35.5	608970	Macular dystrophy, Butterfly-shaped pigmentary	RDS	Peripherin-2	5q21.2-q33.2
617.	H35.5	153870	Macular dystrophy, concentric annular, AD	IMPG1	Interphotoreceptor matrix proteoglycan-1	6p12.3-q16
618.	H35.5	153880	Macular dystrophy, dominant cystoid			7p21-p15
619.	H35.5	153890	Macular dystrophy, fenestrated sheen type, AD			
620.	H35.5	136550	Macular dystrophy, North Carolina type, AD			6q14-q16.2
621.	H35.5	613587	Macular dystrophy, occult	RP1L	Retinitis pigmentosa 1-like 1	18p23.1
622.	H35.5	169150	Macular dystrophy, patterned, AD	PRPH2	Peripherin 2 (retinal degeneration, slow)	6p21.1
623.	H35.5	608051	Macular dystrophy, retinal, 2, AD	PROM1	Prominin 1	4p15.32
624.	H35.5	608850	Macular dystrophy, retinal, 3, AD			5p15.33-p13.1
625.	H35.5	153700	Macular dystrophy, vitelliform (Best)	BEST1	Bestrophin 1 11q12.3	
626.	E77.1	248500	Mannosidosis, Alpha, types I and II	MAN2B1	Mannosidase, alpha, class 2B, member 1	19p13.2
627.	Q07.8	154600	Marcus Gunn (phenomenon) syndrome, Maxilopalpebral synkinesis), AD			12q: dup(12)(q24.1-q24.2)
628.	Q15.8		Marin-Amat syndrome, type1,2 (inverse Marcus Gunn syndrome)			
629.	G11.1	248800	Marinesco-Sjögren Syndrome	SIL1	SIL1 protein	5q31.2
630.	Q87.4	154700	Marfan syndrome (MFS), AD	FBN1	Fibronectin	15q21.1
631.	Q61.9	249000	Meckel syndrome (Meckel–Gruber Syndrome)	MKS1	Meckel syndrome, type 1 protein	17q22
632.	Q13.4	309300	Megalocornea (MGCN) 1, X-linked	CHRDL1	Chordin-like 1	Xq23
633.	Q13.4	249300	Megalocornea			
634.	Q13.4	249310	Megalocornea, mental retardation syndrome			
635.	Q51.2	155900	Melkersson–Rosenthal syndrome			9p11
636.	E83.0	309400	Menkes disease (Menkes syndrome)	ATP7A	Copper-transporting ATPase 1	Xq21.1
637.	E75.25	250100	Metachromatic leukodystrophy	ARSA	Arylsulfatase A	22q13.33
638.	H50.4	249600	Mietens -Weber syndrome			
639.	Q11.2		Microphthalmia AD			15q12-q15
640.	Q11.2		Microphthalmia AR			14q32

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 25

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
			Microphthalmia, isolated (MCOP):			
641.	Q11.2	251600	-MCOP1			14q32
642	Q11.2	610093	-MCOP2	CHX10	Ceh-10 homeodomain containing homolog	14q24
643	Q11.2	611038	-MCOP3	RAX	Retina and anterior neural fold homeobox	18q21.3
644	Q11.2	613094	-MCOP4	GDF6	Growth differentiation factor 6	8q22.1
645	Q11.2	611040	-MCOP5	MFRP	Membrane frizzled-related protein	11q23
646	Q11.2	613517	-MCOP6	PRSS56	Protease, serine, 56	2q37.1
647	Q11.2	613704	-MCOP7	GDF3	Growth differentiation factor-3	12p13 1
648	Q11.2	615113	-MCOP8	ALDH1A3	Aldehyde dehydrogenase 1 family, member A3	15q26
			Microphthalmia, isolated, cataract (MCOPCT):			
649	Q11.2	212550	-MCOPCT1	SIX6	SIX homeobox 6	14q23.1
650	Q11.2	212550	-MCOPCT2	SIX6	SIX homeobox 6	14q23.1
651	Q11.2	302300	-MCOPCT3 (CTRCT40)	NHS	Nance-Horan syndrome protein	Xp22.13
652	Q11.2	610426	-MCOPCT4 (CTRCT23)	CRYBA4	Beta-crystallin A4	22q12.1
			Microphthalmia, isalated, coloboma (MCOPCB):			
653	Q11.2	300345	-MCOPCB1			Chr.X
654	Q11.2	605738	-MCOPCB2			15q12-q15
655	Q11.2	610092	-MCOPCB3	CHX10	Ceh-10 homeodomain containing homolog	14q24
656	Q11.2	613703	-MCOPCB6	GDF	Growth/differentiation factor 5	12p13.1
657	Q11.2	614497	-MCOPCB7	ABCB6	ATP-binding cassette, sub-family B	2q36
658	Q11.2	601186	-MCOPCB8	STRA6	Receptor for retinol binding protein	15q24.1
659	Q11.2	615145	-MCOPCB9	ODZ3	Odd Oz/ten-m homolog 3	4q35
			Microphthalmia, syndromic (MCOPS):			
660	Q11.2	309800	-MCOPS1 (Lenz dysplasia)			Xq27-q28
661	Q11.2	300166	-MCOPS2	BCL6 (BCOR)	B-cell lymphoma 6 protein	Xp11.4
662	Q11.2	206900	-MCOPS3	SOX2	SRY (sex determining region Y)-box 2	3q26.33
663	Q11.2	301590	-MCOPS4			Xq27-q28
664	Q11.2	610125	-MCOPS5	OTX2	Orthodenticle homeobox 2	14q22.3
665	Q11.2	607932	-MCOPS6	BMP4	Bone morphogenetic protein 4	14q22.2
666	Q11.2	309801	-MCOPS7	HCCS	Holocytochrome c synthase	Xp22.2
667	Q11.2	601186	-MCOPS9	STRA6	Stimulated by retinoic acid 6	15q24.1
668	Q11.2	614402	-MCOPS11	VAX1	Ventral anterior homeobox 1	10q25.3
669	Q11.2	206920	Microphthalmia, limb anomalies	SMOC1	Secreted Modular Calcium-Binding Protein	14q24.2

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 26

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
670	Q11.2	600776	Microphthalmia, Fryns syndrome AR			
671	Q87.0	157900	Möbius syndrome (MBS)			13q12.2-q13
672	Q93-96		Monosomy 13q syndrome (Orbeli's syndrome)			
			Mucolipidosis (ML), Disorders of glycoprotein metabolism:			
673	E77.0	252500	-ML II alpha/beta (Isell-disease)	GNPTAB	GlcNAc-1-phosphotransferase	12q23.3
674	E77.0	252605	-ML III gamma	GNPTAG	N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase	16p13.3
675	E77.0	252600	-ML III alpha/beta (Pseudo-Hurler)	GNPTAB	GlcNAc-1-phosphotransferase	12q23.2
676	E77.0	252650	-ML IV (sialolipidosis)	MCOLN1		19p13.2
			Mucopolysaccharidosis (MPS), Disorders of glycosaminoglycan metabolism:			
677	E76.0	607014	-MPS Ih (Hurler syndrome)	IDUA	Iduronidase, alpha-L	4p16.3
678	E76.0	607015	-MPS IH/S (Hurler–Scheie syndrome)	IDUA	Iduronidase, alpha-L	4p16.3
679	E76.0	607016	-MPS IS (Scheie syndrome)	IDUA	Iduronidase, alpha-L	4p16.3
680	E76.0	309900	-MPS II (Hunter syndrome)	IDS	Iduronate 2-sulfatase	Xq28
681	E76.0	252900	-MPS IIIA (Sanfilippo syndrome A)	SGSH	N-sulphoglucosamine sulphohydrolase	17q25.3
682	E76.0	252920	-MPS IIIB (Sanfilippo syndrome B)	NAGLU	N-acetylglucosaminidase, alpha	17q21.2
683	E76.0	252930	-MPS IIIC (Sanfilippo syndrome C)	HGSNAT	Glutathione S-transferase	8p11.21
684	E76.0	252940	-MPS IIID (Sanfilippo syndrome D)	GNS	GNAS complex locus	12q14.3
685	E76.0	253000	-MPS IVA (Morquio syndrome A)	GALNS	Galactosamine-6 sulfatase	16q24.3
686	E76.0	253010	-MPS IVB (Morquio syndrome B)	GLB1	GLB1 - galactosidase, beta 1	3p22.3
687	E76.0	607016	-MPS V, type Ulrich-Scheie s-me (виж MPS IS)			
688	E76.0	253200	-MPS VI (Maroteaux–Lamy syndrome)	ARSB	N-acetylgalactosamine 4-sulfatase	5q14.1
689	E76.0	253220	-MPS VII (Sly syndrome)	GUSB	Glucuronidase, beta	7q11.21
690	E76.0	601492	-MPS IX (Natowicz syndrome)	HYAL1		3p21.31
			Mucoviscidosis (виж Cystic fibrosis)			
691	Q87.1	253250	Mulibrey nanism (MUscle-LIver-BRain-EYe nanism)	TRIM37		17q22
692	D44.8	131100	**Multiple endocrine neoplasia (MEN)1,** Wermer s-me	MEN1	Menin	
693	D44.8	171400	-MEN2A (Sipple s-me)	RET	Receptor tyrosine kinase	10q11.21
694	D44.8	162300	-MEN2B (multiple)	RET	Receptor tyrosine kinase	10q11.21
695	D44.8	155240	-MEN (FMTS)	RET	Receptor tyrosine kinase	10q11.21
696	D44.8	155240	-MEN (FMTS)	NTRK1	Neuregulin 1	10q11.21

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 27

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
			Myopia (MYP):			
697	H52.1	310460	-MYP 1, X-linked			Xq28
698	H52.1	160700	-MYP2, AD			18p11.31
699	H52.1	603221	-MYP3, AD			12q21-q23
700	H52.1	608474	-MYP5, AD			18p11.31
701	H52.1	608908	-MYP6,			22q12
702	H52.1	609256	-MYP7			11p13
703	H52.1	609257	-MYP8			3q26
704	H52.1	609258	-MYP9			4q12
705	H52.1	609259	-MYP10			8p23
706	H52.1	609994	-MYP11			4q22-q27
707	H52.1	609995	-MYP12, AD			2q37.1
708	H52.1	300613	-MYP13, X-linked			Xq23-q27.2
709	H52.1	610320	-MYP14			
710	H52.1	612717	-MYP15, AD			10q21.1
711	H52.1	612554	-MYP16, AD			5p15.33-p15.2
712	H52.1	255500	-MYP17, AD			
713	H52.1	608474	-MYP18, AR			
714	H52.1	613969	-MYP19, AD			
715	H52.1	614166	-MYP20, AD			13q12.12
716	H52.1	614167	-MYP21, AD			
717	H52.1	614292	Myopia, high, with cataract and vitreoretinal			
718			degeneration, AR	LEPREL1		3q28
719	H52.1	300843	Myopia, in Bornholm eye disease			
720	H52.1	174310	Myopia, in Polydactilia-myopia syndrome, AD			
721	H52.1	182190	Myopia, in Sick sinus (SSS) myopia syndrome			
722	H52.1	184000	Myopia, spondiliepiphyseal dysplasia, AD			
723	H52.1		Myopia, in Stickler syndrome, AD			
724	H52.1		Myopia, in Weissenbacher-Zweymuller syndrome			
725	Q87.2	161200	Nail–patella syndrome (NPS), (HOOD syndrome) Nance-Horan syndrome (виж CTRCT40)	LMX1B		9q33.3

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 28

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
726	Q15.8	600165	Nanophthalmos1(NNO), AD 1			11p
727	Q15.8	609549	-NNO2, AR	MRFP		11q23.3
728	Q15.8	611897	-NNO3, AD			2q11-q14
729	Q15.8		Nanophthalmia (microphthalmia), AD Nevoid basal cell carcinoma syndrome, виж Gorlin–Goltz syndrome			11p
730	Q85.0	162200	Neurofibromatosis (NF) 1 (Morbus Recklinghausen)	NF1	Neurofibromin1	7q11.2
731	Q85.0	101000	Neurofibromatosis (NF) 2 Niemann-Pick disease, виж Lysosomal storage diseases Night blindness, congenital stationary, виж Congenital Sationary Night blindness (CSNB)	NF2	Neurofibromin 2 ("schwannomin")	22q12
732	Q87.1	163950	**Noonan syndrome (Pseudo Turner s-me), NS1**	PTPN11	Protein-tyrosine phosphatase 1D	12q24.13
733	Q87.1	605275	-NS2, AR			
734	Q87.1	609942	-NS3	KRAS	GTPase KRas	12p12.1
735	Q87.1	610733	-NS4	SOS1	Son of sevenless homolog 1	2p22.1
736	Q87.1	611553	-NS5	RAF1	RAF proto-oncogene serine/threonine-protein kinase	3p25.2
737	Q87.1	613224	-NS6	NRAS	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog	1p13.2
738	Q87.1	613706	-NS7	BRAF	Serine/threonine-protein kinase B-Raf	7q34
739	Q87.1	615355	- NS8	RIT1	GTP-binding protein Rit1	1q22
740	Q15.8	310600	Norrie disease(atrophia bulborum hereditaria)	NDP	Norrin	Xp11.4
741	H35.3		North Carolina macular dystrophy AD	MCDR1	Macular dystrophy, retinal, 1 (North Carolina type)	6q14-q16.2
742	E78.6	245900	Norum disease (LCAT deficiency)	LCAT	Lecithin—cholesterol acyltransferase	16q22.1
			Nystagmus, congenital (NYS):			
743	H55	310700	-NYS 1(XIPAN)	FRMD7	Domain-containing protein 7	Xq26-q27
744	H55	164100	-NYS 2 AD			6p12
745	H55	608345	-NYS 3 AD			7p11.2
746	H55	193003	-NYS 4 AD			13q31-q33
747	H55	614826	-NYS 7 AD			1q31.3-q32.1
748	H55	183800	-NYS, cataract (in Karsch-Neugebauer s-me)			

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 29

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
749	H55	164150	-NYS hereditary vertical Nystagmus (in Ataxia Friedreich1; 2)			
750	H55	108500	Nystagmus, in Episodic ataxia, type 2	CACNA1A	Calcium channel, voltage-dependent, P/Q type, alpha 1A subunit	19p13.2
751	H55	606554	Nystagmus, in Episodic ataxia, type 3			1q42
752	H55	606552	Nystagmus, in Episodic ataxia, type 4			
753	H55	612656	Nystagmus, in Episodic ataxia, type 6	SLC1A3	Glutamate aspartate transporte	5p13.2
754	H55	183086	Nystagmus, in Spinocerebellar ataxia 6	CACNA1A	Calcium channel, voltage-dependent, P/Q type, alpha 1A subunit	19p13.2
755	H55	117360	Nystagmus, in Spinocerebellar ataxia 29, congenital nonprogressive	ITPR1		3p26.1
756	Q10.3		Ocular coloboma, isolated congenital Oculo-Auriculo-Vertebral (OAVS) syndrome, виж Goldenhar syndrome			
757	E70.3	257800	Oculocerbral syndrome with hypopigmentation Cross syndrome, Cramer syndrome)			
758	E72.0	309000	Oculocerebrorenal syndrome (Lowe syndrome)	OCRL	Inositol polyphosphate 5-phosphatase OCRL-1	Xq25-q26
759		257850	Oculodentodigital dysplasia, AR	GJA1	Gap junction alpha-1 protein (connexin43)	6q22.31
760	Q87.8	164200	Oculodentodigital (Meyer- Schwickerath)dysplasia Oculomandibulofacial syndrome, виж Hallermann–Streiff syndrome, François dyscephalic syndrome	GJA1	Gap junction alpha-1 protein (connexin43)	6q22.31
761	E70.2	276600	Oculocutaneous tyrosinemia (Tyrosinemia type II, Richner-Hanhart syndrome	TAT	Tyrosine aminotransferase	16q22.2
762	Q04.3		Oculomotor apraxia, in Joubert syndrome			
763	Q78.4	309800	Oculofaciocardiodental syndrome (Lenz s-me)			
	H49.8	530000	Oculocraniosomatic neuromuscular disease (KSS) Oculosympathetic palsy (виж Horner's syndrome)	ATPase subunit 6	Mitochondrial DNA, deletions	
764	H35.5	258100	Oguchi disease (CSNBO) Type1	SAG	Arrestin (S-antigen)	2q37.1
765	H35.5	613411	Oguchi disease (CSNBO) Type2	RHOK	Rhodopsin kinase	13q34
766	H35.5	613411	Oguchi disease (CSNBO) Type2	GRK1	G protein-coupled receptor kinase 1	
			Opitz syndrome, виж Smith–Lemli–Opitz s-me			
			Ophthalmoplegia, Congenital, виж Congenital fibrosis of extraocular musculs (CFEOM)			

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 30

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
767	Q15.8	165000	Ophthalmoplegia, Congenital static familial, AD			
768		164500	Ophthalmoplegia, External, macular degenetation,	ATXN7	Ataxin 7	3p14.1
769	H49.3	255320	Ophthalmoplegia, External, in Minicore myopathy	RYR1	Ryanodine receptor 1 (skeletal)	19q13.2
770	H49.8	530000	Ophthalmoplegia, Progressive external [Kearns-Sayre Syndrome (KSS)]	ATPase subunit 6	Mitochondrial DNA, deletions	
771	H49.4	157640	Ophthalmoplegia, Progressive external AD, 1	POLG	DNA polymerase subunit gamma	15q26.1
772	H49.4	609286	Ophthalmoplegia, Progressive external AD, 3	C10 or f2	Member of the beta-chemokine family	10q24.31
773	H49.4	610131	Ophthalmoplegia, Progressive external AD, 4	POLG2	DNA polymerase subunit gamma-2, mitochondrial	17q23.3
774	H49.4	613077	Ophthalmoplegia, Progressive external AD, 5	RRM2B	Ribonucleotide reductase M2 B	8q22.3
775	H49.4	615156	Ophthalmoplegia, Progressive external AD, 6	DNA2	172-kDa protein	10q21.3
776	H49.4	258450	Ophthalmoplegia, Progressive external AR (PEOB)	POLG	DNA polymerase subunit gamma	15q26.1
777	H51.2		Ophthalmoplegia, internuclear			
778	G23.1	601104	Ophthalmoplegia, supranuclear, progressive (Steele-Richardson-Olszewski)	MAPT	Microtubule-associated protein tau	17q21.31
779	H49.8	311000	Ophthalmoplegia, External, myopia			X-linked
			Optic atrophy (OPA):			
780	H47.2	165500	-OPA, 1 (Kjer)	OPA1	Mitochondrial dinamin-related protein	3q28-q29
781	H47.2	311050	-OPA, 2			Xp11.4-p11.21
782	H47.2	606580	-OPA, 3	OPA3		19q13.2-q13.3
783	H47.2	605293	-OPA, 4			18q12.2-q12.3
784	H47.2	610708	-OPA, 5			22q12.1-q13.1
785	Q14.2	258500	-OPA, congenital, 6, AR	CNGB3	Cyclic nucleotide gated channel beta 3	8q21-q22
786	Q14.2	258500	-OPA, congenital, 6, AR	DECR	2,4-dienoyl CoA reductase 1	8q21-q22
787	Q14.2	258500	-OPA, congenital, 6, AR	PDP1	Pyruvate dehyrogenase phosphatase catalytic subunit 1	8q21-q22
788	H47.2	612989	-OPA, 7	TMEM126A	Transmembrane protein 126A	11q14.1-q21
789	H47.2	616648	-OPA, 8			16q21-q22
790	H47.2	616289	-OPA, 9	ACO2		22q13
791	H47.2	616732	-OPA, 10	RTN4Ip1		6q21
792	H47.2	617302	-OPA, 11	YME1L1		10p12
793	H48.		OPA,dominant Optic atrophy, виж Behr synrome			18q13.2-q12.3

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 31

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
794	H47.3	177800	Optic disc drusen (ODD),optic nerve head drusen			
795	H47.2	601338	OPA, in Cerebellar ataxia			
796			OPA, in Fabry disease			
797	H47.2	165199	OPA, Hearing loss, peripheral neuropathy (AD)			
798	H47.2	258650	OPA, Hearing loss, peripheral neuropathy (AR)			
799	H47.2	311070	OPA, in Charcot-Marie-Tooth disease	PRPS1	Phosphoribosylpyrophosphate	Xq22.3
800	Q14.2		Optic nerve colobomas (oculorenal syndrome)	PAX2	Paired box protein 2	10q25
			Optic glioma, in Neurofibromatosis (NF) 1	NF1	Neurofibromin 1	17q11.2
			Optic atrophy, in GAPO syndrome			
801	Q77.8	309350	Osteodysplasty, (Melnick-Needles syndrome)	FLNA	Filamin A, alpha	Xq28
802	Q78.0	166200	Osteogenesis imperfecta, type I	COL1A1	Collagen, type I, alpha 1	17q21.33
803	Q78.0	166210	Osteogenesis imperfecta, type II	COL1A1	Collagen, type I, alpha 1	17q21.3
804	Q78.0	166210	Osteogenesis imperfecta, type II	COL1A2	Collagen, type I, alpha 2	7q21.3
805	Q78.0	259420	Osteogenesis imperfecta, type III	COL1A1	Collagen, type I, alpha 1	17q21.3
806	Q78.0	259420	Osteogenesis imperfecta, type III	COL1A2	Collagen, type I, alpha 2	7q21.3
807	Q78.0	166220	Osteogenesis imperfecta, type IV	COL1A1	Collagen, type I, alpha 1	17q21.3
808	Q87.0	166220	Osteogenesis imperfecta, type IV	COL1A2	Collagen, type I, alpha 2	7q21.3
809	Q78.0	610967	Osteogenesis imperfecta, type V	IFITM5	Interferon induced transmembrane protein 5	11p15.5
810	Q78.0	610682	Osteogenesis imperfecta, type VII	CRTAP	Cartilage associated protein	3p22.3
811	Q78.0	610915	Osteogenesis imperfecta, type VIII	LEPRE1	Leucine proline-enriched proteoglycan (leprecan) 1	1p34.2
812	Q78.0	610968	Osteogenesis imperfecta, type XI	FKBP10	FK506-binding protein 10	17q21.2
			Osteopetrosis, виж Albers-Shönberg syndrome			
813	Q84.5	167200	Pachyonychia congenita, type1 (Jadassohn–Lewandowsky syndrome) KRT6A			12q13.13
814	Q84.5	167200	Pachyonychia congenita, type1	KRT16	Keratin 16	17q21.2
815	Q84.5	167210	Pachyonychia congenita, type II (Jackson–Sertoli syndrome)	KRT6B	Keratin 6B	12q13.13
816	Q84.5	167210	Pachyonychia congenita, type II	KRT17	Keratin 17	17q21.2
			Palpebral fissures, downslanting (in Cornelia de Lange syndrome 2)			
817	E75.2	312080	Pelizaeus- Mercbacher disease	PLP1	Proteolipid protein 1	Xq22.2
			Peroxisome biogenesis disorder (PBD) (Zellweger syndrome, AR):			

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 32

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
818	E71.50	214100	-PBD1A	PEX1	Peroxisomal protein	7q21.2
819	E71.50	214110	-PBD2A	PEX5	Peroxisomal biogenesis factor 5	12p13
820	E71.50	614859	-PBD3A	PEX12	Peroxisomal biogenesis factor 12	Ch.7
821	E71.50	614862	-PBD4A	PEX6	Peroxisomal biogenesis factor 6	6p21
822	E71.50	614866	-PBD5A	PEX2	Peroxisomal biogenesis factor2	8q21
823	E71.50	614870	-PBD6A	PEX10	Peroxisomal biogenesis factor10	1p36
824	E71.50	614872	-PBDA7	PEX26	Peroxisomal biogenesis factor26	22q11
825	E71.50	614876	-PBDA8	PEX16	Peroxisomal biogenesis factor16	11p12
826	E71.50	614882	-PBDA10	PEX 3	Peroxisomal biogenesis factor3	6q23-q24
827	E71.50	614883	-PBDA11	PEX13	Peroxisomal biogenesis factor13	2p15
828	E71.50	614886	-PBDA12	PEX19	Peroxisomal biogenesis factor19	1q22
829	E71.50	614887	-PBDA13	PEX 14	Peroxisomal biogenesis factor14	1p36.2
830	Q13.4	107250	Peter’s anomaly	PAX6	Paired box transcription factor 6	11p13
831	Q13.4	107250	Peter’s anomaly	PITX2	Paired-like homeodomain transcription factor 2	4q25
832	Q13.4	261540	Peters-plus syndrome	B3GALTL	beta-1,3-glucosyltransferase	13q12.3
			Pfeiffer syndrome, виж Acrocephalosyndactyly			
			Phakomatosis, виж **Hamartosis**			
833	Q87.0	261800	Pierre Robin syndrome			17q24.3-q25
834	H31.2	172870	Pigmented paravenous chorioretinal atrophy	CRB1	Crumbs homolog 1 (Drosophila)	1q31.3
835	E80.2	176000	Porphyria, acute intermittent	HMBS	Hydroxymethylbilane synthase	11q23.3
836	Q60.6	263200	Potter's syndrome (Potter sequence), type I	FCYT	Fibrocystin	6p12.3-p12.2
837	Q60.6	191830	Potter's syndrome, type II	RET	Receptor tyrosine kinase	10q11.21
838	Q60.6	191830	Potter’s syndrome, type II	PAX2	Paired box protein2	10q24.31
839	Q60.6	191830	Potter’s syndrome, type II	UPK3A	Uroplakin 3A	22q13.31
840	Q60.6	173900	Potter's syndrome, type III			
841	Q60.6	n/a	Potter's syndrome, type IV			
842	Q87.1	176270	Prader–Willi syndrome	NDN	Necdin	15q11.2
843	Q87.1	176270	Prader–Willi syndrome	SNRPN	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N	15q11.2
844	Q87.3	176920	Proteus syndrome, somatic			
			(Wiedemann syndrome)	AKT1	Kinase	14q32.33
	H.53.5		**Protanopia,** виж **Congenital color vision deficiencis)**			

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 33

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
845	Q82.8	264800	Pseudoxanthoma elasticum (PXE), Gronblad-Strandberg syndrome)	ABCC6	ATP-binding cassette sub-family C member 6	16p13.11
846	Q82.8	264800	Pseudoxanthoma elasticum (PXE),			
847	Q82.8	264800	Pseudoxanthoma elasticum (PXE)	XYLT2	Xylosyltransferase II	17q21.33
848	H35.3		Pseudovitelliform macular dystrophy	RDS	Peripheri	6p21.2
849	Q10.0		Ptosis congenita, isolated, AD			
850	Q10.0	178300	Ptosis congenital,strabismus, ectopia puillae, AD	ZFH4	Zfh-4: Zinc finger homeobox 4	1p32-p34, 1p34.1-p32
851	Q10.0	300245	PTOS 2 X-linked, XD			Xq24-q27.1
852	H35.5	266500	Refsum disease, classic	PHYH	Phytanolyl-CoA hydroxylase	10p13
853	H35.5	266500	Refsum disease AR	PEX 1	Peroxime biogenes factor 1	7q21-q22
854	H35.5	266500	Refsume disease AR	PHYH	Phytanolyl-CoA hydroxylase	10q15.3-p12.2
855			Renal-retinal syndrome (виж Senior-Loken syndrome-1)			
			Retinopathy of prematurity, виж **Exudative Vitreoretinopathy**			
856	H33.3	221900	Retinal nonattachment, nonsyndromic congenital	ATOH7	Atonal homolog 7 (Drosophila) protein	10q21
857	H35.5	267800	Retinal dystrophy, reticular pigmentary, AR			
			Retinitis pigmentosa (RP):			
858	H35.5	268000	-RP AD	ORP1	Oxigen regulated photoreceptor protein 1	8q11-q13
859	H35.5	180100	-RP1 AD	RP1	Oxygen-regulated protein 1	8q12.1
860	H35.5	312600	-RP2 X-linked	RP2	Protein XRP2	Xp11.23
861	H35.5	300029	-RP3 X-linked	RPGR	Retinitis Pigmentosa 3 GTPase Regulator	Xp11.4
862	H35.5	608133	-RP7	PRPH2	Peripherin 2	6p21.1
863	H35.5	608133	-RP7,digenic	ROM1	Rod outer segment membrane protein 1	11q12.3; 6p21.1
864	H35.5	608133	-RP7,digenic	PRPH2	Peripherin 2	11q12.3 6p21.1
865	H35.5	180104	-RP9	RP9	PAP-1protein	7p14.3
866	H35.5	180105	-RP10	IMPDH1	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 1	7q32.1
867	H35.5	600138	-RP11	PRPF31	Pre-mRNA processing factor 31 homolog	19q13.42
868	H35.5	600105	-RP12	CRB1	CRB1 - crumbs homolog 1	1q31.3
869	H35.5	600059	-RP13	PRPF8	Pre-mRNA-processing-splicing factor 8	17p13.3
870	H35.5	600132	-RP14	TULP1	Tubby-related protein 1	6p21.31
871	H35.5	600852	-RP17	CA4	CA4 - carbonic anhydrase IV	17q23.1

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 34

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
872	H35.5	601414	-RP18	HPRPF3	U4/U6 small nuclear ribonucleoprotein Prp3	1q21.2-q21.3
873	H35.5	601718	-RP19	ABCA4	ATP-binding cassette, sub-family A, member 4	1p22.1
874	H35.5	602772	-RP25	EYS	Eyes shut homolog (Drosophila)	6q12
875	H35.5	608382	-RP26	CERKL	Ceramide kinase-like	2q31.3
876	H35.5	607921	-RP30	FSCN2	Fascin	17q25.3
877	H35.5	609923	-RP31	TOPORS	E3 ubiquitin-protein ligase Topors	9p21.1
878	H35.5	610359	-RP33	SNRNP200	Small nuclear ribonucleoprotein 200kDa (U5)	2q11.2
879	H35.5	610282	-RP35	SEMA4A	Semaphorin-4A	1q22
880	H35.5	610599	-RP36	PRCD	Progressive rod-cone degeneration	17q25.1
881	H35.5	611131	-RP37	NR2E3	Photoreceptor cell-specific nuclear receptor	15q23
882	H35.5	268000	-RP38	MERTK	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase MER	15q23
883	H35.5	268000	-RP39, AD	USH2A	Usherin	15q23
884	H35.5	268000	-RP39, AR	USH2A	Usherin	15q23
885	H35.5	268000	-RP39, X-linked	USH2A	Usherin	15q23
886	H35.5	268000	-RP39, Y-linked	USH2A	Usherin	15q23
887	H35.5	612095	-RP41	PROM1	Prominin 1	4p15.32
888	H35.5	612943	-RP42	KLHL7	Kelch-like protein 7	7p15.3
889	H35.5	268000	-RP45	CNGB1	Catenin (cadherin-associated protein), beta 1	
890	H35.5	613194	-RP50	BEST1	Bestrophin	11q12.3
891	H35.5	613464	-RP51	TTC8	TTC8 - tetratricopeptide repeat domain 8	14q31.3
892	H35.5	613428	-RP54	C2orf71	Chromosome 2 open reading frame 71	2p23.2
893	H35.5	613617	-RP58	ZNF513	ZNF513 - zinc finger protein 513	2p23.3
894	H35.5	613861	-RP59	DHDDS	Dehydrodolichyl diphosphate synthase	1p36.11
895	H35.5	614500	-RP64 (CORD16)	C8orf37	Chromosome 8 open reading frame 37	8q22.1
896	H35.5	613660	-RP65 (CORD15)	CDHR1	Cadherin-related family member 1	10q23.1
897	H35.5	613731	-RP AD 4	RHO	Rhodopsin	3q21-q24
898	H35.5	608133	-RP AD 7	RDS	Peripherin	6p21.2-cen
899	H35.5	180104	-RP AD 9			7p13-p15
900	H35.5	180105	-RP AD 10	IMPDH1	Inosine	7q31.3
901	H35.5	600138	-RP AD 11	PRPF31	Pre-mRNA processing factor 31	19q13.4
902	H35.5	600059	-RP AD 13	PRPF8	Pre-mRNA processing factor 8	17p13.3
903	H35.5	600132	-RP AD 14	TULP1		6p21.31

Табл. 7.3 Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 35

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
904	H35.5	600852	-RP AD 17	FSCN2	Retinal fascin	17q22; 17q25
905	H35.5	601414	-RP AD 18	HPRP3		1q21.2-q21.3; 1q13-q23
906	H35.5	600132	-RP AR 14	TULP1	Tubby-like protein 1	6p21.3
907	H35.5	600105	-RP AR 12 (with para-anteriolar preservation of RPE) RP with Coat's like vasculopathy	CRB1	Crumbs homolog 1	1q31-q32.1
908	H35.5	601718	-RP AR 19	ABCA4	ATP binding cassette transporter	1p22
909	H35.5	613794	-RP AR 20	RPE65		1p31.3-p31.2
910	H35.5	602594	-RP AR 22			16p12; 16p12.1-p12.3
911	H35.5	602772	-RP AR 25	RGR	Retinal G protein coupled receptor	10q23
912	H35.5	608380	-RP AR 26			2q31-q33b
913	H35.5	606068	-RP AR 28	MERTK	c-mer protooncogene tyrosine kinase	2p11-p16; 2q14.1
914	H35.5	607921	-RP AR 30	FSCN2	Rod cGMP phosphodiesterase, alpha	17q25.3
915	H35.5	609923	-RP AR 31	TOPORS		9p21.1
916	H35.5		-RP AR including Enhance S-cone syndrome;	NR2E3	Nuclear receptor	15q23
917	H35.5	300455	-RP,23 X-linked	RPGR		Xp11.4 Xp22
918	H35.5	312612	-RP 6 X-linked			Xp21.3-p21.2 ; Xp21.2
919	H35.5	300029	-RP 3 X-linked	RPGR	RP GTPase regulator	Xp21.1
920	H35.5		-RP 15 X-linked	RPGR	RP GTPase regulator	Xp21.1
921	H35.5	300155	-RP 24 X-linked			Xq26-27
922	H35.5	551500	-RP and ataxia	TTPA	alpha-tocopherol transfer protein	8q13-q13.3
923	H35.5	209900	-RP, Barde—Biedl Syndrome (BBS) 1	BBS1	Bardet-Biedl syndrome 1 protein	11q13.2
924	H35.5	209900	-RP, Barde—Biedl Syndrome (BBS) 1	ARL6	ADP-ribosylation factor-like 6	11q13.2
925	H35.5	209900	-RP, BBS 2	BBS2	Bardet-Biedl syndrome 2 protein	16q21
926	H35.5	209900	-RP, BBS 3	ARL6	ADP-ribosylation factor-like6	3q11.2; 13-p12
927	H35.5	209900	-RP, BBS 4	BBS4	Bardet-Biedl syndrome 4 protein	15q22.3-q23
928	H35.5	209900	-RP, BBS 5	BBS5	Bardet-Biedl syndrome 5protein	2q31
929	H35.5	209900	-RP, BBS 6	MKKS	Putative chaperonin	20p12.2
930	H35.5	209900	-RP, BBS 7	BBS7	Bardet-Biedl syndrome 7 protein	4q27
931	H35.5	209900	-RP, BBS 8	TTC8	Tetratricopeptide repeat domain 8	14q31.3
932	H35.5	209900	-RP, BBS 9	PTHB1	Parathyroid hormone-responsive	7p14.3
933	H35.5	209900	-RP, BBS 10	BBS10	Bardet-Biedl syndrome 10 protein	12q21.2

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 36

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
934	H35.5	209900	-RP, BBS 11	TRIM32	Tripartite motif containing 32	9q33.1
935	H35.5	209900	-RP, BBS 12	BBS12	Bardet-Biedl syndrome 12 protein	4q27
936	H35.5	209900	-RP, BBS 13	MKS1	MKS1 - Meckel syndrome, type 1	17q22
937	H35.5	209900	-RP, BBS 14	TMEM67		8q22.1; 12q21.32
938	H35.5	209900	-RP, BBS 14	CEP290		8q22.1; 12q21.32
939	H35.5	209900	-RP, BBS 15	C2orf86		2p15
940	H35.5	608133	-RP, Digenic	RDS/ROM1	Peripherin/rod outer segment protein-1	6p21.2;11q13
941	H35.5		-RP, neuropathy ataxia ATPase subunit 6		Mitochondrial D	8993 point mutation
942	H35.5	605685	-RP, progressive sensorineural hearing loss	MTTS2	tRNA serin 2	Mitochondrial DNA, 12258 point mutation
			RP, Usher syndrome (USH):			
943	H35.5	276900	-RP, USH1A			14q32
944	H35.5	276900	-RP, USH1B	MYO7A	Myosin VIIA	11q13.5
945	H35.5	276904	-RP, USH1C	USH1C	Harmonin	11p15.1
946	H35.5	601067	-RP, USH1D	CDH23	Cadherin related	10q21-q22
947	H35.5	602097	-RP, USH1E			21q21
948	H35.5	602083	-RP, USH1F	PCDH15	Protocadherin	15 10q21-22
949	H53.5	606943	-RP, USH1G	SANS		17q25.1
950	H53.5	612632	-RP, USH1H			15q22-q23
951	H35.5	614869	-RP, USH1J	CIB2	Calcium and integrin binding family member 2	15q25.1
952	H35.5	614990	-RP, USH1K	MYO7A	Myosin7A	10p11.21-q21.1
953	H35.5	276901	-RP, USH2A	USH2A	Usherin	1q41
954	H35.5	276902	-RP, USH3A	CLRN1	Novel protein	3q25.1; 6q14; 3p24.2-p23
955	H35.5	614504	-RP, USH3B	HARS		5q31.3
956	H35.5	605472	-RP, USH2C	GPR98		5q14-q21
957	H35.5	611383	-RP, USH2D	WHRN		9q32
958	H35.5	268000	-RP, degeneration	RBP4	Reinol bending protein 4	10q24
			-RP, in Joubert syndrome			
959	H35.5	136880	Retinitis punctata albescens	RDS	Peripherin	6p21.1-cen
960	H35.5	136880	Retinitis punctata albescens AR	RLBP1	Retinaldehyde binding protein 1	15q26
961	H35.5		Retinal degeneration (rhodopsin mutation)	PROML1	Prominin-like 1	4p
962	H35.5		Retinal degeneration (rhodopsin mutation)	PDE6B	Rod cGMP phosphodiesterase, beta	4p16

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 37

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
963	H35.5	180020	Retinal cone dystrophy (RCD)1, AD			6q25-q26
964	H35.5	610356	Retinal cone dystrophy 3B (RCD3B)	KCNV2		9p24.2
			Retinopathy of prematurity (ROP), виж **Exudative vitreoretinopathy (EVR)1**			
965	H33.1	312700	Retinoschisis, Juvenile	RS1	Retinoschisis	Xp22.2
966		268080	Retinoschisis, familial foveal			
967	C69.2	180200	Retinoblastoma	RB1	Tumor suppressor	13q14.2
968		215100	Rhizomelic chondrodysplasia punctata, type 1	PEX7	Peroxisomebiogenesis fsctor 7	6q23.3
969		222765	Rhizomelic chondrodysplasia punctata, type 2	GNPAT	Glyceronephosphate O-acyltransferase	1q42.2
970		600121	Rhizomelic chondrodysplasia punctata, type 3	AGPS	Alkylglycerone phosphate synthase	2q31.2
971	G90.1	223900	Riley-Day syndrome (Familial dysautonomia)	IKBKAP		9q31.3
			Rod monochromacy (виж Achromatopsia 2)			
972	H35.5		Rod retinal degeneration	CNGA 1	Cyclic nucleotide gated channel alpha 1	4p12-cen
973	Q82.8	268400	Rothmund-Thomson syndrome	RECQL4	ATP-dependent DNA helicase Q4	8q24.3
974	Q87.2	180849	Rubinstein–Taybi syndrome (RSTS), 1	CREBBP	CREB-binding protein	16p13.3
975	Q87.0	101400	Saethre–Chotzen syndrome (SCS), AD,			
			Acrocephalosyndactyly type III, pseudo Crouzon	TWIST1	Twist-related protein 1	7p21.1
976	Q87.0	101400	Saethre-Chotzen syndrome, eyelid anomalies, AD	TWIST1	Twist-related protein 1	7p21.1
977	Q87.0	101400	Saethre-Chotzen syndrome, AD	FGFR2	Breast cancer susceptibility gene in Jewish and Arab	
					Israeli populations	10q26.13
978	F44	302700	Scholz disease, X-linked			
979	Q71.1	255800	Schwartz-Jampel syndrome, type 1	HSPG2		1p36.12
980		212350	Sengers syndrome, AR	AGK	Acylglycerol kinase	7q34
981	Q61.5	266900	Senior–Løken syndrome [(SLSN)1,			
			Renal-retinal syndrome]	NPHP1	Nephronophthisis 1 (juvenile)	2q13
982	Q61.5	606995	-SLSN3	unknown		
983	Q61.5	606996	-SLSN4	NPHP4	Nephronophthisis 4	1p36.31
984	Q61.5	609254	-SLSN5	NPHP5/IQCB1	Nephrocystin-5	3q13.33
985	Q61.5	610189	-SLSN6	NPHP6/CEP290	Centrosomal protein of 290 kDa	
986	Q61.5	613615	-SLSN7	SDCCAG8	Serologically defined colon cancer antigen 8 i	
987	H35.5		Severe early onset retinal degeneration	LRAT	Lecithin retinol acyltransferase	4q31.2
			Sex syndromes, виж Cromosomal syndromes IV			
988	Q87.1	270200	Sjögren–Larsson syndrome	ALDH3A2	Aldehyde dehydrogenase 3 family, member A2	17p11.2

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 38

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
989	E34.3	269880	SHORT syndrome			
990		182212	Shprintzen-Goldberg syndrome	SKI	Nuclear protooncoprotein	1p36.33
991	D57	603903	Sickle sell anemia	HBB	Beta globin (HBB), β-globin or haemoglobin, beta	11p15.4
992	D57	141700	Sickle sell disease, AR			
993	Q87.1	270400	Smith–Lemli–Opitz syndrome	DHCR7	Dehydrocholesterol reductase	11q13.4
994	H35.3	136900	Sorsby fundus dystrophy	TIMP3	Tissue inhibitor of metalloproteinase 3	22q12.2-q13.2
995	Q87.3	117550	Sotos syndrome	NSD1	Nuclear receptor binding SET domain protein 1	5q35.2-q35.3
996		613162	Spastic paraplegia 45, AR			10q24.3-q25.1
			Sphingolipidosis, виж Lysosomal storage diseases			
			Stargardt macular dystrophy (STGD):			
997	H35.3	248200	STGD AR 1[Fundus flavimaculatus (FFM)]	ABCA4	ATP binding cassette transporter	1p22; 8q21-q22, 1p22.1
998	H35.3	600110	STGD 3 AD	ELOVL4	Elongation of very long chain	6q14.1
999	H35.3	603786	STGD 4 AD	PROM1	Prominin 1	4p15.3
1000	Q87.8	108300	Stickler syndrome (Vitreous type 1)	COL2A1	Collagen, type II, alpha-2	12q13.11
1001	Q87.8	604841	Stickler syndrome, type II	COL11A1	Collagen, type XI, alpha-1	12q13.11
1002	Q87.8	184840	Stickler syndrome, type III	COL11A2	Collagen, type XI, alpha-2	6p21.32
1003	Q87.8	614284	Stickler syndrome, type V	COL9A2	Collagen, type IX, alpha-2	1p34.2
1004	Q85.8	185300	Sturge-Weber syndrome (SWS)	GNAQ	Guanine nucleotide binding G-protein, q polypeptide	9q21.2
1005	E78.6	205400	Tangier disease (Analphalipoproteinemia)	ABCA1	ATP-binding cassette transporter ABCA1	9q31.1
1006	Q87.2	274000	Thrombocytopenia-absent radius syndrome	RBM8A	RNA-binding protein 8A	1q21.1
1007	H53.5	190900	Tritanopia (Colorblindness, tritan)	OPN1SW	Opsin 1 (cone pigments), short-wave-sensitive	7q31.3-q32
			Trisomy, виж **Chromosomal syndromes**			
			Tuberous sclerosis (TSC)1, 2, виж **Bourneville's disease**			
			Turner syndrome (Ullrich–Turner s-me), виж **Chromosomal syndromes**			
1008	E78.8	247100	Urbach–Wiethe disease (Lipoid proteinosis)	ECM1	Extracellular matrix protein 1	1q21.3
1009		277150	Van Bogaert-Hozay syndrome, AR			
			Van der Hoeve syndrome, виж **Waardenburg syndrome (WS)**			
1010	H35.5	143200	Vitreoretinal degeneration AD, in Wagner disease (syndrom) [WGVRP], 1	VCAN (CSPG2)	Versican	5q14.2-q14.3; 5q14.3
1011	H35.5	193230	Vitreoretinal degeneration, snowflake type, AD	KCNJ13	Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 13 (Kir7.1 protein)	2q37.1

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 39

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
1012	H35.5	268100	Vitreoretinal dystrophy, Goldmann-Favre syndrome (Enhanced S-cone syndrome), AR	NR2E3 (PNR)	Photoreceptor cell-specific nuclear receptor	15q23
1013	H35.5	143200	Vitreoretinopathy, Erosive (ERVR)	VCAN	Versican	5q13-q14
			Vitreoretinopathy, exudative, виж **Exudative Vitreoretinopathy (Retinopathy of prematurity)**			
1014	Q14.8	305390	Vitreoretinopathy, Familial exudative X-linked	NDP	Norrin	Xp11.3
1015		193220	Vitreoretinochoroidopathy, AD	BEST1	Bestrophin 1	11q12.3
1016	Q85.8		Von Hippel-Lindau syndrome, AD, виж Angiomatosis retine			
1017	E70.3	193500	Waardenburg syndrome (също Waardenburg-Shah Syndrome, Waardenburg-Klein syndrome, Mende's syndrome II, Van der Hoeve-Halbertsma-Waardenburg syndrome, Ptosis-Epicanthus s-me, Van der Hoeve Halbertsma-Gualdi syndrome, Waardenburg type Pierpont, Van der Hoeve-Waardenburg-Klein syndrome, Waardenburg's syndrome II and Vogt's syndrome), WS1, Type 1	PAX3	Paired box 3	2q35
1018	E70.3	193510	-WS2A, Type 2A	MITF	Microphthalmia-associated transcription factor	3p14.1-p12.3
1019	E70.3	600193	-WS2B, Type 2B	WS2B	Waardenburg syndrome, type 2B	1p21-p13.3
1020	E70.3	606662	-WS2C, Type 2C	WS2C	Waardenburg syndrome, type 2C	8p23
1021	E70.3	608890	-WS2D, Type 2D	SNAI2	Zinc finger protein SNAI2	8q11
1022	E70.3	148820	-WS3, Type 3	PAX3	Paired box 3	2q35
1023	E70.3	277580	-WS4A, Type 4A	EDRB	Endothelin receptor type B	13q22
1024	E70.3	613265	-WS4B, Type 4B	EDN3	Endothelin 3	20q13
1025	E70.3	613266	-WS4C, Type 4C	SOX10	SRY (sex determining region Y)-box 10	22q13
			Wiedemann syndrome, виж **Proteus syndrome**			
1026	Q87.0	277600	Weil-Marchesani syndrome,1 AR (Spherophakia-brachymorphia syndrome)	ADAMTS10	A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 10	19p13.2
1027	Q87.0	608328	Weil-Marchesani syndrome,2 AD (Spherophakia-brachymorphia syndrome)	FBN1	Fibrillin 1	15q21.1
1028		277610	Weissenbacher-Zweymuller syndrome	COL11A2	Collagen, type XI, alpha-2	
1029	E34.8	277700	Werner syndrome	RECQL2	RECQ protein-like2	2 8p12
1030	G40.4	308350	West syndrome (Epileptic encephalopathy), 1	ARX	Aristaless related homeobox	Xp21.3

Табл. 7.3. Наследствени заболявания при човека с очна изява (ICD-10; OMIM, 2nd november 2017, GeneDx 2017; NCBI 2017), продължение 40

№	ICD10	OMIM	НОЗОЛОГИЯ	ГЕН/СИМВОЛ	ПРОТЕИН	ЛОКУС
1031	Q87.8	314600	Wildervanck (cervicooculoacoustic syndrome)			
1032	C64	194070	Wilms' tumor (Nephroblastoma)	BRCA2	Breast cancer 2, early onset	13q13.1
1033	C64	194070	Wilms tumor, type 1	WT1	Wilms tumor protein	11p13
1034	C64	194070	Wilms tumor, somatic	GPC3	Glypican 3	Xq26.2
1035	E83.0	277900	Wilson's disease (Hepatolenticular degeneration)	ATP7B	ATPase, Cu++ transporting, beta polypeptide	13q14.3
1036	Q93.3	194190	Wolf–Hirschhorn syndrome (Ch. deletion Dillan 4p syndrome)			4p16.3
1037	E10.7	222300	Wolfram syndrome (DIDMOAD syndrome)	WFS1	Wolfram syndrome 1 (wolframin)	4p16.1
1038	H48.	604928	Wolfram syndrome, 2	CISD2	Cisd2 deficiency	4q24
1039	H48.	614296	Wolfram-like syndrome, AD	WFS1	Wolfram syndrome 1 (wolframin)	4p16.1
	Q85.0		**Wyburn-Mason Syndrome (също Bonnet–Dechaume–Blanc syndrome**; виж **Angiomatosis retinae; Hamartoses)**			
1040	Q82.1	278700	Xeroderma pigmentosum (XA), type A	XPA	Xeroderma pigmentosum, complementation group A	9q22.33
1041	Q82.1	133510	-XA, type B	XPB	Xeroderma Pigmentosum B	2q21
1042	Q82.1	278720	-XA, type C	XPC	Xeroderma pigmentosum, complementation group C	3p25
1043	Q82.1	278730	-XA, type D	XPD	Xeroderma pigmentosum, group D	19q13.2- q13.3
1044	Q82.1	278800	-XA, type D	ERCC6	DNA excision repair protein ERCC-6	10q11
1045	Q82.1	278740	-XA, type E	DDB2	Damage-specific DNA binding protein 2, 48kDa	11p12-p11
1046	Q82.1	278760	-XA, type F	ERCC4	DNA repair endonuclease XPF	16p13.3-p13.13
1047	Q82.1	278780	-XA, type G	RAD2	DNA repair protein RAD2 - Saccharomyces cerevisiae	13q33
1048	Q82.1	133530	-XA, type G	RAD2		13q33
1049	Q82.1	278750	-XA, type	VPOLH		6p21.1-p12
	Q82.8	305000	Zinsser-Cole-Engman syndrome, виж Dyskeratosis congenita (DKCA)			
	E71.50	214100	Zellweger syndrome, AR, виж Peroxisome biogenesis disorder			

AD – автозомно-доминантно унаследяване; AR – автозомно-рецесивно унаследяване; X-linked – свързано с Х-хромозомата унаследяване : XD – Х-доминантно; XR – Х-рецесивно

Литература

1. EyeGENE® [The National Ophthalmic Disease Genotyping and Phenotyping Network – NIH, https://eyegene.nih.gov/
2. Face2Gene: www.raredr.com/news/face2gene.
3. GeneDx/Genetic Testing Company/The DNA Diagnostic Experts: www.genedx.com/
4. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10-th Revision [ICD], vol.I; II. WHO, Geneva, 1992; 2003.
5. Jones KL, Jones MC, Campo MD. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation: Expert Consult – Online and Print, Seventh Edition, 2013, Elsevier.
6. Kanski J, Bowling B. Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach. 7th Edition (2011). Elsevier/Saunders.
7. National Center for Biotechnology Information [NCBI], https://www.ncbi.nlm.nih.gov.
8. Online Mendelian Inheritance in Man® [OMIM], https://www.omim.org/.
9. ORPHANET: http://www.orpha.net.
10. Sorsby, A. Ophthalmic genetics, 2nd ed. Appleton-Century Crofts, 1970.
11. Stevenson RE, Hall JG, Everman DB, Solomon BD. Human Malformations and Related Anomalies. Third Edition, 2015, 1000 pages. Oxford Monographs on Medical GeneticsHardcover.
12. Temtamy S, Aglan M. Basic Concepts in Dysmorphology (2013). Human Genetics & Genome Research Division National Research Centre, Cairo, Egypt.
13. Vogel and Motulsky's Human Genetics: Problems and Approaches. Second Completely Revised Edition, 2013, 807 p. Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH.
14. Waardenburg PJ, Franceschetti A, Klein D. Genetics and ophthalmology, I-II. BlackwellScientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
15. Yanoff M, Sassani JW. Ocular Pathology. Seventh Edition, 2015, 720 p. Mosby Elsevier.
16. Симеонов, Е. Проблеми на клиничната дисморфология в педиатрията. МА, Център за научна информация по медицина и здравеопазване, София, 1989, 83.
17. Симеонов, Е. Вродени аномалии. Във: Редки генетични болести (с. 144–163, част I), под ред. на Др. Тончева и кол., Симелпрес, 2014, 1007 с.
18. Тинчева, Р. Дисморфология и тератология (с. 691–701). В Медицинска генетика в постгеномната ера. Геномна медицина. Симелпрес, 2010, 882 с.
19. Цонева, М. и кол. Медикогенетична консултация. Мед. и физк., С., 1984, 344. София.

8. Затруднения в диагностиката на дисморфичните очни синдроми

Поставянето на ранната клинична диагноза на конкретен дисморфичен очен синдром е високоотговорен процес. Той е свързан с комплекс от изисквания, условия, фактори от различно естество и характер – медицинско, офталмологично, организационно, финансово, морално, юридическо и др. Повечето дисморфични очни синдроми са причина за различни по степен и характер увреждания на зрителните функции от раждането, но често при новороденото липсват видими без специална оптика симптоми за това. Дисморфичните очни симптоми трябва да бъдат търсени насочено от офталмолога [1, 3–9]. Неонатологът, общопрактикуващият лекар и педиатърът също трябва да познават основните дисморфични очни симптоми, тъй като най-често тези медицински специалисти се срещат първи с новороденото дете (доносено, недоносено).

8.1. Затруднения за ранната клинична диагностика на дисморфичен очен синдром

Периферните отдели на зрителната система са открити и достъпни за директно наблюдение и без специална оптика. Затова някои дисморфични очни симптоми, като промяна в цвета на зеницата или липса на такава, разлика в големината на очните ябълки или в цвета на очите, страбизъм, нистагъм, сраснали клепачи и др., могат да бъдат констатирани от неонатолога, заедно с оценката на морфологичните показатели на новороденото или от личния лекар (виж Табл. 5.1). Вродени структурни нарушения на очите могат да бъдат констатирани и от обслужващия новороденото персонал, от родителя или близките на новороденото, когато

са очевидни. Консултацията с офталмолог на новороденото се осъществява по преценка на неонатолога или по желание на родителя още докато то е в родилното отделение. Ако вродената очна патология не е видима, а съществува) в ранния неонатален период или по различни причини, свързани с вида и характера на увреждането, се изявява по-късно, то диагностиката и от офталмолога остава за по-късен етап. За различните пациенти очната симптоматика може да е различна (причините са много), а също така и последиците за зрителните функции на конкретния индивид са различни.

След консултацията с офталмолог в някои случаи дисморфичният симптом (например страбизъм, птоза на горния клепач, колобома на ириса и др.) се оказва лесен за ранната клинична диагноза, дори е възможно да съвпадне с конкретния дисморфичен синдром (strabismus congenitalae, ptosis palpebrae congenita, coloboma iridis и др.). Уточняването за кой от многобройните дисморфични очни синдроми или системни синдроми с очна изява се касае при конкретното новородено дете, а също и каква ще бъде прогнозата за зрителните функции на индивида са трудните задачи. Освен изследването на новороденото от офталмолога под обща анестезия (което има свои проблеми) и проследяването на детето във времето, често се налага интра- и интердисциплинарно сътрудничество. Поставянето на ранна клинична диагноза при индивидите с дисморфизъм не е само едноактно действие (особено при системното засягане на организма). Във всеки конкретен случай поставянето на ранната клинична диагноза е различно – може да е бързо, а може да отнеме месец или години наред, особено в спорадичните случаи или когато се касае за очна изява при полиорганно засягане, или за неизвестен, или неуточнен фенотип и др. Дисморфичните симптоми от очен произход са много на брой. Диагнозата на конкретния дисморфичен очен синдром изисква специална оптична апаратура, пособия и инструментариум, специализирана методика на изследване, подготвени кадри, екипност, интердисциплинарно сътрудничество. Вродените структурни нарушения – единични или множествени, могат да засегнат всеки един отдел на зрителната система. Дисморфичните изяви може да са налице (видими или невидими) или да липсват при новороденото, може да са повече от една и да са проявени едновременно, но е възможно да се проявяват и последователно във времето с постналния растеж (като част от фенотипа на синдроми – очен или системен) [1, 3–9].

ОБОБЩЕНО

Особености на дисморфичните очни прояви

- По-често при новороденото липсват видими без специална оптика симптоми за очна патология. Дисморфичните очни прояви трябва да бъдат търсени насочено.
- Могат да засегнат в различна степен (от невидими до явни) всяка от структурите на добавъчния очен апарат, предния и задния очен сегмент или окото като цяло – едностранно или двустранно, в една и съща или в различна степен.
- Констатирането на антенатално детерминирана очна увреда може да бъде в различен възрастов период на човека, според това коя очна структура е засегната, доколко страдат зрителните функции, на каква възраст е индивидът, какъв е поводът за изследването.
- По принцип дисморфичните очни прояви не предизвикват болка, зачервяване, сърбеж, оток, ако няма добавена вторична инфекция (какъвто е примерът с нерезорбираната мембрана Хазнери при новороденото и др.). Констатирането им може да е и случайно.
- Болшинството от дисморфичните очни прояви водят до различни по степен увреждания на зрителните функции – едностранно или двустранно.
- Кривогледството, птозата или колобомите на клепачите създават, освен зрителни и козметични проблеми при боледуващия.

- По вида на фенотипната изява в някои случаи може да се прецени в коя гестационна седмица е действал увреждащият фактор, но не и причината.
- Много често дисморфичните очни прояви като епикант, хипертелоризъм, микрофталм и други се асоциират с различни рефракционни аномалии (рефрактивни грешки).

Специфичните особености на очната морфогенеза, специфичните особености на дисморфичната очна находка, клиничното многообразие и ниската честота на вродената очна патология при новороденото дете, са основните причини за затруднения в ранната клинична диагноза на дисморфичните очни синдроми [1, 2, 5, 6, 8, 10].

Освен вродените/наследствени очни заболявания, които са добре документирани в достъпната медицинска литература, всеки офталмолог трябва да познава и дисморфичните очни синдроми, които се срещат в популацията ни. Основните причини за това са две. Първата е, че в по-големия брой от случаите дисморфичните очни синдроми са генно детерминирани и увреждат зрителните функции от детска възраст, а последиците от това остават за цял живот. Втората причина е, че повечето генно детерминирани дисморфични очни синдроми могат да се предават в поколението на засегнатия индивид. От качеството на зрението на човека днес зависи качеството на живот на хората утре.

8.2. Затруднения от етиологично естество

Дисморфичните очни синдроми, както и болшинството от редките очни заболявания се дължат на различни екзогенни и различни генетични причини. В преобладаващия брой случаи фенотипът не е патогномоничен за конкретна етиология.Болшинството от дисморфичните прояви на зрителната система са генетично детерминирани (70–90%) [9]. Наше проучване на клинико-генетичните форми и варианти на очната патология, при 320 зрително увредени деца с различни наследствени заболявания с очна изява показа, че децата с изолирани очни и очно-очни увреждания заемат най-висок относителен дял (83,7%), а със синдромни заболявания с полиорганна изява заемат най-нисък относителен дял (16,3%), Табл. 8.2.1 [10]. Друго наше клинико-генетично проучване – на етиологичната структура на очните заболявания при 4060 деца, на възраст от новородено до 18 години, показа, че явен очен дисморфизъм съществува (от 3 до 86%), независимо от етиологията на очната патология, Табл. 8.2.2 [13]. Очната симптоматиката, която констатирахме, бе сходна с очната симптоматика при редица други системни наследствени или екзогенни заболявания при човека с очна изява, описани в достъпната литература от чуждестранни автори, но описахме и казуси.

Различни антенатални (тератогенни, генетични) и постнатални фактори са причина да се увеличава броят на патологичните мутации, с последици за различни увреждания на човешкия организъм [1, 3, 6, 9, 14–17]. В повечето генетично детерминирани случаи се касае за моногенни (точкови) мутации (missens, nonsens) и хромозомни нарушения (бройни, структурни). Широко застъпена е генетичната (генна и алелна) хетерогенност на заболяванията на очите. При боледуващите преобладават както нововъзникналите спонтанни мутации, така и наследените автозомно-рецесивни (АР), автозомно-доминантни (АД), свързани с Х-хромозомата (ХР; ХД) мутации, които трябва да се търсят насочено при конкретен фенотип. Вече са известни редица гени, отговорни за антенаталната морфогенеза и развитието на очите. Съществува възможност за молекулярна диагностика при редки заболявания на очите, включително с новите секвенционни (NGS) технологии [9, 11, 17].

Табл. 8.2.1. Обобщени резултати от клинико-генетичното разпределение на 320 деца от Училище за деца с нарушено зрение – София, с различни наследствени моногенни заболявания на очите според фенотипа (А. Попова, 1994 г.)

Фенотип	Общо	
	Брой деца	%
I. С изолирани очни увреждания	196	61,2
– АД (17,9%)		
– АР (81,6%)		
– ХР (0,5%)		
II. С очно-очни увреждания	72	22,5
– АД (22,2%)		
– АР (77,8%)		
III. Със синдроми или системни заболявания с очна изява	52	16,3
– АД (19,3%)		
– АР (78, 8%)		
– ХР (1,9%)		

Между I. и II $p < 0,001$
I. и III $p < 0,001$
II. И III $p < 0,001$

Табл. 8.2.2. Етиологична структура на очните заболявания, при 4060 деца (от новородено до 18 г.), изследвани в ДОО (2006–2010), УМБАЛ "Александровска", София

№ Заболявания	Брой деца	%
I . Генетични (с явен очен дисморфизъм – 86%)	1068	26,3
II. Предполагаемо генетични (спорадични случаи) (с явен очен дисморфизъм – 57%)	1205	29,6
III. Възпалителни (с явен очен дисморфизъм – 15%)	595	14,7
IV. Ретинопатия на недоносеното (с явен очен дисморфизъм – 17,5%)	1030	25,4
V. Травми (с явен очен дисморфизъм – 5%)	109	2,7
VI. Други (с явен очен дисморфизъм – 3%)	53	1,3

8.3. Клинико-генетични затруднения за ранната диагностика на дисморфичните очни синдроми

Клиничното разнообразие, фенотипната неспецифичност за конкретна етиология при редица очни структурни увреждания, наличието на хетерогенност, както и широкият клинико-генетичен полиморфизъм при голям брой от дисморфичните синдроми – изолирани очни или с полиорганна изява са основните причини за затруднения както за ранната, така и за окончателната диагностика на конкретния дисморфичен синдром [5, 6, 8, 9, 13]. В помощ на ранната клинико-генетична диагноза са мултигенните панелни изследвания. На Табл. 8.3 е представен специален мултигенен панел за различни редки наследствени заболявания на очите, включващ 205 гена [11].

Табл. 8.3. Мултигенен панел за диагностика на моногенни дефекти при редки очни болести (Emory Genetic Laboratory – Atlanta, USA, 2014)

ABCA4	BEST1	CLN3	CYP1B1	GPR179	LCA5	NRL	PITX3	RHO	SNRNP200	TTC8
ABHD12	BMP4	CLN5	DFNB31	GRIP1	LRAT	NYX	PLA2G5	RIMS1	SOX2	TULP1
ADAM9	C1QTNF5	CLN6	DHDDS	GRM6	LRIT3	OCA2	PPT1	RLBP1	SPATA7	TYR
AHI1C	C2orf71	CLN8	EFEMP1	GRN	LRPS	OFD1	PRCD	ROM1	STRA6	TYRP1
AIPL1	C5orf42	CLRN1	ELOVL4	GUCA1A	LZTFL1	OPA1	PROM1	RP1	TCTN1	UNC119
ALMS1	C8orf37	CNGA1	EYS	GUCA1B	MAK	OPA3	PRPF3	RP1L1	TCTN2	USH1C
ARL138	CA4	CNGA3	FAM161A	GUCY2D	MERTK	OTX2	PRPF6	RP2	TCTN3	USH1G
ARL6	CABP4	CNGB1	FLVCR1	HARS	MFN2	PAX6	PRPF8	RP9	TIMM8A	USH2A
ATP12A2	CACNA1F	CNGB3	FOXC1	HCCS	MFRP	PCDH15	PRPF31	RPE65	TIMP3	VAX1
B3GALTL	CACNA204	CNINM4	FOXE3	DH38	MFSD8	PDE6A	PRPH2	RPGR	TMEM67	VCAN
BBS1	CC2D2A	COL11A1	FRAS1	IMPDH1	MKKS	PDE68	RAX2	RPGRIP1	TMEM126A	VSX2
BBS2	CDH3	COL11A2	FREM1	IMPG2	MKS1	PDEGC	RBP3	RPGRIP1L	TMEM216	WDPCP
BBC4	CDH23	COL2A1	FREM2	INVS	MYO7A	PDE6G	RBP4	RS1	TMEM237	WT1
BBS5	CDHR1	COL4A1	FSCN2	IQCB1	MYOC	PDE6H	RD3	SAG	TOPORS	ZNF423
BBS7	CEP41	COLCA1	FZD4	KCNJ13	NDP	PDZD7	RDHS	SDCCAG8	TPP1	ZNF513
BBS9	CEP290	COL9A2	GNAT1	KCNV2	NPHP1	PEX7	RDH12	SEMA4A	TRIM32	
BBS10	CERKL	CRB1	GNAT2	KCTD7	NPHP3	PHYH	RGR	SLC24A1	TRPM1	
BBS12	CHM	CRX	GPR98	KIF7	NPHP4	PITPNM3	RGS9	SLC45A2	TSPAN12	
BCOR	CIB2	CTSD	GPR143	KLHL7	NR2E3	PITX2	RGS9BP	SMOC1	TTC218	

8.4. Затруднения от организационно естество

При спорадичните случаи (те са най-чести) не е по силите на офталмолога да уточни сам дали абнормната очна находка при дадено новородено ще остане изолирана (катаракта, колобома и др.), или ще се окаже в асоциация или комбинация с други прояви от очен или извъночен произход. За изследване, диагностика и проследяване на индивидите с дисморфизъм от очен произход е необходима стройна организация, за да има положителен за пациента ефект при изпълнението на необходимите алгоритми – диагностичен (клиничен, етиологичен), лечебен (консервативен, оперативен, комплексен) и профилактичен.

Броят на боледуващите с дисморфичен синдром индивиди вече е огромен. Някои от дисморфичните очни синдроми са с прогресиращ ход. Дисморфичните очни синдроми, протичащи с катаракта, глаукома, рефрактивни грешки, страбизъм и др., оставени без съответното лечение, водят до дефинитивна увреда на зрителните функции. При дисморфичните очни синдроми липсва етиологично лечение, но симптоматичното лечение е възможно и е успешно в много от случаите. Освен полезни зрителни функции (доколкото това е възможно), промяната на фенотипа при деца с вроден страбизъм, вродена птоза, вродена катаракта, вродена глаукома и др. със съвременните оперативни методи в офталмологията осигурява естетиката на лицето при нуждаещите се.

8.5. Затруднения от финансово естество

Индивидите с очен дисморфизъм се нуждаят и изискват огромни средства (от държавата и собствени) през целия си живот.

Литература

1. Aase JM. Diagnostic Dysmorphology. Copyright, Springer US, Nov 30, 1990, 299 p.
2. InternationalStatistical Classification of Diseases and Related Health Problems.10-th Revision, vol. I, II, WHO, Geneva, 1992; 2003.
3. Kalter H. Teratology in the Twentieth Century: Congenital Malformations in Humans and how their Environmental Causes were Established. 2003, Elsevier Science B.V., The Netherlands, 285 p.
4. Solomon BD, Muenke M. When to Suspect a Genetic Syndrome. Am. Fam. Physician. 2012; 86(9):826-833.
5. Temtamy S, Aglan M. Basic Concepts in Dysmorphology (2013). Human Genetics & Genome Research Division National Research Centre, Cairo, Egypt.

6. Tewari VV, Mehta R, Tewari K. Dysmorphic neonate: an approach to diagnosis in the current era. Pediatric Dimensions, Volume 1(1): 8-14, 2016, Open Access Text.
7. Traboulsi EI. Genetic Diseases of the Eye. Second Edition, 2011, 994 p., Oxford.
8. Traboulsi EI, AlShamekh S, Couser NL. The Eye. Chapter 12 (12.1–12.15) in Human Malformations and Related Anomalies. By Stevenson RE, Hall JG, Everman DB, Solomon BD. Third Edition, 2015, 1000 pages. Oxford Monographs on Medical GeneticsHardcover.
9. Vogel and Motulsky's Human Genetics: Problems and Approaches. Second Completely Revised Edition, 2013, 807 p. Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH.
10. Попова, А. Клинико-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд. Дис., 1994, София.
11. Попова, А., И. Петкова, С. Чернинкова, Д. Тончева, П. Василева. Редки болести в офталмологията. Във: Редки генетични болести, част II, с.72–0-762., под ред. на Д. Тончева, ИК Симелпрес, с. 1007, София, 2014.
12. Попова, А. Дисморфични очни синдроми и очна хипертензия в детска възраст. Български форум глаукома, Издание на фондация "Национална Академия Глаукома", том 4, бр. 6, 2014, 251–256.
13. Попова, А. Офталмогнетичното консултиране в постгеномната ера. Бълг. офталмол. Преглед, брой 1, 2016, 23-32.
14. Симеонов, Е. Вродени аномалии. Във Редки генетични болести (с. 144-163, част I), под ред. на Др. Тончева и кол., Симелпрес, 2014, 1007 с.
15. Тинчева, Р. Дисморфология и тератология (с. 691-701). Във: Медицинска генетика в постгеномната ера. Геномна медицина. Симелпрес, 2010, 882 с.
16. Тончева, Д. и кол. Медицинска генетика в постгеномната ера. Геномна медицина. Симелпрес, 2010, 882 с.
17. Тончева, Д. и кол. Редки генетични болести, част 1 и 2. Симелпрес, 2014.

9. Съвременни диагностични компютърни системи при изследване на индивид с дисморфичен синдром

Клиничният опит и познаването на нормалните морфологични характеристики и параметри на човешкия организъм, неговите органи и техните структури са от съществено значение за оценката на дисморфичните стигми [1, 5, 6, 9, 11, 12, 14]. През 1994 г. Farkas въвежда антропометричния метод за изучаване и оценка на морфологията на лицето. Той директно измерва параметрите на лицето, катоизползва линийки, пергели, транспортири [2]. Методът на Farkas се прилага широко от клиницистите генетици при оценката за лицевия дисморфизъм [9, 11, 12].

През 80–90-те години на XX век за подпомагане на клиничната диагноза при пациенти с вродени и наследствени дисморфични синдроми в някои страни са въведени компютърно подпомогнати диагностични системи. Те включват база данни от фенотипни промени (PhenoDB). В тези системи са използвани различни термини и различни подходи за представяне, анализ на данните и съхранение на фенотипната находка, както и за преподаване. Някои от компютърните системи за подпомагане на диагнозата и диференциалната диагноза на индивидите с дисморфизъм са модифицирани.

LMD(London Medical Databases) е основана от Michael Baraitser и Robin Winter преди повече от 25 години. През 1997 г. LMD се въвежда и у нас в Клиниката по генетика (София) [14]. През 1999 LMD е обновена с нова версия – London Dysmorphology Data Base (LDDD) и е достъпна за потребителите на Macintosh и Unix компютри, както и за потребителите на персонални компютри в целия свят, разполагала е с 1700 дисморфични синдрома и 7000 публикации. Лондон база данни по неврология [London Neurology Databases (LND)] и Лондон база данни по дисморфология [London Dysmorphology Data Base LNDD (LDDB)] са включени в LMD [3, 7, 8].

GENDIAG (1985 г.) е френска система. Тя представлява високотехнологична съвременна платформа, която позволява (от 2006 г.) генетичен анализ чрез биочипове и микрочипове [4].

POSSUM (Pictures Of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations, 1984 г.) е австралийска база данни за стандартни синдроми и недиагностицирани малформации. Тази

информационна система е резултат от над 30-годишно екипно сътрудничество между Викторианската клинична генетична служба (VCGs) и Детския институт за изследване на Мърдок (MCRI) в Мелбърн, Австралия. POSSUM вече включва информация за над 4000 синдрома, включително множество малформации, хромозомни аномалии, скелетни дисплазии, метаболитни нарушения, свързани с над 30 000 изображения, включително снимки, Xrays, сканиране, диаграми и хистология, с онлайн приложение (www.possum.net.au). Новото издание включва нови функции. POSSUMweb могат да бъдат ползвани от персонални компютри, таблети, андроиди. Предлагат безплатно търсене на текст, връзка към PubMed, достъп до речник (possum@mcri.edu.au) [10].

DIAGEN (1991 г.) е руска автоматизирана консултативна система за предлабораторна диагностика на генетично детерминирани заболявания. Компютърно базираният генетичен регистър GENREG позволява провеждането на профилактичен медицински преглед за семейства с деца, имащи наследствени заболявания, многофакторна патология и вродени дегенеративни заболявания на развитието от различен характер, както и епидемиологичен преглед. ДИАГЕН позволява да се идентифицират до 1200 нозологични единици, като се взема предвид диагностичната стойност на фенотипните признаци според оценката на лекаря. Системата предоставя информация за специфичните лабораторни и функционални промени за всяка избрана диагноза. Ефективността на системата е над 94% (след проведените лабораторни резултати). Резултатите от компютърната диагностика и от окончателната диагноза, както и въпросникът за изследваното дете се съхраняват в архивите (файловете) на системата DIAGEN. И двете системи се реализират на IBM съвместим компютър [6].

FACE2 GENE, чрез *FDNA® (Facial Dysmorphology Novel Analysis),* е най-новата съвременна технология за бърз анализ и коментар на различни дисморфични стигми на лицето, включително на зрителната система, синдромите, при които те се срещат, изучава връзката фенотип–генотип за съществуващи и нови генетични синдроми, позволява архивиране на получената информация, съставяне на лична база данни. Face2Gene е разработен от проф. Robin Winter и д-р Michael Baraitser със съдействието и подкрепата на медицинските генетици от целия свят [3].

Информацията за отделни очни параметри (широчина, дължина, позиция, симетричност на клепачните цепки, на клепачните ръбове, подвижност и симетричност на клепачните движения, междузенично и междукантално разстояние и др.) е от голяма важност в оценката за наличие на лицев дисморфизъм. През 2008 г. стана широко достъпно приложението на високотехнологичнитеапарати за бърза оценка на различните параметри на лицето и на главата, съобразени с възраст, пол, расова и етническа принадлежност, което позволи по-бърза диференциална диагноза при съмнение за лицев дисморфизъм [3, 8].

Днес за всяка една от многобройните очни структури са широко известни началото на възникването и развитието (анте- и постнатално), нормалните им възрастови параметри, както и вариациите им. Когато патологичните промени са минимално проявени или се касае за неописан в литературата, или за нетипичен фенотип, както и заради различни други причини и фактори, е трудно да се прецени бързо дали позицията на очните цепки или междузеничното разстояние, или разликата в широчината на зениците, или съмнението за кривогледство и други находки в окото са индивидуални особености, резултат на вариант на нормата (комбинативна изменчивост) или действително са дисморфични очни стигми [2, 11, 12].

Home Face2Gen (Deep Phenotyping) подпомага, разширява и обогатява диагностичното и диференциалнодиагностичното мислене на изследователя, позволява съвременно компютърно подпомогнато и добре илюстрирано обучение, самотестване и колаборация с различни клинични центрове, съвместно разглеждане и обсъждане на казуси на съответни форуми по

дисморфология, клинична генетика, офталмогенетика и др. Целта на съставителите на Face2Gene са клиничният генетик, офталмогенетикът, дисморфологът и др., с компютърно подпомогнато измерване да опознаят и изучат изкуството дисморфология. Face2Gene е високотехнологичен начин за търсене на медицинска информация по проблеми на дисморфизмите при човека, без да заменят преценката или опита на лекаря, нито пък да бъдат използвани данните за диагностициране или лечение на заболявания.

Home FDNA е друга мисия на FDNA – да спаси живот и да подобри качеството на живот на пациентите с редки или трудни за диагностициране генетични синдроми. FDNA притежава иновация за мобилни устройства. С богатата си и всеобхватна база данни, която може да се ползва в реално време и с усъвършенстваните си алгоритми за обучение Face2Gene дава възможност за по-добра оценка на пациенти с множествени дисморфични прояви.

MBDIS (Micro Birth Defects Information System) е компютърно базирана информационна система за вродени микродефекти с възможност за онлайн приложение от 1987 г. (Buyse, M.L., Edwards, C. N., https:// www.ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/3790222 [1].

Използвани информационни бази данни по дисморфология са и: McKusick's Mendelian Inheritance in Man (MIM); Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), (https://www.omim.org/), която непрекъснато се обновява; Orphanet (www.orpha.net); Genetics Home Reference (http://ghr.nlm.nih.gov/about#gene_naming); GeneDx (http://genedx.com/); Home – OMIM – NCBI (https://www.ncbi.nlm.nih.gov › NCBI › Genetics & Medicine) и др.

Литература

1. Buyse ML, Edwards CN. The birth defects information system. A computer-based information resource for diagnostic support, education, and research. Am J Perinatol. 1987 Jan; 4(1):8–11.
2. Farkas LG. Anthropometry of the head and face. New York: Raven Press, 1998.
3. FDNA (Facial Dysmorphology Analysis), https://www.fdna.com/.
4. GENDIAG: www.gendiag.com/;
5. http://www.ferrerincode.com/en/gendiagм;https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3903430.
6. Hammond P, et al. "3D analysis of facial morphology", American Journal Medical Genetics part A, May 1 ; 126(4) : 339–48 (2004).
7. Kobrinskiĭ BA, Kazantseva LZ, Fel'dman AE, Babichev EM, Belitskaia TT, Belova NA, Kudriavtsev AM, Nikolaeva EA, Novikov PV, Semiachkina AN, et al. Automated genetic register and computer support for the physician's diagnostic decisions. Genetika. 1993 Oct;29(10):1733–40.
8. London Medical Databases (LMD),https://beta.companieshouse.gov.uk/company/04319985
9. London Medical Databases (LMD) – Face2Gene https://www.face2gene.com/lmd-history/.
10. Pelz J, Arendt V, Kunze J. Computer assisted diagnosis of malformation syndromes: an evaluation of three databases (LDDB, POSSUM, and SYNDROC). Am J Med Genet. 1996 May 3;63(1):257–67.
11. Pictures Of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations (POSSUM) database, https://www.possum.net.au/
12. Reardon W, Donnai D. (2007). Dysmorphology demystified. Archives of Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition, 92(3): F225–F229.
13. Stevenson RE, Hall JG, Everman DB, Solomon BD. Human Malformations and Related Anomalies. Third Edition, 2015, 1000 pages. Oxford Monographs on Medical GeneticsHardcover.
14. 13. Попова, А. Face2Gene – нова възможност за ранна и своевременна диагноза на дисморфични очни синдроми. Бълг. офталмол. преглед, 2017, LVI, бр. 1, 3–7.
15. Симеонов, Е. Проблеми на клиничната дисморфология в педиатрията. МА, Център за научна информация по медицина и здравеопазване, София, 1989, 83.
16. Хаджидекова, С. П. Микроскструктурни геномни аберации при пациенти с вродени малформации. Дисертационен труд, София, 2011.

10. Особености на очната морфогенеза

Особеностите на очната морфогенеза са много на брой. Те са описани и добре документирани в медицинската литература, и са дискутирани от различни автори с различна цел [1–15]. Всяка една от особеностите на очната морфогенеза, но също и на морфогенезата на организма са от важно значение за диагностиката и диференциалната диагноза на индивид с вродена патология. Комплексното им познаване е от съществена необходимост при КГ анализ на конкретния индивид с вродена очна патология.

Основните особености на очната морфогенеза включват:

- Много ранно начало (2–3-та г.с.), което продължава до раждането на плода.
- В структурата на окото участват всички – и трите герминативни слоя – самостоятелно или в различна комбинация за отделните очни структури, Табл. 10.1.

Табл. 10.1. Ембрионален произход на тъканите на окото (Wright KW, P. Spiegel, 2013)

I. Неврална ектодерма
Очно мехурче и очна чашка
– неврална ретина
– пигментен епител на ретината
– сфинктер и дилататор на зеницата
– епител на задната част на ириса
– зрителен нерв

II. Неврален гребен (съединителна тъкан)
– роговичен ендотел
– трабекуларен апарат
– строма на роговицата, ириса и цилиарното тяло
– цилиарен мускул
– склера хориоидея
– периваскуларна съединителна тъкан
– гладкомускулни клетки
– мозъчни обвивки на зрителния нерв
– кости на орбитата
– съединителна тъкан на външните очни мускули
– вторично стъкловидно тяло
– зонули на лещата

III. Покривна ектодерма (епител)
– епител на конюнктивата
– епител на роговицата
– леща
– слъзна жлеза
– епидермис на клепачната кожа
– мигли
– епител на добавъчните жлези на клепачите
– епител на носно-слъзния канал

IV. Мезодерма (ендотел на мускулите и съдовете)
– клетки на външните очни мускули
– мускули на клепачите
– съдов ендотел
– ендотел на шлемовия канал
– кръвоносни съдове на окото

- Броят на очните структури, участващи в антенаталното устройство на зрителната система е огромен. Всяка очна структура има свой тератогенен период на развитие.
- Антенаталното развитие на изграждащите зрителната система структури е на принципа на индукция-реакция.
- Всяка от очните структури има много параметри, които търпят непрестанно естествена динамика във времето.

- В някои от очните структури участват клетки само от единия герминативен слой, а в други – комбинация от един, от два или от всички едновременно.
- Очната морфогенеза е динамичен биопроцес. Началото ù е кодирано с оплождането на яйцеклетката, видима е от 2–3-та г.с. и протича непрекъснато до края на бременността под действието на различни транскрипционни гени, Табл. 10.2 (J. Graw, 2003).
- Съществува последователност в антенаталното възникване и развитието на всяка отделна структура на зрителната система. На Табл. 10.3 е представен хронологичният преглед на естествената поява и развитието на главните очни структури.
- Във всеки етап от антенаталното развитие очната морфогенеза може да се забави, да се промени, да спре заради различни причини. На Табл. 10.4 са представени критичните периоди за вродени дефекти при човека.
- По силата на генетични закони морфогенезата на зрителната система, като чифтен орган, протича едновременно и успоредно за двете монокуларни части (дясна и лява), но може и да не е еднаква (под действие на генетични и/или средови фактори).
- Възможно е очната морфогенеза да протича индивидуално за всяко око като изолирана очна патология, както и в различни комбинации и асоциации с "появяващи се" нови патологични стигми във времето – очни или общи.
- Морфогенезата, ембриогенезата и развитието на зрителната система зависят от тези на целия организъм.
- Нарушенията на морфогенезата на организма могат да засегнат и морфогенезата на окото.
- Нарушения в морфогенезата на зрителната система може да не се съпровождат с нарушения на общата (извъночната) морфогенеза.
- Морфогенезата, ембриогенезата и развитието на зрителната система зависят както от генотипа, така и от външната среда (извънядрена, извънклетъчна, междуклетъчна, тъканна, междутъканна, органна, междуорганна, извънорганизмова).
- Морфологично увреждане на клетките (вътрешно, външно) в очна структура може да настъпи във всеки етап от човешкия живот.
- По клиничния фенотип е възможно да се оцени времето на неблагоприятно влияние на антенаталния фактор – външен (екзогенен/тератогенен, средови – извън генома на клетката) или генетичен за нормалната морфогенеза (в някои случаи).

Табл. 10.2. Транскрипционни фактори, които участват в очната морфогенеза на човека (J. Graw, 2003; OMIM 2017)

Ген	Локус	Тъканна експресия	Мутация	Фенотип
PAX6	11p13	Лещен плакоид, ретина, леща, корнея, преден мозък, обонятелна система, малък мозък и панкреас	Загуба на функция; HI (Mmu и Hsa); Мисенс мутация	Липса на ирис, фовеална хипоплазия, загуба на роговични стволови клетки катаракта и/или глаукома, неонатална смърт; *Вариабилен:* Аномалия на Петер, хипоплазия на ириса, коректопия, аномалии на зрителния нерв, прогресивна ретинална дистрофия
RX	18q21	Очна чашка и мехурче, невроретина, гл. мозък	Загуба на функция, HI (Hsa), R (Mmu)	Анофталм; микрофталм
SOX2	3q26	Лещен плакоид, лещено мехурче, очна чашка, ухо; невроретина, леща, мозък	Загуба на функция, HI или D	Двустранен анофталм, анофталм/микрофталм
PITX2	4q25	Околоочен и предноочен мезенхим, пъп, сърце, черва, зъбен епител, зародиш на крайници, хипофиза	Загуба на функция, мисенс мутация, HI или D	Ригер синдром: очни, зъбни, пъпни аномалии, понякога и сърдечни; иридогониодисгенеза; аномалия на Петерс
PITX3	10q25	Предноочен мезенхим и хипофиза	Мисенс мутация (Has), D, делеция (Mmu) R	Катаракта, предномезенхимна дисгенеза
FOXC1	6p25	Почти всички тъкани, околоочен и преендтелен мезенхим, склера, роговица на възрастен, трабекуларен и конюнктивален епител	Мисенс мутация, делеция (Has), D, HI, DU	*Хетерозигота*: аномалии на предния очен сегмент, на ириса, глаукома
FOXE3	1p32	Лещен плакоид, леща и предния мозък	Делеция (Has), мисенс мутация (Mmu)	Малформации на предния очен сегмент, аномалия на Петер
EYA1	8q13	Око, нос, бъбрек, ухо	BOR, загуба на функция и мисенс мутации (Hsa), HI, D; KO (Mmu), средна HI, тежка R	Няколко случая: аномалия на Петер; катаракта; нистагъм; много случаи на BOR
MAF	16q23	Лещен плакоид, лещено мехурче, леща и малък мозък	Дистантна транслокация (1Mb нагоре по веригата на f MAF), мисенс мутация, D (Has и Mmu)	Катаракта, микрофталм, предни колобоми, предносегментна дисгенеза
CHX10	14q24	Невроретина, мозък и гръбначен мозък	Мисенс мутация (R), някои аминокиселинни и различни нуклеотидни промени	Микрофталм, катаракта
MITF	3q14.1-p12.3	RPE, очни мехурчета	Загуба на функция	Синдром на Waardenburg
PAX2	10q22	Очна чашка и нерв, ретина, мозък, уши, бъбрек	Загуба на функция, D	*Бъбречен-колобома синдром*: очни и бъбречни аномалии
MSX2	5q34	Очни мехурчета, корнея, крайници, зъби, мозък	Мисенс, нонсенс мутации, делеции	Черепни малформации включително BOR, късогледство или далекогледство
OTX1	2p13	Очни мехурчена, очен нерв, невроретина, RPE, мозък	Неуточнено	Неуточнено
VSX1	20p11	Ретина	Мисенс мутации, D	Кератоконус, роговични дистрофии

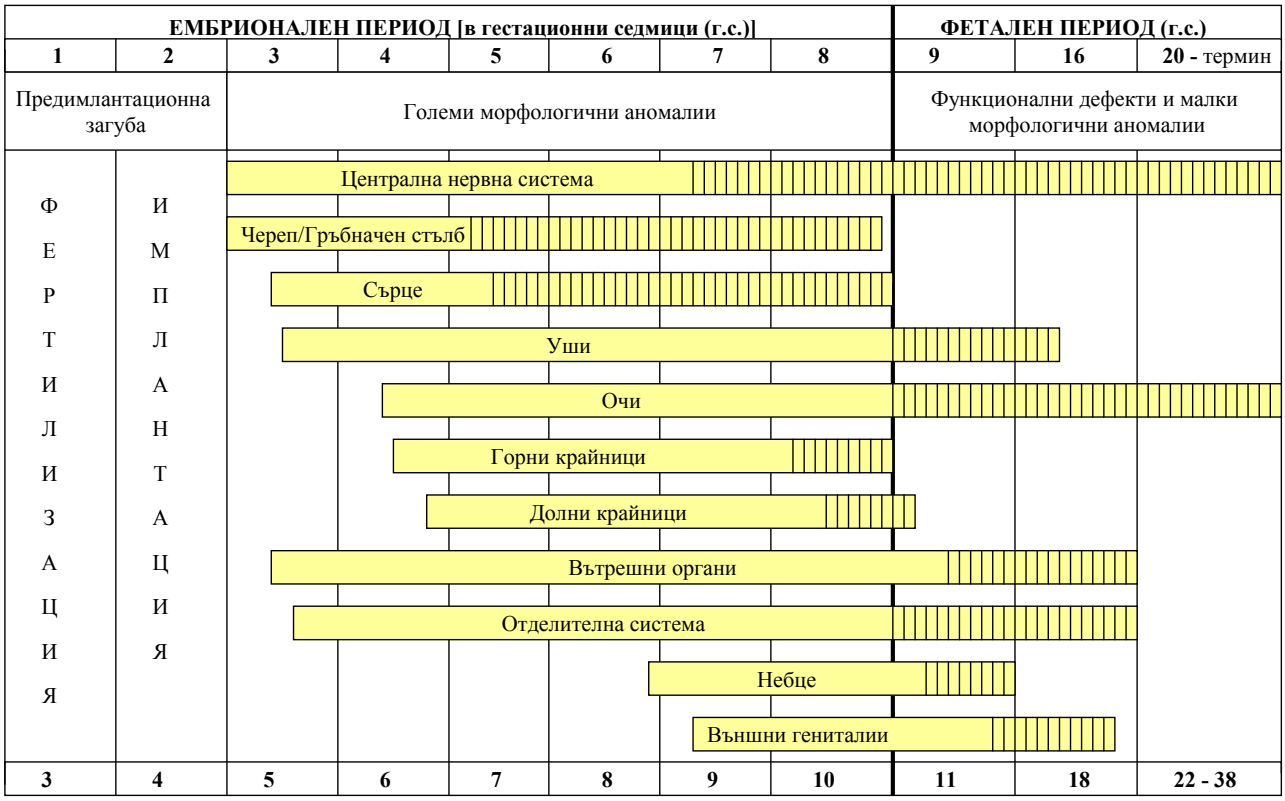
Съкращения: PAX (pared box gene); **HI** (haploinsufficiency); **Hsa** (homo sapiens); **Mmu** (musculus); **RX** (retina and anterior neural homeobox; **R** (recessive); **SOX2** (SRI-boks-containing gene2; D dominant); **PITX** (paired-like homeodomain transcription factor); **FOX** (forkhead box); **DU** (duplication dosage); **EYA** (eyes absent 1 homologue); **BOR** (branchio-oto-renal syndrome); **KO** (targeted knock-out); **MAF** (musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene); **CHX** (C elegans ceh-10homeodomain-containing homologue; **MITF** (microphthalmia-associated transcription factor); **RPE** (retinal pigment epithelium); **PAX** (paired box gene); **MSX** (msh-like homeobox); **OTX** (orthodenticie homologue); **VSX** (visual system homeobox 1 homologue)

Табл. 10.3. Хронологичен преглед на поява и развитие на главните очни структури* [I. Mann (1955); T. D. Duane, E. A. Jaeger (1988); Wright, K. W., P. Spiegel (2013)]

Период	Възраст	Размер на ембриона	Невроектодерма	Увейни съставни части	Съединителна тъкан	Отточни пътища и среди
Ембрионален	I месец	1,5–8 mm	Очни бразди и очни мехурчета. Пигментен епител с меланозоми	Синусоидално вложение около очната чашка. Хиалоидни съдове в очната чашка	Лещен плакоид	Лещен плакоид
	II месец	8–40 mm	Вътрешни и външни невробластни слоеве, ганглийни и мюлерови клетки. Нервни фибрили и стъбло на зрителния нерв	Хориокапиларни връзки и първични задни цилиарни артерии. Венозен плексус. Колагенни фибри в хориоидеята	Роговичен епител и ендотел. Колагенни фибри в стромата. Предно склерално уплътнение.	Лещен мехур, първични и вторични фибри, първична сутура. Първичен витреус. Начало на вторичен витреус
Фетален	III месец	40–70 mm	Вътрешен и външен плексиформен слой. Незрели конусчета и синапси на вътрешния плексиформен слой	Съдове на хориоидеята Формира се Бруховата мембрана. Поява на еластични фибри. Нарастване на очната чашка	Десцеметова мембрана. Инервация на роговицата- Склерално обкръжение и образуване на еластични фибри	Диаметър на лещата 2 mm. У-сутура на лещата. Регресия на хиалоидните съдове. Поява на връзки на Друалт
	IV месец	70–120 mm	Ретинни съдове в слоя на неврофибрилите. Диска има зона на васкуларизация. Бергмайстерова папил	Среден съдов слой на хориоидеята. Цилиарното тяло се доразвива, цилиарният мускул нараства. Начало на ирисов сфинктер	Начало на бауманова мембрана. Роговичната кривина се отделя от тази на склерата	Зонуларни фибрили, формиращи хиалоидната система, атрофират с изключение на пупиларната мембрана. Поява на шлемов канал
	V месец	130–170 mm	Синапси на пръчиците. Диференциация на хоризонталните клетки. Перицити около ретинните капиляри. Ламина криброза. Невралният гребен произвежда нервните обвивки	Хроматофори в хориоидеята. Бруховата мембрана е завършена. Цилиарен епител и цилиарни канали. Узряване на сфинктера на ириса и стромата му	Баумановата мембрана е напълно формирана. Склерална шпора. Предната камера става равномерна	Зонуларните фибрили достигат около примитивните лещени ламели
	VI месец	170–220 mm	Окончателното подреждане на ретинните клетки. Диференциация на макулата. Окончателна ора серата	Хориоидеята има рекурентни артериални клончета. Начало на циркулярни фибри на цилиарния мускул и фибри на дилататора на ириса. Задълбочаване на преднокамерния ъгъл		Начало на образуване на преднокамерна течност
	VII месец	220–260 mm	Диференциация на фоторецепторите на външния сегмент. Поява на аваскуларна фовеална зона. Пълно сформиране на ламина криброза	Увеличаване броя на увеалните меланоцити. Циркулярни фибри и парс плана на цилиарното тяло. Дилататорът достига корена на ириса		Задълбочаване на преднокамерния ъгъл, разреждане/разрехавяване на неговите тъкани. Клокетовият канал е очертана връв
	VIII месец	260–300 mm	Двата слоя на ганглийните клетки покриват макулната зона. Ретинните капиляри достигат назално ора серата и темпорално екватора	Начало на функциониране на сфинктера на ириса. Поява на нервни окончания в стромата на ириса		Съзрява трабекуларната мрежа. Вакуолизация на ендотела на шлемовия канал. Оттокът на вътреочна течност е улеснен и ритмичен
	IX месец	300–500 m	Окончателно сформиране на ретинната циркулаторна система от капиляри, достигащи вътрешния нуклеарен слой и близката периферия. Миелинизация на зрителния нерв	Увеличават се ирисовите стромални меланозоми. Налице е малкият ирисов кръг. Атрофия на пупиларната мембрана		Лещата е сформирана и диаметърът ù нараства от 4,5 на 6,0 mm

* - Литературата изобилства с различни измервания. Тази таблица включва най-употребяваните

Табл. 10.4. Критични периоди за вродени дефекти при човека (по Tewari, VV, Metha R, Tewari K 2016)



Литература

1. Duke-Elder WS. Systems of Ophthalmology: Vol. 3, Normal and Abnormal Development, Part 2, Congenital Deformities. Henry Kimpton, London, 1964.
2. Franceschetti AJ. Pediatric ophthalmology, vol. 1, 2, 1965.
3. Graw J. The genetic and molecular basis of congenital eye defects. Nature Rev Genet 4, 876-888 (2003).
4. Harley RD, Nelson LB, Olitsky SE. Pediatric ophthalmology. Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 587 p.
5. Kanski J, Bowling B. Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach. 7th Edition (2011). Elsevier/Saunders.
6. Mann IC. The Development of the Human Eye,Cambridge, 1928.
7. Mann IC. Developmental Abnormalities of the Eye. The University Press, Cambridge, England, 1937; 1957.
8. Nelson LB, Olitsky SE. Harley's Pediatric Ophthalmology. Fifth Edition. Lippincott Williams&Wilkins. 2005. 587 p.
9. Waardenburg PJ, Franceschetti A, Klein D. Genetics and ophthalmology, I-II. BlackwellScientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
10. Wright KW, Spiegel P. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Second Edition. 2013, 1087 p., Springer Science & Business Media.
11. Аветисов, Э., С., Е. И. Ковалевский, А. В. Хватова. Руководство по детской офтальмологии. Москва, Медицина, 1987, 496 с.
12. Василев, Ив., Ст. Дъбов, В. Василева. Очна патология в детската възраст. Мед. и физк., С., 1967, 370 с.
13. Василева, В. Детско зрение. МФ, София, 1982, 174 с.
14. Василева, В., Ив. Иванов. Детска офталмология. МФ, София, 1987, 253.
15. Пашев, К. Офталмологични изследвания върху наследствеността у нас. Държ. Печатница, София, 1943.

11. Клинико-генетична характеристика и особености на очния фенотип

Повечето вродени очни заболявания и техните прояви са описвани и дискутирани в достъпната офталмологична литература от различни автори, в различни аспекти (най-често от гледна точка на слепотата и намаленото зрение), включително у нас [7–11, 14, 16, 17]. Информацията непрекъснато се надгражда. При над 80% от вродените заболявания на очите причина за възникването са различни патологични моногенни мутации (missens, nonsens и др.), а в останалите случаи се отнася за причини от екзогенен (TORCH причини) или неуточнен характер. Съвсем различно е процентното съотношение на причините, когато се касае за вродено и/или наследствено заболяване на организма с очна изява [17]. Проучването на причините за вродена слепота при деца и при възрастни у нас спомогна за изучаването на клинико-генетичния полиморфизъм на очната патология. У нас липсват съвременни епидемиологични популационни данни за вродените очни заболявания.

Между някои от вродените изолирани очни синдроми може да съществува фенотипно сходство, но не съществува патогномоничен фенотип за конкретна етиология (генна, геномна, хромозомна или екзогенна е увредата) [14, 17]. Освен това са възможни разлики в клиничния вид на някои вродени изолирани дисморфични синдроми, например на вродената тотална катаракта, съчетана с микрофталм, нистагъм и страбизъм. При някои индивиди може отделните очни промени да не са изявени в една и съща степен или в едно и също време или описаният фенотип да е еднакъв с очните промени, участващи в друг синдром, като CCFDN синдрома (Congenital Cataract, Facial Dysmorphism, Neuropathy syndrome) [6, 16, 17]. CCFDN синдром е описан за първи път у нас сред ромската популация (И. Търнев, 2001) и е включен като самостоятелна нозологична единица в регистъра на OMIM [6]. Особеното в дадения пример е, че вродените дисморфични очни стигми при CCFDN синдрома (който е моногенен дисморфичен синдром с полиорганни изяви) са първа и доста дълго време единствена дисморфична проява, а освен това описаният очен фенотип (вродена тотална катаракта, съчетана с микрофталм, нистагъм и страбизъм) може да се срещне и при други синдроми с полиорганна изява и различна етиология.

Какво трябва да се има предвид при оценката на индивид с очен дисморфизъм

- В състава на зрителната система при човека вземат участие всички клетки, с изключение на половите, както и всички тъкани, и структури, застъпени в човешкия организъм. Поради това аномалиите/заболяванията на всяка система в човешкия организъм може да дадат отражение и върху развитието на зрителната система, както в антенаталния период, така и в постнаталното му развитие.
- Зрителната система на човека нормално включва две отделни едноочни (монокуларни) системи – дясна и лява, които са идентични. Всяка монокуларна система (дясна или лява) може да бъде антенатално увредена (поотделно или едновременно), а двете заедно се отнасят помежду си като монозиготна близначна двойка [13]. Това дава възможност за проучване на очния дисморфизъм на качествено нов етап.
- Нормално чрез двете монокулярни системи се осъществява единната зрителна функция, нормалното двуочно (бинокуларно) зрение, но всяка монокулярна система може да съществува и функционира в различна степен и самостоятелно (междуочна дискорелация).
- Транскрипционните фактори, които контролират очната морфогенеза, както и нормалното антенатално развитие на организма като цяло, са известни [Graw, J, 2003]. Те са много на брой и всеки има конкретна функция. Всичко това променя някои класически разбирания за корелациите фенотип–генотип при вродени и наследствени заболявания на зрителната система.

• Към момента на раждането анатомично зрителната система е напълно формирана, но продължава естественият растеж на очните структури и функционалното им развитие, който е различен за различните структури, до 13-годишна възраст на индивида. Ако не се познават основните дисморфични очни стигми и съвременните параметри на всяка очна структура, е извънредно трудно да се консултира възрастен индивид с дисморфизъм, особено ако вече е претърпял лечение (оперативно, консервативно) или в момента боледува.

• Функционалният обединител на двете монокулярни системи за проява на стереозрение при индивида е фузионната способност на мозъчната кора. Тя е генетично кодирана, но е в процес на функционално усъвършенстване, най-вече до 7-13-годишна възраст. Познаването на финитe дисморфични прояви от очен произход може да насочи клиницист офталмолог своевременно да търси и констатира аномална проява (различни клинични форми на страбизъм, амблиопия, анизометропия, рефрактивна грешка и др.).

• Изучен е клинико-генетичният полиморфизъм при редица фенотипно сходни групи вродени и наследствени очни заболявания при човека (вродена глаукома, вродена катаракта, аниридия, амавроза на Лебер, ретинитис пигментоза и др.). Всички те са доказано моногенни заболявания, известни са гените, отговорни за изявата при много от техните КГ варианти. Това издигна изучаването и клинико-генетичната диагностика на вродените и наследствени заболявания на очите на качествено нов етап през XXI век.

• Всяка външна намеса от възпалително, дегенеративно, травматично, туморно, комбинирано или друго естество може да окаже влияние върху нормалното развитие на всяка отделна очна структура. Може да е засегната зрителната система като цяло, както в анатомичен, така и във функционален план – антенатално и постнатално.

• При изследвания пациент, независимо от възрастта му, може да съществува патологичен очен симптом/и (“аномалия”, “малформация”, “фенотипен белег”, “дисморфична стигма” и др.), който да не уврежда зрителните му функции, но да има значение за диагностициране на дисморфичен синдром. Затова насоченото изследване на децата за дисморфични очни стигми в “рисковите” контингенти е от особено значение за ранната клинико-генетична диагноза, особено за възрастта до 13 години.

• Различни мутации (спонтанни, унаследени, провокирани, инициирани) – на генно, хромозомно, геномно, митохондриално ниво, могат да са причина за конкретното анатомично (структурно), функционално или смесено проявено генетично детерминирано увреждане, което да не се проявява в периода на новороденото, а по-късно. Това важи особено за синдромите на базата на хромозомна патология при моногенните заболявания – да се дължат на плейотропния ефект на конкретен патологичен ген, както и да са провокирани от даден тератогенен фактор (вроден алкохолен синдром, рубеолен синдром и др.).

ОБОБЩЕНО

Добавъчният апарат и периферният отдел на зрителната система са достъпни за директен оглед и за констатиране на видими без специална оптика патологични промени. Кривогледството, птозата на клепача или клепачите, нистагмът и други дисморфични очни прояви могат да бъдат установени дори от хора без медицинско образование. Ранната диагноза не винаги е окончателната при индивиди с вродена очна патология, особено “невидимата” без специална оптика. Съображения от КГ естество изискват да бъдат познавани дисморфичните очни прояви, а също така да се познава КГ характеристика

и особеностите на очния фенотип. Причините за нарушения в очната морфогенеза са същите, които могат да нарушат човешката морфогенеза като цяло (генни, геномни, хромозомни, тератогенно действие, неуточнени). Гените, отговорни за очната антенатална морфогенеза и нейните нарушения са уточнени (Graw J, 2003) и са различни от гените, отговорни за антенаталната морфогенеза на другите човешки органи. Дисморфичните очни стигми имат своя специфика и анализът им е във възможностите на специалиста офталмолог и офталмогенетик. Индивидите с очен дисморфизъм се нуждаят от насочено проследяване в динамика, а в редица случаи от интердисциплинарно проследяване, през целия си живот.

Литература

1. Aase JM. Diagnostic Dysmorphology. Copyright, Springer US, Nov 30, 1990, 299 p.
2. Kalter H. Teratology in the Twentieth Century: Congenital Malformations in Humans and how their Environmental Causes were Established. 2003, Elsevier Science B.V., The Netherlands, 285 p.
3. Reardon W, Donnai D. (2007). Dysmorphology demystified. Archives of Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition, 92(3): F225–F229.
4. Temtamy S, Aglan M. Basic Concepts in Dysmorphology (2013). Human Genetics & Genome Research Division National Research Centre, Cairo, Egypt.
5. Tewari VV, Mehta R, Tewari K. Dysmorphic neonate: an approach to diagnosis in the current era. Pediatric Dimensions, Volume 1(1): 8-14, 2016, Open Access Text.
6. Tournev I, Thomas PK, Gooding R, Angelicheva D, King R, Youl B, Guergelitcheva V, Ishpekova B, Blechmidt K, Swoboda K, Petkov R, Molnar M, Kamenov Y, Siska E, Taneva N, Borisova P, Lupu C, Raycheva M, Trifonova N, Popova A, Corches A, Litvinenko I, Merlini L, Katzarova M, Tzankov B, Popa G, Akkari P, Rosenthal A, Donzelli O, Kalaydjieva L. Congenital Cataract Facial Dysmorphism Neuropathy Syndrome – Clinical, Neuropathological and Genetic Investigation. Acta Myologica, 2001, vol. XX, 3, December, 210–219.
7. Traboulsi EI. Genetic Diseases of the Eye. Second Edition, 2011, 994 p., Oxford.
8. Traboulsi EI, AlShamekh S, Couser NL. The Eye. Chapter 12 (12.1–12.15) in Human Malformations and Related Anomalies. By Stevenson RE, Hall JG, Everman DB, Solomon BD. Third Edition, 2015, 1000 pages. Oxford Monographs on Medical GeneticsHardcover.
9. Waardenburg PJ, Franceschetti A, Klein D. Genetics and ophthalmology, I-II. BlackwellScientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
10. Young TL. Ophthalmic Genetics. Governor Moorehead School, Raleigh NC, March 20, 2009. National Eye Disease Genotyping Networ.
11. Попова, А. Клинико-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд. Дис., 1994, София.
12. Попова, А. Метод за клинико-генетична оценка на очния фенотип при индивид с вродена изолирана очна патология. Република България, Патентно ведомство. Патент за изобретение № 63067 от 23. IV. 2001 г., София.
13. Попова, А., Г. Димитрова, И. Петкова, С. Чернинкова, Л. Калайджиева, Р. Thomas, И. Търнев. Офталмологични прояви при новооткрито в България дизонтогенетично невродегенеративно заболяване – CCFDN syndrome. Бълг. офталмол. преглед, XLV, бр. 3, 2001, 30–34.
14. Попова, А. Нов метод за клинико-генетична оценка на очния фенотип. Бълг. офталмол. преглед, год. XLVII, бр. 1, 2003, 57–60.
15. Попова, А. Р. Тинчева, Е. Симеонов. Клинични проблеми и офталмогенетични аспекти при някои наследствени заболявания на очите при деца. Бълг. офталмол. преглед, год. LVI, бр. 1, 2012, 25-33.
16. Попова, А., И. Петкова, С. Чернинкова, Д. Тончева, П. Василева. Редки болести в офталмологията. В "Редки генетични болести", част II, с.720-762., под ред. на Д. Тончева, ИК "Симелпрес", с. 1007, София, 2014.
17. Попова, А.Face2Gene – нова възможност за ранна и своевременна диагноза на дисморфични очни синдроми. Бълг. офталмол. преглед, 2017, год. LVVI.

12. Етапи на клинико-генетичната оценка на очния фенотип

Етапите на КГ оценка на очния фенотип следват определена последователност. Тя включва насочена анамнеза (сегашна, минала, фамилна) и изследване на зрителната система на новороденото по системния ход, с насочено търсене на белезите за очен дисморфизъм. При констатирането на такъв и след провеждането на генеалогичния анализ следва преценката за по-нататъшни необходими параклинични, включително генетични изследвания и консултации със съответен специалист (педиатър, невролог, клиничен генетик и др.). На Табл. 12.1 са представени белезите за дисморфизъм според засегнатия орган/структура.

Табл. 12.1. Белези за дисморфизъм според засегнатия орган/структура [Jones KL (2013); Anderson (2016)]

1. ГЛАВА
1.1. Фонтанела и костни шевове
1.2. Размери на черепа
1.2.1. Макроцефалия
1.2.2. Микроцефалия
1.3. Форма на черепа
1.3.1. Брахицефалия
1.3.2. Тригоноцефалия
1.3.3. Позиционна плагиоцефалия
1.3.4. Долихоцефалия/Скафоцефалия
1.4. Размери и форма на челото
1.4.1. Акроцефалия/Оксицефалия/ Турицефалия
1.4.2. Изпъкнали тубери на челото
1.4.3. Широко/тясно (ниско)

2. КОСА
2.1. Линия на косата
2.2. Структура/разпределение
2.2.1. Алопеция/рядка
2.2.2. Къдрава
2.2.3. Хирзутизъм/хипертрихоза
2.3.4. Synophrys
2.3. Цвят/Структура
2.3.1. Безцветен (албинизъм)
2.3.2. Бял перчем
2.3.3. Остър/твърд
2.3.4. Фина/тънка

3. ЛИЦЕ
3.1. Симетричност
3.2. Форма, профил
3.2.1. Дребно, късо
3.2.2. Кръгло
3.2.3. Триъгълно
3.2.4. Квадратно
3.3. Хипоплазия/хиперплазия

4. БРАДИЧКА
4.1. Микрогнатия
4.2. Ретрогнатия
4.3. Ретромикрогнатия
4.4. Прогнатизъм

5. ОЧИ
5.1. Разстояния
5.1.1. Хипотелуризъм
5.1.2. Хипертелоризъм
5.1.3. Телекант
5.2. Клепачна цепка/размери
5.2.1. Скъсена/тясна
5.2.2. Дълга
5.3. Наклон на клепачните цепки
5.3.1. Нагоре косо (външен край)
5.3.2. Надолу косо (външен край)
5.4. Орбита/дълбочина
5.4.1. Дълбоки
5.4.2. Епикантни гънки
5.5. Птоза на клепачите
5.6. Склера
5.7. Булб/размери
5.7.1. Микрофталм
5.8. Ирис/ Зеница
5.8.1. Петна на Brushfield spots
5.8.2. Колобома/и
5.8.3. Хетерохромия

6. УШИ
6.1. Анатомия (конфигурация)
6.2. Позиция
6.2.1. Оформени
6.2.2. Ротирани
6.3. Форма, размери, контури
6.3.1. Ушен отвор
6.3.2. Предушни кожни образувания
6.3.3. Сбръчкана ушна мида
6.3.4. Стърчащи уши
6.3.5. Микротия
6.3.6. Изпъкнали
6.3.7. Чашковидно ухо
6.3.8. Хипопластично ухо

7. НОС
7.1. Вариации в размера, формата, широчината
7.2. Анатомична характеристика
7.3. Форма/конфигурация

7.3.1. Чип нос
7.3.2. Антевертирани ноздри
7.3.3. Клюновиден нос (гърбав)
7.3.4. С форма на луковица нос

8. УСТА/УСТНИ/ЗЪБИ/ЕЗИК (размери, форма, симетрия)
8.1. **Уста**
8.1.1. Макростомия
8.1.2. Макроглосия
8.1.3. Ангиоглосия
8.1.4. Цепнато небце
8.1.5. Раздвоена увула
8.2. Устни
8.2.1. Тънки/плътни
8.2.2. Арковидни (Cupid's bow)
8.2.3. Припокрита горна устна
8.2.4. "Заешка" уста (cleft lip)
8.2.5. "Вълча паст" (pits)
8.3. Зъби
8.3.1. Хипердонтия
8.3.2. Хиподонтия
8.3.3. Неправилна форма;
8.3.4. С хлътвания, хипокалцификация, аномалии в емайла;

9. ВРАТ
9.1. Форма/Симетрия
9.1.1. Webbing
9.1.2. Къс
9.1.3. Тилна редундантност

10. ГРЪДЕН КОШ
10.1. Форма/симетрия
10.1.1. Барабанен
10.1.2. Къс стернум
10.1.3. Pectus excavatum
10.1.4. Pectus carinatum
10.2. Зърна на гърдите
10.2.1. Разстояние помежду им
10.2.2. Извън нормалните размери
10.2.3. Гинекомастия

11. КОРЕМ/
11.1. Форма/симетрия
11.2. Мускулен тонус
11.2.1. Diastasis recti
11.2.2. Prune belly syndrome
11.3. Пъп
11.3.1. Омфалоцеле
11.3.2. Херния

12. ГЕНИТАЛИИ
12.1. Мъжки
12.1.1. Urethral meatus
12.1.2. Хипоспадия
12.1.3. Еписпадия
12.1.4. Фалос/пенис
12.1.4.1. Микропенис
12.1.4.2. Макропенис
12.1.5. Тестиси
12.1.5.1. Крипторхизъм
12.1.5.2. Макроорхизъм
12.1.6. Хипогонадизъм
12.2. Женски
12.2.1. Генитални устни
12.2.2. Клитор
12.2.3. Вирилизация
12.2.4. Хипогонадизъм

13. КОЖА
13.1. Оглед
13.1.1. Цвят, пигментации, нарушения
13.1.1.1. Петна "café au lait"
13.1.1.2. Неврофиброми
13.1.1.3. Лунички
13.1.1.4. Промени "nevus flammeus"
13.1.1.5. Петна тип "port wine"
13.1.1.6. Хемангиоми
13.1.1.7. Папиломи
13.1.1.8. Еластичност
13.1.1.9. Качество, структура

14. КРАЙНИЦИ
14.1. Размер, форма, симетрия
14.1.1. Гънки
14.1.2. Дължина
14.1.3. Едностранна атрофия
14.2. Горен крайник
14.2.1. Дефект в радиалната кост
14.2.2. Полидактилия
14.2.3. Синдактилия
14.2.4. Клинодактилия
14.2.5. Ектродактилия
14.2.6. Хиподактилия/олигодактилия
14.3. Долен крайник
14.3.1. Плоско стъпало
14.3.2. Вроден вертикален свод
14.3.3. Лимфедем

15. ГРЪБ/ГРЪБНАЧЕН СТЪЛБ
15.1. Оглед
15.1.1. Аномалии
15.1.2. Сколиоза
15.1.3. Кифоза
15.1.4. Лордоза

Последователност за КГ оценка на очния фенотип

Известно е, че човешката патология, включително на зрителната система, може да бъде констатирана на различни нива: организмово, системно, органно, тъканно, клетъчно, биохимично и молекулярно. Дисморфичните очни прояви са последица на процеси, протекли през антенаталния период. Те могат да се констатират както в периода на новороденото, така и на всеки етап от човешкия живот (виж Табл. 10.4). Диагностиката им е понякога затруднена, когато е провеждано лечение, най-вече оперативно [3–17].

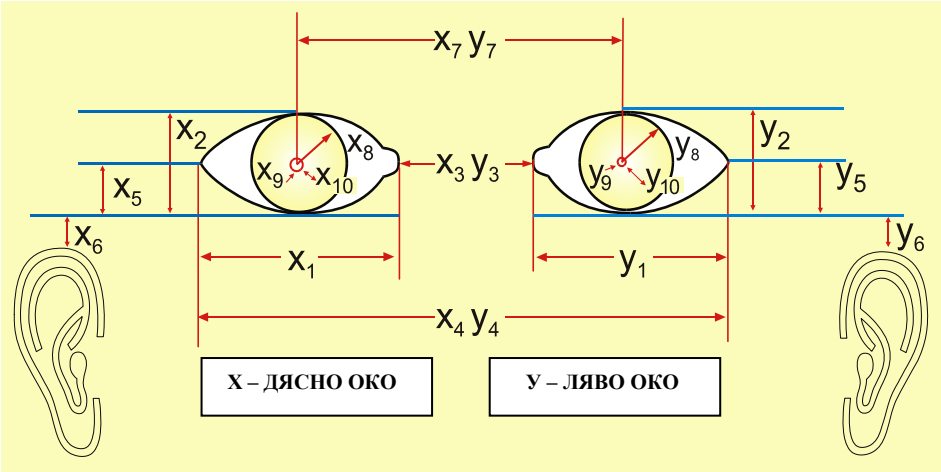
Последователността за КГ оценка на очния фенотип включва следните 12 основни стъпки:

12.1. Насочено търсене на белези за дисморфизъм

12.1.1. Насочено търсене на белези за очен дисморфизъм

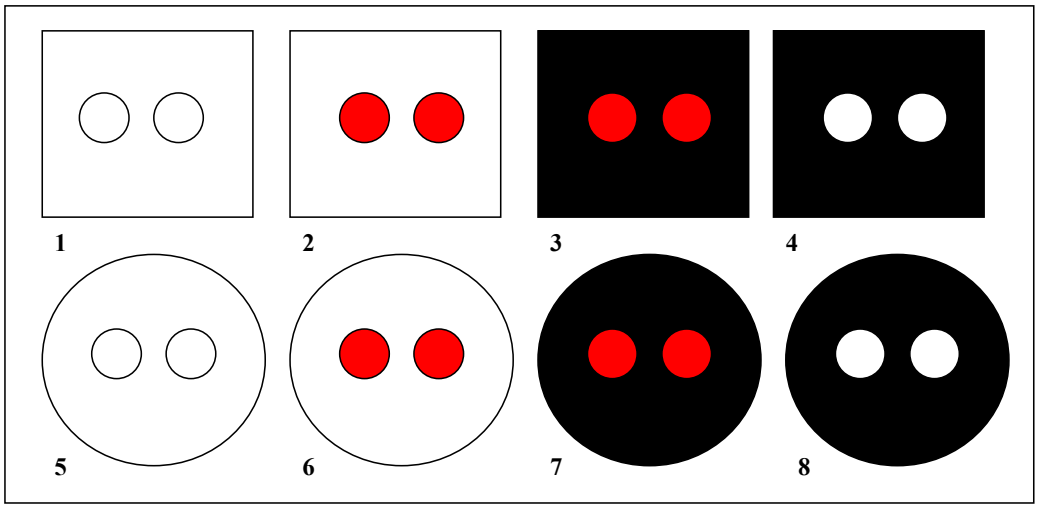
Касае се за антенатално нарушение на някоя от структурите на зрителната система, съставляваща всяка една нейна част – периферна, централна, проводни пътища, изследвана по системния анатомичен ход. На Фиг. 12.1.1.1 са представени размерите за дясното око (X) и за лявото око (У), които имат значение за оценката на очен дисморфизъм. Тези размери включват: дължина на очната цепка, широчина на очната цепка, разстояние между вътрешнтите кантове на двете очи, разстояние между външните кантове на двете очи, позиция на външния край на клепачната цепка спрямо вътрешния, отстояние на горния край на ушната мида от линията, съединяваща външните кантове, междузенично разстояние, диаметър на роговицата, позиция на зеницата и диаметър на зеницата. Всеки един от тези показатели има конкретни нормални стойности и варианти и търпи различна динамика (естествена или патологична) във времето. На Фиг. 12.1.1.2 са представени възможните фенотипове, които може да се наблюдават при новороденото, както и при детето във всеки период на детската възраст или при възрастния индивид независимо от неговия пол. Използвани са комбинирани символи от съветско-американската символна система за построяване на родословно дърво (квадрат – мъж, момче, и кръг – жена, момиче), с включени два по-малки кръга – двойка очи във всеки от тях. Основните фенотипове, които могат да бъдат констатирани при първичния преглед на пациента, независимо дали е мъж (момче) или жена (момиче), са четири: I. Здрав организъм – здрави очи; II. Здрав организъм – болни очи; III. Болен организъм – болни очи; IV. Болен организъм – здрави очи. Вариантите, които може да се констатират при всеки следващ преглед, са много и най-различни. Дисморфичните прояви от очен произход, констатирани към момента на изследването на новороденото може да са от анатомично (видимо) естество, но може да са от функционално естество (невидимо без необходимата оптика, методика или апаратура) или да са от комбинирано естество, поради което ще се проявят на по-късен възрастов етап при изследвания. Някои може да са налице в периода на новороденото, но някои от тях може да се проявят във всеки по-късен възрастов етап. Освен дисморфичните стигми от очен произход (упоменати в Табл. 12-1), в Специалната част (част II) на тази монография се разглеждат подробно дисморфичните прояви на всякаотделна очна структура.

Съществуват и редица различни по степен увреждания на зрителните функции като причина или като последица от наличието на вродени структурни промени в очите или в човешкия организъм. Някои от тях се констатират в по-късна възраст (дори в зряла). Очните прояви най-често не са патогномонични за увреждането на конкретна очна структура или само една структура да ги предизвиква. Някои дисморфични симптоми (например вродена изолирана тотална катаракта) от очен произход наподобяват очните симптоми, които се дължат на други причини (например тотална катаракта при веществообменно системно заболяване или тотална травматична катаракта). Други клинични прояви от очен произход могат да се наблюдават, а може да бъдат пропуснати, ако “видимо” няма очна патология.



$X_1 = Y_1$ - дължина на очната цепка
$X_2 = Y_2$ - широчина на очната цепка
$X_3 Y_3$ - разстояние между вътрешните кантове на двете очи
$X_4 Y_4$ - разстояние между външните кантове на двете очи
$X_5 = Y_5$ - позиция на външния край на клепачната цепка спрямо вътрешния
$X_6 = Y_6$ - отстояние на горния край на ушната мида от линията, съединяваща външните кантове
$X_7 Y_7$ - междузенично разстояние
$X_8 = Y_8$ - диаметър на роговицата
X_9 и Y_9 - позиция на зеницата
$X_{10} = Y_{10}$ - диаметър на зеницата

Фиг. 12.1.1.1. Размери, които имат значение за оценката на очния фенотип при индивид с очен дисморфизъм [11, 12]



Легенда: 1. Здрав мъж - здрави очи; 2. Здрав мъж - болни очи; 3. Болен мъж - болни очи; 4. Болен мъж - здрави очи; 5. Здрава жена - здрави очи; 6. Здрава жена - болни очи; 7. Болна жена - болни очи; 8. Болна жена - здрави очи

Фиг. 12.1.1.2. Основни фенотипове [11,12]

Необходим е неотложен преглед от офталмолог, ако детето:

- не фиксира
- не следи движещи се обекти
- не се заглежда в показвана играчка, предмет
- не посяга към показван пред очите предмет
- не мига

- има често мигане, предимно на светло
- често мига, независимо от осветлението
- има избирателно положение на главата или лицето при опит за фиксация
- има видимо сълзене, без да е изяснена причината
- приближава играчката, предмета до очите си
- приближава се необичайно близо до телевизора
- има "тикове" – на клепачите (често мигане; затваряне на едното око), на главата (спазмус нутанс) при опит за фиксация или спонтанно вициозно положение на главата при опит за фиксация
- дезориентация в пространството (поради ниско зрение)
- има неправилна пространствена локализация на предметите
- затруднения в краснописа
- затруднения в ориентацията на светло или тъмно (хемералопия, никталопия; периметрични разстройства)
- смущения в цветоусещането.

Въпреки че всички гореизброени очни прояви могат да са случайни и бързопреходни, те могат да се окажат сериозна причина за редица зрителни проблеми и усложнения на покъсен етап. Изисква се особено внимание и насочено търсене на дисморфични стигми, особено в детска възраст. Затруднения в диагностиката на всички зрителни функции има при деца в невербална възраст.

12.1.2. Оценка на лицето за белези за лицев дисморфизъм

Периферният отдел на зрителната система е част от лицевия череп и конфигурацията на главата. Проявите на лицев дисморфизъм включват:

- промени в конфигурацията и размерите на главата
- пигментации и образувания на кожата (невуси, хемангиоми и др.)
- ниско разположени ушни миди
- неправилно моделирани ушни миди
- предноушни образувания (висулки)
- промени на носа – форма, дължина, съразмерност на двете ноздри
- къс филтрум
- недоразвита или прекомерно развита мандибула
- алопеция на веждите
- цепки и промени в устните (заешка или вълча паст, хемангиоми и др.)
- зъбни аномалии.

12.1.3. Оценка на белезите за системен дисморфизъм

Критериите за системен дисморфизъм включват:

- краниалните и краниофациалните дизостози
- изоставане в растежа или прекомерен ръст за съответната възраст
- аномалии в походката
- наднормено тегло или кахектични прояви
- аномалии в крайниците – на ръце, на крака, на длани, на ходила, на пръстите – синдактилии, полидактилии, едностранно или двустранно и др. (виж Табл. 12-1).

12.2. Оценка на характера на увреждането

Болшинството от дисморфичните очни стигми са генетично детерминирани и остават без динамика, а с тях даденият индивид прекарва целия си живот. Етиологично лечение на наследствените заболявания при човека не съществува (засега). Съвременната медицина, офталмологията, науката, технологиите и ежедневната медицинска практика доказват, че за редица дисморфични увреждания на очите – тотална катаракта, страбизъм, птоза на клепачите и др., има възможност за корекция на фенотипа и за подобряване качеството на живот на засегнатия. Затова, когато изследваме индивид с дисморфизъм или констатираме такъв в хода на случаен преглед (независимо от възрастта на пациента), във всеки конкретен случай е необходимо да се оцени дали се касае за изолирана дисморфична очна патология, или за очна проява в хода на общо (системно) увреждане. Тази информация трябва да бъде надлежно документирана и съхранена за следващия преглед или пациентът да бъде насочен към съответния специалист. Ако пациентът е дете, изпратено за офталмогенетична консултация с конкретна работна клинична диагноза, е необходимо да се изследват насочено очите на родителите и сиблингите на пробанда. Необходимо е да се оцени дали се касае за вродена очна патология с известен фенотип (колобома на увеята; пигментен ретинит и др.) и уточнен генотип (АД или АР), или пациентът е спорадичен случай в родословието си, или се предполага генетична или екзогенна детерминираност. Понякога дисморфичните очни стигми могат да бъдат констатирани в хода на банална инфекция на очите (конюнктивит) или при възпаление на горните дихателни пътища и др., в различна възраст на изследвания човек. При болшинството от наследствените моногенни очни болести и синдроми се наблюдава голямо клинично и клинико-генетично индивидуално разнообразие. Заболяванията често са хетерогенни, а клинико-генетичният полиморфизъм изисква допълнително внимание и доказване. Необходимо е да се ползват специализирани справочници, да се проследяват във времето констатираните симптоми и тяхната динамика при всеки индивид специално, ако се касае за спорадичен случай и заболяването не е известно в достъпната литература.

12.3. Коя е оценяваната структура

Важно е коя е първично засегнатата очна структура и какво е отношението ù за състоянието на зрителните функции. Очна структура следва да се оценява по системния анатомичен ход – отделно за дясното и за лявото око и да се отбелязват всички отклонения от нормата (корелации/дискорелации) за всеки неин параметър към конкретната възраст. Днес съществуват редица информационни източници, както и софтуерни апарати за бърз отговор съществува ли лицев дисморфизъм, респективно дисморфизъм от очен произход, със софтуерен продукт за общ бърз анализ на всички параметри на лицето и на засегнатия орган (Face2Gene), виж т. 9 (Съвременни диагностични компютърни системи при изследването на индивид с дисморфичен синдром). Цялостната клинична оценка на зрителната система е трудоемка дейност.

12.4. Динамика на промените за всяко око

Препоръчително е всички отклонения от нормата да се регистрират и оценяват във времето, както и да се отбелязват новоконстатирани патологични стигми както от очен произход, така и общи патологични прояви. До 13-годишна възраст окото е в нормален (естествен) растеж и функционално съзряване. След тази възраст очните промени трябва да бъдат разграничени от антенатално обусловените.

12.5. Симетричност на увреждането

Този показател ни дава възможност за КГ оценка на еднаквост и различие (конкордантност-дискордантност) във времето за конкретни нозологични единици, както и да се отчита ефектът от действието на епигенетични фактори [11, 12].

12.6. Степен на клинична изява за всяко око

Всяка очна структура, във всяко око поотделно или едновременно и в двете очи, може да покаже междуочни количествени естествени или патологични различия (различна степен на клинична изява) по някои параметри или качествени различия (в дясното око да са увредени клепач и/или леща, а лявото око да е здраво). Отчитането на патологични разлики между двете очи (например в дължината, широчината на клепачните цепки, подвижността на клепачите и т.н.) не винаги е възможно в атенюираните случаи. Естествените индивидуални различия в строежа на двете монокуларни зрителни системи също затрудняват анализа на такава находка или разликите не се долавят.

12.7. Брой на засегнатите структури за всяко око

За клинико-генетичната оценка е важно да се знае първоначалният статус – една две или повече очни структури са включени в патологичния процес или във времето се додават към основната патологична стигма други (например дете с вродена аниридия, по-късно се проявяват катаракти, микрокорнеи, микрофталм и др.). Т.е. за очен синдром ли се касае, или за очна проява при общ синдром в резултат на плейотропен ефект на един ген, или за полиалелна мутация, или за случайна асоциация и т.н. На Фиг. 12.7 са представени очните фенотипове – за дясното око (ДО) и лявото око (ЛО) и междуочните комбинации при увреждане на една очна структура с конкретен генетичен произход, с различен или с комбиниран генетичен произход, или когато такъв не може да бъде констатиран (най-често заради вторични очни промени) [12].



Фиг. 12.7. Междуочни фенотипни корелации и дискорелации, в зависимост от броя на увредените структури с конкретен генетичен произход [11, 12]

12.8. Време на неблагоприятно въздействие в онтогенезата

Всяка очна структура има в антенаталното си развитие период на възникване и развитие, респективно във времето може да се прояви стоп в развитието или то да е девиантно [7, 9, 10]. По фенотипа към момента на раждането за много очни структури може да се отчете косвено времето на неблагоприятно въздействие в онтогенезата, например вродените колобоми (на клепач, на ирис, на увея и др.).

12.9. Генетичен произход на увредената структура

Морфогенезата на всяка очна структура е генетично детерминирана и има точен герминативен произход от някоя от ембрионалните структури – ектодерма, невроектодерма, мезодерма (виж Табл. 10.1 и 10.3). В последващото ембрионално и фетално развитие на някои очни структури участват и повече от една герминативна тъкан [7, 9]. Всичко това е навярно причината за широкия клиничен полиморфизъм, който се наблюдава при дисморфичните очни синдроми.

12.10. Сравнителен клинико-генетичен анализ между двете очи

Сравнителният клиничен анализ между двете очи е отдавна известен в офталмологията и се прилага в ежедневната практика [6, 7, 9, 10]. Клинико-генетичният анализ между двете очи съчетава едновременно офталмологични и генетични методи. Той се провежда след цялостното получаване на всички резултати от изследването по системния ход на всяка очна структура и всеки неин параметър, отделно за дясната монокуларна система, за лявата монокулярна система и за двете заедно [12, 13].

12.11. Отчитане на степента на междуочна корелация и/или дискорелация

Въпреки идентичността на двете монокулярни системи при някои индивиди съществува междуочна дискорелация. Отчитането на степента ù е от съществено значение за преценка дали се касае за норма или патология [12, 13].

Търсенето и констатирането на патологични/дисморфични стигми за вродено, наследствено или екзогенно увреждане на организмово ниво предполагат да се познават всички нормални характеристики и особености на зрителната система, а също и на вродената очна патология, хилядите описани и изучени на молекулярно ниво редки болести при човека.

Междуочна корелация и/или дискорелация може да съществува както като норма, така и като патология – както за отделна очна структура в някоя от монокуларните системи (дясна или лява), така и за зрителната система като цяло (виж Фиг. 12.7). Междуочни корелации и/или дискорелации са срещат както при изолираните вродени заболявания на окото, така също и при общите вродени заболявания с очна изява (най-често синдроми), така също и като вторична проява на постнатално възпаление, при тумори, травми и други.

12.12. Оценка на патологията към момента на изследването

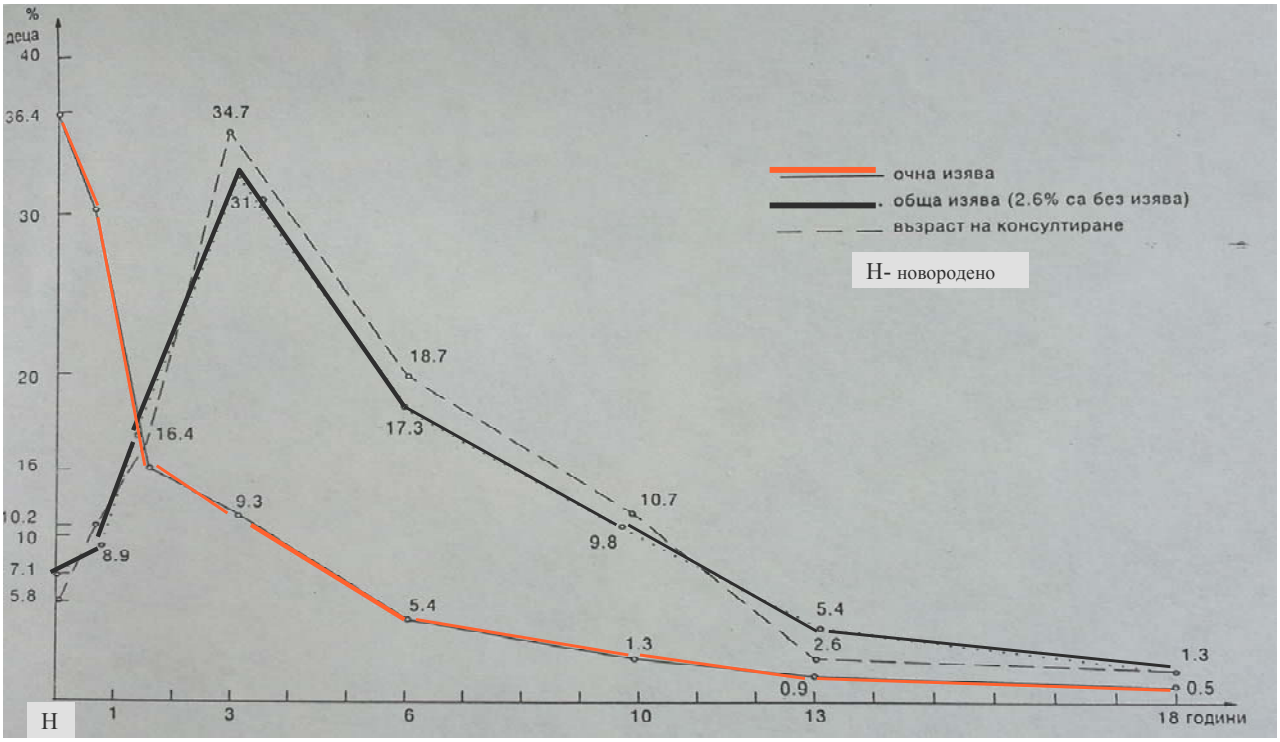
12.12.1. Изолирана очна патология

Изолираният явен дисморфизъм от очен произход (видим без специална оптика) е повод за консултация с офталмолог. Еднократното изследване на зрителната система не е достатъчно за констатирането на това дали очната дисморфична проява е изолирана (единична или множествена), дали е част от синдромна полиорганна увреда, или се касае за независима асо-

циация на очно със системно увреждане [11–13]. Съображения от КГ естество за активна диагностика изискват редица специализирани очни изследвания в офталмологични клиники, снабдени с необходимите за комплексен КГ анализ на зрителната система лекари, апаратура, методи, инструментариум, подготвени компетентни лекари [15–17].

12.12.2. Очна патология като част от системно увреждане

Голяма част от случаите с очен дисморфизъм, особено ако не е явно изразен, остават недиагностицирани своевременно, защото се изисква преглед от офталмолог и оглед не само на добавъчния апарат и периферния отдел на зрителната система, а цялостен насочен преглед, със специфична офталмологична апаратура, както и необходимост от обща анестезия. На Фиг. 12.12.2 е представена съпоставката между началото на очната, началото на общата изява и времето, когато е проведено медико-генетичното консултиране при 242 деца (от Клиника по генетика – София) с различни вродени и наследствени системни заболявания. От тях 225 деца (92,9%) са били с различни дисморфични очни прояви, като при 36,4% те са констатирани в периода на новороденото, а при 86% при децата до 1-годишна възраст (А. Попова и кол. 2001 г.). Същата тенденция – очната проява често е пръв клиничен белег за вродено детерминирана патология, констатирахме и по-късно (2010 г.), при продължилото ни интердисциплинарно изследване (офталмолози, педиатри и генетици) и обобщение на резултатите от 339 изследвани деца [15]. Днес редица лекари, които се занимават насочено с инидивиди с дисморфизъм (педиатри, клинични генетици, офталмогенетици, дисморфолози и др.), отчитат важното значение на офталмологичния и на интердисциплинарния подход за своевременна КГ диагноза на дисморфичните синдроми [1–8, 10, 16].



Фиг. 12.12.2. Съпоставка между началото на очната изява, началото на общите изяви и възрастта на детето, когато е проведено медикогенетичното консултиране при 242 деца с различни вродени и наследствени системни заболявания. От тях 225 (92,9%) са с различни дисморфични очни прояви (А. Попова и кол., 2001)

12.12.3. Независима асоциация на очна и обща увреда

Да се изясни дали се касае за изолирана очна дисморфична проява, или за очен дисморфизъм във фенотипа на системна патология, или патологията на очите е независима от общите проблеми, или пациентът остава за неопределено време "неуточнен случай", е деликатна, високоспециализирана и отговорна дейност на офталмолога и на всеки хуманен лекар. Поставяне на работна първоначална клинична диагнозае само първата крачка към точна КГ диагноза на индивида с конкретния дисморфичен синдром [3–7, 9, 10, 15–18].

Обобщено може да се каже, че еднократното изследване на зрителната система е крайно недостатъчно за преценка дали очната дисморфична проява е изолирана, или е част от синдромна полиорганна изява, или е независима асоциация на очна с обща увреда при конкретно изследвания индивид.

Литература

1. Anderson Sh, Wood R. Are Those Toes Normal? Recognising Significant and Insignificant Physical Differeces. 37-th National Conference on Pediatric Health Care. March 16-19, 2016, Atlanta GA.
2. Jones KL,Jones MC,Campo MD. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation: Expert Consult – Online and Print, Seventh Edition, 2013, Elsevier.
3. Kalter H. Teratology in the Twentieth Century: Congenital Malformations in Humans and how their Environmental Causes were Established. 2003, Elsevier Science B.V., The Netherlands, 285 p.
4. Temtamy S, Aglan M. Basic Concepts in Dysmorphology (2013). Human Genetics & Genome Research Division National Research Centre, Cairo, Egypt.
5. Tewari VV, Mehta R, Tewari K. Dysmorphic neonate: an approach to diagnosis in the current era. Pediatric Dimensions, Volume 1(1): 8-14, 2016, Open Access Text.
6. Traboulsi EI. Genetic Diseases of the Eye. Second Edition, 2011, 994p., Oxford.
7. Traboulsi EI, AlShamekh S, Couser NL. The Eye. Chapter 12 (12.1–12.15) in Human Malformations and Related Anomalies. By Stevenson RE, Hall JG, Everman DB, Solomon BD. Third Edition, 2015, 1000 pages. Oxford Monographs on Medical GeneticsHardcover.
8. Vogel and Motulsky's Human Genetics: Problems and Approaches. Second Completely Revised Edition, 2013, 807 p. Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH.
9. Waardenburg PJ, Franceschetti A, Klein D. Genetics and ophthalmology, I-II. BlackwellScientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
10. Young TL. Ophthalmic Genetics. Governor Moorehead School, Raleigh NC, March 20, 2009. National Eye Disease Genotyping Networ.
11. Попова, А. Клинико-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд. Дис., 1994, София.
12. 12. Попова, А. Близначният метод при изучаването на генетиката на очните заболявания в детска възраст. Бълг. офталмол. преглед, XLIV, бр. 3,40–42, 2000.
13. Попова, А. Метод за клинико-генетична оценка на очния фенотип при индивид с вродена изолирана очна патология. Република България, Патентно ведомство. Патент за изобретение № 63067 от 23. IV. 2001 г., София.
14. Попова, А. Нов метод за клинико-генетична оценка на очния фенотип. Бълг. офталмол. преглед, XLVII, бр. 1, 2003, 57–60.
15. Попова, А. Р. Тинчева, Е. Симеонов. Клинични проблеми и офталмогенетични аспекти при някои наследствени заболявания на очите при деца. Бълг. офталмол. преглед, год. LVI, бр. 1, 2012, 25-33.
16. Попова, А., И. Петкова, С. Чернинкова, Д. Тончева, П. Василева. Редки болести в офталмологията. В "Редки генетични болести", част II, с.720-762., под ред. на Д. Тончева, ИК "Симелпрес", с. 1007, София, 2014.
17. Попова, А. Дисморфични очни синдроми и очна хипертенсия в детска възраст. Български форум глаукома, Издание на фондация "Национална Академия Глаукома", том 4, бр. 6, 2014, 251–256.
18. Филипов, Е. Наследствените и вродените заболявания на окото в етиологията на детската слепота и тяхната профилактика. Канд. Дис, София, 1979, част I, 161 стр. и част II., 230 приложения.

13. Тератогенни и мутагенни въздействия

Морфогенезата на зрителната система може да бъде нарушена от всички фактори, които нарушават човешката морфогенеза [1–10].

Въздействието на различни антенатално действащи екзогенни фактори/тератогени, както и на различни мутагени върху майката, по време на бременността, могат да са причина за различни вродени дефекти на ембриона и/или на плода. До края на 90-те години на XX век основни тератогенни фактори се считаха талидомидът, различните цитостатици, антиепилептичните средства, антикоагулантите и алкохола, представени на Табл. 13.1. В последното десетилетие списъкът на тератогените се увеличи значително. Тератогени са фактори от различен произход – инфекции (Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes symplex virus и др. – TORCH), лъчеви облъчвания (рентген и др.), лекарствени средства (когато майката е с хронично заболяване и приема лекарства или е прекарала инфекциозно заболяване и др.), контакт на бременната с инфекциозно болни, употреба на алкохол в по-големи количества, тютюнопушене и др. Сперматогенезата може да бъде увредена, ако бащата е с хронично заболяване, което изисква продължително лекарствено лечение, или е прекарал паротит в детството си, или е бил в контакт с инфекциозно болни, употребява в по-големи количества алкохол, тютюнопушене, работи в рискова среда (миньор, рентгенолог, леяр на стъкло и др.) и т.н. Видът, размерът и степента на увреждането на морфогенезата вследствие въздействието на различни тератогени зависят изцяло от вида, концентрацията, времевъздействието на конкретния тератоген, както и това в кой от периодите на пренатално развитие на ембриона е въздействал. На Табл. 13.2 (2010 г.) и Табл. 13.3 (2016 г.) са представени списъците на различните съвременни тератогени при човека (радиации, инфекции, майчин и метаболитен дисбаланс, наркотични и екологични химикали, лекарствени средства, приемани по време на бременността, с тератогенно действие за плода). Вече е известно, че редица патологични гени имат тератогенно действие и са причина за огромен брой дисморфични синдроми при човека [1, 5, 6, 8–10].

Табл. 13.1. Тератогенни медикаменти и хранителни вещества [2]

Тератогенни субстанции	Синдром/симптом
Талидомид	*Талидомидна ембриопатия*: зависи от времето (25-40-и ембрионален ден), липса на пръсти на ръцете/на краката, на цели крайници; чревни, бъбречни и сърдечно-съдови малформации
Цитостатици	Преди всичко аминоптеринова ембриопатия (антагонист на фолиевата киселина): хипоплазия на черепните кости, микрогнатия, разцепено небце, малформация на крайниците и др.
Антиепилептични средства	*Хидантоинова ембриопатия (и/или барбитурати):* нисък ръст, микроцефалия, изоставане в психическото развитие, голяма уста, хипоплазия на нокти и крайни фаланги, понякога сърдечен порок.
	Триметадионова ембриопатия: изоставане в психическото развитие, дисморфия на лицето, високо небце/разцепено небце, сърдечни и урогенитални малформации
Антикоагуланти	*Варфаринова ембриопатия:* нисък ръст, хипоплазия на носа, атрофия на зрителния нерв, изоставане в психическото развитие
Алкохол	*Алкохолна ембриопатия:* нисък ръст, микроцефалия, психомоторно изоставане, антимонголоидни очни цепки, дълъг филтрум, понякога сърдечен порок и генитални аномалии

Табл. 13.2. Тератогени при човека: Shepard, TH, Lemire RJ, 2010 [5]

I. Радиация
Атомни оръжия
Радиоактивен йод
Лечебни

II. Инфекции
Цитомегаловирус
Херпес симплекс вирус 1 и 2
Лимфоцитен хориоменингит
Парвовирус B-19 (Erythema infectiosum)
Рубела вирус
Сифилис
Токсоплазмоза
Варицела вирус
Венецуелски вирус на енцефалит по конете

III. Майчин и метаболитен дисбаланс
Алкохолизъм
Амниоцентеза, ранни
проби на хорион (преди 60-ия ден)*
Кретенизъм, ендемичен диабет
Дефицит на фолиева киселина
Хипертермия
Миастения гравис
Фенилкетонурия
Ревматични заболявания и вроден сърдечен блок
Синдром на Sjögren
Вирилизиращи тумори

IV. Наркотици и екологични химикали
Аминоптерин и метиламинoптерин
Андрогенни хормони
Бусулфан
Каптоприл (бъбречна недостатъчност)
Карбамазепин
Хлоробифенили
Тютюнопушене
Кокаин
Кортикостероиди*
Кумаринови антикоагуланти
Циклофосфамид
Диетлстилибестрол
Дифенилхидантион
Еналаприл (бъбречна недостатъчност)
Етретинате
Флуконазол, високи дози
Йодиди и струма
Литий*
Живак, органичен
Метимазол и choanal atresia*
Метиленово синьо чрез инжекция
Мизопростол*
Пеницилamин
Фенобарбитал*
13-Цис-ретинова киселина (Isotretinoin и Accutane)
Сартани
Тетрациклин
Талидомид
Злоупотреба с толуол
Триметадион
Валпроева киселина

* Обозначените агенти причиняват по-малко от 10 дефекта на 1000 изложени

Табл. 13.3. Лекарствени средства, приемани по време на бременността, с тератогенно действие за плода (Bastow BD, JL Holms, F. Talavera et al., 2016)

I. Antibiotics, Antiviral, Antiretroviral
Aminoglycosides (Amikacin, Gentamycin, Kanamycin, Tobramycin, Neomycin, and Streptomycin)
Antiretrovirals (Abacavir, Didanosine, Emtricitabine, Lamivudine, Stavudine, Tenofovir, Zalcitabine, Zidovudine, Delavirdine, Efavirenz, Etravirine, Nevirapine, Rilpivirine, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir/ritonavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Raltegravir, Dolutegravir, Elvitegravir, Maraviroc, Enfuvirtide)
Cidofovir (Vistide)
Fluconazole (Diflucan)
Tetracyclines (Doxycycline, Tetracycline, Minocycline, Demeclocycline, Tigecycline)
Tinidazole (Tindamax)

II. Cardiovascular Medications
Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors (Benzapril, captopril, analopril, fosinopril, lisinpril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, and trandolapril)
Amlodipine/atorvastatin (Caduet)
Angiotensin II receptor antagonists, angiotensin II receptor blockers (cadesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan)
Aspirin
Atenolol (Tenormin)
Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) (Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Cerivastatin, Mevastatin)

III. Neurologic Medications
Anticonvulsants, first-generation (Phenytoin, carbamazepine, valproate, ethosuximide, primidone)
Carbamazepine (Tegretol, Carbatrol)
Ergotamine (Ergomar, Ergostat, Mirgranal)
Natalizumab (Tysabri)

Phenobarbital/methylphenobarbital
Phenytoin (Dilantin)
Pregabalin (Lyrica)
Trimethadione (Tridione)
Valproic acid (Depacon, Depakene, Depakote, Stavzor)

IV. Psychiatric Medications
Benzodiazepines (alprazolam, chlordiazepoxide, clobazam, clonazepam, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, quazepam, temezapam, trazolam)
Bupropion (Wellbutrin, Zyban)
Duloxetine (Cymbalta)
Fluoxetine (Prozac)
Lithium
Ramelteon (Rozerem)
Paroxetine (Paxil)

V. Respiratory Medications
Leukotriene receptor antagonists (montelukast, pranlukast, zafirlukast)
Tiotropium bromide (Spiriva)

VI. Oncologic and antineoplastic medications
Antineoplastics (busulfan, chlorambucil, cyclophosphamide, mechlorethamine)
Lenalidomide (Revlimid)
Mycophenolate mofetil (Cellcept)
Pemetrexed (Alimta)
Thalidomide (Thalomid)

VII. Musculoskeletal and Rheumatic medications
Colchicine
Ibandronate (Boniva)
Penicillamine (Depen, Cuprimine)

VIII. Genitourinary medications
Misoprostol (Cytotec, Arthrotec)
Solifenacin succinate (Vesicare)
Trospium chloride (Sanctura)

IX. Gastrointestinal medications
Ondansetron (Zofran)
Sulfasalazine (Azulifidine, Sulfazine)
Rifaximin (Xifaxan)

X. Endocrine medications
Birth control pills (oral contraceptives) and hormone replacement)
Corticosteroids (Betamethasone, dexamethasone, fludrocortisone, hydrocortisone, methylprednisolone, prednisolone, prednisone, triamcinolone)
Danazol (Danocrine)
Estradiol gel 0.06% (Estrogel, Elestrin)
Exenatide (Byetta, Bydureon)
Methimazole
Mifepristone, RU-486 (RU-486, Mifeprex, Korlym)
Potassium iodide
Progesterones (medroxyprogesterone/Provera, norethindrone/Micronor/aygestin, prometrium)

XI. Other
Finasteride (Propecia, Proscar)
Folic acid antagonists (aminopterin, carbamazepine, cimetidine, methotrexate, pemetrexed, phenytoin, phenobarbital, proguanil, pyrimethamine, sulfasalazine, triamterene, trimethoprim, valproic acid)
Methylene blue
Retinoids (Absorica, Accutane, Isotretinoin)
Warfarin (Coumadin)

Литература

1. Bastow BD, Holms JL, Talavera F et al. Teratology and Drug Use During Pregnancy. Medscape, DRUGS& DISEASES. Updated: Mar 24, 2016. [http://emedicine.medscape.com/article/260725-overview#showall].
2. Jones KL, Jones MC, Campo MD. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation: Expert Consult – Online and Print, Seventh Edition, 2013, Elsevier.
3. Kalter H. Teratology in the Twentieth Century: Congenital Malformations in Humans and how their Environmental Causes were Established. 2003, Elsevier Science B.V., The Netherlands, 285 p.
4. Kanski J, Bowling B. Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach. 7th Edition (2011).
5. Nelson LB, Olitsky SE. Harley's Pediatric Ophthalmology. Fifth Edition. Lippincott Williams&Wilkins. 2005. 587 p.
6. Shepard ThH, Lemire RJ. Catalog of Teratogenic Agents. ThirteenthEdition.1972 – 2010. The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London.
7. Stevenson RE, Hall JG, Everman DB, Solomon BD. Human Malformations and Related Anomalies. Third Edition, 2015, 1000 pages. Oxford Monographs on Medical GeneticsHardcover.
8. Traboulsi EI, AlShamekh S, Couser NL. The Eye. Chapter 12 (12.1–12.15) in Human Malformations and Related Anomalies. By Stevenson RE, Hall JG, Everman DB, Solomon BD. Third Edition, 2015, 1000 pages. Oxford Monographs on Medical GeneticsHardcover.
9. Vogel and Motulsky's Human Genetics: Problems and Approaches. Second Completely Revised Edition, 2013, 807 p. Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH.
10. Тончева, Д. и кол. Редки генетични болести, част I. (1-543 с.) и част II. (544–1007), Симелпрес, 2014.
11. Тончева, Д. и кол. Медицинска генетика в постгеномната ера. Геномна медицина. Симелпрес, 2010, 882 с.

14. Индикации за офталмогенетично (медикогенетично) консултиране

По същество офталмогенетичното консултиране не се отличава от медикогенетичното консултиране (МГК), но във времето то има своя организационна специфика и особености в отделните страни, включително и у нас [1–15].

Основите на регламентирано офталмогенетично консултиране в България са поставени през 80-те години на XX век, успоредно с учредяването на Катедрата по медицинска генетика (М. Цонева, 1971 г.) [14]. То съвпада по време с откриването на първия офталмогенетичен консултативен кабинет в Катедрата по офталмология към Научния институт по очно-ушни болести (НИОУБ) в София (Е. Филипов, 1971 г.) [13–15].

Съвременните индикации за МГК у нас са представени в Стандарта по "Медицинска генетика" (Наредба №38 от 20 август 2010, Обн. в ДВ. бр. 67/27 август, 2010 г.) [10]. В Стандарта по "Очни болести" (Наредба № 36/06 август 2010, обн. в ДВ, бр. 66 от 4 август 2010, изм. ДВ бр. 92 от 23 ноември 2010) офталмогенетиката (Раздел I., т. 4.2.7.) е офталмологична дейност (първична и вторична профилактика, диагноза, медицинска и социална рехабилитация), за която е необходима допълнителна квалификация (по смисъла на т. 3.2.) [11].

Офталмогенетично консултиране

Специализирано офталмогенетично консултиране се препоръчва в следните случаи:

– във всеки случай на индивид с вродена/наследствена очна патология

– във всеки случай, когато единият или двамата родители (биологични) са с вродено/наследствено заболяване на очите (пигментен ретинит, болест на Щаргард, ретинобластом, вродена глаукома, вродена аниридия и др.)

– вече родено в семейството дете с очен дисморфизъм (вродена глаукома, мезодермална дисгенеза, вродена катаракта, ретинобластом, вродена аниридия, микрофталм, всички случаи на вродена очна колобома и др.) при фенотипно здрави биологични родители

– здрави хетерозиготни носители на мутации за АР заболявания, доказани чрез масов или селективен скрининг (първична вродена глаукома и др.).

Литература

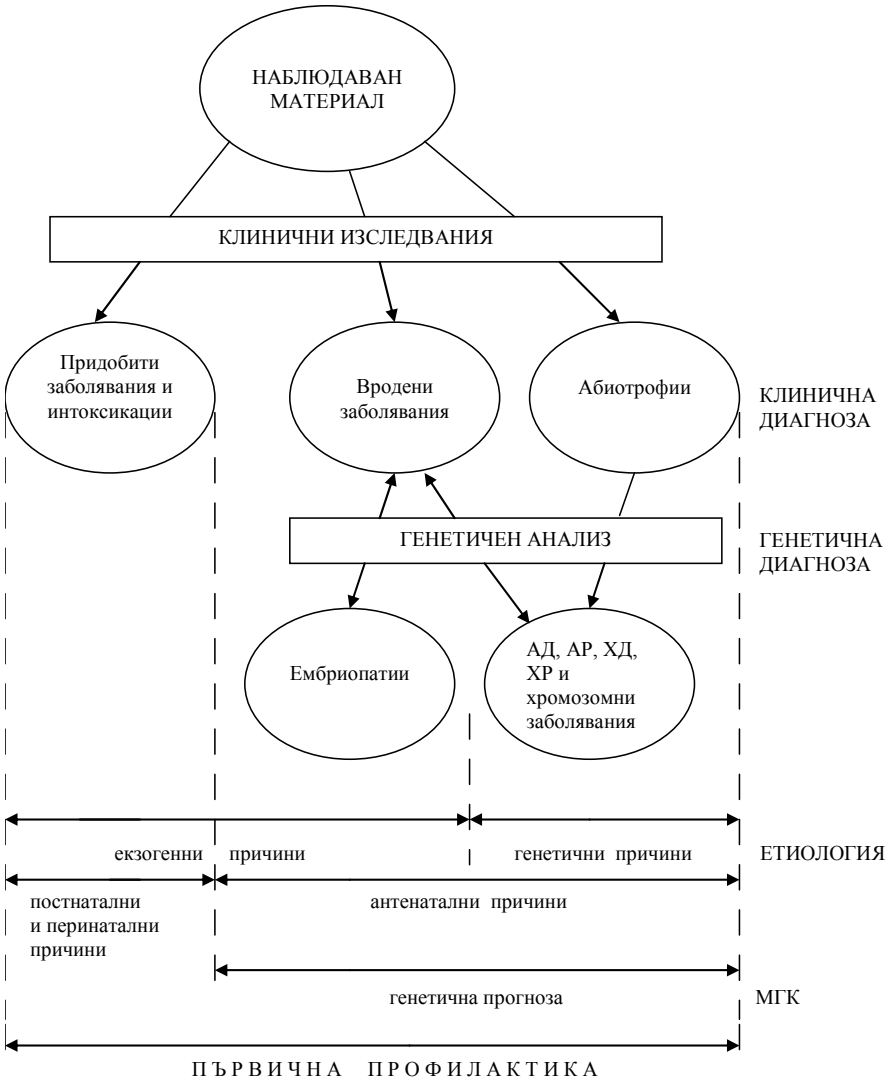
1. François J. L'hérédité in ophthalmology. Paris, Masson, 1958.
2. Fraser GR. Introduction in medical genetics. J Med Genet., 1965, march, 2 (1):92.
3. Sorsby A. Ophthalmic genetics, 2nd ed. Appleton-Century Crofts, 1970.
4. Vogel and Motulsky's Human Genetics: Problems and Approaches. Second Completely Revised Edition, 2013, 807 p. Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH.
5. Waardenburg PJ, Franceschetti A, Klein D. Genetics and ophthalmology, I-II. BlackwellScientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
6. Young TL. Ophthalmic Genetics. Governor Moorehead School, Raleigh NC, March 20, 2009. National Eye Disease Genotyping Networ.
7. Василев Ив. Генетика в офталмологията. Сп. Офталмология, год. XV, 1968, бр. 1, 45.
8. Пашев, К. Офталмологични изследвания върху наследствеността у нас. Държ. Печатница, София, 1943.
9. Попова, А. Офталмогенетичното консултиране в постгеномната ера. Новости в Офталмологията 2015; Бълг. офталмол. преглед, 2016, LX, бр. 1, с. 23–32.
10. Стандарт Медицинска генетика. Наредба № 38/20 август 2010. МЗ, обн. ДВ. бр. 67 от 27 август 2010.
11. СтандартОчни болести. Наредба № 36/6 август 2010. МЗ, обн. ДВ. бр. 66 от 24 август 2010, изм. ДВ. бр. 92 от 23 ноември 2010.
12. Тончева, Д. и кол. Редки генетични болести, част I. (1-543 с.) и част II (544–1007), Симелпрес, 2014, 1007, Тончева, Д. и кол. Медицинска генетика в постгеномната ера. Геномна медицина. Симелпрес, 2010, 882 с.
13. Филипов, Е. Наследствените и вродените заболявания на окото в етиологията на детската слепота и тяхната профилактика. Канд. Дис, София, 1979.
14. Филипов, Е.Проблеми на офталмогенетиката в България. Национална конференция с международно участие "Наследствена и вродена очна патология, 20-21 ноември 1998 г., Резюмета; сп. Бълг. офталмол. преглед, брой 1, 1999 (5-11).
15. Цонева, М. и кол. Медикогенетична консултация. Мед. и физк., С., 1984, 344.

15. Алгоритми за поставянето на клинико-етиологична диагноза при индивид с очен дисморфизъм

Известно е, че изграждането на своевременна клинико-етиологична диагноза при пациент с вродена патология, включително очна, включва определена етапна последователност [1–6, 8–10]. След насочената анамнеза – сегашна, минала и фамилна, се преминава към оценката на очния фенотип.

У нас първият алгоритъм за съвременна клинико-генетична (КГ) оценка при изследване на пациент/и с вродена и/или наследствена очна патология у нас е представен в дисертационния труд на Е. Филипов (1979) [9]. Този алгоритъм е валиден и до днес (Табл. 15.1). С развитието на офталмологията през 70–90-те години на XX век, въвеждането на нови, или усъвършенствани стари, офталмологични методи за клиничната диагностика, микрохирургичен инструментариум, както и специализирана апаратура [за електроретинография (ERG), електроокулография (EOG), ехография – А и Б, флуоресцеинова ангиография (ФА), ултразвукова биометрия (UBM), ехобиометрия, биомикроскопи и офталмоскопи от нов клас, оптична кохерентна томография (OCT), ангио-OCT)], диагностични лещи за оглед на камерния ъгъл и за очното дъно, съвременни авторефрактометри, различни тонометри, естезиометри, компютърни софтуерни апарати за изследване на различни очни структури (Ret-cam и др.) подобри ранната клинична диагностика на редица очни заболявания, днес класифицирани като “редки” [7, 8].

Табл. 15.1. Алгоритъм за решаване на етиологичната задача (Е. Филипов, 1979 г.)



Изучени бяха както клиничният, така също и КГ полиморфизъм на огромен брой вродени и наследствени заболявания сред слепи деца [5, 9]. Въз основа на постиженията на съвременната офталмология, офталмогенетика и на съвременната медицинска и клинична генетика (у нас и в чужбина), за КГ оценка на очния фенотип при индивид с изолирана вродена очна патология бе въведен нов метод (А. Попова, 2000 г.). Този метод позволява количествена и качествена оценка на междуочните дискорелации [6]. На Табл. 15.2 е представен обобщен алгоритъм за клинико-генетична оценка на очния фенотип у нас при индивид с вродено изолирано очно заболяване. На Табл. 15.3 са дадени формулите на Холцингер и Смит за количественото и качественото определяне на влиянието на генетичните и средовите фактори във фенотипа на индивидите [2, 6, 8].

Табл. 15.2. Алгоритъм за клинико-генетична оценка на очния фенотип при индивид с вродено очно заболяване (А. Попова, 2001–2017 г.)

1. Насочена анамнеза – сегашна, минала, фамилна
2. Обстойно офталмологично изследване на всяка структура на дясното и на лявото око по системния ход*, с документация на количествените и качествените находки и поставянето на клиничната диагноза
3. Клинико-генетична оценка на очния фенотип:
3.1. Насочено търсене на белези за дисморфизъм: очен, лицев, системен
3.2. Оценка на характера на увреждането: вроден, придобит
3.3. Коя е първично засегнатата очна структура, оценката и за състоянието на зрителните функции и евентуалните усложнения
3.4. Динамика на промените за всяко око
3.5. Симетричност на увреждането
3.6. Степен на клиничната изява за всяко око
3.7. Брой на засегнатите очни структури за всяко око
3.8. Време на неблагоприятно въздействие в онтогенезата
3.9. Генетичен произход на засегнатата структура
3.10. Сравнителен клинико-генетичен анализ за всяко око
3.11. Отчитане степента на междуочна корелация/дискорелация за количествено определяните признаци и качествените белези, по методите на Holzinger и S. Smith (Табл. 14.3)
3.12. Оценка на патологията към момента на изследването:
3.12.1. Изолирано очно заболяване
3.12.2. Комбинирано очно-очно увреждане
3.12.3. Очна патология като част от системно увреждане
3.12.4. Независима асоциация на очна и системна патология
3.12.5. Неуточнен случай
4. Клинико-генеалогичен анализ. Търсене наличие на болен с вродено или наследствено очно или общо заболяване в родословието.
5. Рутинни изследвания на кръв (ПКК, СУЕ, диф. броене) и урина. По преценка TORCH комплекс, други изследвания, включително допълнителни очни, генетични и др.
6. Консултации с педиатър, а по показания с невролог, УНГ специалист, клиничен генетик и др.
7. Сравнителен анализ както в находката при изследвания, така също и на болните родственици при фамилните случаи
8. Преоценка на всички получени резултати и поставяне на клинико-генетичната диагноза
9. Медико-генетично консултиране
10. Проследяване на индивида/индивидите във времето

* При деца под 5 години, както и на всички индивиди по показания (с общи увреждания или ИНПР и др.), инструменталното изследване на зрителната система (добавъчен апарат; предния и задния очен сегмент, вътреочното налягане) следва да е под обща анестезия

Табл. 15.3. Процентно представяне на стандартното отклонение на съотношението “Наследствени фактори/Фактори на средата” по формулите на Холцингер и на Смит [1, 2, 6]

1. Подход за количествено определяни признаци (H_P) – метод на Холцингер (Holzinger)

$$H_p = \frac{100\sqrt{R_r}}{1+\sqrt{R_r}}$$

R_r е резултат от формулата на Холцингер

$$R_r = \frac{r_{е.б.} - r_{д.б.}}{1 - r_{д.б.}}$$

е.б. – едноядрени близнаци
д.б. – двуядрени близнаци

Коефициентът на корелация (r):

$$r = \frac{\Sigma\, r\,(x_1 - a).(y_1 - a)}{n.s^2} = \frac{\Sigma\, r.x_1.y_1 - n.a^2}{n.s^2}$$

$x_1, x_2, x_3, \ldots\ldots\ldots x_n$ – количествено измерим признак (белег) у единия близнак
$y_1, y_2, y_3\ldots\ldots\ldots y_n$ – количествено измерим признак (белег) у другия близнак
a – средна аритметична от всички измервания
n – брой на близначните двойки (двойки измервания)
s^2 – дисперсия, изчислена за всяка средна величина „a” по формулата:

$$s^2 = \frac{1}{n-1}\left[\Sigma\, a^2 - \frac{(\Sigma\, a)^2}{n}\right]$$

2. **Подход за качествени белези (C_P)** – метод на Смит (S. Smith, 1974)
При пълно обхващане:

$$C_p = \frac{C}{C + Д}$$

C_p – степен конкордантност; С – брой конкордантни двойки; Д – брой дискордантни двойки

При непълно обхващане:

$$C_p = \frac{C}{C + 2Д}$$

C_p – степен конкордантност; С – брой конкордантни двойки; Д – брой дискордантни двойки

Когато двамата близнаци са пробанди (Х):

$$C_p = \frac{½\,(C + X)}{½\,(C + X) + Д}$$

C_p – степен конкордантност; С – брой конкордантни двойки; Д – брой дискордантни двойки

3. Модифицирана формула на Смит:

$$C_p = \frac{CO}{CO + ДО}$$

C_p – степен конкордантност; СО – брой конкордантни двойки очи; ДО – брой дискордантни двойки очи

$$C_p = \frac{CO}{CO + 2ДО}$$

C_p – степен на конкордантност; СО– брой конкордантни двойки очи; ДО– брой дискордантни двойки очи

$$C_p = \frac{½\,(CO + X)}{½\,(CO + X) + ДО}$$

C_p – степен на конкордантност; СО – брой конкордантни двойки очи; ДО – брой дискордантни двойки очи

В достъпната литература съществуват различни алгоритми на методите за оценка – клинична, КГ и др., на индивид с вродена/наследствена или предполагаемо наследствена патология. На Табл. 15.4 са представени съвременните методи за диагностика на генетичните заболявания у нас, а на Фиг. 15.1 е представен алгоритъмът при молекулярно кариотипиране на пациенти с вродени малформации у нас [8, 10].

Табл. 15.4. Методи за диагностика на генетичните заболявания при човека (адапт. по Д. Тончева, 2010; 2014)

1. КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕН МЕТОД

1.1. Поставяне на точна и пълна клинична диагноза, изграждане на родословното дърво и клинико-генетичен анализ на резултатите

1.2. Менделов тип на унаследяване и генетичен риск при моногенни болести

1.2.1. Автозомно-доминантно унаследяване

1.2.2. Автозомно-рецесивно унаследяване

1.2.3. Х-рецесивно унаследяване

1.2.4. Х-доминантно унаследяване

1.2.5. У-свързано, холандрично унаследяване

1.2.6. Полово-ограничено и полово-зависимо унаследяване

1.3. Нетрадиционно (неменделиращо) унаследяване

1.4. Унаследяване на хромозомни аберации

1.4.1. Бройни хромозомни аберации

1.4.2. Структурни хромозомни аберации

2. ЛАБОРАТОРНИ МЕТОДИ ЗА ДИАГНОЗА НА РЕДКИ МОНОГЕННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

2.1. Биохимични методи

2.2. ДНК диагностика на неизвестни генни мутации

2.2.1. Полимеразна верижна реакция (PCR)

2.2.2. Секвениране

2.2.3. Конформационен полиморфизъм на единичните ДНК вериги (SSCP – Single Standard Conformation Polymorphism)

2.2.4. Денатуриращa гел градиентна електрофореза (DGGE)

2.3. ДНК диагностика на известни генни мутации

2.3.1. Полиморфизъм по дължината на рестрикционните фрагменти (RFLP)

2.3.2. Алел-специфични олигонуклеотиди (ASO)

2.3.3. Алел-специфично амплифициране (ASA)

2.3.4. Алел-специфична PCR

2.4. MLPA (Multiplex Ligation-dependet Probe Amplification)
(Мултиплексна лигазно-зависима реакция на амплификация на пробата)

2.5. Микрочипови методи за експресионен анализ

3. ГЕНЕТИЧНИ МЕТОДИ ЗА ПОСТНАТАЛНА ДИАГНОЗА НА ХРОМОЗОМНИ БОЛЕСТИ

3.1. Цитогенетични методи:

3.1.1. Поставяне на клетъчни култури

3.1.2. Обработка на културите и изготвяне на микроскопски препарати

3.1.3. Бендинг – лентови техники:

3.1.3.1. G – бендинг (конвенционално оцветяване)

3.1.3.2. GTG – бендинг чрез трипсин и боя на Гимза

3.1.3.3. QFQ (Q- бендинг при флуоресцентна микроскопия и квинакрин)

3.1.3.4. CBG (C-бендинг – оцветяване на конституитивния хроматин)

3.1.3.5. R-бендинг (reverze bending)

3.1.3.6. DAP1 (дистамицин A-DAP1 оцветяване)

3.1.3.7. T – теломерен бендинг

3.1.3.8. NOR (Nucleolar Organizer Region) оцветяване

3.1.3.9. RBG (R-ленти чрез бромдезоксиуридин и боя на Гимза)

3.1.4. Микроскопски анализ

3.2. Молекулярно-цитогенетични методи:

3.2.1. FISH (флуоресцентна in situ хибирдизация)

3.2.2. PRINS (in situ полимеразна реакция)

3.2.3. Обратен FISH

3.2.4. Fiber-FISH (високорезолютивен FISH върху изтеглена ДНК фибрила)

3.2.5. CGH (сравнителна геномна хибридизация)

3.2.6. Многоцветен FISH

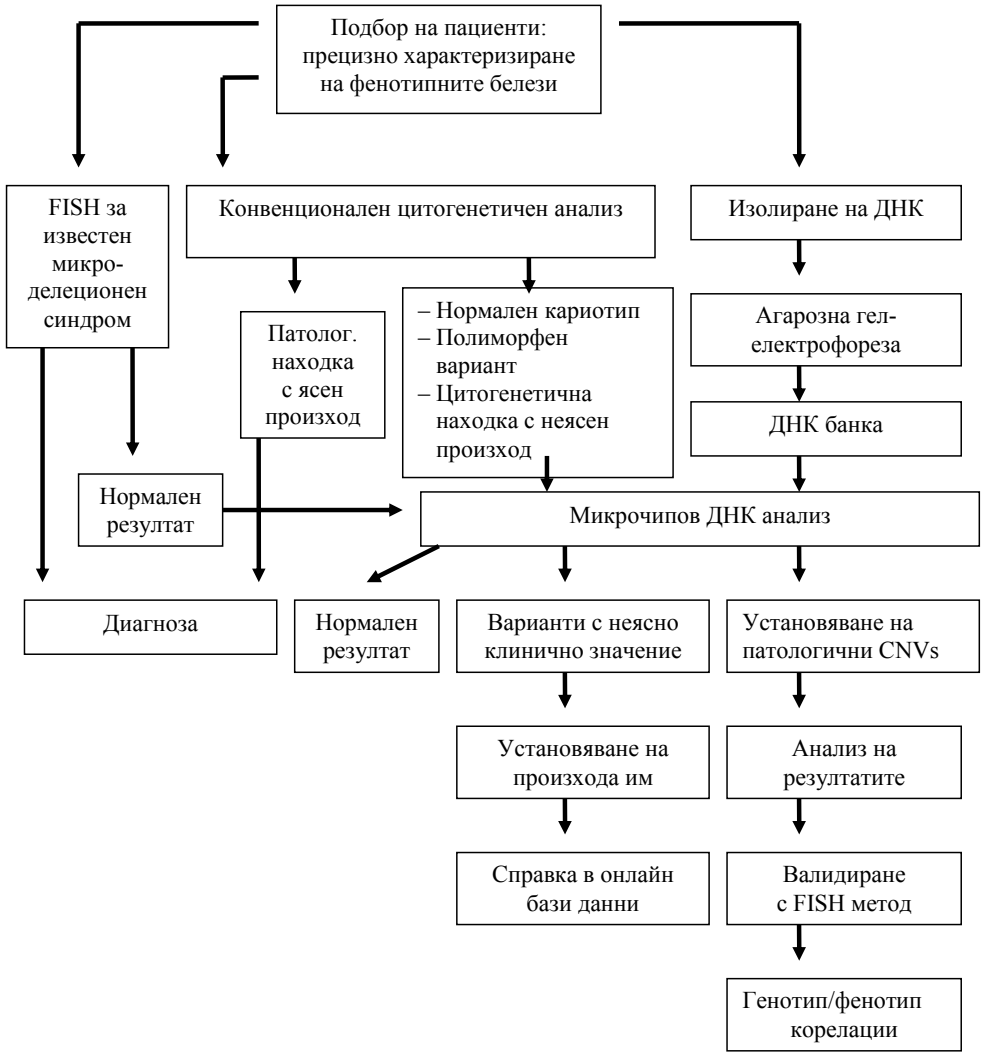
3.3. Молекулно кариотипиране

4. ОНТОГЕНЕТИЧЕН МЕТОД

5. МЕТОД НА БЛИЗНАЦИТЕ

6. ПОПУЛАЦИОННОГЕНЕТИЧНИ МЕТОДИ

Фиг. 15.1. Алгоритъм при молекулно кариотипиране на пациенти с вродени малформации (С. Хаджидекова, 2011 г.)



Литература

1. Fraser GR. Introduction in medical genetics. J Med Genet., 1965, march, 2 (1):92.
2. Vogel and Motulsky's Human Genetics: Problems and Approaches. Second Completely Revised Edition, 2013, 807 p. Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH.
3. Waardenburg PJ, Franceschetti A, Klein D. Genetics and ophthalmology, I-II. BlackwellScientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
4. Young TL. Ophthalmic Genetics. Governor Moorehead School, Raleigh NC, March 20, 2009. National Eye Disease Genotyping Networ.
5. Попова, А. Клинико-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд. Дис., 1994, София.
6. Попова, А. Метод за клинико-генетична оценка на очния фенотип при индивид с вродена изолирана очна патология. Република България, Патентно ведомство. Патент за изобретение № 63067 от 23. IV. 2001 г., София.
7. Попова, А. Face2Gene – нова възможност за ранна и своевременна диагноза на дисморфични очни синдроми. Бълг. офталмол. преглед, 2017, год. LVI, бр. 1, 3–7.
8. Тончева, Д. и кол. Редки генетични болести, част I. (1-543) и част II (544–1007), Симелпрес, 2014.
9. Тончева, Д. и кол. Медицинска генетика в постгеномната ера. Геномна медицина. Симелпрес, 2010, 882 с.
10. Филипов, Е. Наследствените и вродените заболявания на окото в етиологията на детската слепота и тяхната профилактика. Канд. Дис, София, 1979, част I, 161 с. и част II., 230 приложения.
11. Хаджидекова, С. П. Микросктруктурни геномни аберации при пациенти с вродени малформации. Дисерт., София, 2011.

II. СПЕЦИАЛНА ЧАСТ

Формата, положението, размерите, съотношението една спрямо друга на всяка една от многобройните структури, които изграждат зрителната система като цяло, търпят естествена динамика в различните възрастови периоди от развитието на човешкия индивид. Съществуват естествени и индивидуално допустими разлики в размерите на всяка очна структура, както и на съотношенията между дясна и лява монокуларна половина при един и същ индивид. Съществува разнообразие и по отношение на етническата принадлежност, пола и възрастта на пациентите. Очният дисморфизъм, свързан с периферните отдели на зрителната система, е част от лицевия дисморфизъм. Съвременните стандарти, някои от които са включени в компютърни софтуерни продукти, за параметрите, размерите и вариациите за норма на всяка една от очните структури, подпомагат своевременната диагностика на патологичните промени. Познаването на нормалните размери и внимателната им оценка подпомагат своевременната диагностика на очния дисморфизъм, респективно на лицевия дисморфизъм.

В специалната част на тази монография са разгледани дисморфичните очни симптоми и дисморфичните синдроми, описани в достъпната литература. Те са обединени в 15 раздела, съответстващи на основните анатомични структури, които изграждат зрителната система. Следван е системният ход на изследване на зрителната система. Всеки от разделите (16–30), съдържа антенаталното и постнаталното развитие на съответната очна структура, клиничните прояви за очен дисморфизъм, конкретните нозологични единици и ползваната литература, споделен е и личният опит на автора. По-голяма част от дисморфичните очни стигми са причина за различни по тежест зрителни увреждания – едностранно или двустранно. Отделните нозологични единици са представени с код/номенклатурния номер (ако такъв съществува) според Международната статистическа класификация на болестите и проблемите, свързани със здравето – *ICD (МКБ)*. Като допълнение е използвана информацията, предоставена в каталога на наследствените болести при човека (*OMIM)*, сайта на редките болести (*ORPHA)*, информационния център за редки заболявания (*GARD)* и други източници. Целта е интересуващият се от конкретен дисморфичен синдром с очна изява да ползва, със съответния му кодов номер, богатата информация, която предоставят тези съвременни, непрекъснато ъпгрейдвани, онлайн източници. Освен това е ползвана и достъпната информация на различни автори.

16. Орбита

Орбитата не е единна костна структура. Нейните размери нормално са динамични във възрастта до 13 години. Участието на орбитата в състава на лицето, както и съседството ù с орбитното съдържимо, и с други извъночни структури, е причина за редица патологични прояви и усложнения. Относителният дял на децата със заболявания на орбитата е значително по-нисък (18,7%) от този при възрастните (81,3%) [3, 7]. Патологията на орбитата е много разнообразна, симптоматиката ù е много богата [1–5, 7, 13–17], поради което се оприличава метафорично на “кутията на Пандора” [16]. Орбитата е добре описана очна структура във всички учебници по офталмология. Поради особеностите в анатомичен и топографски аспект тя често е обект на интердисциплинарно сътрудничество за редица очни и извъночни заболявания (оториноларинголози, ендокринолози, стоматолози, невролози, неврохирурзи, невроофталмолози, клинични генетици и др.) [3, 7–9, 14, 16, 17, 20–22].

16.1. Антенатално развитие на орбитата

Възникването на орбитата нормално е от 28-ия ден [IV гестационна седмица (г.с.)] след оплождането на яйцеклетката, при дължина на ембриона 6–7 mm, когато още не съществува ъгъл между централните оси на орбитата на дясното и лявото око (0º–180º). До 56-ия ден [VIII г.с., 2-ри лунарен месец (л.м.)], при дължина на ембриона 24–34 mm, вече съществува ъгъл между централните оси на двете орбити – 160º, който продължава да намалява в следващите месеци. В 9-ия л.м., при дължина на ембриона 310 mm, към момента на нормалното раждане, ъгълът между централните оси на двете орбити е 71º. На Табл. 16.1 са представени по-подробно възникването и стадиите в пренаталното развитие на орбитата [2, 5, 13–15].

Табл. 16.1. Възникване и стадии в пренаталното развитие на орбитата

Ден	Седмица	Месец	Дължина на ембриона (mm)	Ъгъл между централните оси
28	4-та	I	6,0–7,0	180°
50–56	8-а	II	24,0–34,0	–
		II	31,0–34,0	160°
		V	130,0–163,0	105°
		VI	175,0–195,0	90°
		IX	310,0	71°
При възрастните				68°

Темпоралната и долната орбитна стена са с ембрионален произход от висцералната мезодерма. Горната и назалната част на орбитните стени произхождат от парааксиалната мезодерма, а мастното тяло и съединителната тъкан – от мезодермата.

16.2. Постнатално развитие на орбитата

Към момента на нормалното раждане ъгълът между централните оси на двете орбити е 71º. При възрастните ъгълът между централните оси на двете орбити е 68º. На Табл. 16.2 са представени основните нормални параметри и размерите им на всяка от орбитите в някои възрастови периоди на детето, сравнени с тези при възрастен индивид [1, 2, 5, 10, 13].

Табл. 16.2. Параметри и размери на орбитата при деца и възрастни

Параметри	Размери[1]/Възраст						
	Н*	1 г.	4 г.	7 г.	10 г.	14 г.	Възрастни
Хоризонтален размер	24	28	31	33	36	–	39-40
Вертикален размер	16,5	25	27	29	32	–	33-35
Дълбочина	24	24,5	26,5	32	36	–	42-50
Ъгъл между сагиталните оси	110º	–	–	–	–	–	45º
Разстояние между центъра на основите	38,5	46,5	49,5	55	57	–	62-66
Обем[2]	5-9	–	–	–	–	–	

Н* – новородено
1 – размерите са в милиметри
2 – обемът е в кубически сантиметри

Междуорбитни дискорелации

Известно е, че в периода на постналния растеж на орбитата може да съществува нормална, индивидуално допустима разлика по отношение на някои параметри на орбитата. Съ-

поставката между дясната и лявата орбита по хоризонтала, във вертикална и коса посока, с отчитането на разлика по отношение на отделните параметри във времето, е от съществено значение за диагностиката на патологичните промени в орбитата.

16.3. Клинични прояви за орбитен дисморфизъм

Констатирането на междуорбитни дискорелации към момента на раждането най-често е свързано с наличието на лицев или краниофациален дисморфизъм.

Според съвременните класификации клиничните прояви за орбитен дисморфизъм (дисморфични стигми) включват хипертелоризъм, хипотелуризъм, екзофталм (проптоза/ексорбитизъм), енофталм, хипертрофия и сраставе на двете вежди в една (synophrys/unibrow/monobrow). Всяка от тези находки може да се окаже индивидуална особеност на черепа или вариант на нормата.

Вътреорбитните структури и тези в съседство с нея може да са първопричина или следствие за дисморфична проява в орбитата. Орбитният дисморфизъм се дължи на различни фактори, действащи както в антенаталния период, така също и в постналталния, което изисква диференциална диагноза с редица синдроми с полиорганна изява [1, 3, 5–7, 9, 11, 14, 17]. За диагнозата и диференциалната диагноза от съществено значение е да се познават параметрите на орбитата, както и естествената им възрастова динамика.

16.3.1. Хипертелоризъм

ICD-9: 376.41; 756.0; ***ICD-10:*** Q75.2; ***OMIM:*** 145400

Хипертелоризъм (Hypertelorismus) означава по-голямо от нормалното за възрастта междузенично растояние [Pupillary distance (PD)]. Терминът е въведен от Greig (1924). Tessier (1972) счита, че хипертелоризмът не е заболяване, а вариант на краниофациална конфигурация (в норма или патология), като отбелязва значението на PD и динамиката му с възрастта за диагнозата. Находката може да се асоциира и с абнормна вертикална ориентация (dystopia).

Симптомите, насочващи за хипертелоризъм, са абнормно раздалечени орбити и впечатлението за дивергентен страбизъм. Те могат да са налице при новороденото или да се проявят в различен период от растежа на детето.

Патогенезата се обяснява с ранното вкостяване на големите крила на сфеноидалните кости, които участват в изграждането на орбитата и оказват влияние и на развитието на етмоидалните синуси, носната преграда и основата на черепа (Cohen et al., 1995).

Антенатални причини за орбитните малформации, както и *постнатални причини* за аномалиите на орбитите, са различни тератогени, както и различни генетични и средови фактори.

Нормалните PD стойности за деца са 41–55 mm, а за възрастни – 54–68 mm. В общата човешка популация от възрастни PD е 48–73 mm. На Табл. 16.3.1.1 са представени стойностите на PD при новородени деца в гестационни седмици (г.с.) – от 27-а до 41-ва г.с. [10, 13, 14]. На Табл. 16.3.1.2 е представена нормалната динамика на стойностите на PD при деца, от новородено до 15 години [10, 13, 14].

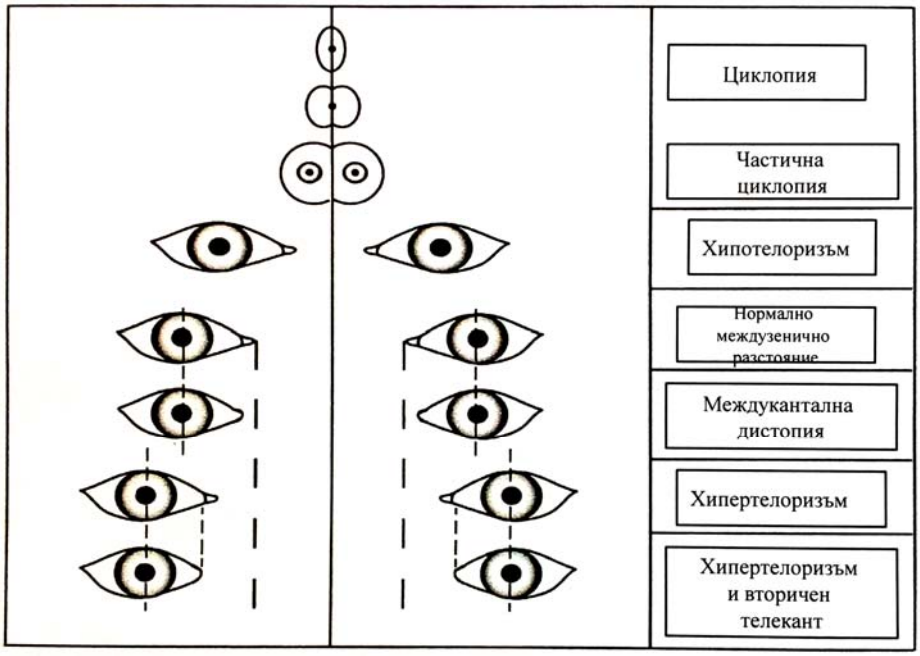
За ранната диагноза на хипертелоризма е важно да се знаят освен нормалните стойности на PD във всеки детски възрастов период, но и нормалното междуканталното очно разстояние (външно и вътрешно), както и вариантите им (или да се ползват готови таблици). На Фиг. 16.3.1 са представени схематично различни абнормни разстояния в позицията на двете очи, като се започва с циклопията – най-тежката и несъвместима с живота малформация в развитието на черепа, мозъка, орбитите, очните ябълки, до хипертелоризъм и вторичен телекант.

Табл. 16.3.1.1. Междузенично разстояние (PD) в сантиметри при новородени деца в г.с. (M. Masood, N. Couser, 2017)

Г.с.	Средна стойност, cm	От–до, cm
27	3,23	2,90–3,55
28	3,30	2,92–3,70
29	3,35	2,95–3,75
30	3,40	3,00–3,85
31	3,50	3,10–3,90
32	3,60	3,20–4,00
33	3,70	3,30–4,10
34	3,80	3,40–4,20
35	3,90	3,55–4,25
36	4,00	3,65–4,35
37	4,10	3,70–4,45
38	4,20	3,75–4,55
39	4,25	3,80–4,60
40	4,30	3,90–4,70
41	4,35	4,00–4,75

Табл. 16.3.1.2. Междузенично разстояние (PD) в сантиметри: деца 0–15 год. (M. Masood, N. Couser, 2017)

Години	DP/cm, средна стойност	DP/cm, от–до
0	4,00	3,40–4,60
1	4,60	3,90–5,25
2	4,75	4,20–5,40
3	4,80	4,25–5,50
4	4,90	4,30–5,55
5	5,00	4,35–5,60
6	5,10	4,40–5,70
7	5,15	4,50–5,80
8	5,20	4,65–5,90
9	5,25	4,75–6,00
10	5,30	4,80–6,10
11	5,25	4,85–6,15
12	5,40	4,90–6,18
13	5,50	4,95–6,20
14	5,60	5,00–6,25
15	5,95	5,15–6,60



Фиг. 16.3.1. Схематично представяне на абнормните разстояния в позицията на двете очи (адапт. по H. Dollfus, A. Verloes, 2004 г.)

Като изолирана очна патология унаследяването на хипертелоризма е АД [Bojlen and Brems (1938); Friede (1954)] [5, 9, 11, 15, 18].

Диференциалната диагноза на орбитния дисморфизъм включва над 550 заболявания, в чиято фенотипна характеристика се отбелязва и хипертелоризъм [6–12, 14–18]. На Табл. 16.3.1.3 са представени заболяванията на орбитата, при които може да се наблюдават както хипертелоризъм, така и други очни дисморфични прояви, но най-често повишено вътреочно

налягане, независимо от възрастта на индивида. От тази таблица се вижда, че освен редица вродени аномалии на орбитата, редица възпалителни заболявания, травми на орбитата и главата, тумори и кисти или други заболявания на орбитата могат да бъдат дискутирани при орбитния дисморфизъм. На Табл. 16.3.1.4 са отбелязани някои синдроми с полиорганна изява, асоциирани с хипертелоризъм, независимо от възрастта на индивида [11, 12, 15].

Табл. 16.3.1.3. Случаи на повишено вътреочно налягане при заболявания на орбитата (M. A. Nassr, C. L. Morris, P. A. Netland, Z. A. Karcioglu, 2009)

А. Вродени аномалии
1. Орбито-кранио-лицеви деформации
а. Синдромни краниосиностози
б. Синдром на Ауан (Awan s-me)
в. Синдром на Пиер Робин (Pierre Robin s-me)
г. Дисплазия на Кнайст (Kniest dysplasia)
д. Синдром на Рубинщайн–Тайби (Rubinstein–Taybi s-me)
е. Синдром на Маршал (Marshall s-me)
ж. Синдром на Вайсенбах–Зуеймюлер (Weissenbacher–Zweymüller s-me)
з. Синдром на Ваарденбург (Waardenburg s-me)
2. Синдроми на разцепването (Clefting syndromes)
3. Микрофталмия

Б. Травми на орбитата и главата
1. Счупване на орбитата
2. Каротидно-кавернозни фистули
3. Синдроми на орбитните прегради
4. Травматични интрамускулни орбитни кръвоизливи
5. Следтравмени кръвоизливи в орбитата

В. Възпаление в орбитата
1. Идиопатични възпаления в орибатата (орбитни псевдотумори)
2. Офталмопатия на Грейвс
3. Орбитни инфекции и усложнени синузити
4. Синдром на Толоза–Хънт (Tolosa–Hunt s-me)
5. Алергични орбитни възпаления
6. Грануломи тип чуждо тяло
7. Заден склерит

Г. Съдови малформации
1. Варици на орбитата
2. Каротидно-кавернозни фистули
а. Директна каротидно-кавернозна фистула
б. Индиректна каротидно-кавернозна фистула
3. Тромбоза на кавернозния синус
4. Синдром на горната vena cava
5. Артерио-венозни малформации
6. Съдово-мозъчни инциденти
7. Антифосфолипидни синдроми

Д. Тумори и кисти в орбитата
1. Кавернозни хемангиоми
2. Лимфангиом (Lymphangioma)
3. Идиопатични ангиолимфоидни пролиферации
4. Остеом на орбитата
5. Лимфопролиферативни заболявания
6. Левкемия
7. Плазмоклетъчни тумори
8. Тумори на слъзната жлеза
9. Първичен меланом в орбитата
10. Инвазивен (вторичен очен меланом)
11. Менингиом на зрителния нерв
12. Глиом на зрителния нерв
13. Неврофиброматоза
14. Ювенилен ксантогранулом
15. Аденом на хипофизата, нахлул в орбитата
16. Злокачествен медулоепителиом на зрителния нерв
17. Метастази в орбитата
18. Кистични образувания в орбитата
а. Енцефалоцеле, менингоцеле и менингоенцефалоцеле
б. Кисти на арахноидеята

Е. Други заболявания на орбитата
1. Амилоидоза на орбитата
2. Мукополизахаридози
а. Синдром на Хърлер (Hurler s-me)
б. Синдром на Моркио (Morquio s-me)
в. Синдром на Хънтер (Hunter s-me)
3. Факоматози (Phakomatoses)
4. Заболявания на колагена
5. Заболявания, свързани с лечението
а. Кортикостероиди
б. Противотуморни препарати
в. Радиолечение
г. Ендоскопия на синусите
д. Лечебни процедури

Табл. 16.3.1.4. Синдроми с полиорганна изява, асоциирани с hypertelorism (hypertelorismus syndrome) (M. Masood, N. Couser, 2017; OMIM)

• Alagille syndrome • Andersen–Tawil syndrome • Apert syndrome • ATR-X syndrome • Baraitser-Winter syndrome • Basal cell nevus syndrome • Craniofrontonasal dysplasia • Cri du chat syndrome (*5p⁻; Katzenschrei syndrome*) • Crouzon syndrome • DiGeorge syndrome • Donnai–Barrow syndrome • Dubowitz–Down syndrome (*Trisomie 21*) • Edwards syndrome (*Trisomie 18*) • Fraser syndrome • Frontonasal dysplasia 1 (FND 1) • Gorlin–Goltz syndrome • Greig syndrom (*Greig–Zephalopolysyndaktylie Syndrome; ZephalopolysyndaktylieHootnick–Holmes syndrome*) • Hamamy syndrome • Hypertelorismus–Hypospadie syndrome • Hypertelorismus–Telekanthus–Strabismus–Pes cavus syndrome	• Hypothyroidism • Katzenschrei syndrome (*5p-, Cri-du-chat syndrome*) • LEOPARD • De-Grouchy syndrome • Loeys–Dietz syndrome • Mabry syndrome • Meckel syndrome • Morbus Crouzon • Mucopolysaccharide metabolism disorders (Morquio syndrome; Hurler's syndrome) • Neurofibromatosis • Noonan syndrome • Opitz syndrome • Spondyloepiphyseal dysplasia • Temtamy syndrome • Trisomie 14 • Trisomie 22 • Turner syndrome • Waardenburg syndrome • Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-) • Zellweger syndrome • 1q21.1 duplication syndrome

16.3.2. Хипотелоризъм

***ICD-10-CM**:* Q10.7, Q87.0

Хипотелоризъм (Hypotelorism) означава по-малко от нормалното за възрастта междузенично разстояние (PD) – под 41 mm за деца и под 54 mm за възрастни индивиди. Хипотелуризмът не е заболяване, а вариант на краниофациална конфигурация (в норма или патология) (виж Фиг. 16.3.1).

Симптомът, насочващ за хипотелоризъм, е абнормно приближени орбити. Той може да е налице при новороденото или да се прояви с растежа на детето. При оценка за орбитен дисморфизъм трябва да се имат предвид нормалните стойности на PD и вариациите им във всеки детски възрастов период (виж Табл. 16.3.1.1 и Табл. 16.3.1.2) [10, 11, 13, 15].

Антенаталните причини за орбитните малформации, както и *постнаталните причини* за аномалиите на орбитите са различни тератогени, както и различни генетични и средови фактори (най-често хромозомни увреждания).

Над 60 са синдромите, при които хипотелоризмът е част от фенотипната характеристика на увредения индивид [11, 12]. На Табл. 16.3.2 са представени някои от синдромите с полиорганна изява, асоциирани с хипотелоризъм.

Табл. 16.3.2. Синдроми с полиорганна изява, асоциирани с hypotelorism (M. Masood, Couser N, 2017; OMIM)

• Hereditary neuralgic amyotrophy • Holoprosencephaly • Meckel syndrome • Mental retardation-X-Liked-cerebellar hypoplasia-distinktive facial appearance • Schilback–Rott syndrome

16.3.3. Екзофталм

***ICD-9*-CM**: 376.2-376.3; ***ICD-10*:** H05.2

Синоними: Проптоза; Ексорбитизъм

Екзофталмът (Exophthalmus) е състояние на изпъкване на едната или и на двете очни ябълки. В някои от случаите на двустранна изява може да липсва симетрия. При 50–60% от хората нормално съществува разлика в изпъкналостта на двете очни ябълки до 1 mm, а при 3% до 2 mm (Knudson A., 1971, цит. по [3]).

В достъпната литература съществуват различни класификации на екзофталма от различни автори. Видовете екзофталм са различни, а причините за екзофталм са много. Диференциалната диагноза на екзофталмите е богата и сложна [1, 3, 9, 12, 16–18]. Причините за възникване на екзофталм при деца са различни от тези при възрастни. Освен това причините за екзофталм при деца до пет години, сравнени с тези над пет- до десетгодишна възраст и над десетгодишна възраст също се различават [9, 16, 17].

Известно е, че диагностиката, а също и лечението на находката и процесите в орбитата, особено на тези, които заемат пространство в орбитата, е интердисциплинарен проблем. В зависимост от симптоматиката, характеристиката и степента на клинична изява в него най-често се включват офталмолози, неврофталмолози, неврорентгенолози, оториноларинголози, неврохирурзи и др.

Екзофталмът трябва да се диференцира от псевдоекзофталма, който може да се констатира в следните случаи: *I. Окото като цяло:* едностранна аксиална миопия; буфталм; анизометропия; *II. Промени в позицията на клепача:* птоза; ретракция; оперативна рецесия на извъночен мускул; трохлеарна пареза; *III. Структурни промени в орбитата:* лицева асиметрия (плагиоцефалия); контралатерален енофталм [1, 2, 16].

На Фиг. 16.3.3.1 е представено дете с междуорбитни дискорелации на базата на вродена дислокация на дясната орбита (по-ниско разположена от лявата). Детето имаше от рождение пулсиращ екзофталм вдясно. Зрителните функции за всяко око бяха нормални и липсваха субективни оплаквания през целия 10-годишен период на активното му наблюдение от нас. На следващите три фигури представяме деца, изследвани и дългосрочно наблюдавани от нас, с различни вродени абнормности в орбитното съдържимо, които протичаха с различни форми на екзофталм. На Фиг. 16.3.3.2 е представен фрагмент от лицето на дете с дермоидна киста в дясната орбита, епикант и частично сраснали вежди. Наличието на две и повече вродени абнормности е показание за по-широко изследване и проследяване на индивида с оглед на системно увреждане [10, 16, 18]. На Фиг. 16.3.3.3 (а – фас; б – профил) е представен фрагмент от лицето на дете с вроден хемангиом в дясната орбита, с тенденция за растеж. Детето бе консултирано и лекувано в Детска неврохирургична клиника у нас. Идентичен бе случаят, представен на Фиг. 16.3.3.4 – бебе с хемангиом темпорално в лявата орбита, засегнал кожата на лицето, клепачите и конюнктивата. На Фиг. 16.3.3.5 (а; б) е представен фрагмент от лицето на дете, при което констатирахме вродена аномалия на орбитните вени на дясната орбита – вродени варици, а на Фиг. 16.3.3.6 е резултатът от В-скана на дясната му орбита. Детето бе проследявано от нас три години, без нарушение на зрителните функции. Наблюдението му продължи от неврофталмолог, не се предприе лечение. На Фиг. 16.3.3.7 (а; б; в) е представен фрагмент от лицето на друго дете със същата окончателна диагноза (вродена аномалия на орбитните вени). Патологичната находка бе едностранна, в лявата му орбита, зрителните функции бяха нормални за периода от тригодишното му проследяване (собствено наблюдение). На Табл. 16.3.3 са представени някои синдроми с полиорганна изява, асоциирани с екзофталм.



Фиг. 16.3.3.1. Дете с вродена аномалия в позицията на дясната орбита и пулсиращ екзофталм в същото око



Фиг. 16.3.3.2. Фрагмент от лицето на дете с киста в дясната орбита, епикант и частично сраснали вежди



а) б)

Фиг. 16.3.3.3. Фрагмент от лицето на дете с хемангиом в дясната орбита (а – фас; б – профил

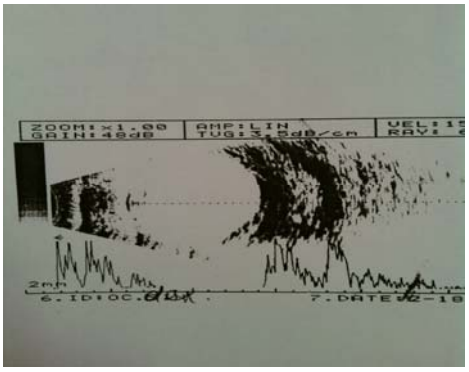


Фиг. 16.3.3.4. Фрагмент от лицето на дете с хемангиом в лявата орбита, ангажиращ кожата на клепачите и конюнктивата



а) б)

Фиг. 16.3.3.5 (а, б). Фрагмент от видимата позиция и вида на клепачите, клепачните цепки и двата булба при дете с вродени варици на дясната орбита: а) Преди провокативната проба (компресия на v. jugulares utr.); б) След провокативната проба



Фиг. 16.3.3.6. B-scan на дясната орбита при детето от Фиг. 16.3.3.5



а) б) в)

Фиг. 16.3.3.7. Фрагмент от лицето на дете с варици в лявата орбита:
а) Фрагмент от видимата позиция на клепачите, клепачните цепки и булба след провокативната проба (компресия на v. jugulares utr.); б) Десен профил на клепачите, клепачната цепка и булба; в) Ляв профил на клепачите, клепачната цепка и булба

Табл. 16.3.3. Синдроми с полиорганна изява, асоциирани с екзофталм (проптоза; ексорбитизъм) (Masood M, Couser N, 2017; OMIM)

- Apert syndrome
- Beare–Stevenson syndrome
- Crouzon syndrome
- Crouzon syndrome with acanthosis nigrans (Crouzonodermosceletal syndrome)
- Fetal alcohol syndrome (FAS)
- Pfeiffer syndrome
- Retinoblastoma
- Thiroid ophthalmopathy
- Trisomy 13 (Patau syndrome)

16.3.4. Енофталм

ICD 9*:** 376.50; ***ICD 10: H05.4

Енофталмът (Enophthalmos) представлява изместване на очната ябълка навътре в орбитата. Това може да се дължи на промените както в обема на орбитата, така и в съдържанието на очната ябълка и/или орбиталната мазнина, или загубата на функцията на musculus orbitalis, или при фтиза на булба. Като дисморфична стигма енофталмът се наблюдава при състояния, свързани с антенатална увреда в развитието на големите крила на сфеноидните кости. Енофталмът е състояние, което е противоположно на екзофталма. Енофталмът също може да се дължи на редица вродени причини или да е вторичен. На Фиг. 16.3.4 е представен фрагмент от лицето на дете с енофталм, хипотелоризъм, частичен еуриблефарон, конвергентен страбизъм на дясното око и по-големи размери на лявата орбита (собствено наблюдение).

Касае се за дете, родено с екстремно ниско тегло в 27 г.с., развило ретинопатия на недоносеното V стадий (късно диагностициран случай, не е провеждано лечение на ретинопатията). Хипотелоризмът, частичният еуриблефарон и конвергентен страбизъм на дясното око са диагностицирани към двегодишна възраст на детето, а по-големите размери на лявата орбита и енофталмът – към тригодишната му възраст. Детето бе с лека степен на изоставане в психомоторното развитие [19].



Фиг. 16.3.4. Фрагмент от лицето на дете с енофталм, хипотелоризъм, частичен еуриблефарон, конвергентен страбизъм на дясното око и по-големи размери на лявата орбита

Енофталмът може да е изолирана очна находка или да се съчетае с други очни или системни увреждания. Изолиран очен синдром, който съдържа във фенотипните си прояви енофталм, е този на Дюан. При този синдром енофталмът се проявява единствено при определена погледна позиция на окото (виж Синдром на Дюан, раздел 30.3.3.5.2.). Енофталмът е част от фенотипа на синдрома на Клод-Бернар-Хорнер и редица други синдроми [1, 3, 7, 9, 11, 14–18]. На Табл. 16.3.4 са представени някои синдроми с полиорганна изява, асоциирани с енофталм.

Табл. 16.3.4. Синдроми с полиорганна изява, асоциирани с enophthalmos (Masood M, Couser N, 2017; OMIM)

- Alagille syndrome
- Avellino corneal dystrophy (Combined granular-lattice corneal dystrophy)
- Beckwith-Wiedemann syndrome
- Cerebrooculofacioskeletal syndrome
- Christianson syndrome
- Horner syndrome (нарушена симпатикова инервация на булба)
- Marfan syndrome
- Mental retardation-X-Linked-cerebellar hypoplasia-distinctive facial appearance
- Moyamoya disease, syndromic
- Silent sinus syndrome

16.3.5. Синофрис

Синофрисът (Synophrys, unibrow, monobrow) представлява хипертрофия и сраствane на двете вежди в една. На Табл. 16.3.5 са представени някои синдроми с полиорганна изява, асоциирани със синофрис.

Табл. 16.3.5. Синдроми с полиорганна изява, асоциирани с хипертрофия и сраствane на двете вежди в една (synophrys; unibrow; monobrow) (M. Masood, N. Couser, 2017; OMIM)

- ATRX syndrome (Alpha-Thalassemia X-Linked Intellectual Disability syndrome)
- Beckwith–Wiedeman syndrome
- Chromosome Deletion Dillan 4p syndrome (Wolf–Hirschhorn syndrome)
- Cornelia de Lange syndrome
- Frontometaphyseal dysplasia
- Gorlin syndrome (Basal Cell Nevus syndrome)
- Mucopolysaccaridosis type IIIA (Sanfilippo syndrome A)
- Mucopolysaccaridosis type IIIB (Sanfilippo syndrome B)
- Mucopolysaccaridosis type IIIC (Sanfilippo syndrome C)
- Mucopolysaccaridosis type IIID (Sanfilippo syndrome D)
- Patau syndrome
- Proud syndrome
- Smith–Lemli-Opitz syndrome
- Sanfilippo syndrome
- Waardenburg syndrome
- 3p Deletion syndrome

16.3.6. Циклопия

ICD-9: 759.89; ***ICD-10:*** Q87.0; ***OMIM:*** 236100

Циклопията (Cyclopia, cyclocephaly, synophthalmia) е много тежка вродена структурна малформация, вследствие на която се формира единна орбита с една очна ябълка, вместо нормално две орбити, с очна ябълка във всяка. Касае се за много рядка малформация, несъвместима с живота. Почти във всички случаи отсъства носен хрущял, а ако съществува, той е силно деформиран (подобен на хобот) и носът не функционира (Rhinocephaly). Съществуват случаи на частична циклопия (виж Фиг. 16.3.2). Циклопията е аспект на холопрозенцефалията (ХПЦ). ХПЦ се характеризира с нарушена морфогенеза в 3-а–4-а г.с., когато в прозенцефалона естествено се оформят двата отдела на главния мозък, респ. двата отдела (ляв и десен) на зрителната система, и се индуцира оформянето на двете орбити. Честотата на циклопията е 1 от 16 000 живородени, 1 от 200 аборта по медицински показания, 1 на 250 бременности и 1 от 8000 живородени (Lacbawan et al., 2009). Причините за ХПЦ са генетични (почесто) и екзогенни.

Етиология: Констатирани са различни екзогенни и различни генетични причини. По данни на Cohen (2006) рискови екзогенни фактори за ХПЦ са етиловият алкохол, диабетните ембриопатии, различни вируси, възрастта на родителите и др. [6, 11, 12]. Известни са 11 различни хромозоми с 12 локуса за ХПЦ, картирани на различни хромозоми (Roessler и Muenke, 1998; Dubourg et al., 2007) [6, 8, 11, 12].

Литература

1. Cline RA, Rootman J. Enophthalmos. A Clinical Review. Ophthalmology, 1984, 91(3), 229-237.
2. Basic and Clinical Science Course, Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Section 6, 2011-2012. CHAPTER 15, Orbital Dysmorphology and Eyelid Disorders, American Academy of Ophthalmology. 173-180.
3. Bowling B. Kanski's Clinical Ophthalmology 8th Edition: A Systematic Approach ~ New Medical Books.net., 14.01.2016.
4. Dalal AB, Phadke SR. Morphometric analysis of face in dysmorphology. Comput Methods Programs Biomed 2007;85(2):165–72.
5. Duke-Elder WS. Systems of Ophthalmology: Vol. 3, Normal and Abnormal Development, Part 2, Congenital Deformities. Henry Kimpton, London, 1964.
6. Genetic and Rare Diseases (GARD) Information Center. https://rarediseases. info. nih.gov/about-gard/pages/ 23/about-gard.
7. Harley RD, Nelson LB, Olitsky SE. Pediatric ophthalmology. Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 587 p.
8. International Classification of Diseases (ICD). http://www.who.int/classifications/ icd/icdonlineversions/en.
9. Kanski J, Bowling B. Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach. 7th Edition (2011). Elsevier/Saunders.
10. Masood M, Couser NL. Dysmorphology of the Eye and Periorbital Region. Assigned status Up to Date by Cat Nguyen Burkat, on May 7, 2017.
11. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim), 07.11.2017.
12. ORPHANET (Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Orphanet version 4.23.0 - Last updated: 2017-02-12 (www.orpha.net).
13. Preedy VR. Handbook of Anthropometry, Physical Measures of Human Form in Health and Disease, 2012. Springer-Verlag New York. http://www.springer.com/us/book/9781441917874.
14. Taylor D. Pediatric ophthalmology Wiley-Blackwell, 1997, 1138 p.
15. Tewari VV, Mehta R, Tewari K. Dysmorphic neonate: an approach to diagnosis in the current era. Pediatric Dimensions, Volume 1(1): 8-14, 2016.
16. Traboulsi EI, Shamekh AS, Couser NL. The Eye. Chapter 12 (12.1–12.15) in Human Malformations and Related Anomalies. By Stevenson, R. E., J. G., Hall, D. B., Everman, B. D., Solomon. Third Edition, 2015, 1000 pages. Oxford Monographs on Medical Genetics Hardcover.
17. Wright KW, Spiegel P. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Second Edition. 2013, 1087 p., Springer Science & Business Media.
18. Waardenburg PJ, Franceschetti A, Klein D. Genetics and ophthalmology, I-II. BlackwellScientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
19. Попова, А. Клинико-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд. дис., 1994, София.
20. Попова, А., Б. Ангелов. Рядък случай на пулсиращ екзофталм при дете. Бълг. офталмол. преглед, год. XLVI, бр. 3, 2002, 25–28.
21. Попова, А. Face2Gene – Нова възможност за ранна и своевременна диагноза на дисморфични очни синдроми. Бълг. офталмол. преглед. Година LVVI, брой 1, 3–7, 2017.
22. Попова, А. Варици на орбитата в асоциация с преходна очна хипертензия в детска възраст. Bulgarian Forum Glaucoma/Български Форум Глаукома, 2017, Vol. 7, Issue 2, 67–72.

17. Клепачи

17.1. Антенатално развитие на клепачите

През 5-ата ембрионална седмица (е.с.) клепачите представляват две кожни гънки, които през 9-ата е.с. сращат. През 5-ия фетален месец (ф.м.) се образува клепачният шев, в който се развиват мигли и жлези, а слъзните пътища се отварят в носния ход. Разединяването на двата клепача за всяко око настъпва през 7-ия ф.м. Епителът на клепачите произхожда от покривната ектодерма. На Табл. 17.1 е представено възникването и пренаталното развитие на клепачите и конюнктивата [7, 8, 17, 18].

Табл. 17.1. Възникване и пренатално развитие на клепачите и конюнктивата [3, 7, 8]

Ден	Седмица	Месец	Дължина на ембриона (mm)	Развитие
33-35	5-а	II	7,5–12	Оптичната чашка е покрита с повърхностна ектодерма през целия I л.м. Клепачите представляват две кожни гънки
	9-а	III	31–40	Клепачите сращат
	10-а	III	40–49	Образуват се слъзните точки. Образува се конюнктива, от която произхождат слъзните жлези и слъзните пътища
		V	110–163	Образуване на клепачен шев, в който се развиват мигли и жлези. Отваряне на слъзните пътища в носния ход
		VII	200–240	Разединяване на срасналите клепачи

17.2. Постнатално развитие на клепачите

Към момента на раждането нормално двата клепача за всяко око са анатомично и функционално развити, и симетрично – за дясно-ляво око са равностойни. Кожата на клепачите на новороденото е тънка и гладка, лишена е от подкожна мастна тъкан. Орбитопалпебралните гънки не са очертани. Тарзът е слабо развит, а подвижността на клепачите е по-слаба от тази при възрастните. По предните клепачни кантове на долния и горния клепач на всяко око са разположени мигли (cilia). Миглите са подредени в два реда. Те са с посока навън и нагоре за горния клепач и навън и надолу за долния клепач. Нормално средният брой на миглите на горния клепач при възрастен е 100–150, а на долния – 50–70. В корена на всяка мигла се разполагат мастни и потни жлези. На Табл. 17.2.1 са представени средните стойности и вариантите на дължината на клепачната цепка от раждането (1,90 mm/1,7–2,1 mm) до 16-годишна възраст на детето (3,07 mm/2,8–3,35 mm). На Табл. 17.2.2 са представени средните стойности и вариациите на разстоянията между вътрешните кантове при новородени (от 3,8 mm до 5,7 mm) според г.с., а на Табл. 17.2.3 – средните стойности на разстоянията и вариациите им между вътрешните кантове от новородени до деца на 16 г. На Табл. 17.2.4 е представена динамиката на разстоянието между външните кантове и вариациите им при новородени деца, в г.с., а на Табл. 17.2.5 – динамиката на разстоянието между външните кантове и вариациите им от новородено до 16-годишна възраст [14, 16].

Табл. 17.2.1. Дължина на клепачната цепка от 0 до 16 год., в сантиметри, общо за момчета и момичета [14, 16]

Години	Средна стойност/cm	От–до/cm
0	1,90	1,70–2,10
1	2,20	1,95–2,50
2	2,37	2,10–2,65
3	2,45	2,20–2,79
4	2,55	2,30–2,85
5	2,63	2,35–2,90
6	2,68	2,41–2,95
7	2,75	2,45–3,01
8	2,79	2,50–3,05
9	2,83	2,55–3,10
10	2,85	2,60–3,15
11	2,90	2,63–3,18
12	2,95	2,65–3,21
13	2,98	2,70–3,25
14	3,00	2,75–3,28
15	3,04	2,78–3,30
16	3,07	2,80–3,35

Табл. 17.2.2. Разстояние между вътрешните кантове на двете очи при новородено в сантиметри [14, 16]

№	Г.в.*	Средна стойност в cm	От–до в cm
1	27	1,55	1,28–1,80
2	28	1,58	1,30–1,90
3	29	1,60	1,33–1,99
4	30	1,62	1,35–2,05
5	31	1,68	1,40–2,10
6	32	1,70	1,45–2,18
7	33	1,75	1,50–2,20
8	34	1,80	1,55–2,25
9	35	1,85	1,60–2,30
10	36	1,95	1,65–2,25
11	37	2,00	1,70–2,38
12	38	2,05	1,75–2,40
13	39	2,08	1,78–2,43
14	40	2,12	1,83–2,45
15	41	2,15	1,85–2,50

* – гестационна възраст

Табл. 17.2.3. Разстояние между вътрешните кантове на двете очи: новородено (0)–16 години, в сантиметри [14, 16]

Години	Средна стойност (cm)	От–до (cm)
0	2,00	1,50–2,50
1	2,50	2,00–3,00
2	2,60	2,10–3,13
3	2,70	2,13–3,20
4	2,75	2,25–3,25
5	2,80	2,30–3,30
6	2,85	2,35–3,38
7	2,90	2,40–3,40
8	2,95	2,45–3,45
9	3,00	2,48–3,50
10	3,10	2,50–3,53
11	3,13	2,55–3,55
12	3,15	2,56–3,57
13	3,17	2,57–3,59
14	3,18	2,58–3,61
15	3,19	2,59–3,62
16	3,20	2,60–3,63

Табл. 17.2.4. Разстояние в сантиметри между външните кантове на двете очи при новородено, в гестационни седмици (г.с.) [14, 16]

Г.с.	Средна стойност/cm	От–до/cm
27	3,80	3,30–4,50
28	4,00	3,60–4,60
29	4,25	3,70–4,75
30	4,30	3,75–5,00
31	4,50	4,00–4,20
32	4,60	4,20–5,25
33	4,75	4,25–5,30
34	5,00	4,30–5,50
35	5,20	4,50–5,60
36	5,25	4,60–5,75
37	5,30	4,70–5,80
38	5,50	4,80–6,00
39	5,60	5,00–6,10
40	5,70	5,10–6,20

Табл. 17.2.5. Разстояние в сантиметри между външните кантове на двете очи: новородено (0)–16 години [14, 16]

Години	Средна стойност/cm	От–до/cm
0	6,30	5,25–7,30
1	7,25	6,25–8,25
2	7,40	6,30–8,40
3	7,50	6,50–8,60
4	7,70	6,70–8,75
5	7,75	6,75–8,80
6	7,80	6,80–9,00
7	8,00	7,00–9,20
8	8,25	7,20–9,25
9	8,28	7,25–9,30
10	8,35	7,30–9,50
11	8,50	7,50–9,60
12	8,65	7,60–9,70
13	8,70	7,70–9,75
14	8,75	7,75–9,80

Естествени движения на клепачите

Клепачите нормално извършват три вида движения: спонтанни, волеви и рефлекторни. Премигванията на новороденото са много редки (2-5 мигания в минута). Към 3-месечната възраст на детето подвижността на клепачите се увеличава, миганията стават по-чести. Към 2-годишна възраст настъпва окончателното формиране на орбиталния мускул и на мускула, повдигащ горния клепач. С растежа на детето се увеличава сагиталният размер на очната ябълка, което води до разширяване на клепачната цепка и тя придобива овална форма.

Поради различни причини – вродени или придобити, локални или общи, възпалителни, алергични, неврологични, травми, и др., едностранни или двустранни, индуцирани или без видим повод, могат да настъпят различни патологични движения на клепачите: липса на мигателен рефлекс, често мигане, невъзможност за активно отваряне или затваряне на окото/очите, блефароспазъм, тикове. Тези прояви могат да останат незабелязани, ако са краткотрайни и не са придружени от друга очна проява – зачервяване, оток, болка, влошено зрение и т.н.

В широкия смисъл на думата мигане означава естествен двигателен акт на клепачите на двете очи при всеки човек, когато той е в будно състояние. В литературата се употребяват и други термини – мигателен рефлекс или роговичен рефлекс. Терминът „нормално мигане” означава естествено, спонтанно, непрекъснато повтарящо се, едновременно и симетрично, краткотрайно, рефлекторно затваряне на клепачите на двете очи през кратък интервал от време с последващото им отваряне. В акта на мигане симултанно участват основно и очните ябълки, двигателните мускули на клепачите и техните нерви, очните повърхности, слъзната жлеза и сълзата, и централната нервна система. За качеството и количеството на мигането съществено значение оказват възрастта на пациента, общото му състояние, състоянието на осветлението, отоплението, сезона и др. В зависимост от вида на дейността (пространствено гледане, четене или писане – надалече или наблизо, със̀с или без очила или контактни лещи, гледане на филм, работа с компютър и др.) и времетраенето ù, състава и температурата на въздуха, естеството на осветлението, и др., един и същ човек може да прояви различен брой

мигания в различните часове на денонощието. Доказано е, че времетраенето на миганията при хората съставлява общо около 10% от времето, през което те са будни. Освен спонтанните нормални мигания, клепачите могат да извършват още и рефлекторни, както и волеви движения. Клепачите, заедно с очната ябълка, извършват естествени микромигателни непрестанни движения и при видимо затворени клепачи. Биологичният смисъл на мигането е прекорнеалният слъзен филм на роговица да я овлажнява периодично и непрестанно, за да бъдат презпазени очните повърхности от неблагоприятното въздействие на външните фактори (въздух, осветление, отопление и др.), както и дозирано да се пропуска светлина в окото, за да бъде обработвана светлинната информация на висше, централномозъчно ниво. Мигателният рефлекс е под непрестанния контрол и функцията на мозъчнонервни импулси [3, 4, 6–8, 15, 17–19].

Характерни естествени особености на мигането в детска възраст

Известно е, че детската възраст включва няколко самостоятелни и последователно протичащи периоди (новородено, кърмачески, ранен детски, предучилищен и училищен период). Във всеки от тези периоди мигането нормално има свои особености.

След раждане на детето зрителната му система продължава естествения процес на анатомичен растеж и функционално усъвършенстване, които приключват нормално до 13-годишна възраст. Всяка вродена очна неправилност, боледуване или травма, състав и промени на въздуха или средата на живеене и работа, могат да са причина за често мигане през целия живот на човека.

Клепачите са открит и лесно достъпен за директен оглед очни структури. Те са част от добавъчния апарат на зрителната система, но са в тесни взаимоотношения с нейните подлежащи и съседни очни структури, както и със състоянието на организма, а също и с околната среда, и се влияят от тяхното състояние. Всичко това трябва да се взема предвид при медицинската оценка на мигателните движения на клепачите и състоянието на очите във всеки конкретен случай, при всяко новородено дете.

Новороденото спи през по-голяма част от денонощието, а в будно състояние мига извънредно рядко (2–5 мигания в минута), а без сълзи е до седмия или до 30-ия ден.

След първия месец до към тригодишна възраст децата мигат двойно по-малко (5–10 мигания в минута) в сравнение с възрастните. Учестеното мигане на детето може да се наблюдава в комбинация и с други симптоми като плач (от болка?), зачервяване, подуване на клепачите, учестена слъзна секреция, едностранност на видимите промени и други, което е показание за спешна и неотложна консултация с офталмолог.

След тригодишна възраст броят на нормалните мигания е еднакъв за деца и възрастни (10-20 мигания в минута), като съществуват индивидуални различия в честотата, еднаквостта за всяко око, симетричността и характера на миганията.

Патофизиология на мигането

По своята същност мигането е условен рефлекс. Промени в аферентната или еферентната част на мигателния рефлекс, или в медиаторната му система – самостоятелно или комбинирано, довеждат до патологично мигане. Клиничните форми на патологично мигане са различни. Липсва единна клинична класификация. Патологичното мигане може да е едностранно или двустранно, преходно или постоянно, краткотрайно (едва забележимо) или дълготрайно (до блефароспазъм), изолирано или придружено с други очни и/или общи прояви, първично или вторично, спонтанно (рефлекторно) или волево.

Патологично често мигане при деца

Причините за честото мигане при децата могат да бъдат вродени, придобити, комбинирани. Възможно е клепачите или съседни на тях структури (конюнктива, роговица) да бъдат изолирано (самостоятелно) засегнати или пък честото мигане да е вследствие на извъночно увреждане (на централната нервна система и др.).

Към вродените причини се отнасят различните тератогенни (инфекциозни, лекарствени и др.) или различните генетични фактори (генни или геномни мутации, хромозомни аберации), които обуславят анатомични неправилности на клепачите и/или функционални нарушения на клепачите, сълзите и очните повърхности постнатално. Фамилното предразположение (родител с рефрактивен, алергичен или друг проблем) не бива да се пренебрегва.

Към придобитите причини се отнасят всички инфекциозни, алергични, средови фактори (влошени качествени и/или количествени характеристики на светлината, на въздуха и др.), някои тумори, травмите на очните повърхности, прекомерната зрителна дейност, необходимостта от ползване на оптично средство (очила, контактни лещи, лупи, телескопи и др.), които по една или друга причина не се прилагат, недохранването, безсънието, общи заболявания и др.

Уточняването на причините за честото мигане е в компетентността на офталмолога, прилагането на специализирана офталмологична апаратурата (биомикроскоп, офталмоскоп, тонометър, авторефрактометър и др.), провеждането на съвременните офталмологични методи за оценка на анатомичната и функционалната изправност на зрителната система на изследвания, и в частност на клепачите (количествени и качествени тестове за изследване на сълзата и на очните повърхности, и др.), прецизиране за консултация с други детски специалисти – невролог, психолог, алерголог и др.

Кога е наложително да се насочи детето с често мигане към офталмолог

- Когато има съмнение или е налице явно често мигане, дори при видимо спокойни очи и спокойни клепачни конюнктиви, независимо от възрастта.
- Във всички случаи, когато се установи намалена зрителна острота.
- Във всички случаи на очен дисморфизъм (разлика в дължината и/или широчината на клепачните цепки, позицията и движенията на клепачите, позицията на очни ябълки, нистагъм и др.).
- Когато е констатирана вродена очна аномалия на зрителната система, не само на клепачите.
- В случаите на фамилен рефрактивен проблем.
- Когато детето е с астма, алергичен ринит, фамилна атопия, ДЦП, аутизъм, дисморфичен синдром, с продължително лекарствено лечение.

Лечение

Необходимостта от лечение на честото мигане в детска възраст се преценява от офталмолога. Изкуствените сълзи без консерванти са ефикасно и полезно за локално приложение средство, което личният лекар може да предпише във всеки период от детската възраст.

Профилактика

Профилактиката на честото мигане е част от профилактиката на зрителната система. В офталмологичните среди е известна фразата "Зрението е рождено право на всеки, опазването му е дълг на всички" (акад. К. Пашев). Сътрудничеството лекар-пациент, лекар-дете-родител, лекар-пациент-общество са крайно необходими за профилактика и опазване на детското зрение.

Поддържането на хигиената на очите на детето – редовното миене (на ръцете, лицето, тялото), изборът на козметичното средство за миене, къпане, мазане, гримиране, начинът на

зрително натоварване (продължителност, качествена и количествена характеристика на светлината и въздуха, необходимост от оптични средства), редовното посещаване на личния лекар, офталмолога или друг специалист са част от комплексния подход към проблема често мигане в детската възраст.

Много и различни могат да са причините за двустранно често мигане в детска възраст. Симптомът често мигане може да е безобиден, но може да се окаже насочващ за сериозно увреждане и/или заболяване не само на клепачите или очните повърхности, но и за различни общи заболявания – на централната нервна система, алергия и др. Насоченото своевременно изследване на очните повърхности при деца и на рефракцията им, своевременното уточняване на необходимостта от оптична корекция, са от съществено значение за уточняване причината за честото мигане и неговата профилактика.

Наше проучване (2013 г.) на неподбрана група от 534 деца, от шестмесечна възраст до 18 години, първично преминали през Детския очен кабинет на клиниката ни за период от 6 месеца, показа, че с патологично често мигане са 123 деца, като при 108 от тях то е двустранно. Независимо от възрастта най-честите причини за него бяха различни рефракционни грешки (40%), проблеми с очните повърхности (23,1%) и алергии (20,3%). При 76% от децата проведеното лечение даде положителен ефект, 10% бяха без промяна в състоянието, а при 9% бе констатиран рецидив. Само 5% от децата бяха със задълбочаване (влошаване) на състоянието. Въз основа на тези резултати приехме, че честото мигане не винаги е безобиден симптом [23].

Междуклепачни и междуочни дискорелации

При оценката за дисморфизъм на клепачите на всяко око се изисква преценка за дължината, широчината и позицията на клепачната цепка, позицията на миглените ръбове спрямо булба, състоянието и броя на миглите за всеки клепач, състоянието на клепачната кожа и целостта на всеки клепач, броя на мигателните движения за всяко око. Сравняването на всеки от тези резултати, за дясното с лявото око, в различните възрастови периоди на детето и намирането на дискорелации е от съществено значение за констатирането на клепачен дисморфизъм.

17.3. Клинични прояви за клепачен дисморфизъм

Симптоматиката за дисморфизъм на клепачите е разнообразна. В някои случаи тя е налице при новороденото (колобома, птоза, криптофталм и др.), в други случаи се констатира покъсно (птоза, ектропион, ентропион и др.) [5, 12, 13, 15, 16]. Оценката на параметрите на клепачите, както и на всяка една от останалите очни структури, търпи естествена динамика до 13 години, успоредно с естествения растеж на детето [3, 7, 9, 14]. Възможно е симптомите често мигане и сълзене да са последица от вродена патология на клепачите. Причината може да е в конюнктивата или роговицата [3, 7, 8, 15–19].

Честото мигане е симптом, който може да се забележи и с просто око, но не винаги му се отдава необходимото значение. За индивида, който мига често, но очите му са видимо спокойни и няма други оплаквания от очи, остава и днес обичайно да не се предприема своевременно консултация с офталмолог. Причините за честото мигане са разнообразни.

В детската възраст честото мигане, както бе споменато, има свои характерни особености и причини за поява, в сравнение с тези на възрастния човек. През последното десетилетие процентът на децата с често мигане се увеличава. От симптома често мигане до установяване на причината за него, както и от поставянето на точната диагноза, провеждането на адекватно лечение до постигането на желан ефект, понякога минава доста време. В някои случаи се налага и интердисциплинарен подход.

17.3.1. Криптофталм

Синоним: Аблефария

ICD-9-CM (***C**linical **M**odification*): 743.06; ***ICD-10*****:** Q11.2; ***OMIM:*** 123570

Криптофталмът (Cryptophthalmus) представлява вродено детерминирана очна патология, при която липсват оформени горен и долен клепач от рождение. Касае се за нарушение в морфогенезата на клепачите в 7-ия фетален месец, когато двата клепача – горен и долен, за всяко око нормално се разделят. Патологията е много рядка. Новороденото е видимо без клепачи (*аблефария*). Кожа покрива булба, ако такъв съществува. В някои случаи под презумптивната за клепачи кожа е разположена кистична формация. На Фиг. 17.3.1 е представен фрагмент от лицето на новородено дете с криптофталм [12]. Оперативната интервенция показва дали се касае за киста или булб и доколко този булб е с патологични промени. В някои случаи клепачната кожа е сраснала с роговицата или конюнктивата. Криптофталмът е рядко срещана вродена патология, която може да засегне клепачите на едното или и на двете очи. Описан е като изолиран очен дисморфизъм или като асоциация с други извъночни находки – при синдрома на Fraser (AR) и др. [1–4, 7, 8, 10–13, 15, 17–20]. Обзор върху 27 случая на безсиндромен криптофталм описват Thomas и съавт. (1986), като 16 са били спорадични случаи, а 11 – фамилни, с АД унаследяване. Криптофталм описват и други автори [Coover (1910, 1915); Goldberg (1912); Magruder (1921)]. Goldberg (1912) представя 5 случая в четири генерации на филиформен тип анкилоблефарон. Kulkarni et al. (1995) представят два случая на братя с несиндромната форма на тотален криптофталм (едностранен при единия и двустранен при другия), от фенотипно здрави родители, но при кръвнородствен брак. Egier et al. (2005) описват криптофталм, асоциран с други вродени очни аномалии, с АД унаследяване [12, 17].



Фиг. 17.3.1. Криптофталм (интернет)

17.3.2. Криптофталм–синдактилия синдром

Синоним: Criptophtalmos with other malformations или Fraser syndrome

ICD-10: Q87.0; ***OMIM*****:** 219000; ***ORPHA***: 2052

Криптофталм-синдактилия синдром (Cryptophthalmos-syndactyly syndrome) или *синдромът на Фразер* е самостоятелна нозологична единица. Описан е за първи път от Фразер (1962). Касае се за хетерогенна група от фенотипно сходни или еднакви заболявания с АР тип на унаследяване. Криптофталмът, асоцииран със синдактилия, може да е асоцииран и с други малформации (ларингеални, генитоуретрални, психомоторно изоставане и др. (Slavotinek et al., 2006) [7, 17]. Подробен обзор на криптофталма правят Duke-Elder, S. (1963), Francois, J. (1969), Francannet, C. et al. (1990). Mortimer, G. et al. (1985) съобщават случаи на криптофталм, асоцииран с други малформации при монозиготни близнаци [12].

При Fraser syndrome са описани мутации в гените FRAS1, картиран върху хромозома 4 (4q21.21), в гена GRIP1, картиран върху хромозома 12 (12q14.3), и в гена FREM2, картиран върху хромозома 13 (13q13.3). Serville, F. и съавт. провеждат пренатална ултразвукова диагностика при Fraser syndrome (1989). Schauer, G. M. препоръчват пренатална диагноза на Fraser syndrome в 18.5 г.с. (1990) [12, 13].

17.3.3. Анкилоблефарон

ICD-9: 374.46; ***ICD-10***: Q 10.3

Анкилоблефаронът (Ankyloblepharon) представлява вродена патология, при която клепачите са частично сраснали по своето протежение чрез фини кожни "мостчета", но са оформени и не се засяга роговицата. Описани са случаи с АД унаследяване на патологията. На Фиг. 17.3.3 е представен фрагмент от лицето на новородено дете с частичен анкилоблефарон в лявото око. Лечението е оперативно срязване на кожните "мостчета".



Фиг. 17.3.3. Новородено с частичен анкилоблефарон в лявото око

Клинико-генетични варианти

- Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (Hay–Wells syndrome; OMIM: 106260; 3q28; AD, gene locus TP63).
- Ankyloblepharon filiforme adnatum and cleft palate; AFA (OMIM: 106250).

17.3.4. Телекант

ICD 9: 743.63; ***ICD-10-CM:*** Q10.3

Телекантът (Telecanthus) представлява по-широко от обичайното за възрастта разстояние между вътрешните кантове на двете очи. Тази особеност трябва да се оценява, когато се обсъждат клепачен дисморфизъм, епикант, хипертелоризъм и хипотелоризъм. Разстоянията между външните кантове, както и междузеничното разстояние трябва да са в нормални за възрастта стойности, ако се касае само за телекант [14, 16, 17]. Телекантът може да е както конституционална особеност при конкретно изследвания индивид, така също и да е белег за лицев дисморфизъм. Като израз на лицев дисморфизъм телекантът е описан като асоциация при известен брой вродени заболявания – очни и извъночни, с най-различна етиология [1–13, 15, 17–19]. На Фиг. 17.3.4.1 е представен фрагмент от лицето на дете с телекант при мезодермална дисгенеза (собствено наблюдение). Телекантът, асоцииран с епикант, при малки деца създава впечатление за страбизъм. На Фиг. 17.3.4.2 се вижда фрагмент от лицата на близначна двойка деца с телекант, асоцииран с епикантуси (собствено наблюдение). Близнак 1 е с телекант, левостранен епикант и псевдоконвергентно кривогледство на лявото око, а близнак 2 е с телекант, десностранен епикант и псевдоконвергентно кривогледство на дясното око. На Табл. 17.3.4 са представени синдромите, при които телекантът е част от фенотипните изяви.



Фиг. 17.3.4.1. Дете с телекант и мезодермална дисгенеза



а) б)

Фиг. 17.3.4.2 (а, б). Близначна двойка деца: Близнак а) е с телекант, левостранен епикант и псевдоконвергентно кривогледство на лявото око. Близнак б) е с телекант, десностранен епикант и псевдоконвергентно кривогледство на дясното око

Табл. 17.3.4. Синдроми, асоциирани с телекант (Masood M, Couser N, 2017; OMIM)

I. Очни синдроми, асоциирани с телекант:

- Axenfeld–Rieger syndrome
- Blepharophimosis, ptosis, epicanhtus inversus syndrome (BPES)

II. Синдроми с полиорганна изява, асоциирани с телекант:

- Cri du Chat syndrome
- Cornelia de Lange syndrome
- Down syndrome
- Ehlers–Danlos syndrome
- Fetal alcohol syndrome
- Klinefelter syndrome
- Opitz syndrome
- Oral-Facial-Digital syndrome
- Turner syndrome
- Waardenburg syndrome

17.3.5. Епикант

ICD 9: 743.63; ***ICD 10***: Q10.3; ***OMIM:*** 131500

Епикантът (epicanthus), едностранен или двустранен, представлява назално проявена допълнителна вертикална кожна гънка пред двата клапача на окото. В азиатската раса епикантът е конституционална особеност, но се среща и при индивидите от всяка друга раса. Епиканталните гънки са характерна особеност за бебешката възраст. Това, което сме констатирали е, че епиканталните гънки при някои деца постепенно изчезват с възрастта (след 3–5 години). Съществуват четири клинични варианта на епикант: *1. Тарзален* (epicanthus tarsalis): епиканталната кожна гънка проминира повече на горния клепач; 2. *Инверсен* (epicanthus ilnversus): проминенцията на епиканталната гънка е по-изразена на долния клепач; 3. *Клепачен* (epicanthus palpebralis): епиканталната гънка засяга симетрично горния и долния клепач; 4. *Супрацилиарен* (epicanthus supraciliaris); епиканталната гънка започва от веждите и достига областта на слъзната торбичка [17].

На Фиг. 17.3.5.1 е представен фрагмент от лицето на дете с тарзалната форма на епикантуси, на Фиг. 17.3.5.2 – фрагмент от лицето на дете с клепачната форма (епикантусът е по-изразен вляво), а на Фиг. 17.3.5.3 – фрагмент от лицето на дете с инверсната форма на епикантуси (собствени наблюдения). Някои от синдромите с полиорганна изява, асоциирани с епикантуси, са дадени в Табл. 17.3.5 [8, 27, 28].



Фиг. 17.3.5.1. Дете с тарзалната форма на двустранен епикант



Фиг. 17.3.5.2. Дете с двустранен епикант, по-изразен вляво



Фиг. 17.3.5.3. Дете с двустранни инверсни епикантуси

Табл. 17.3.5. Синдроми с полиорганна изява, асоциирани с епикант (Masood, M, Couser, N, 2017; OMIM)

- Beckwith–Wiedemann syndrome
- Cantu syndrome
- Cerebrooculonasal syndrome
- CK syndrome
- Down syndrome (тризомия 21 синдром)
- Duane–Radial ray syndrome
- Ehlers–Danlos syndrome
- Joubert–syndrome
- Juberg–Marsidi syndrome
- Mannosidosis
- Micpch syndrome
- Neurofibromatosis–Noonan syndrome
- Noonan syndrome
- Prieto syndrome
- Rubinstein–Taybi syndrome
- Simpson–Golabi–Behmel syndrome

17.3.6. Кóса/антикóса позиция на клепачните цепки

ICD-10: Q.10.3

Нормалната позиция на клепачната цепка е такава, че външният кантус е с 1 mm по-високо разположен от вътрешния. В случаите, когато външният кантус е разположен по-високо от 1 mm от вътрешния, говорим за кóси клепачни цепки *(Palpebral Fissure Slants)* [12, 17–19]. Този лицев белег е характерен нормално за азиатската раса, но се среща при индивиди от бялата раса, както и при редица синдромни увреждания с лицев дисморфизъм [12, 17–19]. На Фиг. 17.3.6.1 е представен фрагмент от лицето на дете с кóси (монголоидни) очни цепки при синдрома на Down, а на Фиг. 17.3.6.2 – дете с кóси (монголоидни) клепачни цепки, асоциирани с неоформен ляв външен носов отвор и разнокалибрени окръглени хемангиомчета по кожата на лицето (собствени наблюдения). В случаите, когато вътрешният кантус е по-високо разположен от външния, говорим за антивертирани клепачни цепки, което е честа находка при краниофациалните дизостози, при мандибулофациалните дизостози, при Treacher–Collins syndrome и др. [12, 17–19]. На Фиг. 17.3.6.3 е представен фрагмент от лицето на дете с антикóси (антимонголоидни) клепачни цепки и хиперметропичен астигматизъм, а на Фиг. 17.3.6.4 е дете с антимонголоидни клепачни цепки и частична блефароптоза, които са част от фенотипа на малформативен синдром, съчетан с лицев дисморфизъм (собствени наблюдения). На Табл. 17.3.6.1 са представени някои синдроми с полиорганна изява, асоциирани с кóси монголоидни очни цепки, а на Табл. 17.3.6.2 – някои синдроми, асоциирани с антикóси очни цепки [9].



Фиг. 17.3.6.1. Дете с коси (монголоидни) клепачни цепки и двустранни епикантуси (Down syndrome)



Фиг. 17.3.6.2. Коси (монголоидни) клепачни цепки, асоциирани с неоформен ляв външен носов отвор и разнокалибрени окръглени хемангиоми по кожата на лицето



Фиг. 17.3.6.3. Дете с антикоси (антимонголоидни) клепачни цепки



Фиг. 17.3.6.4. Дете с лицев дисморфизъм: антимонголоидни клепачни цепки, лека степен на блефароптоза и по-ниско разположени ушни миди

Табл. 17.3.6.1. Синдроми с полиорганна изява, асоциирани с коси очни цепки (Masood M, Couser N, 2017; OMIM)

- Alagille syndrome
- CK syndrome
- Down syndrome (тризомия 21 синдром)
- Juberg–Marsidi syndrome
- Peters-plus syndrome (Krause–Kivlin syndrome)
- Prader–Willi syndrome
- Renpenning syndrome (Mental retardation-X-linked-Renpenning type)
- Wieacker–Wolf syndrome

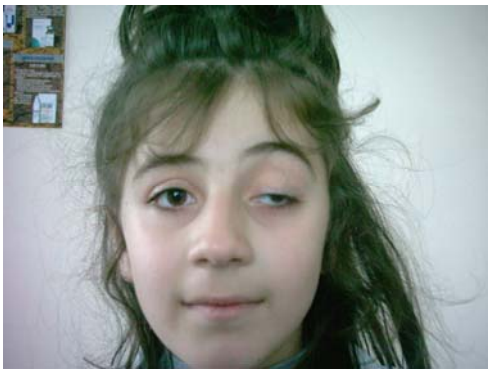
Табл. 17.3.6.2. Синдроми с полиорганна изява, асоциирани с антикоси очни цепки (Masood M, Couser N, 2017; OMIM)

- Apert syndrome
- Beare–Stevenson syndrome
- Beckwith–Wiedemann syndrome
- CHARGE syndrome
- Corpus callosum-agenesis of-mental retardation-ocular coloboma-micrognathia
- Cutis laxa, Debre type
- Muenke syndrome
- Neurofibromatosis-Noonan syndrome
- Noonan syndrome
- Oral-Facial-Digital syndrome
- Pfeiffer syndrome
- Roifman syndrome
- Simpson-Glabi-Behmel syndrome
- Treacher Collins syndrome

17.3.7. Вродена птоза на клепач/и

ICD-9-CM (**C**linical **M**odification): 374.3; ***ICD-10*****:** Q 10.3, H 02.4; ***ORPHA***: 345

Вродената птоза на горния клепач (Ptosis palpebrae congenital; Blepharoptosis) представлява нарушена подвижност за отваряне на клепачната цепка, при което горният клепач е в различна степен спаднал, орбитопалпебралната гънка е изгладена или липсва. Патологията е налице при новороденото, но може да се констатира до едногодишна възраст и в по-късна възраст на индивида. Фамилната вродена птоза се унаследява както по АД (по-често), така и по АР начин. Често вродената птоза се дължи на локална миогенна дисгенеза. В други случаи се касае за нарушена инервация на мускула повдигач на горния клепач, което е причина за неврогенна или невромускулна дисфункция. Патологията в 70% е едностранна. На Фиг. 17.3.7.1 е представен фрагмент от лицето на дете с изолирана едностранна вродена окуломоторна птоза (собствено наблюдение). В тези случаи птозата най-често е асоциирана с дивергентен страбизъм, анизометропия и амблиопия. За диагнозата са важни оценката на състоянието на подвижността на горния клепач, състоянието на орбитопалпебралната гънка, позицията на главата, до каква степен горният клепач припокрива роговицата, функцията на мускула повдигач на горния клепач (м. леватор палпебре), състоянието на прекорнеалния слъзен филм, роговичната сетивност, подвижността на очната ябълка. В диференциалнодиагностичен план вродената птоза трябва да се диференцира от псевдоптозата и от придобитата птоза [2–4, 7, 8, 12, 13, 15–22, 24]. На Фиг. 17.3.7.2 (а, б) е представена фамилна изява на блефароптоза синдром – при майка и син, асоцииран с високостепенна миопия (собствено наблюдение). Ясно личи вътрефамилната дискорелация по отношение на дисморфичните очни и лицеви стигми. Класифицирана според причината за възникване, птозата бива миогенна (Myasthenia gravis; Progressive external ophthalmoplegia; Oculopharyngeal muscular dystrophy; Myotonic dystrophy; Ocular myopathy; Simple congenital ptosis; Blepharophimosis syndrome), неврогенна (Horner's syndrome; Third cranial nerve palsy; Marcus Gunn jaw winking syndrome; Third cranial nerve misdirection) и механична [17]. На Табл. 17.3.7 са представени някои синдроми с полиорганна изява, асоциирани с блефароптоза [9].



Фиг. 17.3.7.1. Дете с левостранна окуломоторна птоза



а) б)

Фиг. 17.3.7.2 (а, б). Дете и майка с блефароптоза синдром, асоцииран с високостепенна миопия

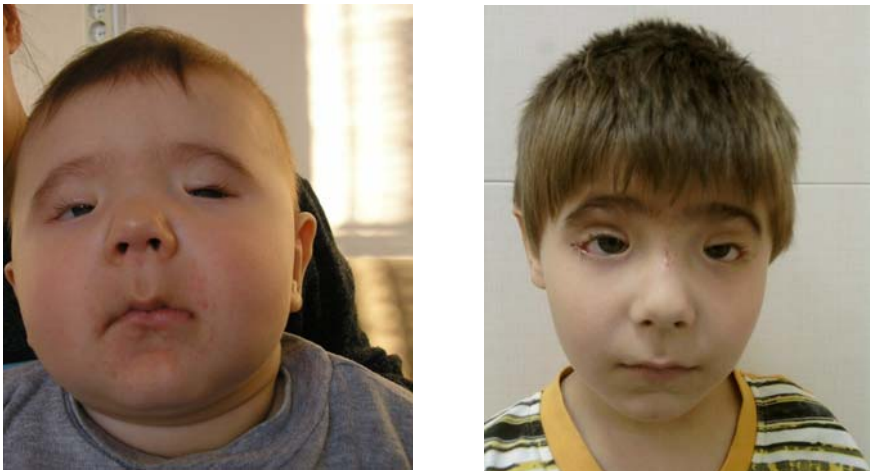
Табл. 17.3.7. Синдроми с полиорганна изява, асоциирани с блефароптоза (Masood M, Couser N, 2017; OMIM)

- Arima syndrome
- Blepharophimosis, ptosis, epicantus inversus syndrom (BPES)
- CHARGE syndrome
- Congenital fibrosis of extraocularis muscles syndrome (CFEOMS)
- Cornelia de Lange syndrome
- Horner's syndrome
- Joubert syndrome
- Juberg–Marsidi syndrome
- Levator dehiscence
- Kearns–Sayre syndrome
- Marcus–Gunn phenomenon
- Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis,stroke-like episodes (MERRF)
- Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy (MNGIE)
- Moyamoya disease, syndromic
- Mucopolisaccharidosis type II (Hunter syndrome)
- Muenke syndrome
- Myastenia gravis
- Myotonic dystrophy
- Nail-patella syndrome
- Neurofibromatosis-Noonan syndrome
- Noonan syndrome
- Peters-plus syndrome (Krause–Kivlin syndrome)
- Prieto syndrome
- Rubinstein-Taibi syndrome
- Saethre–Chotzen syndrome
- Syndromic microphthalmia 1 (Lenz microphthalmia syndrome)
- Syndromic microphthalmia 2 (Oculofaciocardiodental syndrome)
- Syndromic microphthalmia 3
- Third cranial nerve palsy
- Trauma
- Wieacker–Wolff syndrome
- Wolfram syndrome

17.3.8. Блефарофимоза синдром

ICD-9-CM** (**C**linical **M**odification):* 374.46, 743.62; ***ICD-10: Q10.3; H 02.5; ***OMIM:*** 110100

Блефарофимозата (Blepharophimosis syndrome) е състояние, при което клепачната цепка е с по-къса от нормалната за възрастта дължина и широчина към момента на раждането или изостава в естествения си растеж. Патологията е двустранна. Много често блефарофимозата се съчетава с обратен епикант, телекант и птоза и се говори за блефарофимоза синдром [Blepharophimosis syndrome (BPES)]. На Фиг. 17.3.8.1 е представен фрагмент от лицето на дете с изолирана блефарофимоза синдром, спорадичен случай в семейството, наблюдаван от нас от 8-месечна възраст и опериран от нас за блефароптозата на 6-годишна възраст. На Фиг. 17.3.8.2 – фамилна изява на блефарофимоза синдром при баща (опериран) и двете му деца – разнополови близнаци, преди оперативното им лечение (собствени наблюдения).



1 2

Фиг. 17.3.8.1. Детете с блефарофимоза:
1) На 8 месеца; 2) Същото дете на 7 год. (след оперативното лечение на блефарофимозата)



Фиг. 17.3.8.2. Фамилна изява на блефарофимоза синдром при баща (опериран) и неговите деца – разнополова (дизиготна) близначна двойка (преди оперативното им лечение)

Причина за блефарофимоза синдром (BPES) е мутация във FOXL2 gene. Описани са два типа на BPES. *BPES type I* се асоциира с преждевременна овариална недостатъчност, а при *BPES type II* такава не се наблюдава. Освен това BPES може да се асоциира с други очни дисморфични находки (ectropion, hypoplasia of superior orbital rims, hypertelorism) [2–4, 7, 8, 12, 13, 15–19, 20, 24].

17.3.9. Вродена колобома на клепачите

ICD-10: Q10.3

Вродената колобома на клепача (Blepharophimosis syndrome) представлява анатомична липса на част от клепача. Причината е нарушена морфогенеза (5-а е.с. – 7-и ф.м.). Описана е при синдрома на Goldenhar (AR), Treacher Collins syndrome (Mandibulofacial Dysostosis), който в Европа е известен като Franceschetti–Zwahlen–Klein syndrome, при Fraser syndrome (cryptophthalmos syndrome), Manitoba Oculotrichoanal (MOTA) syndrome. Nouby (2002) степенува колобомата на горния клепач в 5 степени: 1. Колобома без криптофталм; 2. Колобома с частичен криптофталм; 3. Колобома и изявен криптофталм; 4. Класически криптофталм (липса на клепачи и клепачни структури с тотално покрита от кожа очна ябълка; 5. Тежък криптофталм, придружен с тежки деформации на носа и ектропион на горната устна [11]. Колобомата на клепача е рядка патология. Реалната честота е неизвестна. Засяга и двата пола [1–19]. На Фиг. 17.3.9 (а, б, в) са представени фрагменти от лицето на дете с колобома на горния клепач на лявото око, съчетана с киста на същия клепач, буфталм, частична катаракта и очна хипертензия (собствено наблюдение).



а) б) в)

Фиг. 17.3.9 (а, б, в). Дете с колобома на горния клепач на лявото око, асоциирана с киста на същия, буфталм, очна хипертензия и частична катаракта в същото око: а) На 2 месеца; б) На една година; в) На една година, поглед на кистата отгоре

17.3.10. Вроден ектропион

ICD-9: 374.10; 743.62; ***ICD-10***: Q10.1

Вродениият ектропион (Congenital Ectropion) представлява очна патология, най-често на долния клепач, при което мигленият ръб е извърнат навън. Приема се, че причината е вертикален кожен дефицит. При пациентите е налице сълзене от бебешка възраст [2–9, 12–19].

17.3.11. Вроден ентропион

ICD-9: 374.00; 743.62; ***ICD-10***: Q10.2

Вродениият ентропион (Congenital Entropion) представлява очна патология, по-често на долния клепач, при което мигленият ръб е извърнат навътре, към булба, вследствие на което се дразни роговицата. Наблюдава се сълзене, често мигане, понякога до блефароспазъм [2–9, 12–19].

17.3.12. Епиблефарон

ICD-9: 743.62; ***ICD-10:*** Q10.3

Епиблефаронът (Epiblepharon) е вродена аномалия, характеризираща се с хоризонтална кожна гънка в близост до горния или долния клепач (по-често). При тази позиция на клепача миглите дразнят роговицата, но толерантността на роговицата е изненадващо добра. В първите няколко години от живота тази аномалия може спонтанно да отзвучи. Тежките случаи изискват оперативна намеса [2–9, 12–19].

17.3.13. Вроден тарзален синдром

OMIM: 110100; ***ORPHA:*** 99170

Вроденият тарзален синдром (Congenital Tarsal Kink syndrome) е рядка вродена малформация, която предизвиква вгъване на горния клепач навътре, към булба (ентропион) и клинично се характеризира с блефароспазъм. Блефароспазмът често предизвиква роговични нарушения (улцерации). Причината засега е неизвестна [12, 17].

17.3.14. Вродена дистихиаза

ICD-9: 743.63***; ICD-10:*** Q10.3

Вродената дистихиаза (Distichiasis congenita) представлява частична или тотална допълнителна редица от мигли, растящи зад отворите на мейбомиевите жлези, извън обичайно растящите мигли. Абнормните мигли са по-тънки, по-къси и меки, по-слабо пигментирани от естествените. Вродената дистихиаза е рядка патология. Абнормните мигли се отстраняват ако причиняват дразнене на роговицата или зачервяване на конюнктивата. Съществува и придобита дистихиаза [12, 17].

17.3.15. Трихотиломания

ICD-9: 312.39; ***ICD-10:*** F63.3; ***OMIM:*** 613229

При *трихотиломанията (Trichotillomania)* – олисяването може да засегне не само косата, но също и миглите, веждите, космите на различни части по тялото. По-често се среща при жени. Състоянието е описано за първи път от френския дерматолог Henri Hallopeau през 1889 г. Диференциалната диагноза включва: alopecia areata, iron deficiency, hypothyroidism, tinea capitis, traction alopecia, alopecia mucinosa, thallium poisoning, loose anagen syndrome. [12, 17].

17.3.16. Еуриблефарон

ICD-10: Q10.3

Еуриблефаронът (Euryblepharon) представлява изместване надолу на външния край на долния клепач (увисване на клепача), което създава впечатление за по-широка клепачна цепка темпорално. Първоначално е описан от Waardenburg, Franceschetti, Klein (1961), Duke-Elder (I964), а по-късно и от други автори – JA Keipert (1975), SM Betharia, Y Dayal, RC Nayar (1984) [2–4, 6–8, 12–19].

17.3.17. Симблефарон

ICD-9: 372.63; 743.62; ***ICD-10:*** Q10.3, H11.23

Симблефаронът (Symblepharon) е състояние на сраствane между клепачната и булбовата конюнктива, напр. при изгаряне, травми. Рядко е вродена патология. Среща се при розацея, трахома, очен пемфигоид [7, 8, 12, 15–16].

17.3.18. Очен пемфигус

Очният пемфигус (Ocular pemphigus) е автоимунно хронично заболяване. Известен е още като доброкачествен мукозен мембранен пемфигус. Протича с кожни или мукозни мембранни лезии, които засягат лигавиците в човешкия организъм. Рядка патология. Отнася се към групата на цикатрициалните пемфигоиди. Засегне ли се роговицата, изходът е слепота [7, 8, 15, 17–19].

17.3.19. Факоматозен хористом

Факоматозният хористом *(Phakomatous choristoma)* е описан от Zimmerman (Zimmerman's tumor) през 1971. Досега в достъпната литература са описани около 20 случая. Туморът се формира от пролифериращa тъкан, която обхваща лещата през антенаталното ù развитие. Този хористом може да се появи в клепача или орбитата. Клинично се наблюдава преди 6-месечна възраст. Теориите за факогенезата включват: 1. Покривната ектодерма потъва в мезодермата на развиващия се антенатално клепач; 2. Миграция на презумптивни лещени маси през затварящата се фетална гънка; 3. Мястото на инвагинация на ектодермата, за да се формира лещата, съвпада със зоната, където ще се формира назалният край на долния клепач.
Клинично факоматозният хористом се разполага в долноназалния край на долния клепач, но са описани случаи и на разположение в орбитата. Описани са асоциации с колобома, хипопластична папила на зрителния нерв и високостепенна миопия.

17.3.20. Мадароза

ICD-9-CM: 374.55; ***ICD-10:*** H02.6; ***ICD-10-CM:*** H02.729

Мадароза (Madarosis) означава липсата на мигли. Вродената мадароза е изключително рядка очна патология. При нея липсват мигли на клепачите на двете очи при новороденото. По-късно проявената мадароза може да е едностранна или двустранна, частично или тотално изявена и да се дължи както на различни екзогенни, така също и на различни генетични причини. По-късно проявената мадароза често е съчетана с липса (или окапване) на веждите и косата. Като изолирана очна патология мадарозата най-често е последица от стафилококова или себорейна инфекция на миглените ръбове. Мадарозата може да се дължи на атопичен или себореен дерматит, псориазис, акне розацея, кожна саркоидоза, кожни инфекции, автоимунни заболявания, лекарствена несъвместимост и други причини.

17.3.21. Синдром на Маркус Гън

ICD-10: Q07.8; ***OMIM:*** 154600

Синоними: Феномен на Маркус Гън; тригемино-окуломоторна синкинезия

Синдромът на Маркус Гън (Marcus Gunn Jaw-Winking syndrome) се характеризира с фино потрепване на горния клепач, съпроводено с птоза (в различна степен), която намалява или изчезва, когато детето отваря устата си. Синдромът е наблюдаван при 15-годишно момиче и е описан за първи път от офталмолога Маркус Гън (1883), чието име носи до днес. Най-често патологията е едностранна, но са описани и случаи с двустранна изява. Причината за синдрома на Маркус Гън е вродена окуломоторна синкинезия между мускулите, движещи долната челюст и мускула повдигач на горния клепач. Касае се за вродена патология. Типът на унаследяване е АД с непълна пенетрантност [(Falls et al. (1949); Kirkham (1969)]. Цитогенетични проучвания правят Doco-Fenzy et al. (2006), които представят момиче с феномена на Маркус Гън и множествени други вродени аномалии, с цитогенетични промени – директна чиста де ново дупликация в дългото рамо на хромозома 12 [12q: dup(12)(q24.1-q24.2)]. Допълнителните вродени аномалии включват лицев дисморфизъм, къс врат, хипоплазия на корпус калозум и сърдечно-съдови малформации. Съществуват две големи групи на тригемино-окуломоторна синкинезия: *1. Външна птериго-леваторна синкинезия.* Аберентната връзка възниква между моторните клонове на нервус тригеминус (CN V3), който инервира външния птеригоиден мускул и влакната от окуломоторния нерв (CN III), който инервира мускула, повдигащ горния клепач (м. леватор палпебре). Електромиографията показва синкинетична инервация между външния птеригоиден мускул и леваторния мускул. *2. Вътрешна птериго-леваторна синкинезия*. В редки случаи синкенизията настъпва между вътрешния

птеригоиден мускул и леваторния мускул. В тези случаи клепачът се повдига, когато устата се затваря и зъбите се стискат. Някои автори съобщават, че при синдрома на Маркус Гън не се касае за аберентен нов синкинетичен път, а за редки случаи на инхибиране на преди това съществуващ патогенетичен много примитивен механизъм. Електромиографските изследвания доказват диагнозата.

Синдромът на Маркус Гън се среща при около 5% от новородените с птоза деца, по-често при момчета. Асоциира се с амблиопия (30–54%), анизометропия (5–26%), страбизъм (56%), пареза на горния прав мускул (25%), двойна пареза на елеваторите (25%) [2–4, 6–8, 12, 13, 15–19]. На Фиг. 17.3.21.1 е представено момиче, а на Фиг. 17.3.21.2 момче с десностранен синдром на Маркус Гън (собствено наблюдение).



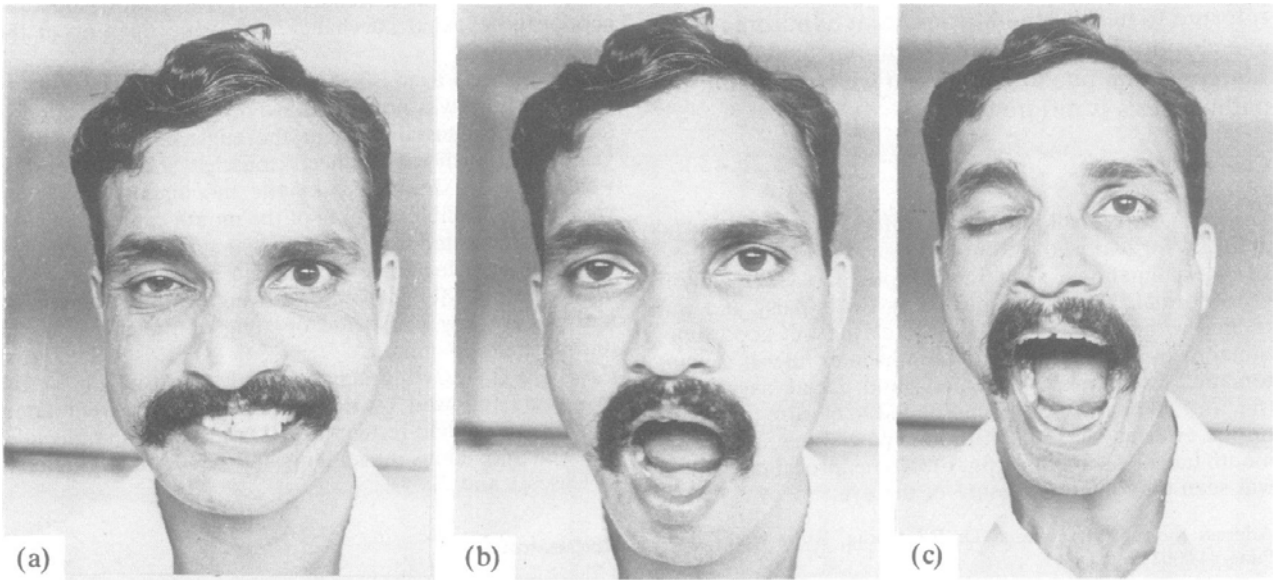
Фиг. 17.3.21.1. Момиче с десностранен синдром на Маркус Гън:
При затворена уста клепачната цепка на увреденото око (ДО) е видимо по-тясна,
а след отваряне на устата и при дъвчене се разширява



Фиг. 17.3.21.2. Момче с десностранен синдром на Маркус Гън, асоцииран с епикантуси:
При затворена уста клепачната цепка на увреденото око (ДО) е по-тясна,
а след отваряне на устата и при дъвчене се разширява

17.3.22. Синдром на Марин Амат

Синдромът на Марин Амат (Marin Amat syndrome) е рядка клепачна синкинезия, описана за първи път от испанския офталмолог Марин Амат през 1879 г. Патогенезата е обяснена с нарушена инервационна връзка между 5-ия и 7-ия черепномозъчен нерв. Електромиографските изследвания доказват диагнозата. Досега описаните в литературата случаи са само като едностранна патология. При синдрома на Марин Амат се наблюдава вродена птоза или потясна клепачна цепка (на страната на увреждането), като при лека усмивка или отваряне на устата клепачната цепка се разширява (птозата изчезва), но при екстремно отваряне на устата се получава рязко спадане на горния клепач (до блефароспазъм) – Фиг. 17.3.22. Синдромът на Марин Амат може да бъде сгрешен със синдрома на Маркус Гън. Някои автори считат, че синдромът на Марин Амат е инверсният синдром на Маркус Гън. Съвременното становище е, че се касае се за три различни синдрома – на Маркус Гън, инверсен Маркус Гън и този на Марин Амат, при които се наблюдава клепачна синкинезия. На Табл. 17.3.22 е представена диференциалната диагноза между тези три синдрома.



Фиг. 17.3.22. Синдром на Марин Амат (по P. V. Rana, R. S. Wadia)

Табл. 17.3.22. Диференциална диагноза между синдромите на Маркус Гън, инверсния синдром на Маркус Гън и синдрома на Марин Амат [Jethani J, 2007]

	Синдром на Маркус Гън	**Инверсен Маркус Гън синдром**	**Синдром на Марин Амат**
Клинични прояви	Вродена птоза: При отваряне на устата птозата на горния клепач изчезва	Отварянето на устата е причина за поява на птоза	Вродена птоза: При усмивка или леко отваряне на устата – птозата намалява или изчезва, а при абнормно отваряне на устата горният клепач рязко спада
Етиология	Нарушена е инервационната връзка между 3-ия и 5-ия чмн[1]	Нарушена е инервационната връзка между 3-ия и 5-ия чмн	Нарушена е инервационната връзка между 5-ия и 7-ия чмн
Лечение	Скъсяване на mlp[2]	Скъсяване на mlp	Ботулинов токсин

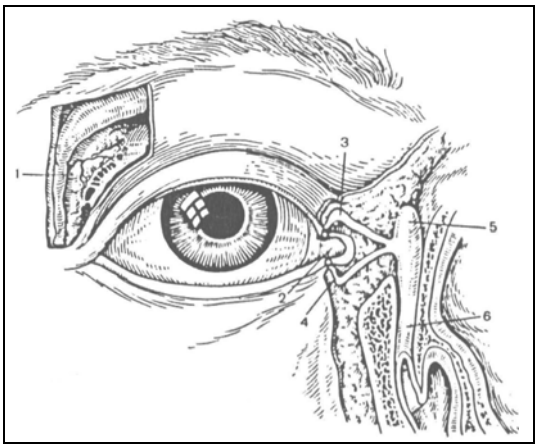
1 – черепномозъчен нерв
2 – мускулус леватор палпебре

Литература

1. Ankola PA, Abdel-Azim H. Congenital bilateral upper eyelid coloboma. J Perinatol. 2003 Mar. 23(2):166-7.
2. Basic and Clinical Science Course, Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Section 6, 2011-2012. CHAPTER 15, Orbital Dysmorphology and Eyelid Disorders, p.173-180. American Academy of Ophthalmology.
3. Bowling B. Kanski's Clinical Ophthalmology 8th Edition: A Systematic Approach ~ NewMedicalBooks.net., 14.01.2016.
4. Crawford JS. Congenital eyelid anomalies in children. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1984 Jul-Aug. 21(4):140-9.
5. Dalal AB, Phadke SR. Morphometric analysis of face in dysmorphology. Comput Methods Programs Biomed 2007;85(2):165–72.
6. Duke-Elder, WS. Systems of Ophthalmology: Vol. 3, Normal and Abnormal Development, Part 2, Congenital Deformities. Henry Kimpton, London, 1964.
7. Harley, R.D., L. B. Nelson, S. E. Olitsky. Pediatric ophthalmology. Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 587 p.
8. Kanski J., B. Bowling. Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach. 7th Edition (2011). Elsevier/Saunders.
9. Masood, M., N. L. Couser. Dysmorphology of the Eye and Periorbital Region. Assigned status Up to Date by Cat Nguyen Burkat, on May 7, 2017.
10. Marles SL, Greenberg CR, Persaud TV, Shuckett EP, Chudley AE. New familial syndrome of unilateral upper eyelid coloboma, aberrant anterior hairline pattern, and anal anomalies in Manitoba Indians. Am J Med Genet. 1992 Apr 1. 42(6):793-9.
11. Nouby G. Congenital upper eyelid coloboma and cryptophthalmos. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2002 Sep. 18(5):373-7.
12. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim), 07.11.2017.
13. ORPHANET (Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Orphanet version 4.23.0 - Last updated: 2017-02-12 (www.orpha.net).
14. Preedy, V. R. Handbook of Anthropometry, Physical Measures of Human Form in Health and Disease, 2012. Springer-Verlag, New York. eBook - http://www.springer.com/us/book/9781441917874.
15. Taylor, D. Pediatric ophthalmology Wiley-Blackwell, 1997, 1138 p.
16. Tewari, V.V., R.Mehta, K. Tewari. Dysmorphic neonate: an approach to diagnosis in the current era. Pediatric Dimensions, Volume 1(1): 8-14, 2016, Open Access Text.
17. Traboulsi, E. I., Shomoukh, A. Shamekh, Natario L. Couser. The Eye. Chapter 12 (12.1–12.15) in Human Malformations and Related Anomalies. By Stevenson, R. E., J. G., Hall, D. B., Everman, B. D., Solomon. Third Edition, 2015, 1000 p. Oxford Monographs on Medical Genetics Hardcover.
18. Waardenburg, P.J., A. Franceschetti, D. Klein. Genetics and ophthalmology, I-II. BlackwellScientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
19. Wright, K. W, P. Spiegel. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Second Edition. 2013, 1087 p., Springer Science & Business Media.
20. Пашев, К. Офталмологични изследвания върху наследствеността у нас. Държ. Печатница, София, 1943.
21. Попова, А. Клинико-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд. Дис., 1994, София.
22. Попова, А., Л. Янков, Р. Георгиева. Диференциалнодиагностични проблеми у дете с двустранна птоза на клепачите и офталмоплегия при малформативен синдром и симптоматична епилепсия. Бълг. офталмол. преглед, год. XLIII, бр. 3, 1999, 42–44.
23. Попова, А. Честото мигане в детска възраст е проблем. GP News, бр. 2, година 16, 2015, 7–9.
24. Янков, Л. Блефароптоза – клиника и хирургично лечение. Докторска дисертация. 1988, София.

18. Слъзен апарат

Слъзният апарат (Apparatus lacrimalis) се състои от две части, идентични за всяко око: 1. Слъзопродуцираща част; 2. Слъзоотводна част [8–11, 15, 21, 22, 24] (Фиг. 18.1).



Фиг. 18.1. Слъзен апарат при човека:
1. Слъзна жлеза; 2. Слъзно езерце; 3. Горен слъзен каналикул;
4. Долен слъзен каналикул; 5. Слъзна торбичка; 6. Слъзно-носен канал

Слъзната жлеза (glandula lacrimalis) е основната анатомична структура на слъзопродуциращата част. Всяка слъзна жлеза се състои от орбитна и клепачна част. По своя морфологичен строеж слъзната жлеза е с тубулоацинозна структура, включваща много лобули, изолирани един от друг чрез съединителнотъканни влакна.

Слъзоотводната част включва по едно отвърстие, слъзна точка (puncta lacrimalis) за горния и долния клепач, които продължават в слъзни каналикули, слъзна торбичка и слъзно-носен канал.

18.1. Антенатално развитие на слъзния апарат

18.1.1. Антенатално развитие на слъзопродуциращата част

Антенаталното възникване и развитието на слъзната жлеза при човека е обект на проучванията на редица автори (F. Keibel, C. Elze, 1908, 1911; S. Duke-Elder, C. Cook, 1963; F. Jakobiec, T. Iwamoto, 1982; J. C. Murube, 1982; V. Ozanics, F. Jakobiec, 1982; B. J. Tripathi, R. Tripathi, 1990) [4–6, 8–10, 16, 23, 24]. Мнозина от тях приемат, че слъзната жлеза произхожда от ектодермата в горнотемпоралния форникс на конюнктивата при дължина на ембриона 22–24 mm. R. Tripathi, B. J. Tripathi (1990) използват имунохистохимична техника и доказват, че слъзната жлеза произхожда от клетки на невралната тръба [23]. L. Lovicu et al., 1999; C. Wahl, D. M. Noden, 2000, доказват, че произходът на слъзната жлеза е от покривната ектодерма, а не от клетки на невралната тръба [25]. Както бе посочено от M. C. Johnston и др. (1979 г.), в птичи видове мезенхимална тъкан заобикаля първичното жлезисто образувание, което произхожда от невралната тръба. Някои автори считат, че по време на ембриогенезата на бозайници епително-мезенхимни взаимодействия играят решаваща роля за възникването, вида и антенаталното развитие на тъканите (Grobstein, 1953; Martin, 1998; Lovicu et al., 1999) [15, 16, 18]. Това взаимодействие е от съществено значение не само за развитието на слъзна жлеза (Kammandel et al. 1999), но и за развитието на белия дроб при бозайниците (Hogan, 1999), крайниците (G. R. Martin, 1998; K. Sekine et al., 1999), зъбите (E. J. Sanders, 1988) и слюнчените жлези (P. C. Denny et al., 1997) [5]. Освен това мезенхимът определя начина

(шаблона) за дървовидните разклонения на слъзната жлеза (P. C. Denny et al., 1997). Орбитният дял на слъзната жлеза произхожда от пролиферация на конюнктивалния епител в горно-темпоралния форникс под форма на пет–шест епителни издатини (пъпки) (S. Duke-Elder, C. Cook, 1963; F. Jakobiec, T. Iwamoto, 1982; J. Murube, 1982; V. Ozanics, F. A. Jakobiec, 1982). Пъпкуването приключва във втория л.м. По-късно се формират и други пъки, които спомагат да се образува клепачният дял на жлезата (J. Murube, 1982; V. Ozanics, F. A. Jakobiec, 1982). Орбитният дял е отделен от клепачния чрез сухожилието на м. леватор палпебре в 3-та г.с. (P. C. Duke-Elder, C. Cook, 1963; J. Murube, 1982) [4, 8–11, 16–18, 22].

18.1.2. Антенатално развитие на слъзоотводната част

Антенаталното възникване и развитието на отделните структури, които участват в изграждането на слъзоотводния апарат за всяко око – слъзните точки, каналикулите, слъзната торбичка и слъзно-носния канал, е свързано с формирането и развитието на горния и долния клепач в назалния им край, през 5-а–8-ма г.с. и продължава до V л.м., когато се формира т.нар. “клепачен шев”. Каналикулите се формират в назалната част на горната и долната кожна гънка, от потъналия в мезенхима клепачен епител (застилащ дъното на орбито-фациалната бразда) като солидни епителни врастванията (кордони). Всеки каналикул формира по един отвор (слъзна точка) във възвишението на вътрешния клепачен край на горния, респективно на долния клепач. В другия край, към носната кост, епителът от конюнктивалната част на горния и долния каналикул задебеляват. Каналикулите, отправени в хоризонтално коса посока към носната кост, се свързват и се отварят в сформираната слъзна торбичка. Епителът на слъзната торбичка продължава да се разраства и формира единен слъзен канал (дуктус назолакрималис), с вертикален ход надолу, който се насочва към друг канал, тръгващ от епителa на първичната кухина на носа (носен канал) нагоре. По този начин, след резорбция на аксиалните клетки на всеки от краищата на допиращите се в първичната носна кухина канали (назален и носов), се сформира единен слъзно-носен канал за всяко око. На граничното място, на съединяването на слъзната и носната част на слъзоотводните пътища, се формира т.нар. хазнерова мембрана, която нормално е резорбирана към момента на раждането. В “клепачния шев” (V л.м.) се развиват миглите и жлезите на клепачите, а слъзните пътища се отварят в носния ход. Разединяването на двата клепача за всяко око настъпва през VII–VIII л.м., когато нормално горният, долният каналикул, слъзната торбичка и слъзно-носният канал са антомично напълно сформирани (виж Табл. 17.1).

18.2. Постнатално развитие на слъзния апарат

18.2.1. Постнатално развитие на слъзопродуциращата част

Към момента на раждането нормално слъзната жлеза на всяко око е анатомично напълно сформирана, но тя започва да функционира с отделянето на сълзи една седмица по-късно след раждането [6, 8–11, 16, 22, 24, 27].

18.2.2. Постнатално развитие на слъзоотводната част

Към момента на раждането нормално слъзоотводната част на всяко око е анатомично напълно сформирана. В някои случаи Хазнеровата мембрана може да персистира постнатално – едностранно или двустранно, както и да се саморезорбира в различни индивидуални срокове [6, 8–12, 14, 16, 22, 24, 27]. Естествените стеснения на слъзоотводния път са: 1. Мястото, където слъзните каналикули се отварят в слъзната торбичка; 2. Мястото, където слъзната торбичка преминава в слъзно-носния канал; 3. Мястото, където слъзноносният канал се отваря под долната носна конха в лигавичната дубликатура.

Междуочни дискорелации

Междуочни дискорелации съществуват във всеки случай на едностранна патологична структурна изява към момента на раждането на някоя от структурите, които влизат в състава на слъзния апарат.

18.3. Клинични прояви за дисморфизъм на слъзния апарат

18. 3.1. Клинични прояви за дисморфизъм на слъзопродуциращата част (на слъзната жлеза)

ICD-10: Q 10.4; Q 10.6

Вродените аномалии на слъзната жлеза (Congenital anomalies of lachrymal gland) са изключителна рядкост [5, 6, 8, 9, 11, 13, 14, 21, 22, 24, 26, 27]. Към тях се отнасят вродената липса на слъзна жлеза, вродената хипоплазия на слъзната жлеза и вродената киста на слъзната жлеза. Тези прояви могат да са изолирани самостоятелни вродени очни аномалии, както и да се комбинират една с друга или с други очни или общи вродени аномалии. Водещ симптом е намалената или липсваща слъзна секреция в бебешка възраст.

18.3.1.1. Вродена липса на слъзна жлеза

ICD-10: Q 10.4

Вродената липса на слъзна жлеза (Congenital lacrimal gland aplasia) води до вродена липса на слъзна секреция – *алакримия*. Caccamise и Townes (1980) проследяват фамилия с липси на слъзна пункта, вродена алакримия, оскъдна саливация, унаследяваща се АД. Едно от децата – 9-годишно момиче, има и зъбни аномалии. Higashino et al. (1987) описват при 7-годишно момиче с двустранен дакриоцистит аплазия на слъзната жлеза, аплазия на слюнната жлеза, липса на четирите слъзни пункти, двустранна алакримия, при фенотипно здрави родители.

18.3.1.2. Аплазия на слъзната жлеза в асоциация с аплазия на слюнната жлеза

ICD-10: Q 10.4

Аплазия на слъзната жлеза в асоциация с аплазия на слюнната жлеза [Aplasia of lacrimal and salivary glands (ALSG)] е самостоятелна нозологична единица (OMIM: 180920). Тази синдромна патология възниква след мутация във FGF10 гена (602115), картиран върху късото рамо на хромозома 5 (5p12).

18.3.1.3. Вродена хипоплазия на слъзната жлеза

ICD-10: Q 10.4

Вродената хипоплазия на слъзната жлеза (Congenital tear hypoplasia) причинява по-слаба слъзна секреция. Smith (1977) описва намалена слъзна секреция при трима от 11 пациенти с вродена липса на четирите слюнни жлези [10]. Vogel и Reichart (1978), Sucupira et al. (1983), съобщават за момчета (на 18 г. и на 12 г.) с хипосекреция на слъзната жлеза и с тежки зъбни кариеси [21].

18.3.1.4. Вродена киста на слъзната жлеза (Congenital cyst of the lachrymal gland)

ICD-10: Q 10.4; Q 10.6

Вродената киста на слъзната жлеза може да предизвика изместване на булба напред и назално в различна степен (екзофталм).

18.3.2. Клинични прояви за дисморфизъм на слъзоотводната част

Вродените слъзно-носни проблеми са честа находка в бебешка възраст [1–3, 6–14, 17, 19–22, 24–28]. Те се срещат при до 20% от кърмачетата [9]. Клиничният симптом сълзене (епифора) със́със или без патологичен секрет, едностранно или двустранно проявен, със или без хиперемия на конюнктивата, е водещ. Най-често се констатира стриктура или обструкция в дисталната част на слъзноносния път, на мястото на мембрана Хазнери, отбелязват в своя обзор Wang и Cunningham (2011) [26].

Вродените аномалии на слъзоотводния апарат включват вродената атрезия на слъзните пункти (точки), вродената еверзия на слъзните пункти, свързано с ентропион и ектропион на клепачите, вродената атрезия на слъзните канали, вродената атрезия на носослъзния канал, вродените фистули на кожата над каналикулите или кожата над слъзната торбичка (при M. Down), поликаналикулита и вроденото дакриоцистоцеле [1–3, 6–14, 17, 19–22, 24–28].

18.3.2.1. Вродена атрезия на слъзните пункти (точки)

ICD-10: Q 10.4

Първо описание на вродена липса на слъзна пункта *(Congenital atresia of the punctae lacrimalis)*, намалена слъзна секреция, в асоциация с липсваща саливация (aptyalism) при 11-годишно момче прави Blackmar (1925) [8, 20]. Ferreira et al. (2000) описват фамилия от Бразилия с вродена атрезия на слъзните пункти, асоциирана с аномална слъзна секреция, в три поколения и счита, че аномалията е АД [8].

18.3.2.2. Вродена еверзия на слъзните пункти

ICD-10: Q 10.6

Вродената еверзия на слъзните пункти (Congenital eversion of the punctae lacrimalis) е свързана с вроден ентропион и вроден ектропион на клепачите. Патологията може да е и придобита.

18.3.2.3. Вродена атрезия на слъзните каналикули

ICD-10: Q 10.4; Q 10.6

Вродената атрезия на слъзните каналикули (Congenital atresia of the canalicules lacrymalis) клинично причинява сълзене. Съществува като самостоятелна, изолирана очна патология или като част от синдромна увреда. Описани са случаи на асоциацията и със синдрома на Даун.

18.3.2.4. Вродена атрезия на носослъзния канал

ICD-10: Q 10.4; Q 10.6

Вродената атрезия на носослъзния канал (Congenital atresia of the canalis nasolacrymalis) клинично причинява упорито сълзене и често възпаление на слъзната торбичка.

18.3.2.5. Вродени слъзни фистули

ICD-10: Q 10.4; Q 10.6; *ICD-9:* 375.61

Вродените слъзни фистули (Congenital lachrymal fistulas) на кожата над каналикулите или кожата над слъзната торбичка са резултат от нарушена морфогенеза на каналикулите от дренажния апарат на сълзите. Хистологично строежът на каналикула е идентичен с този на фистулата. През 60-ия гестационен ден каналикулите функционират, а слъзните точки се отварят в VII л.м. Фистулите са причина за изтичане на сълза от необичайно място около вътрешния ъгъл на окото. Най-често кистите са в областта над слъзната торбичка. Вродените слъзни фистули по правило не се асоциират със системни заболявания. Независимо от това някои автори ги съобщават

като казус при следните заболявания: Thalassemia; Preauricular fistula; Hypospadias; Balanced 6p and 13 translocation; CHARGE syndrome; VACTERL; Naso-orbital meningocele; Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome; Down syndrome [1–3, 10, 20, 26–28].

Диференциалната диагноза на вродените фистули включва: Atresia of the nasolacrimal duct/congenital nasolacrimal duct occlusion; Lacrimal sac mucocele; Придобитите слъзни фистула (Acquired lacrimal sac fistula) се дължат на травма, след дакриоцистит, малигнен процес [9–11, 14, 22].

18.3.2.6. Поликаналикулит

ICD-10: Q 10.6

Поликаналикулитът (Policanaliculitis) е изключително рядка патология на слъзоотводната част на окото. Описани са единични случаи на едностранна или двустранна патология.

18.3.2.7. Вродено дакриоцистоцеле

ICD-10: Q 10.6

Вроденото дакриоцистоцеле (Congenital dacryocystocele) е необичаен вариант на слъзноносна непроходимост. Клинично се проявява с кистична формация в областта на слъзната торбичка веднага след раждането, кожата над нея е ливидна. Причината е нерезорбирана мембрана на Hasner и стеснение или обструкция на каналикулната клапа на Rosenmuller. Честа проява е и дакриоциститът. Plaza et al. (2009) съобщават за брат и сестра (в Испания) с двустранно дакриоцистоцеле и агенезия на слъзна пункта [17]. Shekunov et al. (2010) от Олмстед, щата Минесота, провеждат 20-годишен ретроспективен анализ на деца с дакриоцистоцеле и констатират, че патологията се среща при едно от 3884 новородени деца [19]. Тези автори съобщават за дакриоцистоцеле в асоциация с астигматизъм. Wang и Cunningham (2011) отбелязват, че обструкцията на носа също може да е причина за дакриоцистоцеле. Foster et al. (2014) изследват индианска фамилия, при кръвнородствен брак, в която четирима от пет братя имат двустранна слъзноносна непроходимост и левостранно дакриоцистоцеле [7].

18.3.2.8. Вродени слъзно-носни стеснения или обструкции

ICD-10: Q 10.5; Q 10.6; *OMIM:* 149700

Вродените слъзно-носни стеснения [Lacrimal duct defect (LCDD), Nasolacrimal duct obstruction, Lacrimal puncta absence] или обструкции според съвременни проучвания са самостоятелни нозологични единици. Патологията се дължи на мутации в гена IGSF3 (603491), картиран върху късото рамо на хромозома 1 (1p13.1). Основният клиничен симптом е сълзене. При добавена вторична инфекция се развива дакриоцистит. В диференциалнодиагностичен план се обсъжда нерезорбирана хазнерова мембрана.

18.3.2.9. Бранхио-окуло-фациален синдром

ICD-10: Q 10.6; Q 67.0; Q 87.0; ***OMIM:*** 113620

Бранхио-окуло-фациалният синдром [Branchio-Oculo-Facial Syndrome (BOFS)] се характеризира с вродени дефекти на синусите, очни аномалии (хипертелоризъм, микрофталм, очни колобоми, телекант, обструкция на слъзния канал), лицев дисморфизъм, разцепена устна/небце. Патологията е с АД унаследяване. Аномалиите на външното и средното ухо често причиняват увреждане на слуха при пациенти с BOFS, но до тежка и дълбока сензорна загуба на слуха не се стига (Tekin et al., 2009). Някои автори съобщават, че фенотипът на BOFS е описван при пациенти с делеционен синдром [6pter-p24 deletion syndrome (612582)], като делеционният регион е разположен теломерно на TFAP2A gene [21].

Литература

1. Barrett RV, Meyer DR: Acquired lacrimal sac fistula after incision and drainage for dacryocystitis: a multicenter study. Ophthal Plast Reconstr Surg 2009, 25(6):455-457.
2. Bhatnagar A, Eckstein LA, Douglas RS, Goldberg RA: Congenital lacrimal sac fistula: intraoperative visualization by polyvinyl siloxane cast. Ophthal Plast Reconstr Surg 2008, 24(2):158-60.
3. Birchansky LD, Nerad JA, Kersten RC, Kulwin DR: Management of congenital lacrimal sac fistula. Arch Ophthalmol 1990, 108(3):388-390.
4. Cuadra-Blanco, Peces-Peña, J R Mérida-Velasco. Morphogenesis of the human lacrimal gland. Journal of Anatomy, 2003, Nov; 203(5): 531–536.
5. Denny PC, Ball WD, Redman RS. Salivary glands: a paradigm for diversity of gland development. Crit. Rev. Oral. Biol. Med. 1997;8:51–75.
6. Duke-Elder S., Cook C. Normal and abnormal development. Part I. Embryology. In: Duke-Elder S. System of Opthalmology. III. London: Kimpton; 1963. p. 239–241.
7. Foster, J., II, Kapoor, S., Diaz-Horta, O., et al. Identification of an IGSF3 mutation in a family with congenital nasolacrimal duct obstruction. (Letter) Clin. Genet. 86: 589-591, 2014.
8. Jaeger, EA, W. Tasman. Duane's Ophthalmology, 2013. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
9. Jakobiec F, Iwamoto T. Ocular adnexae: introduction to lids, conjunctiva and orbit. In: Jakobiec F, editor. Ocular Anatomy, Embryology and Teratology. Philadelphia: Harper & Row; 1982. p. 677–731.
10. Kanski J., B. Bowling. Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach. 7th Edition (2011). Elsevier/Saunders.
11. Lorenz, B., M. C Brodsky. Pediatric Ophthalmology, Neuro-Phthalmology, Genetics. 2010. eBook.
12. Maden A, Yilmaz S, Ture M: Hereditary lacrimal fistula. Orbit 2008, 27(1):69-72.
13. Milunsky, J. M., Lee, V. W., Siegel, B. S., Milunsky, A. Agenesis or hypoplasia of major salivary and lacrimal glands. Am. J. Med. Genet. 37: 371-374, 1990.
14. Older J: Congenital Lacrimal Disorders and Management. In: Lacrimal Surgery. Edited by Linberg J. New York: Churchill Livingstone; 1988: 91-108.
15. O'Rahilly R, Müller F. Human embryology and Teratology. 2nd edn. New York: Wiley-Liss; 1996. 81–104.
16. Ozanics V, Jakobiec FA. Prenatal development of the eye and its adnexa. In: Kenneth W. Wright, Peter H. Spiegel
17. Plaza, G., Nogueira, A., Gonzalez, R., et al. Surgical treatment of familial dacryocystocele and lacrimal puncta agenesis. Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. 25: 52-53, 2009.
18. Sanders EJ. The roles of epithelial-mezenchimal cell interactions in developmental proceses. Biochem. Cell. Biol. 1988;66:530–540.
19. Shekunov, J., Griepentrog, G. J., Diehl, N. N., Mohney, B. G. Prevalence and clinical characteristics of congenital dacryocystocele. J. AAPOS 14: 417-420, 2010.
20. Town, A. E. Congenital absence of lacrimal puncta in three members of a family. Arch. Ophthal. 29: 767-771, 1943.
21. Traboulsi, E. I. Genetic Diseases of the Eye. Second Edition, 2011, 994 p., Oxford.
22. Traboulsi, E. I., Shomoukh, Al Shamekh, Natario L. Couser. The Eye. Chapter 12 (12.1–12.15) in Human Malformations and Related Anomalies. By Stevenson, R.E., J.G., Hall, D.B., Everman, B.D., Solomon. Third Edition, 2015, 1000 pages. Oxford Monographs on Medical Genetics Hardcover.
23. Tripathi BJ, Tripathi R. Evidence for the neuroectodermal origin of the human lacrimal gland. Invest. Ophthl. Vis. Sci. 1990;31:393–395.
24. Waardenburg, P. J., A. Franceschetti, D. Klein. Genetics and ophthalmology, I-II. BlackwellScientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
25. Wahl C, Noden DM. Defining the environment around the eye. In: Tasman W, Jaeger E, editors. Duane's Clinical Opthalmologhy on CD-ROM. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2000.
26. Wang, J. C., Cunningham, M. J. Congenital dacryocystocele: Is there a familial predisposition? Int. J. Pediat. Otorhinolaryngol. 75: 430-432, 2011.
27. Welham RA, Bergin DJ: Congenital lacrimal fistulas. Arch Ophthalmol 1985, 103(4):545-548.
28. Zhuang L, Sylvester CL, Simons JP: Bilateral congenital lacrimal fistulae: a case report and review of the literature. Laryngoscope 2010, 120 Suppl 4:S230.

19. Конюнктива

19.1. Антенатално развитие на конюнктивата

Конюнктивата възниква през 10-а г.с. (III л.м.), [3, 9–13, 15]. Нейното антенатално развитие е свързано с развитието на клепачите (виж Табл. 17.1).

19.2. Постнатално развитие на конюнктивата

Към момента на раждането конюнктивата е анатомично напълно формирана. Тя представлява прозрачна мукозна мембрана, която включва булбова, клепачна и форниксова част. Конюнктивалният епител преминава и покрива роговицата, с което конюнктивата е съставна част от очната повърхност. Конюнктивалният епител съдържа гоблетови клетки и разпръснати меланоцити. Стромата на конюнктивата съдържа колагенови и еластични влакна, артерии, вени, лимфни съдове, нерви, лимфоидна тъкан. В назалната част на кантуса, в областта на карункулата, се съдържат конюнктивални и кожни структурни елементи, поради което образуванията могат да притежават както конюнктивален, така и кожен произход [3, 9–13, 15–17].

Междуочни дискорелации при дисморфизъм на конюнктивата

Това са всички състояния на едностранно или двустранно проявени вродени патологични промени в структурата, цвета, кръвоснабдяването, инервацията на конюнктивата. В анализа на дисморфичните промени трябва да се диференцират състоянията, при които конюнктивните промени се дължат на екзогенни постнатални фактори [15].

19.3. Клинични прояви за конюнктивен дисморфизъм

19.3.1. Вродена меланоза на конюнктивата

Вродената меланоза на конюнктивата (Congenital conjunctival melanosis) е аспект на очната меланоза [1, 3, 5, 9, 10, 15, 16, 18, 19]. На Табл. 19.3.1 е представена съвременна класификация на меланоцитните конюнктивни прояви (Damato, B., S. E. Coupland, 2008). Меланинът в конюнктивата не винаги се вижда с невъоръжено с допълнителна оптика око. Хипермеланозата на конюнктивата може да е първична и вторична. *Първичната меланоза на конюнктивата* съдържа хистологично повишена продукция на меланин в меланоцитите, които притежават нормални размери и локализация. При *вторичната меланоцитоза* меланинът в конюнктивния епител се дължи на кисти и сквамозни карциномни клетки и системни причини като болест на Адисон или блокери на калциевите канали.

Табл. 19.3.1. Класификация на меланоцитните конюнктивни прояви (Damato, B., S. E. Coupland, 2008)

I. Меланоза *Първична* Лунички Расова проява *Вторична* II. Невуси на конюнктивата Съединителнотъканен Сложен Субепителен Spitz naevus (епителоидни/вретовидни клетки) Blue naevus	III. Конюнктивална меланоцитна интраепителна неоплазия Без атипичност С атипизъм **Инвазивна конюнктивна меланома** ***Без интраепителна неоплазия (де ново)*** ***С интраепителна неоплазия*** ***С вторична интраепителна неоплазия*** *Вторична конюнктивна меланома* От кожата От увеята *Метастатична конюнктивна меланома* От кожен меланом

19.3.1.1. Вроден невус на конюнктивата

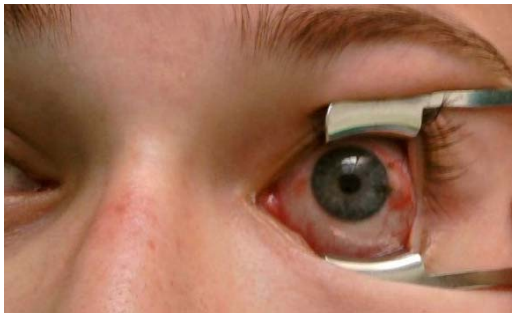
ICD-10: Q 13.89; H11.139*

Невусите на конюнктивата (Congenital conjunctival naevus) са честа находка. Началото им е от пролиферирали меланоцити предимно в субстанция проприя. Невусите се различават много по своята степен на пигментация. Хистологично, основните видове са класифицирани като: съединителни, сложни, субепителни, шпиц невуси. Обикновено се разполагат в областта на клепачната цепка до лимба или карункулата. Невусите имат различен размер, надигнатост, пигментираност (кафеникави до безцветни), растеж. Придобитите невуси най-често възникват след втората декада от живота и могат да променят оцветката, локализацията и еволюцията си [3, 5, 9, 10, 15, 16, 18]. На Фиг. 19.3.1.1 е представен фрагмент от лицето на дете с невус на конюнктивата на лимба, а на Фиг. 19.3.1.2 е представен фрагмент от лявото око на дете с един изолиран невус на конюнктивата и друг невус – на лимба, който обхваща конюнктивата, роговицата и склерата на същото око (собствено наблюдение).





Фиг. 19.3.1.1. Невус на конюнктивата на дясното око в областта на лимба на 9 ч.



Фиг. 19.3.1.2. Невус на конюнктивата на 14 ч. към лимба и невус на лимба на 15 ч., който обхваща конюнктивата, роговицата и склерата на лявото око

19.3.2. Вроден хемангиом на конюнктивата

Хемангиомът представлява пролиферация на съдове в substantia propria. Патологията е рядка. Някои автори разглеждат вродения хемангиом на конюнктивата *(Congenital conjunctival hemangioma)* като доброкачествено новообразувание, докато други го свързват със свръхрастеж на зрялата тъкан, която съществува нормално в конюнктивата. Поради това в литературата са описани най-различни варианти на хемангиоми в конюнктивата.

Вродените хемангиоми се манифестират към момента на раждането или по-късно, докъм първата година на детето. В повечето случаи са стационарни, други саморегресират. На Фиг.

*диагностичен код по МКБ-10, версия 2017 г.

19.3.2 е представен случай на дете с вроден хемангиом на конюнктивата в областта на карункулата на лявото око (собствено наблюдение). Хистопатологичната находка се променя с възрастта. В първите години от живота биопсичната находка показва кръглоклетъчна ендотелна пролиферация, която формира плътни гнезда и повлекла в конюнктивната строма. В зрелите хемангиоми ендотелните клетки стават плоски и формират капилярни лумени. В инволутивната фаза лобулите на капилярната пролиферация се заменят с фиброзна тъкан [3, 5, 9, 10, 15, 17, 18].



Фиг. 19.3.2. Вроден хемангиом на конюнктивата в областта на карункулата на лявото око

19.3.3. Вроден папилом на конюнктивата

Терминът *папилом* е хистопатологичен и описва тумор със специфична морфология. Папиломните най-често са лобулирани с централен съд. От гледище на цитологията неоплазмите с епителен произход имат същия произход като папиломите. Папиломите могат да бъдат доброкачествени или злокачествени и могат да бъдат намерени в различни анатомични места (кожа, конюнктива, шийка на матката, гърдата).

Папиломите на конюнктивата (Congenital conjunctival papilloma) са доброкачествени плоскоклетъчни епителни тумори, с честота 2–4%. Склонността към злокачествено израждане е ниска [6, 9, 11, 15, 17].

На базата на външния вид, местоположението, възрастта на пациента, склонността за рецидив след ексцизия и хистопатологичната находка класификацията на конюктивалните папиломи включва инфекциозните (с вирусна етиология), сквамозноклетъчния (плоскоклетъчен), лимбалния и инверсния (хистологично описание) папилом. Увреждането се ограничава до епителния слой. Папиломите имат екзофитен растеж, но рекурентните папиломи могат да имат екзофитен и ендофитен растеж. Въз основа на клиничния вид папиломите могат да бъдат или не на краче. Папиломите на краче са синоним на папилом с инфекциозна етиология и на плоскоклетъчния папилом. Конюнктивният папилом, разположен на лимба, възниква след излагане на ултравиолетова радиация. Макар и рядко инверсните папиломи се наричат карцином (мукоепидермоиден папилом), защото притежават едновременно лигавичен и епидермоиден компонент.

Съществува силна връзка между човешкия папиломен вирус (HPV) тип 6 и 11 и развитието на конюнктивните папиломи. Egbert и сътрудници съобщават за папилом на конюнктивата при дете, родено от майка със СПИН преди зачеването. Плоскоклетъчният папилом на конюнктивата може да възникне и след хирургична намеса върху конюнктивата. Плоскокле-

тъчните папиломи на конюнктивата се срещат най-често преди 20-годишна възраст. HIV инфекцията често се асоциира с тази форма на папиломите. Лимбовата форма е по-честа при възрастните индивиди. HPV се свързва с фамилията на паповирусите (the Papovavirus family). Този вирус е с размер 55 nm. Папилома вирусите притежават клетъчна и видова специфичност. HPV 6 и HPV 11 причиняват доброкачествени кожни брадавици или кондиломи на женския генитален тракт и на конюнктивалния епител [3, 5, 9, 10, 15, 17, 18].

19.3.4. Вроден мускулен хамартом в горния конюнктивален форникс

Хамартом

ICD-9: 757.32; 759.6; ***ICD-10***: Q85.9

Хамартомът (Hamartoma) най-често е доброкачествено образувание, с екзофитен растеж. Представлява локално нарушена пролиферация на нормална тъкан [7, 9, 18]. Хамартомите в горния конюнктивален форникс са рядка вродена патология.

19.3.5. Епителни кисти на конюнктивата

Епителните кисти на конюнктивата (Epithelial Conjunctival Cysts) най-често са инклузионни. Те могат да се разполагат както на булбовата, така и на клепачната конюнктива. Създават само козметични проблеми [3, 9, 10, 15, 16, 18].

19.3.6. Амилоидоза на конюнктивата

Амилоидът е аваскуларен безколагенов протеин, който може да се отложи в конюнктивата, роговицата, добавъчните тъкани, стъкловидното тяло, хориоидеята, цилиарното тяло, ретината и орбитата. *Очната амилоидоза* е най-често срещана при първичното системно засягане на организма, но може да се появи вторично, свързано с трихиаза, трахома, хроничен кератит, кератоконус, стромални дистрофии на роговицата.

Амилоидозата на конюнктивата (Conjunctival Amiloidosis) е най-често безсимптомна. Субконюнктивно се наблюдава като дискретно жълтобелезникаво отложение, разположено в долния форникс на конюнктивата или около лимба. Окончателната дианоза е въз основа на резултата от биопсията на образуването. Лечението включва лечение на системната амилоидоза. Не винаги се налага оперативно локално отстраняване на засегната конюнктива [3, 9, 10, 15, 16, 18].

19.3.7. Вроден лимфедем на конюнктивата

Вроденият лимфедем на конюнктивата (Congenital Conjunctival Lymphedema) е аспект на болестта на Milroy (Milroys's Disease или Nonne–Milroy–Meige Disease, или congenital familial lymphedema).

Болестта на Milroy (OMIM 153100) е рядка патология. Честотата ù е неизвестна. Касае се за състояние, което засяга нормалната функция на лимфната система. Индивидите с болестта на Milroy обикновено имат лимфедем на долните крайници и ходилата от раждането или го развиват в ранна детска възраст. Лимфедемът на долните крайници често се асоциира и с

други промени (лимфедем на конюнктивата, папиломи, хидроцеле и др.). Унаследяването е по АД начин.

Етиологията на вродения лимфедем при болестта на Milroy е свързана с мутации в гена FLT4, картиран върху 5-а хромозома (5q35.3). Генът FLT4 е отговорен за провеждане на инструкции за продукция на протеин, наречен съдов ендотелен растежен рецепторен фактор 3 [endothelial growth factor receptor 3 (VEGFR-3)]. VEGFR-3 регулира ранното развитие на лимфната система. Мутации в гена FLT4 имат отношение към растежа, движението и преживяемостта на клетките от лимфната ендотелна линия. Тези мутации са причина за наличието или липсата на лимфни съдове. Ако лимфната течност не може да се придвижва правилно, тя се натрупва в тъканите на тялото и причинява лимфедем. Не е известно дали мутациите в FLT4 гена са причина и за допълнителните абнормности при някои пациенти с болестта на Milroy. При някои липсват патологични мутации във FLT4 гена [9, 15].

19.3.8. Вроден птеригиум на конюнктивата

Макар и рядко *птеригиумът на конюнктивата* може да е вроден *(Congenital conjunctival pterigium)* (V. Schwartz, 1960). Jacklin (1964) съобщава за 6 пациенти (4 жени, 2 мъже) с вроден птеригиум, наблюдаван в три поколения. J. Murken и R. Dannheim (1965) правят заключението, че редките вродени форми на птеригиум на конюнктивата се унаследяват автозомно-доминантно и имат 70% пенетрантност [3, 9, 14, 15, 18].

19.3.9. Телеангиектазия на конюнктивата

Телеангиектазия на конюнктивата е аспект на наследствената хеморагична телеангиектазия *[Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT)]*

ICD-9-CM: 448.0; ***ICD-10:*** I78.0; ***OMIM:*** 187300; 600376; 601101 (неуточнен ген); 610655 (неуточнен ген); 615506; 175050 (ген MADH4, 18q21.1); ***ORPHA:*** 774; ***GARD:*** 6626

Синоними: Rendu-Osler Disease; Rendu-Osler-Weber Disease

Наследствената хеморагична телеангиектазия, известна в литературата като болест на Ренду–Ослер–Вебер, е рядка болест, при която се засягат кръвоносните съдове в тялото. Последицата е васкуларна дисплазия и възможност за кървене. Заболяването е с начало от детска възраст. Патологията е генетично детерминирана, с АД тип на унаследяване. Описана е от William Osler, Henri Rendu и Frederick Weber в края на XIX и началото на XX век [2–4, 8–10, 14–16, 18].

Клинично се наблюдават кожни телеангиектазии и артериовенозни малформации, които са потенциален източник на сериозна заболяемост и смъртност. Засягат се назофаринксът, централната нервна система, белият дроб, черният дроб, далакът, пикочните пътища, стомашно-чревният тракт, конюнктивата, туловището, ръцете и пръстите на ръцете. Прогнозата варира в зависимост от тежестта на симптомите. Колкото по-рано се разпознае заболяването, толкова по-добра е прогнозата като цяло.

Генетичното изследване на пациенти с наследствената хеморагична телеангиектазия (HHT) и членовете на техните семейства показва възможност за мутации в няколко гена. Мутации в гена ендоглин (ENG), разположен в хромозома 9 (9q34), са причина за *HHT тип 1*.

Мутации в гена ACVRL1, картиран върху хромозома 12 (12q11-q14), отговорен за ALK-1, локализиран в хромозома 12, са причина за *HHT тип 2*. Гените ENG и ALK-1 кодират предполагаеми рецептори за трансформиращия растежен фактор-бета (TGF-β), които играят важна роля за правилното развитие на кръвоносните съдове. Мутации в гена MADH4, картиран върху хромозома 18 (18q21.1), кодиращ SMAD4, са констатирани при пациенти с *HHT в съчетание с ювенилна полипоза* [15].

Литература

1. Akor C, Greenberg MF, Pollard ZF, Grossniklaus HE. Conjunctival melanoma in a child.J Pediatr Ophthalmol Strabismus.2004;41(1):56–58.
2. Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. PMJ 2003; 79: 18–24.
3. Bowling, B. Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach., 2015, 928 p. Chapter 12. Ocular tumors, p. 468-518.
4. Brant AM, Schachat AP, White RI. Ocular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu–Osler–Weber disease). Am J Opthalmol 1989; 107: 642–646.
5. Damato, B., S. E. Coupland. Conjunctival melanoma and melanosis: a reappraisal of terminology, classification and staging. Journal compilation 2008 Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists, 2008.
6. Egbert JE, Kersten RC. Female genital tract papillomavirus in conjunctival papillomas of infancy. Am J Ophthalmol. Apr 1997;123(4):551-2.
7. Ellis FJ, R.C. Eagle, J.A. Shields et all. Phakomatous choristoma (Zimmerman's tumor). Ophthalmology. 1993 June;100(6):955-60.
8. Garcia-Tsao G, et al. (2011). International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Journal of Medical Genetics. 48 (2): 73–87.
9. Kanski J., B. Bowling. Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach. 7th Edition, eBook (2011). Elsevier/Saunders.
10. Knox FA, D G Frazer. Ophthalmic presentation of hereditary haemorrhagic telangiectasia. Eye (2004) 18, 947–949.
11. Ocular Pathology Atlas. American Academy of Ophthalmology Web site. 2016. Accessed January 4, 2017 https://www.aao.org/resident-course/pathology-atlas.
12. O'Rahilly R, Müller F. Human embryology and Teratology. 2nd edn. New York: Wiley-Liss; 1996. 81–104.
13. Ozanics V, Jakobiec FA. Prenatal development of the eye and its adnexa. In: Kenneth W. Wright, Peter H. Spiegel.
14. Schwartz, V. J. Congenital pterygium. JAMA 174: 2078-2079, 1960.
15. Traboulsi, E. I. Genetic Diseases of the Eye. Second Edition, 2011, 994 p., Oxford.
16. Waardenburg, P. J., A. Franceschetti, D. Klein. Genetics and ophthalmology, I-II. BlackwellScientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
17. Wilson FM, Ostler HB. Conjunctival papillomas in siblings. Am J Ophthalmol. Jan 1974;77(1):103-7.
18. Yanoff, M., J. W. Sassani. Ocular Pathology. Text with DVD-Rom. Sixth Edition, 2009, 789 p. Mosby Elsevier.
19. Попова, А. Клинико-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд. Дис., 1994, София.

20. Очна ябълка

20.1. Антенатално развитие на очните ябълки

Антенаталното възникване на *очните ябълки (Eyeball)* – дясна и лява (десен и ляв булб), при човека нормално започва много рано – през 3-та г.с. То е свързано с антенаталното възникване на зрителната система, което е заложено с оплождането на яйцеклетката. Зрителната система възниква в предната част на нервната ектодерма (от прозенцефалона), от която произхожда и мозъкът. Първоначално се появяват две успоредни бразди, от които се развиват две издатини (мозъчни мехурчета) – зачатъкът на първичните еднослойни очни мехурчета. С по-нататъшното развитие на зародиша очните издатини се преместват странично, прозенцефалонът се затваря и се сформира невралната тръба. Първичното еднослойно очно мехурче (3-та г.с.) не расте равномерно (Ида Ман, 1950). Най-бърз е растежът му в дорзо-латералната част, а във вентралната част и в областта на дръжката на сформираната по-късно очна чашка растежът изостава. Вгъването на първичното мехурче и развитието на вторично очно мехурче нормално продължава отпред назад и отдолу нагоре. Това е причина за съществуването на ембрионална очна цепка в края на първия ембрионален месец. Ембриоталната цепка е запълнена от мезенхим, който по-късно дава началото на първичното (мезодермалното) стъкловидно тяло. Заедно с мезенхима в ембрионалната цепка попадат съдове и се образува централната артерия на ретината. Следва образуването на вторично очно мехурче (очна чашка), което се състои от два листа – външен и вътрешен (4-та г.с.). Две седмици по-късно (6-та г.с.) очната чашка е напълно сформирана. Външният лист на очната чашка е първата зародишна пигментирана тъкан, от която ще се образува по-късно пигментният епител на ретината. Вътрешният епител се развива като мозъчна пластинка и дава истинската ретина. Двата ембрионални листа на ретината нормално никога не сращат. Отворът на очната чашка постепенно се стеснява и в 6–7-а г.с. се образува кръгло отвърстие, което оформя кръглата форма на зеницата на всяко око, затваря се и очната цепка. В пренаталния период очната ябълка нараства с 60% [13, 14, 20].

20.2. Постнатално развитие на очните ябълки

Към момента на раждането нормално всяка от двете очни ябълки е анатомично напълно сформирана, предно-задният очен размер на всяка е 15,75–17,5 mm (средно 16,2 mm). Очните ябълки са огледално еднакви. На Табл. 20.2.1 са представени средните стойности на тоталната аксиална дължина на окото, дължините на предния и на задния очен сегмент при новородени и възрастни индивиди. На Табл. 20.2.2 са представени сравнителните резултати от предно-задния размер на очната ябълка, роговицата (вертикален/хоризонтален) и теглото на очната ябълка при новороденото и в различни възрастови периоди на детето постнатално, сравнени с тези на възрастен индивид. На Фиг. 20.2.1 схематично е представен сравнителният анализ в някои от размерите на окото при новородено и при възрастен индивид. До края на първата година на детето растежът на очните ябълки е за сметка на растежа на предния очен сегмент, а до третата година – на задния очен сегмент. В първите три години след раждането на детето очните ябълки нарастват нормално с 90%.

Табл. 20.2.1. Дължина на очната ябълка при новородени и възрастни индивиди (Weiss et al., 1989)

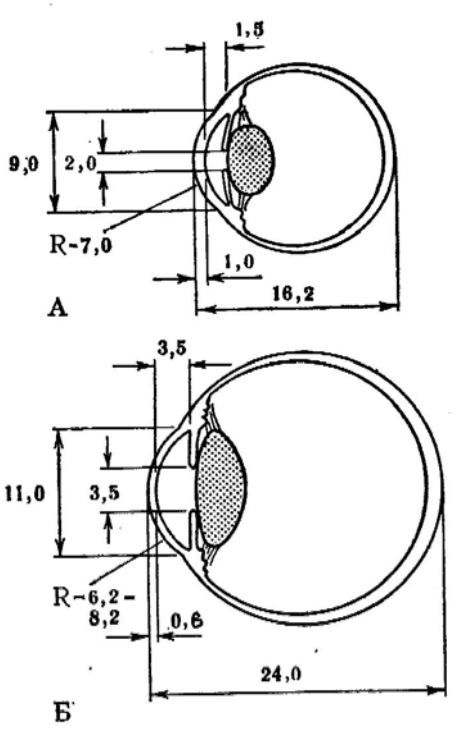
Възраст	Средна дължина		
	ТАДО	ДПОС	ДЗОС
Новородено	17.0	6.8	10.2
Възрастни	23.8	7.3	16.5

ТАДО: Тотална аксиална дължина на окото (очната ябълка) – разстоянието (в mm) от върха на роговицата до най-изпъкналата задна част на очната ябълка; ***ДПОС:*** Дължина на предния очен сегмент – разстоянието (в mm) от върха на роговицата до задната лещена капсула; ***ДЗОС:*** Дължина на задния очен сегмент – разстоянието (в mm) от задната лещена капсула до най-изпъкналата задна част на очната ябълка

Табл. 20.2.2. Предно-задни размери на очната ябълка и предната повърхност на роговицата – вертикален/хоризонтален, и тегло на очната ябълка при деца и възрастни

Параметри	Размери[1]/Възраст						
	Н*	1 г.	4 г.	7 г.	10 г.	14 г.	Възрастни
Очна ябълка	16,2	19,2	20,5	21,1	22,0	23,0	24-25
Роговица	8,0/9,0	8,5/9,95	10,0/11,0	10,0/11,5	10,5/11,5	10,5/11,5	10,5/11,5
Тегло[2]	2,8	4,4	6,1	6,7	8,1	–	8,2

Н* – новородено
1 – размерите са в милиметри
2 – теглото е в грамове



Фиг. 20.2.1. Сравнителен анализ в някои от размерите на окото при новородено (А) и при възрастен индивид (Б)

Междуочни дискорелации при дисморфизъм на очните ябълки

Дисморфизмът на очните ябълки включва случаите на абнормна аксиална дължина, разлика в положението и подвижността им в орбитите в периода на новороденото. Едната или и двете очни ябълки може да изглеждат с по-малки или с по-големи размери (микрофталм или буфталм). Много по-често такава находка се констатира в по-голяма възраст на детето. Възможно е да съществуват патологични промени в някоя от очните структури, които изграждат

очната ябълка. Патологичните находки във всяко око може да се съчетават и с извъночна патология. Оценката на фенотипа и констатацията на различия в цвета, размера и кривината на роговиците, цвета на склерите, цвета и структурата на ирисите, цвета, формата, размерите и функцията на зеницата, от нормата за възрастта, налагат да се диференцират вродените (дисморфичните) от придобитите (поствъзпалителни, посттравматични и др.) находки в очните структури, изграждащи булба като цяло.

20.3. Клинични прояви за дисморфизъм на очните ябълки

Клиничните прояви/находки за дисморфизъм на очните ябълки включват циклопия, криптофталм, анофталм, микрофталм, буфталм, рефрактивни аномалии [11, 14, 22]. С изключение на циклопията всяка от тези абнормности може да е едностранно или двустранно проявена. Двустранната проява може да е в една и съща или в различна степен на клинична изява. В някои случаи междуочните различия са вариант на нормата, а в други са белег за дисморфизъм. Най-често дисморфичните промени в очните ябълки са асоциирани с други очни абнормности или са част от фенотипа на синдром/и с полиорганна изява. Литературата изобилства с описания на различни вродени очни аномалии на очната ябълка в различни аспекти [1–51].

20.3.1. Анофталм

ICD-10: Q11.1

Анофталмът (Anophthalmia) е вродена липса на цялата очна ябълка и нейния добавъчен апарат – клепачи, конюнктива, слъзен апарат. Описани са различни клинични и клинико-етиологични варианти.

20.3.1.1. Изолиран анофталм

ICD-10: Q11.1; ***OMIM:*** 251600

Изолираният анофталм (Anophthalmia, clinical, isolated) се среща много рядко като самостоятелно (изолирано) заболяване на очите. Патологията може да бъде едностранно или двустранно изявена. При двустранните форми по-често съществува симетрия в обективната находка. Рядко, но могат да се наблюдават различни клинични варианти – от анатомична липса до различна степен на недоразвита очна ябълка (клиничен анофталм, силно изявен микрофталм) – едностранно или двустранно, симетрично или не. Общата честота на клиничната група анофталм/микрофталм е 1/33 000. Сред слепите честотата е 11%. Изолираният вроден анофталм тип 1 е генетично детерминирана патология (14q32). Унаследяването е АР. В литературата са описани различни клинико-генетични варианти.

Клинико-генетични варианти на изолирания анофталм

Клиничната симптоматика и находката на изолирания анофталм е една и съща при различните клинико-генетични варианти.

Мутации в следните гени са причина за възникването на отделните клинико-генетични варианти: PAX6 ген (Paired box protein Pax-6), с хромозомна локализация 11p13, SOX2 ген (Transcription factor SOX-2,), с хромозомна локализация 3q26.33 и анофталмия, свързана с Х-хромозомата (Anophthalmia X-linked), локализация Xq27-q28.

20.3.1.2. Асоцииран анофталм

Анофталмът може да бъде съчетан с други структурни аномалии на зрителната система (колобома на клепачите, блефарофимоза, микрокорнея, катаракта и др.) самостоятелно, изолирано, или да се асоциира с общи увреждания.

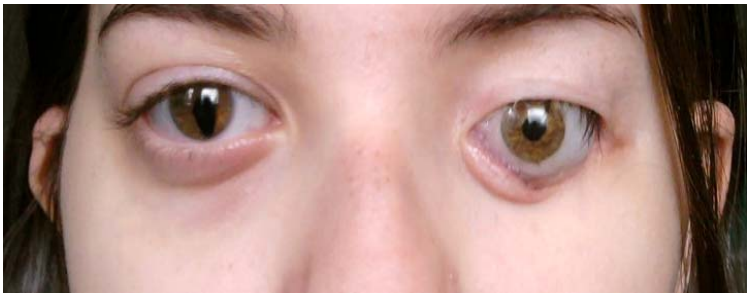
В класификацията на наследствените заболявания (*OMIM*) са представени следните клинико-генетични (КГ) форми, нозологични единици на анофталма:

20.3.1.3. Анофталмия, лицев дисморфизъм

ICD-10: Q11.1; ***OMIM***: 601186

Мутации в гена STRA6 с хромозомна локализация 15q24.1 са причина за тази асоциация.

На Фиг. 20.3.1.3 е представено дете с множествени очни аномалии – колобома на ириса, хориоидеята, ретината и зрителния нерв на дясното око и с анофталм (детето е с очна протеза), комбинирано с аномалия на клепачите и клепачните ръбове (състояние след пластична операция) на лявото око (собствено наблюдение).



Фиг. 20.3.1.3. Дясно око: колобома на ириса, хориоидеята, ретината и зрителния нерв; Ляво око: анофталм (детето е с протеза) и колобома на долния клепач (състояние след пластика на долния клепач)

20.3.1.4. Анофталм, синдром на Ваарденбург

ICD-10: Q11.1; ***OMIM:*** 206920

Синоними: Ophthalmoacromelic syndrome; Anophthalmia-syndactyly syndrome; Waardenburg anophthalmia;

Честотата на синдрома на Ваарденбург е ниска (< 1/1 000 000).

Клиничните прояви са налице при новороденото и включват основно едностранен или двустранен (по-често) анофталм или тежък микрофталм (с ниски или липсващи зрителни функции). Тази патология се асоциира с аномалии в крайниците (synostosis, syndactyly, oligodactyly, polydactyly, long bone hypoplasia), изоставане в нервно-психомоторното развитие, говорни проблеми, перинатална или постнатална смърт.

Причина за тази аномалия са мутации в SMOC1-гена, чиито калциево-свързващи белтъци (SPARC-related modular calcium binding protein 1) са отговорни за костната морфогенеза. Този ген е с хромозомна локализация 4q24.2. Унаследяването е АР.

Диагнозата се поставя въз основа на клиничните прояви и доказване на мутации в SMOC1-гена.

Диференциална диагноза се прави с изолиран криптофталм и останалите форми на синдромен микрофталм, окуло-фацио-кардио-дентален синдром, анофталмия или микрофталмия-езофагеална атрезия.

Пренатална диагноза се провежда, ако се идентифицира мутантният ген във фамилията. При ехография на фетуса е възможно да се констатират аномалиите в крайниците.

20.3.1.5. Анофталмия плюс синдром

ICD-10: Q11.1; ***OMIM:*** 600776

В етиологичен план асоциираните случаи на анофталма с други очни, лицеви или общи увреждания *(Anophthalmia plus syndrome)* са резултат от действието както на различни екзогенни (тератогенни) фактори, така и на различни генетични фактори. По-чести са спорадичните случаи. Генетичните случаи се дължат на различни мутации в следните гени: PAX6; OTX2, CHX10; RAX; FOXE3, SIX3, HESX1, BCOR, SHH, PAX6, RAX, CHD7 (CHARGE синдром), IKBKG (incontinentia pigmenti), NDP (Norrie болест), SOX2, POMT1 (Walker-Warburg синдром), SIX6.

Генетична консултация

Ако пробандът носи наследена или де ново генетична аномалия, свързана с анофталмия, той има индикации за генетична консултация и генетично изследване. Рядко изолираната анофталмия може да се наследява като автозомно-доминантно, автозомно-рецесивно или Х-свързано заболяване. Ако приемем, че половината от случаите са спорадични и половината наследствени, емпиричният риск за сиблингите (братя/сестри) без ясна етиология или фамилна анамнеза е 10–15%.

Пренатална диагностика за анофталмия при бременност с повишен риск за наследяване на генетични дефекти е възможна. Трансвагиналното ултразвуково изследване може да открие очни малформации в 12-а седмица на бременността. В повечето случаи те се откриват едва след 22-рата седмица. Според някои автори магнитнорезонансната томография може да бъде полезно допълнение към ултразвуковото изследване за откриване на анофталмия. Пренатална диагноза може да се направи при доказан генетичен дефект.

20.3.2. Микрофталм

ICD-9-CM:743.1; ***ICD-10***: Q11.2

Микрофталмът (Microphthalmus) представлява по-малка очна ябълка, с по-малък от обичайния за възрастта предно-заден размер – аксиална дължина на окото (виж Табл. 20.2.2). Патологията се отличава с огромен клиничен и етиологичен полиморфизъм. Най-често микрофталмът се съчетава с различни вродени очни аномалии или е част от редица дисморфични синдроми (екзогенно или генетично детерминирани), както и вродени ненаследствени (екзогенни-тератогенни фактори) или наследствени заболявания (генни) с полиорганна изява. Не съществува фенотип, характерен за конкретна етиология – генетична или екзогенна. В *ICD-9* микрофталмът е класифициран в четири клинични групи: I. Клиничен микрофталм (анофталм); II. Обикновен микрофталм; III. Микрофталм с други очни аномалии; IV. Микрофталм, асоцииран с други очни и общи аномалии.

20.3.2.1. Клиничен микрофталм/анофталм

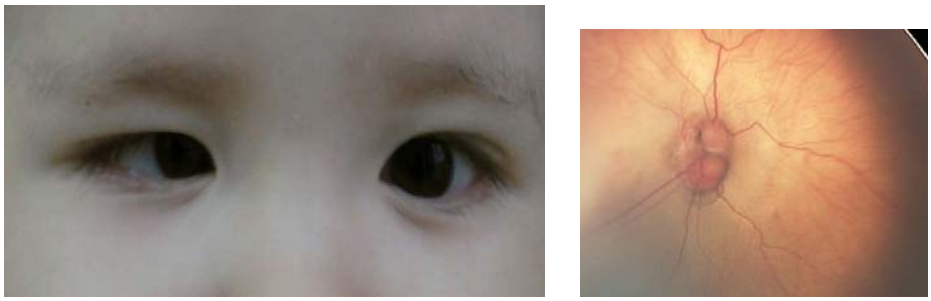
Това е най-тежката форма на микрофталм. Клиничният микрофталм (анофталм) се асоциира с булб, чийто роговичен размер е по-малък от 4 mm и аксиалната дължина на окото е по-малка от 10 mm към момента на раждането, и по-малка от 12 mm на едногодишна възраст на пациента.

20.3.2.2. Обикновен микрофталм

Обикновеният (прост) микрофталм е очна ябълка с по-къса от обичайното за възрастта аксиална ос. Находката е двустранна. Често се съчетава с висока степен на хиперметропия и хипоплазия на макулата.

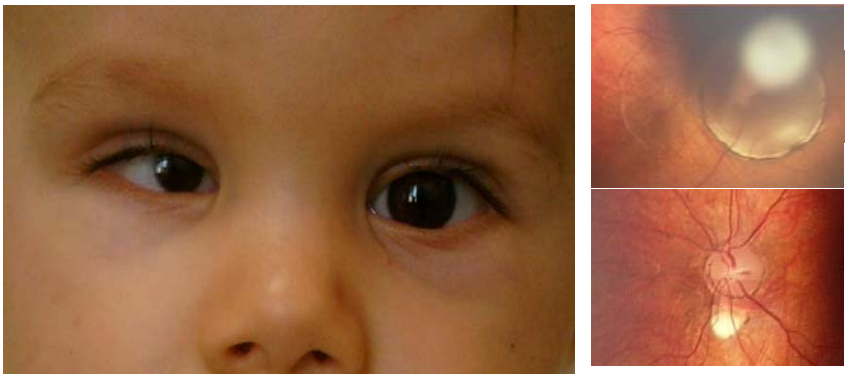
20.3.2.3. Микрофталм с други очни аномалии

Микрофталмът може да бъде асоцииран с всяка една, две или повече от многобройните вродени структурни аномалии на очите. Най-често това са различните клинични форми на катаракта, различни рефрактивни находки, колобома на клепачите или на увеята, ретината, зрителния нерв и др. Патологията може да засегне двете или само едното око. При двустранните случаи е възможно да съществува различна степен на клинична изява. Много често налице са междуочни дискорелации по отношение на вида и степента на засегнатата очна структура за всяко око. На Фиг. 20.3.2.3.1 и Фиг. 20.3.2.3.2 са представени фрагменти от лицето и на очното дъно на деца с различни клинични форми на микрофталм, асоцииран с различни вродени структурни аномалии на очите, с неуточнена етиология (собствени наблюдения).



а) б)

Фиг. 20.3.2.3.1. Дете с очен дисморфизъм: а) епикант, конвергентен алтернираща страбизъм, нистагъм, микрофталм (Д > Л); б) вродени аномалии в папилата на зрителния нерв

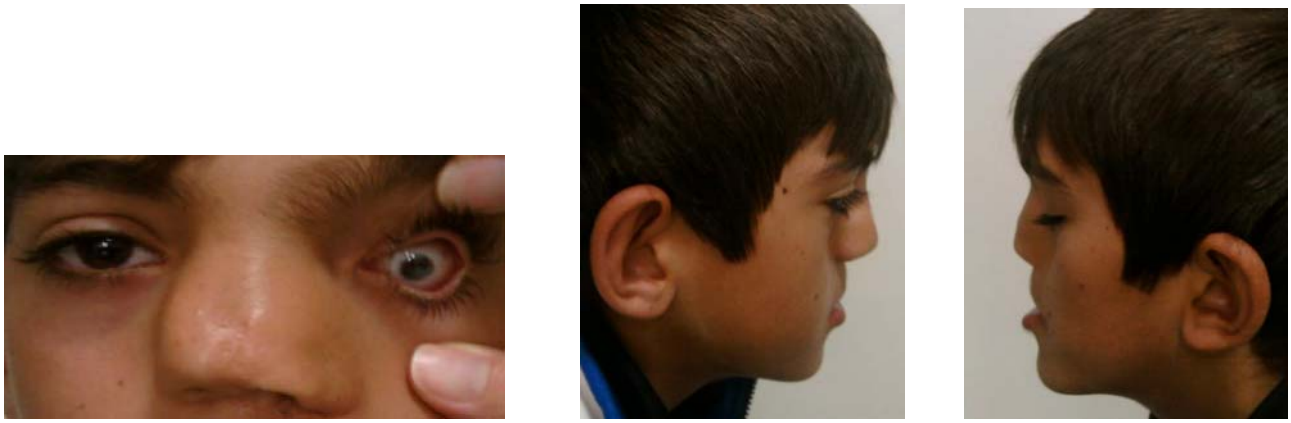


Фиг. 20.3.2.3.2. Дете с очен дисморфизъм – епикант, микрофталм и микрокорнея (Д > Л), конвергентен едностранен страбизъм и колобоми на ретината в двете очи

20.3.2.4. Микрофталм, асоцииран с очни и общи увреждания

При около една трета от индивидите с микрофталм се констатират различни малформации като част от различни синдроми – очни и системни, с различна етиология (като фетален алкохолен синдром, хромозомни аномалии и др.). На Фиг. 20.3.2.4.1 са представени фрагменти от лицето – фас, десен и ляв профил на дете с едностранна птоза, микрофталм, в съчетание с микрокорнея и катаракта, като част от фенотипа на по-широк синдром с лицев дисморфизъм, с недоказана етиология (собствено наблюдение). На Фиг. 20.3.2.4.2 е представено дете с множествени дисморфични очни прояви при малформативен мултисистемен синдром, с неуточнена етиология (собствено наблюдение). На Табл. 20.3.2.4.1 са представени някои асоциации на микрофталма с различни очни или общи увреждания, според Orphanet класификацията (на редките заболявания при човека, 2017). Касае се за самостоятелни нозологични единици, при които микрофталмът е едностранно или двустранно изявен, в различна степен. На Табл.

20.3.2.4.2 е представено клинико-генетичното класифициране на анофталма/микрофталма – изолиран или в съчетание с други очни или извъночни патологични прояви.



Фиг. 20.3.2.4.1. Дете с очен дисморфизъм – едностранна птоза, микрофталм, микрокорнея, катаракта при малформативен лицев синдром



Фиг. 20.3.2.4.2. Дете с множествени малформативни очни промени при мултисистемен малформативен синдром

Табл. 20.3.2.4.1. Асоциации на микрофталма с други очни или общи увреждания, според Класификацията на редките заболявания при човека (Orphanet, 2017 г.)

Код	Нозологични единици
85275	Microphthalmia – ankyloblepharon – intellectual deficit
98938	Microphthalmia – anophthalmia – coloboma
77299	Microphthalmia – brain atrophy
2543	Microphthalmia – cataract
2556	Microphthalmia – dermal aplasia – sclerocornea
2547	Microphthalmia – microtia – fetal akinesia
2705	Microphthalmia – optic nerve aplasia
251279	Microphthalmia – retinitis pigmentosa – foveoschisis – optic discdrusen
139471	Microphthalmia with brain and digit anomalies
98938	Microphthalmia with colobomatous cyst
1106	Microphthalmia with limb anomalies
2556	Microphthalmia with linear skin defects syndrome Microphthalmia, Lenz type
2551	Microspherophakia – metaphyseal dysplasia
98991	Nuclear cataract (виж cataracta)

Табл. 20.3.2.4.2. Клинико-генетично класифициране на анофталма и микрофталма [11, 14]

Синдроми	Кодов № OMIM/ ORPHANET	Етиология	Унасле-дяване	Очни прояви
Anophthalmia – Microphthalmia (Isolated)	OMIM: 251600 610093 611038 613094 613517 615113 613704 615113	SIX3, HESX1, BCOR, SHH, PAX6, RAX, CHD7, (CHARGE синдром), IKBKG (incontinentia pig-menti), NDP (Norrie болест), SOX2 (SOX2-свързано очно)	AD XR AR	Вродена липса или недоразвитие на очната ябълка без наличие на общи увреждания
Anophthalmia – Microphthalmia (Isolated)	Orhpanet: 99987	SIX3, HESX1, BCOR, SHH, PAX6, RAX, CHD7, IKBKG, NDP, SOX2, OMT1, SIX6		Липса или недоразвита очна ябълка, асоциирана с проблеми в езофагеалната и гениталната система
Anophthalmia – megalocornea – cardiopathy – skeletal аномалия	Orhpanet: 1101	CHX10, GDF6, RAX, SOX2, OTX, MAC. SOX2, OTX2	AD AR	Недоразвита очна ябълка от рождение, други очни промени, сърдечна миопатия и скелетни аномалии
Anophthalmia – pulmonary hypoplasia (Matthew-Wood синдром)	OMIM: 601186; 615524	STRA6	AR	Анофталмия или тежка микрофталмия, пулмонална хипоплазия
Anophthalmia/Microphthalmia – Syndactyly	OMIM: 206920	SMOC1, FNBP4	AR	Анофталм/микрофталм, синостоза, синдактилия, олигодактилия
Anophthalmia plus syndrome (Fryns microphthalmia синдром)	OMIM: 600776		AD	Анофталм и други структурни увреждания на лицето и/или невралната тръба
Anophthalmia/microphthalmia, esophageal atresia	OMIM: 206900	SOX2	AD	Вродена липса или недоразвита очна ябълка – езофа-геална атрезия
Waardenburg anophthalmia синдром	OMIM: 206920	SMOC1	AD	Анофталмия, аномалии на ръце и крака
Аномалия на Axenfeld	OMIM: 601631	FOXC1, (FKHL7), PITX2	AD	Вродена структурна аномалия в развитието на предния очен сегмент и иридокорнеалния ъгъл
Axenfeld-Rieger синдром	OMIM: 180500; 601499	PITX2 or FOXC1	AD; AR	Засяга ириса (хипоплазия, corectopia, polycoria), роговицата (видима и изместена напред линия на Schwalbe – заден embryotoxon), повишено вътреочно налягане

20.3.2.4.1. Микрофталм при фетален алкохолен синдром

Феталният алкохолен синдром ([Fetal alcohol syndrome (FAS)] е най-тежката форма на увреждане на плода при майки, употребявали алкохол (тератогенен фактор) по време на бременността. Първи описания на родени с различни малформации деца от майки, употребявали алкохол по време на бременността си, са описани във Франция от Lemoine (1968) [цит. по Jones, Smith (1973)]. и от Jones и Smith в Америка (1973) [Jones, Smith (1973)].

Честотата на феталния алкохолен синдром в Америка е 1/1000 новородени деца. По данни на различни автори честотата се движи 4–44%. По данни на СЗО честотата на феталния алкохолен синдром е в широки граници (от 1/1000 до 1/10 000 новородени) заради различните методи на проучване и различните "рискови" контингенти бременни.

Етиология: Доказано е, че етанолът и неговият метаболит ацеталдехид може да променят развитието на плода чрез нарушаване на клетъчната диференциация и растежа, с което разрушават ДНК, синтеза на протеини и инхибирането на клетъчната миграция. Етанолът и ацеталдехидът водят до промяна на междинния метаболизъм на въглехидратите, протеините и мазнините. Това може да намали преноса на аминокиселини, глюкоза, фолиева киселина, цинк и други хранителни вещества през плацентата и косвено да засегне развитието на плода (фетална хипоксия) поради лишаване на ембриона/плода от хранителни вещества.

Пораженията могат да са от най-различно естество и тежест, в зависимост от вида на употребявания алкохол, концентрацията му, продължителността и количеството на употреба, възрастта на майката и др.

Първите клинични прояви за фетален алкохолен синдром са недоносеност, ниско тегло при раждането, малък ръст, лицев дисморфизъм, микроцефалия, малформативни прояви от страна на всяка една от системите в човешкия организъм. ФАС е една от причините за синдрома на внезапна смърт на новороденото.

По-късно се констатира изоставане в растежа, поражения на ЦНС (изоставане в психомоторното развитие).

Очни прояви: В литературата са описани най-различни вродени поражения на зрителната система, свързани основно с нарушения в морфогенезата – структурни и функционални, с последица различни по тежест увреждания на зрителните функции. Всяка една от очните структури може да бъде засегната в различна степен, но най-често се наблюдават микрофталм, по-тесни и къси клепачни цепки, епикант, телекант, страбизъм, рефрактивни грешки и др., в асоциация с горепосочените общи увреждания. Проявите от страна на очите не са патогномонични за конкретна нозологична единица и трябва да се оценяват въз основа на цялостното изследване на индивида. Много от очните находки (вродени роговични мътнини, вродена катаракта, вродена глаукома, дисгенетични увреждания на предния очен сегмент и др.) се припокриват с редица изолирани очни или синдромни увреждания както с генетична, така и с друга, освен алкохола, екзогенна етиология.

Основни критерии за диагнозата са:

1. Нисък ръст/изоставане в растежа
2. Лицев дисморфизъм (къс филтрум, тесни клепачни цепки, епикант, страбизъм и др.)
3. Поражения на ЦНС (структурни, функционални)
4. Пренатална експонация на алкохол.

Диференциалната диагноза включва следните синдроми: Aarskog syndrome; Williams syndrome; Noonan syndrome; Dubowitz syndrome; Brachman-DeLange syndrome; Toluene syndrome; Fetal hydantoin syndrome; Fetal valproate syndrome; Maternal PKU fetal effects.

20.3.3. Нанофталм

ICD-10: Q11.2; ***OMIM***: 600165; 609549; 611897; 615972; ***ORPHA***: 35612

В диференциалната диагноза на обикновения микрофталм влиза *нанофталмът (Nanophthalmus)*. До 90-те години на миналия век терминът *нанофталм* е означавал очна ябълка с по-малки размери заради по-къса аксиална ос, но без абнормни структурни промени в нея и с нормални зрителни функции [22, 24, 25]. Варбург (1981, 1993) определи нанофталма като стоп в растежа на аксиалните оси на предния и на задния очен сегмент, което е причина за общо по-късата аксиална ос на очната ябълка. Съвременните клинико-генетични (КГ) проучвания на пациенти с "нанофталм" и "обикновен микрофталм" показаха, че възрастните пациенти с нанофталм развиват закритоъгълна вторична глаукома. Доказано бе, че нанофталмът е рядко срещана генетично детерминирана двустранна патология. Съществуват случаи на изолиран нанофталм, както и случаи на нанофталм като синдромна изява, които не са аспект на изолираната форма [11]. MFRP протеинът (Membrane Frizzled-Related Protein, *OMIM*: 606227) селективно се експресира в пигментния ретинен епител (RPE) и цилиарното тяло, с ниска експресия в главния мозък. Анализът на ОСТ промените може да разкрие липса на фовеалната яма, дифузно макулно удебеляване, елементарна фовеална аваскуларна зона, схиза на външните слоеве на ретината с дискретни свързващи повлекла към фовеята или наличие на макулни кисти или кистозоподобни промени. Мутации в ген MFRP са причина и за Microphthalmia, isolated 5 (*OMIM*: 611040).

В класификацията на наследствените очни заболявания (OMIM, 2017) нанофталмът е хетерогенна група състояния/заболявания.

20.3.3.1. Нанофталм 1

Синоними: Nanophthalmos, autosomal dominant; Nanophthalmos with nigh hyperopia and angle-closure glaucoma; Microphthalmos simple, autosomal dominant

OMIM: 600165;

Нанофталм 1 ([Nanophthalmos1 (NNO1)] е резултат на мутация в гена NNO1, с хромозомна локализация върху хромозома 11 (11p). Начинът на унаследяване е АД.

Клинично нанофталм 1 се характеризира с малки по размер очни ябълки (по-къса от обичайната за възрастта аксиална дължина), високостепенна хиперметропия и различна по степен закритоъгълна глаукома (Othman et al., 1998). Патологията е автозомно-доминантна. Друг локус (освен на 11p) за нанофталм е разположен на хромозома 2 (2q11-q14). Автозомно-рецесивен нанофталм (NNO2; 609549) възниква вследствие на мутация в гена MFRP (606227), локализиран върху хромозома 11(11q23).

Othman et al. (1998) описват случаи на нанофталм, асоцииран с високостепенна хиперметропия (над +7,25 диоптъра до +9,88 диоптъра) при 22-ма членове в една фамилия. Sener et al. (2003) съобщават за асоциация на нанофталм с неакомодативна есотропия (страбизъм) при 15 изследвани индивиди, трима от които са имали монокуларна амблиопия, а при останалите 12 амблиопията е била двустранна. Walsh и Goldberg (2007) приемат, че намалената зрителна острота при тази форма на нанофталм се дължи на хипоплазия на фовеята. Franceschetti и Gernet (1965) проучват пациенти с микрофталм (нанофталм) и нормални размери на предния очен сегмент (виж MCOP6, 613517). Warburg, 1993 препоръчва термина частичен микрофталм (цитат по Fuchs et al., 2005).

20.3.3.2. Нанофталм 2

Синоними: Nanophthalmia 2; Nanophthalmos, autosomal recessive

OMIM: 609549

Нанофталм 2 ([Nanophthalmos 2 (NNO2)] се дължи на мутации в гена MFRP (606227), с хромозомна локализация върху хромозома 11 (11q23.3). Типът на унаследяване е АР. Cross и Yoder (1976) съобщават за три сестри с нанофталм от Amish-Mennonite [11]. Sundin et al. (2005) описват 30-годишна жена от същата фамилия (Amish-Mennonite), която е с нанофталм, закритоъгълна глаукома и отлепване на ретината в едното око. Двамата ù братя, племенникът ù (момче) и чичо ù също са имали нанофталм, но без глаукома и без отлепване на ретината. Молекулярногенетичните проучвания на Cross и Yoder (1976), Sundin et al. (2005) идентифицират гена MFRP (606227.0001), както и хетерозиготна мутация в екзона на MFRP гена или C1QTNF5 (608752). Sundin et al. (2005) провеждат скрининг на 26 деца с едностранен нанофталм. Те констатират мутация в гена MFRP в още две допълнителни фамилии, като в едната се касае за хомозиготна нонсенс мутация (606227.0002), а в другата фамилия две сестри са били с „frameshift“ мутация (606227.0003) и „missens“ мутация (606227.0004) [11].

20.3.3.3. Нанофталм 3

OMIM: 611897; мутация в гена MFRP**.** Хромозомната локализация на гена е върху хромозома 2 (2q11-q14). Геномна координация (GRCh37): 2:93 300 000–129 900 000 (по NCBI).

Нанофталм 3 [Naniophthalmia 3 (NNO3)] е резултат на мутация в гена MFRP, с хромозомна локализация върху хромозома 2 (2q11-q14). Геномната координация на този ген е GRCh37: 2:93 300 000–129 900 000 (по NCBI).

Li et al. (2008) описват изолиран вроден микрофталм, асоцииран с енофталм, тясна клепачна цепка, средна степен на птоза, плитка предна камера, микрокорнея, високостепенна хиперметропия (от +6 до +11,25 диоптъра) в родословие на китайска фамилия и автозомно-доминантен тип на унаследяване. Авторът е определил микрофталмията в това родословие като “нанофталм” [10].

20.3.4. Вроден хористом

Хористомът (Congenital Choristomas) представлява недиференцирана или нормална тъкан, която съдържа едновременно дермални и епителни елементи, и възниква (присъства) на необичайно място.

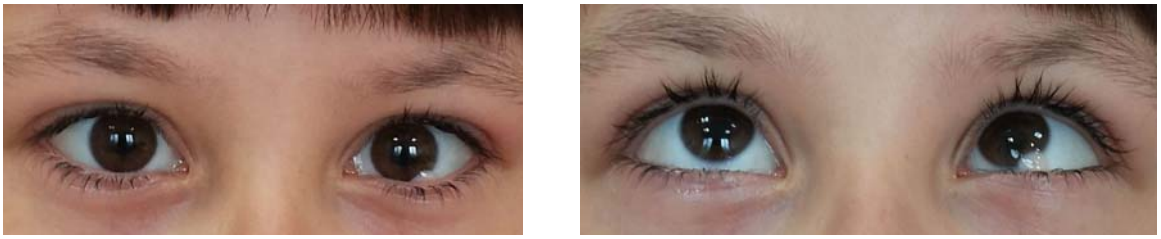
Хористомите са чести епибулбарни или орбитални тумори в детска възраст. Епибулбарните хористоми могат да възникнат от роговицата, лимба или субконюнктивалното пространство. Могат да са плоски или надигнати, малки или широки образувания. Астигматизмът е честа находка при лимбалното им разположение. Асоциират се с колобоми. Клинично, сложните хористоми обикновено са неразличими от дермоидите или дермолипомите. Сложните хористоми съдържат комбинации от ектопирана тъкан като хрущялна, мастна, мускулна, ацинозни жлези [7, 9, 15].

20.3.4.1. Епибулбарен костен хористом

Костните епибулбарни хористоми (Epibulbar Osseous Choristomas) представляват окръглени нодуларни образувания, които наподобяват дермоидните. Разполагат се на 510 mm назад от лимба. Създават най-често козметичен дефект.

20.3.4.2. Вроден липодермоид

Вроденият липодермоид (хористом) [Congenital dermoid and lipodermoid (choristomas)] е разположен най-често във външния долнотемпорален край на лимба или върху очната ябълка. Представлява гладка, ограничена, леко надигната, жълто-бяла (до кафява) лезия, която може да наподобява кожа. Понякога е фенотипна находка при синдрома на Голденхар (Goldenhar syndrome: oculoauriculovertebral dysplasia). На Фиг. 20.3.4.2 е представен липодермоид на лимба в лявото око при дете с фамилен синдром на Голденхар (собствено наблюдение). В някои случаи, когато липодермоидът заема по-широка площ, може да е причина за астигматизъм и нарушена зрителна острота, което налага оперативното му отстраняване [3, 9, 10, 15, 18].



Фиг. 20.3.4.2. Липодермоид на лимба в лявото око при дете със синдрома на Голденхар

20.3.5. Очна меланоза

Синоними: Congenital melanocytosis bulbi; nevus fuscoceruleus ophthalmomaxillaris, oculodermal melanocytosis, oculomucodermal melanocytosis, nevus of Ota

Очната меланоза, известна като *очна меланоцитоза*, е вродена очна патология. Клинично се проявява с хиперпигментация, като резултат от абнормна меланоцитна популация в горната трета на дермата, включително в ириса, хориоидеята и съседните им тъкани. Меланозата засяга един на всеки 5000 човека, с риск за развитие на меланома на увеята. Абнормната продукция на меланоцити в трабекуларния апарат може да причини затруднение в оттока на вътреочната течност и вторична (пигментна) глаукома, както и дисперсен пигментен синдром (pigment dispersion syndrome). Меланоцитозата обикновено засяга едното око, но може да е и двустранна. При някои пациенти с азиатски произход меланоцитозата засяга очите и кожата на лицето и тялото, известна като невус на Ота (oculodermal melanocytosis, nevus of Ota). Азиатските деца и децата от тъмната раса нормално имат двустранна хиперпигментация на склерите.

20.3.6. Буфталм

ICD 9:743.2; ***ICD 10:*** Q 15.0

Терминът *буфталм (Buphthalmos)* означава очна ябълка с абнормно увеличени размери. При тази патология са увеличени размерите на всички структури, които изграждат очната ябълка, така както и при *макрофталма* (Q 11.3). Буфталмът за разлика от макрофталма е свързан с патологични промени в булба, които са причина за увреждане на зрителните функции. Буфталм може да е налице към момента на раждането или да се прояви до 3-годишна възраст. Буфталмът е най-честият и патогномоничен очен симптом при първичната вродена глаукома. При индивиди с някои наследствени синдроми с полиорганна изява и асоциирани с глаукома, както при някои индивиди с високостепенна миопия е възможно глаукомният процес или очната хипертенсия да не водят до буфталм.

20.3.6.1. Първична вродена глаукома

ICD-10: Q 15.0; ***OMIM:*** 231300

Първичната вродена глаукома (*ПВГ*) *[Primary congenital glaucoma (PCG)]* е рядко очно заболяване, което при голяма част от боледуващите деца е причина за дефинитивно нарушение на зрителните функции.

Честотата на ПВГ е около 1:10 000 новородени деца, унаследяването е автозомно-рецесивно. Причина за заболяването е затрудненият отток на вътреочна течност вследствие аномално развитие на иридо-корнеалния ъгъл и трабекуларната мрежа (изолирана трабекулодисгенеза).

За поставяне на диагноза „първична конгенитална глаукома" се прилагат общоприети клинични критерии [22]. Най-чести клинични прояви са: буфталм (хоризонтален роговичен диаметър > 11 mm при новороденото или до едногодишна възраст и > 13 mm във всяка възраст), промяна в цвета на роговицата, когато е повишено вътреочно налягане (ВОН), пукнатини в десцеметовата мембрана (гънки на Haab). На Фиг. 20.3.6.1 са представени фрагменти от лицата на 4 деца с различни клинични форми на ПВГ – едностранно или двустранно изявена.



Фиг. 20.3.6.1. Фрагменти от лицето на деца с буфталм – едностранен или двустранен и вродена глаукома с различна степен на клинична изява

Първичната вродена глаукома е доказано генетично хетерогенно заболяване. Установени са различни мутации в 3 генни локуса, картирани на различни хромозоми: *1. GLC3A (2p21); 2. GLC3B (1p36); 3. GLC3C (14q24.3).* Първият идентифициран ген за ПВГ е Cytochrome P4501B1 (CYP1B1 [MIM *601771]). До момента са доказани над 100 мутации в гена CYP1B1 в GLC3A локус, които са отговорни за появата на ПВГ в около 50% от случаите [10]. Цитохром P450 протеините са монооксигенази, които катализират много рекации, свързани със синтеза на холестерол, други липиди и стероиди. Приема се, че тези протеини играят съществена роля за развитието на окото.

В локусите GLC3B и GLC3C все още не са идентифицири генни мутации, които предизвикват ПВГ.

През 2009 г. беше идентифициран нов ген – LTBP2, нулева мутация, който е предизвикал ПВГ с дислокация на лещата при някои от пациентите в 4 фамилии от Пакистан. Този ген бе идентифициран и при някои български пациенти от ромски етнос [2, 3, 50]. LTBP2 генът е картиран в хромозома 14q24.3, но е около 1.3 Mb проксимално от GLC3C локус. Затова остава да бъде определено дали LTBP2 е GLC3C ген или втори прилежащ ген, който също играе роля за появата на ПВГ.

LTBP2 генът, кодиращ Latent transforming growth factor beta binding protein, принадлежи към групата на протеините на екстрацелуларния матрикс и е хомолог на фибрилина. Той може да играе роля при клетъчната адхезия и като структурен компонент на микрофибрилите. Новооткритият LTBP2 ген е структурно близък до гена fibrillin 1, мутации в който предизвикват синдрома на Marfan и други сходни заболявания на съединителната тъкан, известни под термина *тип 1 фибрилинопатии*.

След идентифицирането на LTBP2 гена в литературата бяха описани случаи с мегалокорнея, микросферофакия, дислокация на лещите и вторична глаукома, както и изолирана микросферофакия, резултат на мутации в LTBP2 гена.

Лечението на децата с ПКГ основно е хирургично – трабекулотомия/трабекулектомия, водеща до понижаване на вътреочното налягане и съхраняване на зрителните функции. От съществено значение е ранното осъществяване на оперативната намеса, преди да са настъпили необратими увреждания на окото и трайно нарушение на зрението.

Генната терапия (генно заместване) е терапия на бъдещето. Подходящи таргетни структури за глаукомната генна терапия са трабекуларният апарат, цилиарният епител, цилиарният мускул, ретиналните ганглийни клетки, клетките на Мюлер в ретината и т.н.

Диференциална диагноза на буфталма се прави с мегалокорнея, високостепенна миопия и др.

20.3.6.2. Детски глаукоми и буфталм при синдроми с полиорганно засягане

Тук са разгледани синдромите на Стърдж-Вебер, на Марфан, на Пиер-Робин, на Льове, на Вайл-Марчезани, на Рубинщаин, хомоцистинурията и някои хромозомни аномалии.

На Табл. 20.3.6.2 са представени клинико-генетичните форми на глаукома при деца, обучавали се в Училището за деца с нарушено зрение – София (А. Попова, 1994).

Табл. 20.3.6.2. Клинико-генетични форми на глаукома при деца (n = 320), обучаващи се в Училище за деца с нарушено зрение – София, А. Попова (1994)

I. Обикновен буфталм [ПВГ (AR)] – 8,2%;
II. Буфталм с други очни увреждания – 1,2%;
– с миопия (AR) – 0,8%
– с вродени роговични мътнини (AR) – 0,4%;
– с faulty cleavage syndrome
III. Буфталм с извъночни аномалии – 0,4%;
– spina bifida, ИНПР (AR)
– alopecia (AP)
– аниридия, зъбни аномалии
IV. Юношеска глаукома (AR) – 0,4%;
V. Микрофталм с аниридия (AR) – 1,5%;
VI. Микрофталм с аниридия (AD) – 9,8%;
VII. Микрофталм с колобоми (AR) – 1,1%;
VIII. Микрофталм при Faulty Cleveage syndrome (AR) – 3,1%;
IX. Микрофталм, общи увреждания
– аниридия, изоставане в растежа (AD) – 4,9%;
– Peter's syndrome, vitiligo (AR) – 0,3%;
X. Аниридия (AD) – 8,1%;
XI. Ектопия на лещата:
– Marfan syndrome (AD) – 6,5%;

20.3.6.2.1. Синдром на Стърдж-Вебер

Синоними: Енцефалофациална ангиоматоза (Encephalofacial angiomatosis); Енцефалотригеминална ангиоматоза (Encephalotrigeminal angiomatosis); Sturge–Weber–Dimitri syndrome; Sturge–Weber–Krabbe syndrome;

ICD-10: Q85.8; ***OMIM:*** 185300; ***ORPHA:*** 3205; ***GARD:*** 7706

Счита се, че описаният от Schirmer (1860) случай на момиче на шест и половина години с лицев левостранен хемангиом и епилепсия е първият описан в литературата случай на болен със синдрома на Стърдж-Вебер *[Sturge–Weber syndrome (SWS)]*. Цялостната клинична картина при SWS е дадена за първи път от Sturge (1879), а по-късно е допълнена от Kalisher (1901), Krabbe (1922) и от редица други автори, като до днес непрекъснато се добавят нови клинични прояви [2, 7, 8, 14, 16, 17, 21]. Радиологичните промени са представени за първи път от Weber (1922).

Днес е известно, че SWS представлява първична венозна дисплазия с липса на повърхностните дренажни вени в мозъчната кора, в периода 4–8 г.с. Заболяването се среща с различна честота – 1–9/100 000; при 1/50 000 живородени деца, предимно като спорадични случаи. Полът няма значение, липсва расова предилекция. Молекулярногенетичните изследвания доказват мутации в гена GNAQ (Guanine nucleotide-binding proteins), хромозомна локализация 9q21.2. Типът на унаследяване на SWS е АД, с непълна пенетрантност и вариабилна експресивност. Липсват цитогенетични промени**.** Не са констатирани пренатални маркери. Съвременната класификация на SWS (Tortori-Donati et al., 2005) включва три типа: Тип I (класически), с кожни, лептоменингеални и очни промени, тип II, с кожни и очни промени и тип III (фрустни форми), с лептоменингеални промени.

Класическите клинични прояви при SWS се срещат при 15–20% от пациентите и включват: 1. Кожни ангиоми (известни като “nevus flammeus” или “port wine stain”), които са от рождение и обикновено се локализират в едната половина на лицето, по хода на първия и третия клон на петия черепномозъчен нерв (V_1–V_3); 2. Капилярно-венозни малформации (лептоменингиални ангиоми); 3. Глаукома (30–90% от случаите); 4. Епилепсия; 5. Прогресивно изоставане в нервно-психическото развитие.

Лептоменингиалната ангиоматоза води до стаза и исхемия, които са причина за кортикална некроза (Thomas-Sohl et al., 2004). Въз основа на проучване на 52 възрастни индивиди (18–63-годишни) Sujansky и Conradi (1995) описват: ангиоми (в мозъка 98%, екстракраниални 52%), глаукома (60%), гърчове (83%), неврологични проблемит (65%). Хистопатологичните промени в мозъчната тъкан, констатирани след екстракция на мозъчен хемангиом, са представени от Tyzio et al. (2009).

Очната симптоматика е налице, когато присъства лицев хемангиом. Може да се констатират увеличени размери на роговицата и оток, когато ВОН е повишено. В ириса се наблюдават разширени и дилатирани съдове, които могат да обхванат и камерния ъгъл и да са причина за хетерохромия и повишено ВОН. Находката може да е едностранна или двустранна, изявена в различна степен при отделните пациенти. По литературни данни при отделните пациенти могат да бъдат констатирани и други очни промени: увеличена васкуларизация на конюнктивата (pinkish discoloration); абнормен плексус от увеличени еписклерални съдове; увеличени роговични размери; буфталм; хетерохромия; съдови аномалии в преднокамерния ъгъл; съдови аномалии на хориоидеята, с увеличен брой на съдовете ù; тортуозни съдове и артериовенозни комуникации в очното дъно, с последващи по-късно дегенерации на ретината и отлепване на ретината; страбизъм; птоза на клепачите. *Задължителни очни промени* са хемангиом на клепачната кожа и глаукома, като последната може да се констатира на различен етап след раждане на боледуващия до 25-годишната му възраст. На Фиг. 20.3.6.2.1.1 е представен фрагмент от лицето на момиче с едностранен буфталм при SWS, а на Фиг. 20.3.6.2.1.2 – момче със SWS.



Фиг. 20.3.6.2.1.1. Буфталм, мидриаза и неоваскуларна глаукома на дясното око при дете с лицев хемангиом при Стърдж-Вебер синдром



Фиг. 20.3.6.2.1.2. Дете с буфталм вляво при синдрома на Стърдж-Вебер

Диагнозата SWS, проявен в класическата си форма, не представлява затруднение. Задължителните очни изследвания включват измерването на роговичните размери, биомикроскопия, гониоскопия, офталмоскопия, тонометрия и B-ехография в динамика. За потвърждаването на диагнозата SWS са необходими компютърна томография (CT) и магнитнорезонансна томография (MPT). CT е по-чувствителен метод за доказване на мозъчни калцификати, а MPT е по-чувствителен метод за клиничната прогноза на SWS.

По отношение на цялостната еволюция на SWS, при 75–90% от тези болни се наблюдава епилепсия, 50–75% са с ИНПР. Прогнозата на боледуващите е лоша, ако вече са се развили церебрални симптоми. По отношение на глаукомата, констатирана е при 30–90%, касае се за вторична глаукома от неоваскуларен тип. Препоръчвани оперативни интервенции са трабекулотомия, циклоанемизиращи операции, лазерни интервенции.

В *диференциалнодиагностичен план*, SWS е най-често срещаната факоматоза (Van der Hoeve, 1923 – цит по Kwitko, M.) и единствената факоматоза, която не е асоциирана с вътречерепни неоплазми (Di Rocco&Tamburrini, 2006). От факоматозите фенотипно най-близък до SWS е Bonnet-Dechaume-Blanc syndrome (ретиноангиоматоза), кожата при този синдром се засяга по-рядко.

В някои случаи синдромът на Клипел–Тренони–Вебер [Klippel–Trenaunay–Weber syndrome (OMIM: 149000)] се асоциира с този на Стърдж–Вебер.

20.3.6.2.2. Неврофиброматоза

Синоними: Болест на Реклингхаузен (Morbus Recklinghausen); Фиброзна генерализирана остеодистрофия (Osteodystrophia fibrosa generalisata); Шваноматоза (Schwannomatosis);

ICD-9-CM: 237.71; ***ICD-10:*** Q85.0; ***OMIM:*** 162200; 162210; 613675; ***ORPHA:*** 636; ***GARD:*** 7866

Неврофиброматозата [Neurofibromatosis (NF)] е хетерогенна група моногенни заболявания, при които се наблюдават неврофиброми с различна органна локализация, включително очна, и пигментации по кожата тип "café au lait". Описани са няколко клинико-генетични (КГ) форми и техни варианти. Неврофибромите имат различна големина и брой при отделните индивиди. Най-малко 7 трябва да бъдат пигментните петна по кожата тип "café au lait", за да се постави клиничната диагноза. Начинът на унаследяване при всички КГ форми и варианти е АД. Очни прояви има описани при NF тип1 и NF тип 2.

Клиникогенетични форми и варианти на неврофиброматозата

Неврофиброматоза (NF) тип 1

NF тип 1 се дължи на мутации в гена неврофибромин [Neurofibromin 1 (NF1)], картиран на 17-а хромозома (17q11.2). Честотата на NF тип 1 е ниска – 1:2500–1:3000 (Shen et al., 1996; Williams et al., 2009), 1–5/10 000 (Orphanet).

Очната симптоматика на NF тип 1, известна като *периферна неврофиброматоза*, включва: фибромни промени по кожата на клепачите, най-често от рождение, в зрителния нерв (глиоми), в булба или орбитата, пигментирани фиброми – петънца на Лиш (Lisch nodules, 80–94%) по ирисите, които могат да са причина за глаукома в някои случаи, както и промени в хориоидеята. Westerhof et al. (1983) установяват хипертелоризъм при 24% от децата с NF. Очната симптоматика се отличава с широк клиничен полиморфизъм при конкретните болни по отношение на началото, степента на клинична изява и хода на клинична изява на всеки симптом.

Неврофиброматоза (NF) тип 2

Синоними: Bilateral acoustic neurofibromatosis; Central neurofibromatosis

ICD-10: Q85.0; ***OMIM:*** 101000; ***ORPHA:*** 637; ***GARD:*** 7193

NF тип 2 се дължи на мутации в ген, картиран в 22-ра хромозома (22q12), кодиращ протеина мерлин (merlin). Parry et al. (1994) предполагат, че NF тип2 е хетерогенна патология. Честотата на NF тип 2 е 1:25 000 живородени (Asthagiri et al., 2009), 1–9/100 000 (Orphanet).

Очните промени при NF тип 2, известна като *централна NF,* се наблюдават извънредно рядко, липсват промени в ириса, но при възрастни пациенти са описани пресенилна задна субкапсуларна или нуклеарна катаракта и/или ретинални хамартоми (Pearson-Webb et al.,1986; Parry et al., 1994). Egan et al. (2001) описва 4 случая на монокуларна пареза на елеваторите. Поставянето на диагнозата NF е въз основа на съвременни критерии, уточнени в Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1 (2007). Генетичните изследвания, които имат значение и в пренаталната диагностика, са достъпни, като мутацията може и да не бъде открита. Диференциалната диагноза включва следните основни групи: 1. Други форми на NF; 2. Други случаи с кожни пигментации тип "кафе с мляко"; 3. Заболявания, които протичат с кожни образувания, наподобяващи NF 1; 4. Случаи с туморни образувания, наподобяващи неврофиброми. Клиничният ход и прогресията на NF са различни при всеки пациент, затова и прогнозата на заболяването е индивидуална.

Неврофиброматоза (NF) тип 3

Синоними: Schwannomatosis; Neurilemmomatosis;

ICD-10: Q85.0; ***OMIM:*** 162091; 162260; 615670; ***ORPHA***: 93921; ***GARD***: 4768

NF тип 3 се характеризира с развитието на множество шваноми (тумори на нервните обвивки) без участието на вестибуларните нерви. NF 3 се развива в зряла възраст и често се свързва с хронична болка. Може да има и дизестезия, и парестезия. Честите локализации включват гръбнака, периферните нерви и черепа.

Неврофиброматоза (NF) тип 6

Синоними: Familial café-au-lait spots; Multiple café-au-lait spots; Multiple café-au-lait syndrome

ICD-10: L81.3; ***OMIM:*** 114030; ***ORPHA***: 2678

NF тип 6 е кожно заболяване, което се характеризира с наличие на няколко окръглени петна по кожата с кафеникав цвят (café-au-lait) без неврофиброматозни промени в други органни системи. Етиологията все още остава неуточнена.

20.3.6.2.3. Синдром на Марфан

ICD-10: Q87.4; ***OMIM:*** 154700; 610168; ***ORPHA:*** 558;

Синдромът на Марфан (Marfan's syndrome) е заболяване на съединителната тъкан. Честотата на синдрома на Марфан (СМ) е ниска (1: 3000–5000 души; 1–5:10 000), като в 15–30% от случаите се касае за нововъзникнали мутации. Патологични мутации в гена фибрилин (FBN1) са причина за болестта. Патологичният ген има плейотропен ефект, 80% пенетрантност, вариабилна експресивност и се унаследява по АД начин. Фибрилиновият патологичен ген е картиран (1991 г.) в 15-а хромозома (15q21.1). Нормално FBN1 генът кодира протеин, който е главният компонент на екстрацелуларните микрофибрили. Установени са четири основни гена, отговорни за фибриларния колаген-алфа [Collagen alpha (COLA: COL1A1, COL1A2, COL2A1и COL3A1].

Общата симптоматика включва вродени сърдечни пороци, арахнодактилия, мускулна хипотония, астеничен хабитус, повишена еластичност на ставните връзки, необичайно за възрастта по-висок ръст. Симптомите са с различно начало на клинична изява, ход и тежест при отделните болни, което е причина за широк клиничен полиморфизъм. Това създава диференциалнодиагностични проблеми.

Очната симптоматика е разнообразна и включва мегалокорнея, промени в роговичните кривини (различни видове астигматизъм), хетерохромия, сублуксация/луксация на лещата (80%), микрофакия, отлепване на ретината, повишено ВОН/глаукома (най-често към 13-годишна възраст), вторични глаукомни усложнения (към 30-годишна възраст), миопия (осева). Очните симптоми също са с различно начало на клинична изява, което е причина за широк клиничен полиморфизъм и създава диференциалнодиагностични затруднения при спорадичните случаи. Диагнозата се поставя въз основа на типични клинични прояви в три основни системи: кардио-васкуларна, скелетна и очна, както и фамилна обремененост. Диагностичните критерии са международно уточнени (1996 г.). *Диференциална диагноза* се прави с всички заболявания, при които се констатира "марфаноиден" хабитус: Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome), Ehlers–Danlos syndrome, Homocystinuria и др. По правило МС е прогресираща патология**.** Еволюцията зависи от ранната диагноза, степента на увреждането, проведеното лечение, усложненията.

20.3.6.2.4. Синдром на Пиер Робин

ICD-10: Q87.0; ***OMIM:*** 261800; ***ORPHA***: 718

Синдромът на Пиер Робин (Pierre's Robin Syndrome) включва множествени вродени аномалии на лицевия череп, включително очни аномалии, обструкция на горните дихателни пътища, аномалия на небцето (cleft palate), гастроезофагеален рефлукс от рождение.

Честотата е ниска [от 1:8500 до 1:14 000; 1–9/100 000 (Orphanet)].

Етиология: Заболяването се причинява от ген с локализация 17q24.3-q25.1. Типът на унаследяване е AP. Секвенирани са 4 кандидат-гени: SOX9, KCNJ2, KCNJ16 (605722), MAP2K6.

Очните промени са разнообразни. За глаукома, отлепване на ретината, катаракта и миопия при синдрома на Пиер Робин съобщават B. Cosman и J. Keyser (1974). Диагнозата се основава на клиничните прояви, изявени след раждането и свързани главно с респираторните проблеми и гастроезофагеалния рефлукс. Синдромът на Пиер Робин се среща изолирано или като част от Stickler Syndrome, Velocardiofacial syndrome, Fetal Alcohol Syndrome, Treacher Collins Syndrome.

20.3.6.2.5. Хомоцистинурия

Синоними: Cystathionine beta-synthase deficiency; Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency

ICD-10: E72.1; ***OMIM***: 236200; ***ORPHA***: 394

Класическата хомоцистинурия (Homocystinuria) е метаболитно заболяване на аминокиселината метионин. Честотата е ниска **(**1:58 000 до 1:1 000 000 скринирани с биохимични тестове новородени, 1–9:100 000 и 1: 20 000 на скринирани за CBS мутации; 1–9/100 000 по ORPHA). Над 92 различни патологични мутации в CBS гена (кодира cystathionine beta-synthase) са причина за два основни клинични фенотипа – пиридоксин отговорен и пиридоксин негативен. Генът е картиран на 22-ра хромозома (21q22.3). Типът на унаследяване е AP. Биохимичните промени включват увеличаване на хомоцистина и метионина. Към момента на раждането пациентите са фенотипно здрави, но при оставените без лечение се наблюдават патологични промени.

Общата симптоматика се проявява в първата и втората декада от живота със светла кожа и светли коси, тромботични промени в артерии и вени – главни симптоми, изоставане в невропсихомоторното развитие, психиатрични проблеми, скелетни промени, наподобяващи синдрома на Марфан, спинална остеопороза, намалена продължителност на живота (до 30 год.).

Очната симптоматика включва: светли ириси, ектопия на лещата, която води до глаукома в различна възраст при някои пациенти, миопия от детска възраст, атрофия на зрителния нерв, отлепване на ретината. При нелекувани пациенти тази симптоматика е по-честа. Диагнозата е въз основа на повишени плазмени нива на метионин и хомоцистеин в кръвта, скрининг за хомоцистеин в урината и съответните клинични критерии. Диференциална диагноза се прави с различни генетични и негенетични заболявания.

20.3.6.2.6. Синдром на Льове (Lowe's syndrome)

Синоними: Lowe disease; Lowe oculo-cerebro-renal syndrome; Lowe syndrome; OCR; OCRL; Oculo-cerebro-renal dystrophy; Phosphatidylinositol 4,5-biphosphate 5-phosphatase deficiency;

ICD-10: E72.0; ***OMIM***: 309000; ***ORPHA***: 534

Синдромът на Льове е заболяване, което включва първично увреждане на очите, бъбреците и централната нервна система. Честотата е ниска **(**1:200 000 до 1: 500 000 новородени; 1–9/1 000 000 по ORPHA).

Етиология: Мутации в OCRL ген**,** картиран върху X-хромозомата (Xq25-q26).

Общата симптоматика включва изоставане в психомоторното развитие, vitamin D-резистентен рахит, амино-ацидурия. Бъбречните увреждания са описани в литературата като синдром на Фанкони, тип 2 ренална ацидоза. Streiff et al. (1958) предполагат Х-свързан тип на унаследяване, защото всички увредени са били от мъжки пол.

Очната симптоматика включва тотална катаракта (50%) и глаукома (до 50%).

Клиничната диагноза се поставя въз основа на триадата вродена катаракта, неонатална или инфантилна хипотония с ментална ретардация и ренална тубулна дисфункция. Диагнозата се установява в засегнатите лица чрез констатиране на понижена (< 10% от нормата) активност на инозитол полифосфат 5-фосфатаза OCRL-1 в култивирани кожни фибробласти. Молекулни генетични изследвания на OCRL гена показват мутации при около 95% от засегнатите мъже и подобен процент хетерозиготни жени.

Диференциалната диагноза е широка (Cystinosis, Fanconi Syndrome, Hypophosphatemic Rickets). При някои индивиди освен гореописаната симптоматика се наблюдават кифоза, сколиоза, множествена артропатия.

20.3.6.2.7. Микросферофакия, синдром на Вайл–Марчезани

Синоними: Spherophakia-brachymorphia syndrome;

ICD-10: Q87.0; ***OMIM:*** 277600 608328 614819; ***ORPHA***: 3449

Вайл–Марчезани синдром (Microsherophakia, Weill–Marceshani syndrome – WMS) е рядко заболяване на съединителната тъкан, което се характеризира с нисък ръст, brachydactyly, скованост на ставите, и аномалии на лещата. Честотата е ниска **(**1–9/100 000). Заболяването е хетерогенно, унаследяването е предимно АР, но може да бъде и АД (Faivre et al., 2003), като не са констатирани значими фенотипни различия между пациентите с АР от тези с АД форма. WMS 1 (АР) се дължи на хомозиготна или хетерозиготна мутация в ADAMTS10 гена, който се намира на 19 хромозома (19p13.2). WMS 2 (АД форма) се дължи на мутация в FBN1 gene, локализиран върху 15-а хромозома (15q21). WMS 3 (АР) се дължи на мутация в LTBP2 gene, локализиран върху 14-а хромозома (14q24). При т.нар. подобни на WMS пациенти са установени мутации в ADAMTS17 gene, локализиран също на 15-а хромозома (15q24).

Очната симптоматика включва: микросферофакия, ектопия на лещата, промени в иридокорнейния ъгъл (45,2%), глаукома, дегенеративна високостепенна миопия, хетерохромия, катаракта. При диференцирано клинико-генетично обсъждане е констатирано, че микросферофакията се среща по-често при АР формите, отколкото при АД формата, а луксацията на лещите е по-честа при АД формата, отколкото при АР формите. Някои хетерозиготи с АР формите имат минимални клинични изяви. However, Faivre et al. (2003) обобщават, че въпреки генетичната хетерогенност при BMC, съществува клинична хомогенност.

Клиничната диагноза се поставя, когато се наблюдават няколко характерни клинични признака. Няма един-единствен тест, за да се потвърди наличието на WMS. Фамилният анализ се оказва полезен за потвърждаване на диагнозата. Чрез молекулярногенетичен анализ се диференцират клинико-генетичните форми на WMS (WMS 1, WMS 2, WMS 3). При проучване на мутациите в ADAMTS10 ген, не са установени фенотипно сходни с WMS заболявания. Мутации в LTBP2 са установени при пациенти с първична вродена глаукома, микросферофакия, мегалокорнея (със или без ектопия на лещите), вторична глаукома. При пациенти със същия фенотип се установяват мутации в гена MSPKA (Desir et al., 2010, Khan et al., 2011). Усложненията на недиагностицираната и/или нелекувана своевременно ектопия на лещата водят до глаукома. Последиците са причина за тежки дефинитивни зрителни увреждания (до слепота).

20.3.6.2.8. Синдром на широките палци

Синоними: Rubinstein–Taybi syndrome; Broad thumbs-halluces syndrome

ICD-10: Q87.2; ***OMIM***: 180849; 610543; 613684; ***ORPHA***: 783

Синдромът на широките палци е генетично мултисистемно заболяване, което се характеризира с лицев дисморфизъм, широки палци на ръцете и краката, нисък ръст, ниско тегло към момента на раждане. Честотата е ниска (1/125 000–300 000 раждания; 1–9/100 000, по ORPHA). Мутации в гена CREBBP е причина за заболяването. Генът е локализиран върху 16-а хромозома (16p13.3). Описани са 8 алелни варианта на този ген. Протеинът, наречен CREB-свързващ протеин, играе важна роля в регулирането на клетъчния растеж и деленето и е от съществено значение за нормалното развитие на плода. Анестезията може да бъде опасна при пациентите с този синдром, поради лицеви дисморфични промени.

Очната симптоматика е разнообразна и включва: птоза на клепачите, страбизъм, вродена глаукома, колобоми (на ирис, хориоидея, ретина, зрителен нерв), рефрактивни грешки (високостепенна миопия), аномалии на слъзоотводните пътища, нистагъм, зенични аномалии, микрокорнея, микрофталм, роговични аномалии, атрофия на ириса, вродена катаракта, ектопия на лещата, микрофакия, хориоретинална атрофия, атрофия на зрителния нерв, аномалии на зрителния нерв. При отделните пациенти могат да се наблюдават различни комбинации от очни промени, с различна степенна изява.

Диагнозата се поставя въз основа на клиничните прояви.

Молекулярногенетичното изследване доказва мутации в гена CREBBP или микроделеции в хромозома 16 (16p13.3).

Диференциалната диагноза включва всички заболявания, в чийто фенотип има някои от споменатите общи и очни промени.

Еволюцията се определя от степента на клинична изява на патологичните стигми. За съхранение на зрителните функции е от съществено значение да се изследва своевременно зрителната система и да се проследява периодично състоянието на вътреочното налягане.

20.3.6.2.9. Хромозомни аномалии и очен дисморфизъм в детска възраст

През 1956 г. за първи път се установява, че броят на човешките хромозоми е 46 и започват да се описват патологичните промени – структурни и/или бройни в хромозомите. Днес броят на описаните хромозомни синдроми е голям. Най-често срещаните хромозомни синдроми с очни изяви са: Синдромът на Даун (Trisomy 21), синдромът на Едвардс (Trisomy 18), синдромът на Патау (Trisomy 13), синдромът на Търнер (45,X), синдромът на Клайнфелтър (47,XXY), трипъл Х синдром (47,XXX), синдромът XYY (47,XYY) и др. При всеки един от тези синдроми са описани различни очни промени, включително и тези, които засягат очната ябълка като цяло или само предния или задния ù очен сегмент, като част от лицеви малформативни стигми. Диагнозата хромозомно увреждане се потвърждава чрез цитогенетично изследване.

Даказано е, че изолираната вродена аниридия и наследствената форма на ретинобластома са двете изолирани очни заболявания – доказани микроделеционни синдроми. И при двата синдрома също може да се наблюдава глаукома със или без буфталм като вторично усложнение.

Всяко новородено с очна колобома или други структурни абнормности на окото е показано за цитогенетично изследване.

20.3.7. Вродени рефракционни аномалии (грешки) и очен дисморфизъм в детска възраст

Пациентите с различни рефрактивни състояния – като норма или патология, са ежедневие в практиката на офталмолога. Клиничната рефракция е резултантна на генетично детерминирана корелация между отделните елементи, които изграждат оптичния апарат на окото, техните параметри и стойностите им. В различните възрастови периоди на детето клиничната рефракция търпи естествена динамика. Причините за това са генетични и средови. Офталмологичната литература изобилства с информация за описаните рефрактивни аномалии – като изолирана патология или като асоциирана с различни очни и/или общи заболявания, независимо от възрастта на изледвания човек [11, 14, 22, 24, 29, 30, 39, 40, 49]. При голяма част от малформативните синдроми с полиорганно засягане, независимо от етиологията им, са налице различни вродени рефракционни аномалии – високостепенно далекогледство или високостепенно късогледство, със или без астигматизъм – различен по вид, стойност и посока (градус) на по-силно пречупващия меридиан, или с анизометропия. Дали се касае за изолирана вродена очна рефракционна аномалия, или вродената рефракционна аномалия е част от фенотипа на синдром с полиорганна изява, често създава диагностични проблеми както за офталмолога, така и за офталмогенетика, а също и за клиничния генетик. Офталмологът е важен и ценен консултант за клиничния генетик в диагностичния процес при някои деца с дисморфични полиорганни прояви с очна изява. Своевременната диагностика на вродените аметропии и своевременната оптична корекция (където това е възможно) е своевременна профилактика на зрителните функции за проява на двуочното зрение (стереозрение). Много често субективните оплаквания, които имат по-големите деца или възрастните, като зрителна умора (астенопия), главоболие, смущения в зрението – за близо или за далече и други, се дължат на недиагностицирани или своевременно нелекувани, както и неправилно лекувани вродени рефракционни аномалии.

20.3.7.1. Високостепенна хиперметропия

ICD-9-CM: 367.0; ***ICD-10-CM***: H52.00; Q15.8; ***OMIM:*** 238950

Хиперметропията е форма на аметропия, при която всички светлинни лъчи, които попадат върху роговицата и преминават през оптичните среди на окото, се фокусират зад ретината (извън очната ябълка). Терминът е предложен от Дондерс (1858 г.) и се използва до днес. Болшинството от новородените деца нормално са с хиперметропия до +3 диоптъра сферичен еквивалент (дсфе) за всяко око, която естествено намалява до 13-годишната възраст (г.в.). Хиперметропии – ниска степен (до +3 дсфе) след 13 г.в. се приемат за вариант на нормалната човешка рефракция. Унаследяването на ниските и на средната степени на хиперметропия (от +3 до +6 дсфе) е мултифакторно.

Хиперметропия от +6 дсфе (Hi degree Hypermetropia) и над тази стойност е висока степен. Патологията най-често е двустранна, симетрична, може да е съчетана с всяка една от формите на астигматизъм. Много често високостепенната хиперметропия се съчетава с астигматизъм над 1,5 диоптъра, хипоплазия на макулата, страбизъм. Възможно е да съществува както вътрефамилна, така и междуочна дискорелация по отношение на съчетанието на високостепенната хиперметропия с различните форми на астигматизъм. Forsius (1978) съобщава за 8-годишно момче с високостепенна хиперметропия и предполага АР унаследяване. По-късно се установява, че типът на унаследяването на високостепенната хиперметропия по-често е АД. Ако липсва фамилност или видима очна симптоматика, диагнозата се поставя късно.

Симптоматиката на хиперметропията, независимо от степента ù, е разнообразна. Най-честите симптоми за рефрактивен проблем в детска възраст, свързан с хиперметропична рефракция, са често мигане, чести ечемици, страбизъм, главоболие, зрителна умора, различна степен на смущения в зрителните функции за близо и/или за далече. При някои деца с хи-

перметропична аномалия липсват видими прояви. Ранната диагностика изисква активно изследване на рефракцията при децата до тригодишна възраст.

Високостепенната хиперметропия може да е самостоятелна, изолирана очна патология. При някои пациенти зрителната острота е нормална с оптичната корекция, а при други е налице и хипоплазия на макулите, или някоя от формите на абнормен астигматизъм, или нистагъм – хиперметропия синдром, поради което зрителните функции са по-ниски и не се влияят от оптична корекция. Високостепенната хиперметропия, асоциирана с най-различни други очни прояви – анизометропия, амблиопия, микрофталм, промени в роговицата, в лещата, в ретината, е част от фенотипа на различни системни наследствени заболявания и редица малформативни синроми с полиорганна изява [11].

Важно
Наличието на хиперметропия ≥ +6,0 d е доказан моногенен доминантен признак!

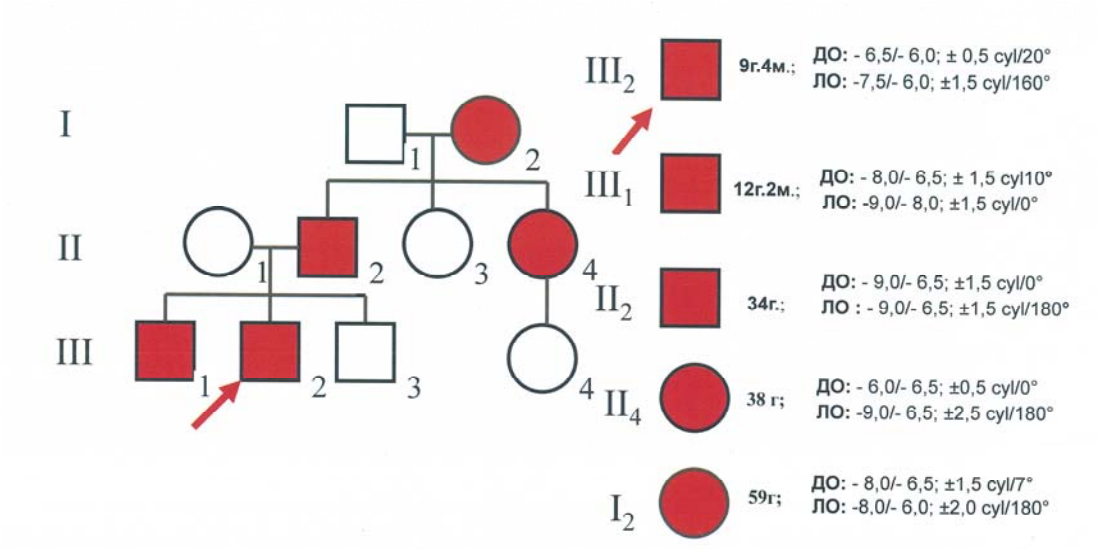
20.3.7.2. Вродена миопия

ICD-10: H52.13 (двустранна миопия); ***ICD-10:*** H44.23 (двустранна дегенеративна миопия);

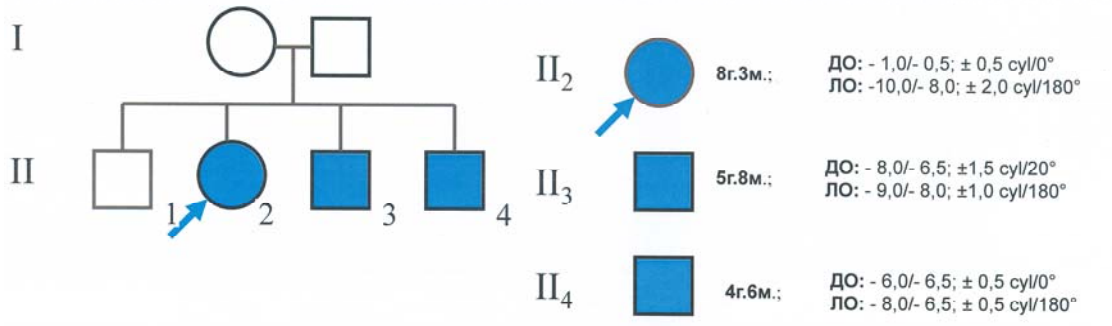
Миопията е форма на аметропия, при която фокусът на оптичната система е един за всички светлинни лъчи, които попадат върху очната ябълка, но е разположен пред ретината в очната ябълка. *Вродената миопия (Congenital Myopia)* принципно не се различава от миопията, проявена в по-късна възраст. Миопията, независимо от степента ù, не е обичайна за детската възраст рефракция. Ниската степен (до –3 дсфе) и средната степен (от –3 до –6 дсфе) на миопията, съчетана с физиологичен астигматизъм и изометропия, се унаследяват мултифакторно. Диагностицирана в детска възраст, миопията нараства с различна степен. Миопия от –6 дсфе и над тази стойност, е висока степен и е доказан моногенен признак. При фамилните случаи унаследяването е както АД, така и АР, описани са единични случаи и на Х-свързано унаследяване. Счита се, че рецесивните изолирани форми се проявяват по-рано и протичат по-тежко (бърза прогресия и с усложнения), а при изолираните доминантни форми миопията се проявява в по-късна детска възраст и протича без усложнения.

Симптоматиката на миопията е свързана с намаление на зрителната острота за далече. Ниските степени обикновено протичат безсимптомно. В ранна детска възраст детето с миопия започва да приближава играчките до очите си или да се доближава по-близо до телевизора, или да присвива очите си при гледане надалече. Диагнозата се поставя след изследване на рефракцията.

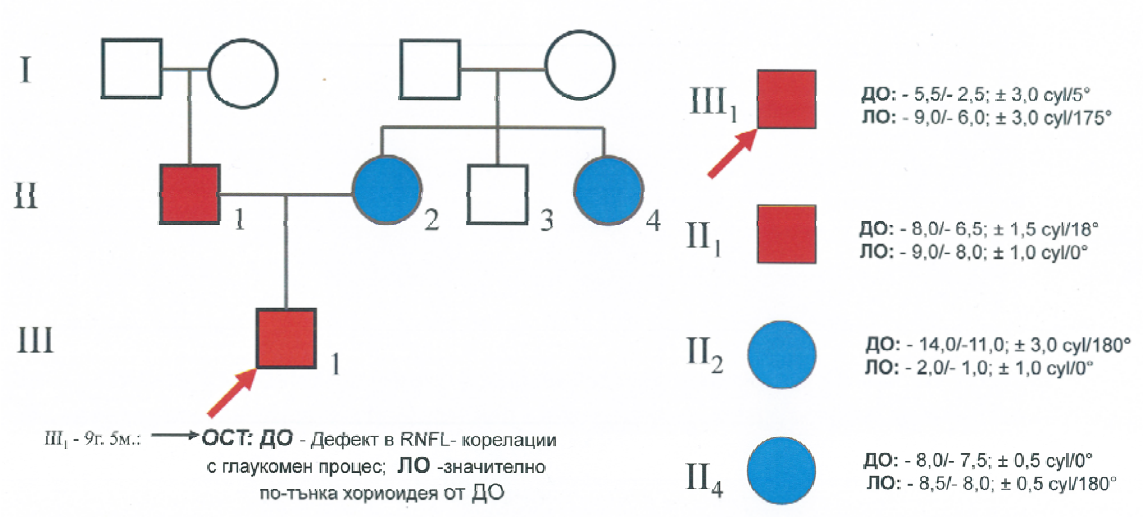
В клиничен аспект вродената високостепенна миопия може да е едностранна или двустранна, съчетана с физиологичен или абнормен астигматизъм, да е с непрогресивен или с прогресивен ход, без или с наличие на други очни или общи промени, без усложнения или с тежки усложнения за зрителните функции (отлепване на ретината, кръвоизливи в ретината или в стъкловидното тяло) в по-късна възраст. По отношение на съчетанието на миопията с астигматизъм се наблюдава изключително разнообразие на възможните варианти за всяко око. На Фиг. 20.3.7.2.1, 20.3.7.2.2 и 20.3.7.2.3 са представени фрагменти от родословни схеми на пациенти с фамилно изявена високостепенна миопия, която се унаследява по различни начини – АД (Фиг. 20.3.7.2.1), АР (Фиг. 20.3.7.2.2) и едновременно съчетание на АД с АР форма (Фиг. 20.3.7.2.3). От схемите се вижда, че независимо от типа на унаследяване на високостепенната миопия е възможно да съществува както вътрефамилна, така и междуочна дискорелация по отношение на съчетанието ù с астигматизъм. Наличието на посочения вид междуочни дискорелации е израз на очен дисморфизъм, а също и на клинико-генетичен полиморфизъм при високостепенната миопия, съчетана с астигматизъм.



Фиг. 20.3.7.2.1. Фрагмент от родословие на пациенти с високостепенна миопия и автозомно-доминантен начин на унаследяване – междуочни корелации (II_2) и дискорелации (III_1; III_2 ; II_4; I_2) при отделните засегнати членове



Фиг. 20.3.7.2.2. Фрагмент от родословие на пациенти с високостепенна миопия и автозомно-рецесивен начин на унаследяване – междуочни дискорелации (II_2; II_3; II_4) при отделните засегнати членове



Фиг. 20.3.7.2.3. Фрагмент от родословие на пациенти с високостепенна миопия – автозомно-доминантен и автозомно-рецесивен начин на унаследяване – междуочни дискорелации при всеки един от засегнати членове

В достъпната литература са описани огромен брой случаи на пациенти с миопия. В каталога на наследствените заболявания при човека (OMIM) са представени различни клинико-генетични (КГ) форми и варианти на тази патология [11]. В Табл. 7.3 са представени 28 КГ форми и варианти на миопията, като самостоятелна очна изява или като елемент във фенотипа на полисистемни наследствени синдроми.

Важно
Наличието на миопия ≥ + 6,0 d е доказан моногенен доминантен признак!

Класификация на вродената и развиваща се миопия

1. *Вродена изолирана миопия*, при която липсват други очни или общи увреждания. В тази група се отнасят: а) рефрактивна (проста физиологична или корелационна) миопия; б) аксиална миопия; в) патологична миопия (дегенеративна миопия);

2. *Вродена миопия, асоциирана с други очни заболявания* или увреждания: а) ахроматопсия (rod monochromacy, blue cone monochromacy); б) вродена катаракта; в) вродена или ювенилна глаукома; г) колобоми (на клепача, увеята – ирис, хориоидея, на ретина, на зрителен нерв; д) вродени роговични мътнини; е) вродена стационарна нощна слепота; ж) ретинитис пигментоза; з) хороидеремия; и) ектопия на лещата; й) ексудативна витреоретинопатия; к) вродена глаукома; л) кератоконус; м) микрофталм/нанофталм; н) клепачна птоза; о) окуларен албинизъм; п) нистагъм от очен произход и др.

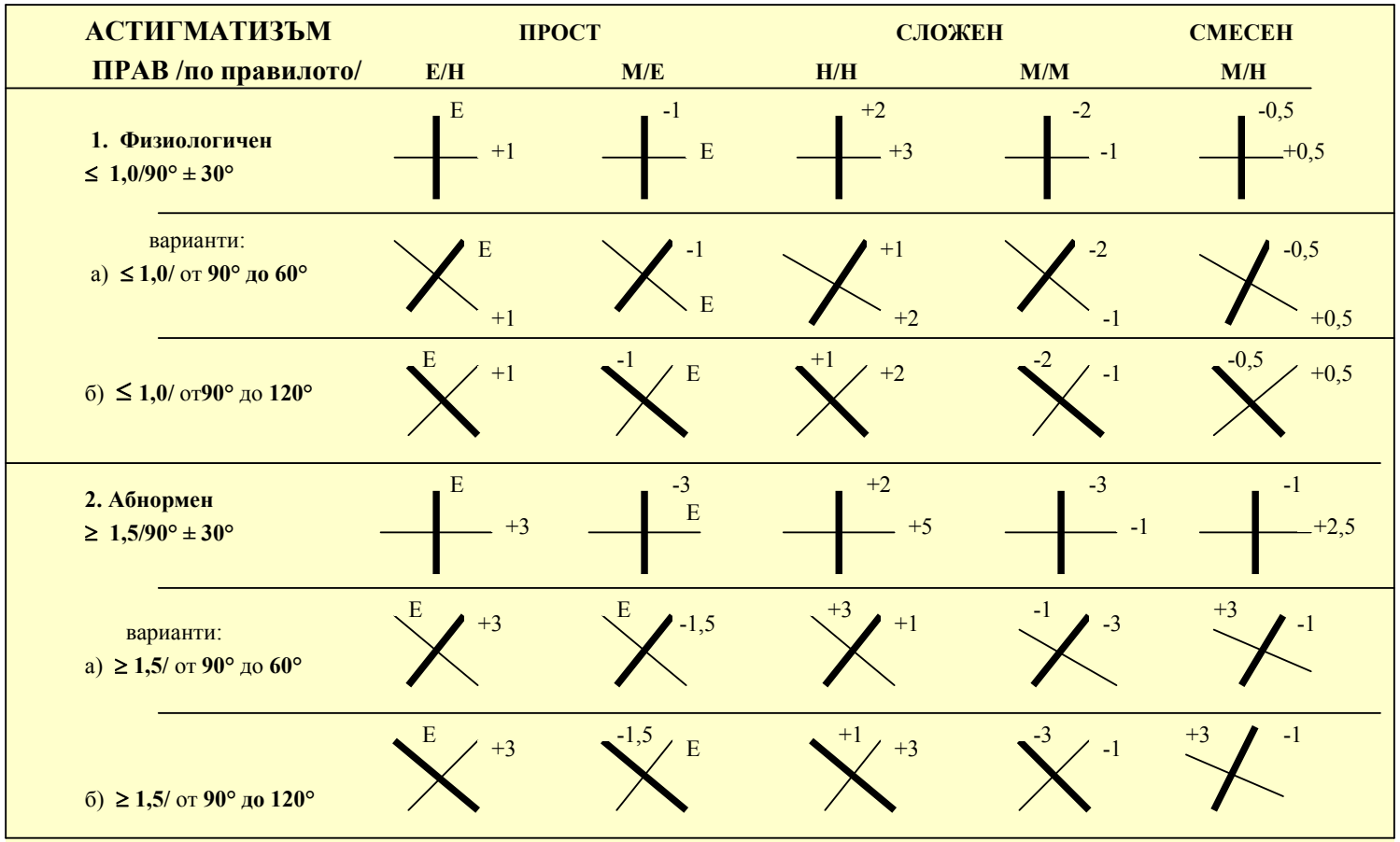
3. *Вродена миопия, асоциирана със системни заболявания*: а) при вродена майчина инфекция; б) фетален алкохолен синдром; в) вродена рубеола; г) ретинопатия на недоносеното; д) при синдроми – на Марфан, Фабри, Марчезани, Елерс–Данлос, Алпорт, Лауренс–Муун–Бидл–Барде, Нунън, Корнелия де Ланге, Пиер Робин и др.; е) хомоцистинурия; ж) при тризомия 21 или 22, 16, 17; з) тотален албинизъм и др.

20.3.7.3. Вроден абнормен астигматизъм

“Човешкото око е съвършено творение на природата, но не е най-съвършеният оптичен уред” (Хелмхолц, 1851 г.).

Астигматизмът (Astigmatismus) е генетично детерминирано рефракционно състояние, при което светлинните лъчи, които преминават през оптичните среди на очната ябълка (роговица, предна камера, леща, стъкловично тяло), не могат да се фокусират във фовеолата единно (в една точка). Доказано е, че очната ябълка не е идеална сфера, а формата ù зависи и може да се променя от редица фактори (генетични и средови). Абнормният астигматизъм може да е основна причина за увредени зрителни функции на едното или и на двете очи, в една и съща или в различна степен. По силата на своя анатомичен строеж и генетична детерминираност пречупващата способност на роговицата е от основно значение за статичната рефракция, а пречупващата способност на лещата е от основно значение за динамичната рефракция. Състоянието едновременно на статичната и динамичната рефракция за всяко око, респективно за двете очи едновременно, има изключително важно значение за качеството на двуочната зрителна острота при човека и нормалната проява на неговото стереозрение.

Вроденият астигматизъм е генетично детерминиран и най-често е регулярен (симетричен), при което двата главни пречупващи меридиана са вертикалният (90º) и хоризонталният (0º–180º), представени схематично според скалата на ТАБО (Technische Ausschuss für Brillenoptik) на Фиг. 20.3.7.3.1, Фиг. 20.3.7.3.2 и Фиг. 20.3.7.3.3).



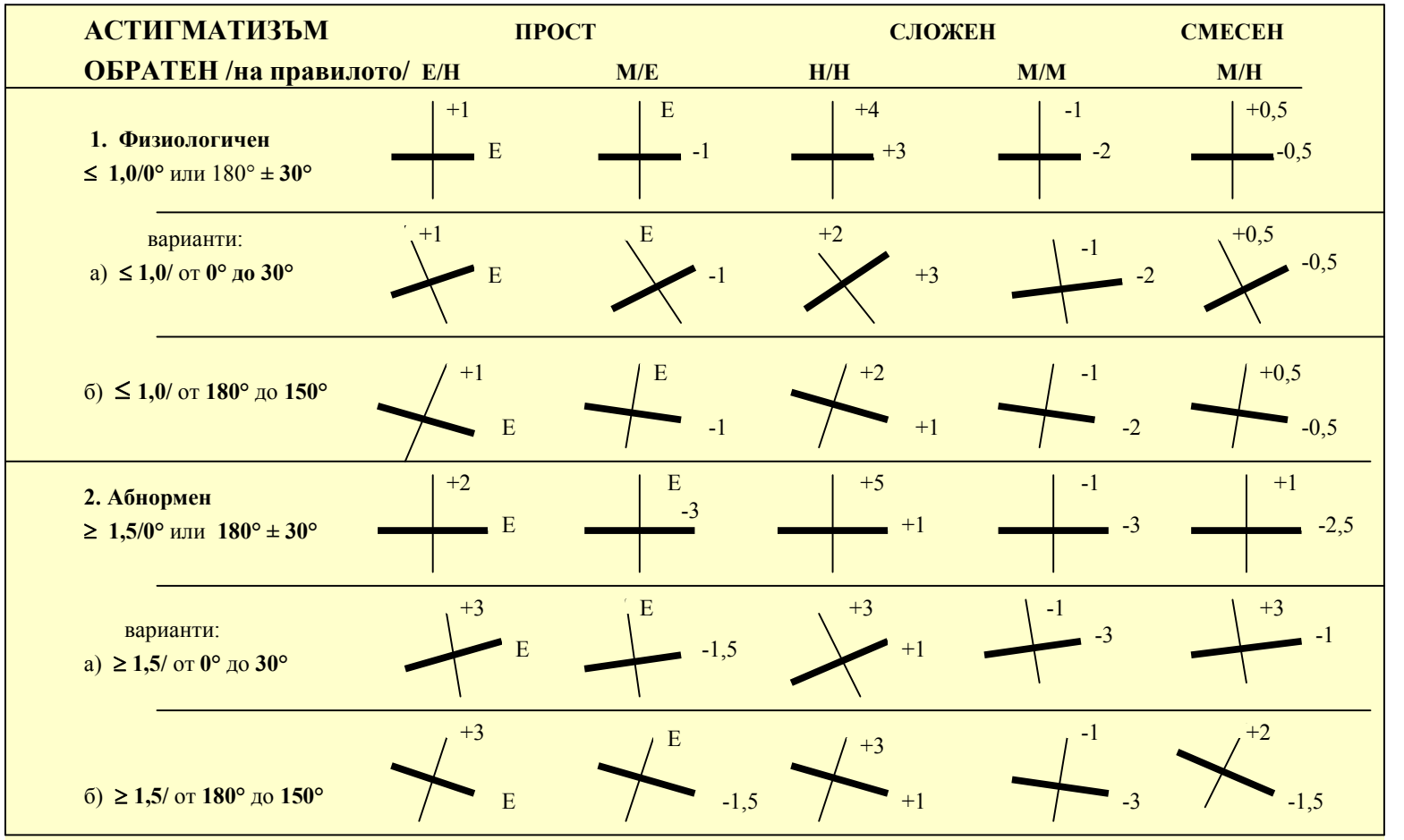
Меридиани: вертикален/хоризонтален - еметропия (Е); хиперметропия (Н); миопия (М);

а) и б) - варианти

Посока на по-силно пречупващия меридиан

Посока на по-слабо пречупващия меридиан

Фиг. 20.3.7.3.1. Основни фенотипове и примерни фенотипни комбинации за едно око (дясно или ляво) при индивиди с прав регулярен астигматизъм



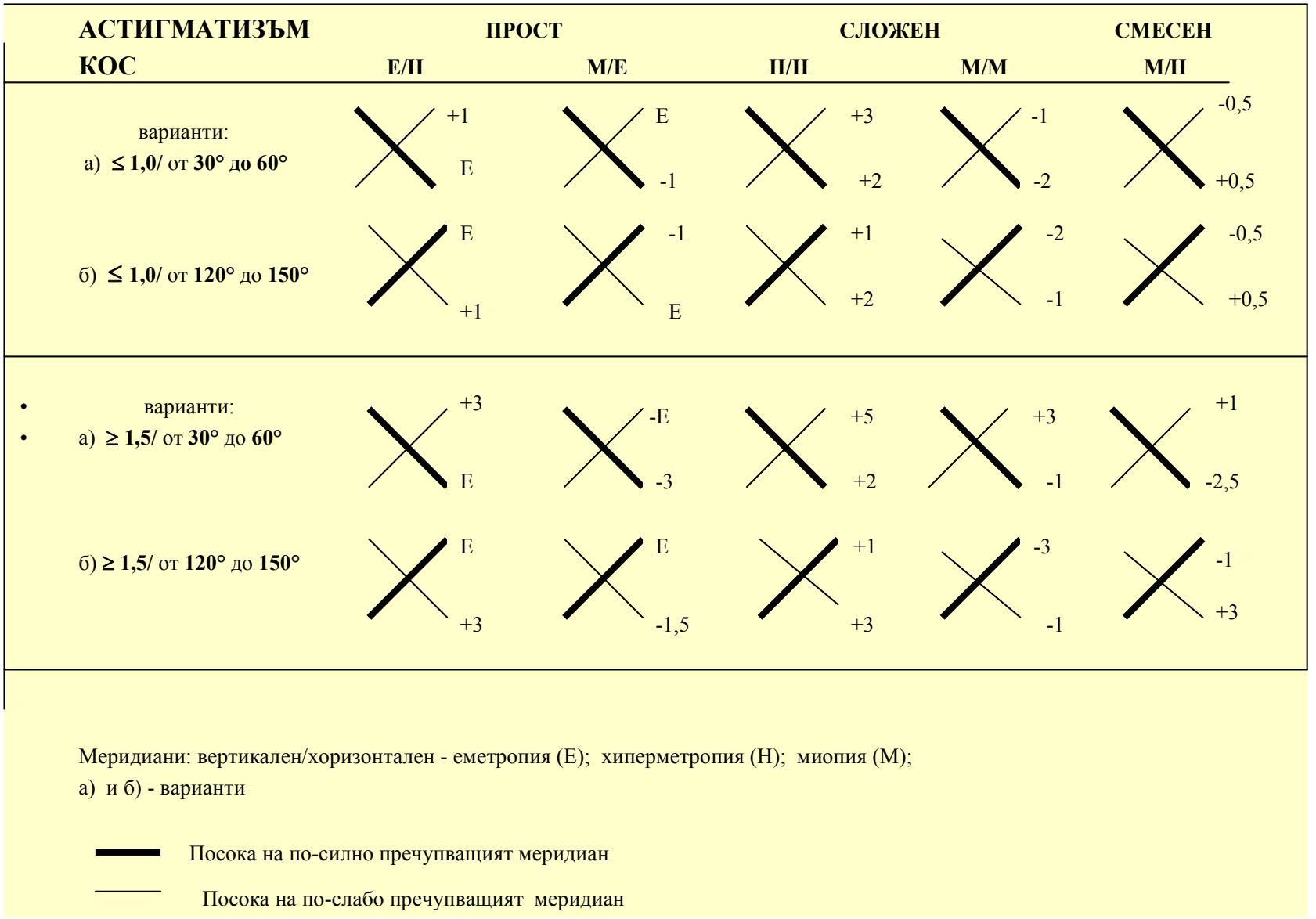
Меридиани: вертикален/хоризонтален - еметропия (Е); хиперметропия (Н); миопия (М);

а) и б) - варианти

Посока на по-силно пречупващия меридиан

Посока на по-слабо пречупващия меридиан

Фиг. 20.3.7.3.2. Основни фенотипове и примерни фенотипни комбинации за едно око (дясно или ляво) при индивиди с обратен регулярен астигматизъм



Фиг. 20.3.7.3.3. Основни фенотипове и примерни фенотипни комбинации за едно око (дясно или ляво) при индивиди с кос регулярен астигматизъм

Важно

- Прав и регулярен астигматизъм ≤ 1,0 d е физиологично състояние.
- Наличието на астигматизъм ≥ 1,5 d е доказан моногенен доминантен признак.
- Астигматизъм над 3,0 d е честа находка при индивиди с кератоконус.

20.3.7.4. Вродена анизометропия

ICD-9-CM: 367.31; ***ICD-10***: H52.3

По силата на своя анатомичен строеж и генетична детерминираност двете очи при един и същ индивид нормално имат един и същ вид клинична рефракция. Състоянието се нарича *изометропия.*

Анизометропията (Anisometropia) е състояние, при което всяко око при един и същ индивид има различна степен на една и съща рефракция (еметропия, хиперметропия, миопия) или всяко око е с различен вид рефракция – едното е с хиперметропична, а другото с миопична рефракция, със или без астигматизъм (физиологичен или абнормен).

Анизометропията над 3,0 d от рождение, както и придобитата анизометропия, води до редица функционални зрителни проблеми – нарушена зрителна острота, кривогледство, амблиопия. Вродената анизометропия, недиагностицирана или нелекувана от детска възраст (по различни причини) е причина за нарушения в естественото развитие на двуочното зрение, а последиците ù (липса на стереозрение) остават за цял живот [20]. Анизометропията е честа проява при редица очни или системни синдроми, включително дисморфични, независимо от етиологията им [11, 24].

Литература

1. Abu-Amero KK, Morales J, Aljasim LA, Edward DP. CYP1B1 mutations are a major contributor to juvenile-onset open angle glaucoma in Saudi Arabia. Ophthalmic Genet. 2015;36:184–7.
2. Akarsu AN, Turacli ME, Aktan SG, et al. A second locus (GLC3B) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) maps to the 1p36 region. Hum Mol Genet. 1996;5:1199–203.
3. Ali M, McKibbin M, Booth A, Parry DA, Jain P, Riazuddin SA, Hejtmancik JF, Khan SN, Firasat S, Shires M, Gilmour DF, Towns K, Murphy AL, Azmanov D, Tournev I, Cherninkova S, Jafri H, Raashid Y, Toomes C, Craig J, Mackey DA, Kalaydjieva L, Riazuddin S, Inglehearn CF. Null mutations in LTBP2 cause primary congenital glaucoma. Am J Hum Genet. 2009;84:664–71.
4. Ayala-Ramirez R, Graue-Wiechers F, Robredo V, et al. A new autosomal recessive syndrome consisting of posterior microphthalmos, retinitis pigmentosa, foveoschisis, and optic disc drusen is caused by a MFRP gene mutation. Mol Vis. 2006; 12:1483-1489.
5. Azmanov DN, Dimitrova S, Florez L, Cherninkova S, Draganov D, Morar B, Saat R, Juan M, Arostegui JI, Ganguly S, Soodyall H, Chakrabarti S, Padh H, López-Nevot MA, Chernodrinska V, Anguelov B, Majumder P, Angelova L, Kaneva R, Mackey DA, Tournev I, Kalaydjieva L. LTBP2 and CYP1B1 mutations and associated ocular phenotypes in the Roma/Gypsy founder population. Eur J Hum Genet. 2011;19:326–33.
6. Gal A, Rau I, El Matri L, et al. Autosomal-recessive posterior microphthalmos is caused by mutations in PRSS56, a gene encoding a trypsin-like serine protease. Am J Hum Genet. 2011; 11;88(3):382-90.
7. Hollander DA, Sarfarazi M, Stoilov I, et al. Genotype and phenotype correlations in congenital glaucoma. Trans Am Ophthalmol Soc. 2006;104:183–95.
8. Jackson T, Yang Y, Shun-Shin G. Spectral Domaine Optical Coherence Tomography findings in retinal folds associated with posterior microphthalmos. J AAPOS, 2012:16(4), 389-91.

9. Johnson CY, Rasmussen SA. Non-genetic risk factors for holoprosencephaly. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2010 Feb 15;154C(1):73-85.
10. Li, H., Wang, J.-X., Wang, C.-Y., et al. Localization of a novel gene for congenital nonsyndromic simple microphthalmia to chromosome 2q11-14. Hum. Genet. 122: 589-593, 2008.
11. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim), 07.11.2017.
12. O'Rahilly R, Müller F. Human embryology and Teratology. 2nd edn. New York: Wiley-Liss; 1996. 81–104.
13. Orioli, I.M., E. Amar, M. K. Bakker et all. Cyclopia: An Epidemiologic Study in a Large Dataset From the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2011 Nov 15; 0(4): 344–357.
14. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Orphanet version 4.23.0 - Last updated: 2017-02-12 (www.orpha.net).
15. Othman, M. I., Sullivan, S. A., Skuta, G. L., et al. Autosomal dominant nanophthalmos (NNO1) with high hyperopia and angle-closure glaucoma maps to chromosome 11. Am. J. Hum. Genet. 63: 1411-1418, 1998.
16. Ozanics V, Jakobiec FA. Prenatal development of the eye and its adnexa. In: Kenneth W. Wright, Peter H. Spiegel.
17. Sharan, S., Grigg, J., Higgins, R. Nanophthalmos: ultrasound biomicroscopy and Pentacam assessment of angle structures before and after cataract surgery. J Cataract Refractive Surg. 2006; 32(6), 1052–5.
18. Singh OS, Sofinski SJ. Nanophthalmos: Guidelines for diagnosis and therapy. Principles and Practice of Ophthalmology: Clinical Practice, vol. 3; Chapter 135. Albert DM, Jacobiec FA editors. Philadelphia. WB Saunders, 1994, 1528-1540.
19. Stoilov I, Akarsu AN, Sarfarazi M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21. Hum Mol Genet. 1997;6:641–7.
20. Stoilov IR, Sarfarazi M. The third genetic locus (GLC3C) for primary congenital glaucoma (PCG) maps to chromosome 14q24.3. Abstract 3015. Assocation for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting; 2002.
21. Rao A, Padhi TR, Jena S, Das T. Atipical Features of nanophthalmic macula-a spectral domain OCT study. BMC Ophthalmol.,2012;12:12.
22. Traboulsi, E. I. Genetic Diseases of the Eye. Second Edition, 2011, 994 p., Oxford. ISBN 9780195326147.
23. Walsh, M. K., Goldberg, M. F. Abnormal foveal avascular zone in nanophthalmos. Am. J. Ophthal. 143: 1067-1068, 2007.
24. Warburg M. Genetics of microphthalmos. Int Ophthalmol. 1981; 4(1-2), 45–65.
25. Warburg, M. Classification of microphthalmos and coloboma. J. Med. Genet. 30: 664-669, 1993.
26. Weiss, A. H., Kousseff, B. G., Ross, E. A., Longbottom, J. Simple microphthalmos. Arch. Ophthal. 107: 1625-1630, 1989.
27. Yardley J, Leroy BP, Hart-Holden N, et al. Mutations of VMD2 splicing regulators cause nanophthalmos and autosomal dominant vitreoretinochoroidopathy (ADVIRC). Invest Ophthalm Vis Sci. 2004; 45:3683-3689.
28. Zhuo YH, Wang M, Wei YT, Huang YL, Ge J. Analysis of MYOC gene mutation in a Chinese glaucoma family with primary open-angle glaucoma and primary congenital glaucoma. Chin Med J (Engl) 2006;119:1210–4.
29. Пашев, К. Офталмологични изследвания върху наследствеността у нас. Държ. Печатница, София, 1943.
30. Попова, А. Клинико-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд. Дис., 1994, София.
31. Попова, А. Суспектна глаукома в детска възраст. Български форум глаукома. Фондация "Национална Академия Глаукома", том 1, бр. 1, 2011 (37-40).
32. Попова, А. Р. Тинчева, Е. Симеонов. Клинични проблеми и офталмогенетични аспекти при някои наследствени заболявания на очите при деца. Бълг. офталмол. преглед, год. LVI, бр. 1, 2012 (25-33).
33. Попова, А. Фенотипна вариабилност при пациенти с Фолти кливидж синдром. Български форум глаукома. Фондация "Национална Академия Глаукома", том 2, бр. 3, 2012 (33-36).
34. Попова, А. Факторът време в диагностиката на някои наследствени заболявания на очите при деца. Бълг. офталмол. преглед, год. LVI, бр. 3, 2012 (36-42).

35. Попова, А. Генотипна вариабилност при пациенти с Фолти кливидж синдром. Български форум глаукома. Фондация “Национална Академия Глаукома”, том 2, бр. 4, 2012 (48-51).
36. Попова, А. Клинико-генетичен полиморфизъм на първичната вродена глаукома. Български форум глаукома. Фондация “Национална Академия Глаукома”, том 2, бр. 6, 2012 (52-56).
37. Попова, А. Възможностите на молекулярната генетика днес за диагностиката на вродените глаукоми. Български форум глаукома. Фондация “Национална Академия Глаукома”, том 3, бр. 1, 2013 (45-49).
38. Попова, А. Вродени глаукоми и мутации в PAX6 гена – фенотип-генотип корелации. Bulgarian Forum Glaucoma/Български Форум Глаукома. 2015, Vol. 5, Issue 3, 131–136.
39. Попова, А. Очни промени и клиничен полиморфизъм при Sturge-Weber syndrome. Бълг. офталмол. преглед, год. LIV, бр. 3, 2010 (23-26).
40. Попова, А. Глаукома и феномена антиципация при дете със синдрома на Марфан. Bulgarian Forum Glaucoma/Български Форум Глаукома 2015, Vol. 5, Issue 4, 174–180.
41. Попова, А. Глаукоми в детска възраст и медико-генетично консултиране. Глаукоми. Българско научно медицинско списание, том V, брой 2/2016. ИК Стено, 30–35.
42. Попова, А. Клинико-генетични аспекти на късогледството, асоциирано с глаукома в детска възраст. Bulgarian Forum Glaucoma/Български Форум Глаукома. 2016, Vol. 6, Issue 1, 32–36.
43. Попова, А. Случай на дете с преходна очна хипертенсия и псевдо-Търнър (Нуунън) синдром. Bulgarian Forum Glaucoma/Български Форум Глаукома. 2016, Vol. 6, Issue 1, 64–68.
44. Попова, А. Рядък случай на дете с мадароза, транзиторна очна хипертенсия и миопия. Бълг. офталмол. преглед, год. LVII, бр. 2, 2013, 30-34.
45. Попова, А. Клинико-генеалогичният анализ в ранната диагностика на някои вродени глаукоми. Български форум глаукома. Фондация “Национална Академия Глаукома”, том 3, бр. 2, 2013, 108-112.
46. Попова, А. Детски глаукоми – рядка очна патология, но значим проблем. Български форум глаукома. Фондация “Национална Академия Глаукома”, том 3, бр. 3, 2013, 154-162.
47. Попова, А., Р. Тинчева. Случай на дете с вродена глаукома асоциирана с малформативен синдром. Фондация “Национална Академия Глаукома”, том 3, бр. 4, 2013, 208-210.
48. Симеонов, Е., Р. Тинчева, А. Попова, Б. Димитров. Синдром на WARBURG (синдром на Walker-Warburg, HARD +/- E синдром). Педиатрия, бр. 1, 2000, 30–31.
49. Филипов, Е. Характер и честота на наследствените аномалии и заболявания на очите. Във: Медикогенетична консултация. Мед. и физкулт., под ред. на М. Цонева и кол., Мед. и физкулт., С., 1984, 182-189.
50. Чернинкова, С., Ив. Търнев, Д. Азманов и кол. Клинична симптоматика и генетични проучвания при първична конгенитална глаукома. Български форум глаукома. Издание на Фондация “Национална Академия Глаукома”, том 2, бр.1, 2012, 36-40.
51. Янков, Л. Размери на оптическата система на очите при новородени. Канд. Дис., София, 1978.

21. Роговица

21.1. Антенатално развитие на роговицата

Антенаталното развитие на роговицата започва през 42-рия ембрионален ден (6-а г.с.; II г.м.), когато се формират основните слоеве на роговицата и на ендотела. През IV л.м. се образува десцеметовата мембрана и роговицата е в процес на бързо нарастване до V л.м., след което не търпи динамика до момента на раждането. На Табл. 21.1 е представено по-подробно възникването и пренаталното развитие на роговицата.

Табл. 21.1. Възникване и пренатално развитие на роговицата

Ден	Седмица	Месец	Дължина на ембриона (mm)	Развитие
42-ри	6-а	II	12–18	Образуват се основните слоеве на роговицата и на ендотела
		IV	70–110	Образува се мембрана десцемети
		V–VI	110–200	Бързо нарастване на роговицата като форма и извитост. След V л.м. роговичният размер не търпи динамика до момента на раждането.

Ембрионалният произход на роговичния епител е от покривната ектодерма. Роговичната строма произхожда от параксиалната мезодерма [10, 35].

21.2. Постнатално развитие на роговицата

Роговицата на новороденото е анатомично и функционално сформиран орган, който участва в изграждането на предния очен сегмент. Състои се от 6 хистологични слоя. Средната вертикална дължина на роговицата на новороденото е 10,0 mm, а хоризонталната е 10,5 mm. До края на първата година средният вертикален размер е 11 mm, а хоризонталният размер е 11,5–12,0 mm, след което нормално роговичните размери не се променят. Радиусът на кривината на предната повърхност в централната зона е 7,0 mm, а периферно роговицата е по-плоска. Централната дебелината на роговицата е 0,5–0,6 mm, а в периферията е 0,6–0,8 mm. Задната роговична повърхност е с по-малък радиус от предната, поради което дебелината на роговицата в централната ù зона е най-малка (530 μmk), а в периферията е най-голяма (700-800 μmk). Някои параметри и размери на роговицата (сила на пречупване, хоризонтален и вертикален размер, радиусът на кривина и дебелина) при новородено и възрастен индивид са представени на Табл. 21.2.1. Стойностите на централната роговична дебелина и корекция на вътреочното налягане са представени на Табл. 21.2.2. Периферно, в широчина 1,5 mm, роговицата преминава в склера. Тази преходна зона се нарича корнеосклерален лимб. Върху епителa на роговицата в корнеосклералния лимб се разполагат радиално палисадите на Фогт и те са резервоар на стволови клетки. Пречувателната сила на роговицата при новородени деца е 43 диоптъра. Роговицата е безсъдова очна структура, но тя е богато инервирана чрез перилимбално разположени, като пръстен, дълги цилиарни израстъци на nervus ophthalmicus. От този нервен пръстен нервните влакна навлизат в роговичната строма, но остават без миелинова обвивка [10, 35].

Табл. 21.2.1. Параметри и размери на роговицата при деца и възрастни

Параметри	Размери[1]/Възраст						
	Н*	**1 г.**	**4 г.**	**7 г.**	**10 г.**	**14 г.**	**Възрастни**
Сила на пречупване[2]	46,0	–	44,0	43,0	–	43,0	43,0
Хоризонтален размер	9,0	10,0	10,5	11,0	11,5	11,5	12,0
Вертикален размер	8,0	8,5	9,5	10,0	10,0	10,5	11,0
Радиус на кривина	6,6	–	–	–	–	7,5	7,6-8,0
Дебелина:							
– център	1,0-0,7	0,6	–	–	–	–	0,6
– периферия	2,0	–	–	–	–	1,0	

Н* – новородено
1 – размерите са в милиметри
2 – пречупването е в диоптри

Табл. 21.2.2. Централна роговична дебелина [CCT (micrometers)] и корекция на вътреочното налягане (mm Hg)

445 + 7	515 + 2	585 – 3
455 + 6	525 + 1	595 – 4
465 + 6	535 + 1	605 – 4
475 + 5	**545 0**	615 – 5
485 + 4	555 – 1	625 – 6
495 + 4	565 – 1	635 – 6
505 + 3	575 – 2	645 –7

Междуочни дискорелации при роговичен дисморфизъм

Междуочни дискорелации съществуват винаги при едностранно проявени вродени аномалии на роговицата, а също и при двустранни с различна степен на изява, които засягат нормалните за възрастта размери, пречупване, цвят (нормално прозрачна), дебелина, сетивност, състоянието на роговично-склералната граница (лимб).

21.3. Клинични прояви за дисморфизъм на роговицата

Клиничните прояви за дисморфизъм на роговицата включват мегалокорнея, микрокорнея, кератоконус, вродена плоска роговица, вродени роговични мътнини, вродени предни синехии и образувания на лимба (невус, липодермоид), разширен лимб, вродена васкуларизация на роговицата, абнормен вроден астигматизъм [22, 23, 35]. Достъпната литература изобилства с описание на различни вродени аномалии на роговицата, разгледани в различни аспекти [1–44].

21.3.1. Мегалокорнея

21.3.1.1. Изолирана вродена мегалокорнея

ICD-10: Q15.8; ***OMIM***: 249300; 309300; ***ORPHA***: 91489

Изолираната мегалокорнея (Isolated congenital megalocornea) представлява вродено и генетично детерминирано състояние на роговицата, при което роговичните размери (вертикален/хоризонтален) на двете очи са симетрично увеличени – надхвърлят 11,0/11,5 mm към момента на раждането или са над 12,0/12,5 mm след едногодишна възраст. При мегалокорнея роговиците са прозрачни и липсват други патологични промени в зрителната система и зрителните функции. Промените в роговиците не прогресират с растежа на детето и не водят до патологични промени в очите с възрастта на индивида.

Причините за изолираната мегалокорнея са доказано генетични. Диагностицирани са патологични мутации при Х-рецесивна мегалокорнея – мутации в MGC1 и нова мутация (p.Pro56Leu*8) в гена CHRDL1**.**

21.3.1.2. Мегалокорнея, асоциирана с други очни или системни увреждания

Съществуват различни състояния, при които размерите на едното или на двете очи са по-големи от обичайното и се съчетават с различни очни промени (сферофакия, глаукома, ектопия на лещата) и/или общи увреждания (изоставане в невропсихичното развитие) – от рождение или по-късно проявени (най-често до тригодишна възраст). Причините могат да са както генетични, така и екзогенни (травма, възпаление, вътреочен тумор). Мегалокорнеята се среща и при системни синдроми: на Marfan, Down, Rieger, Pierson синдром (свързана с мутация в LAMB2 гена), spherophakia (LTBP2 ген), neurofibromatosis (NF1 ген), Dandy–Walker, Rubinstein–Taybi и др.

В регистъра на редките заболявания (Orphanet, 2017) съществуват две клинични форми на синдромната мегалокорнея: 1. 238763 Megalocornea-spherophakia-secondary glaucoma; 2. Megalocornea-intellectual deficit syndrome.

21.3.2. Микрокорнея

Микрокорнеята (Microcornea) представлява роговица с по-малък от обичайния за възрастта размер (под 10 mm хоризонтален диаметър за новородени и под 11 mm хоризонтален диаметър за деца над едногодишна възраст), без други абнормни промени. Описани са едностранни и двустранни случаи на деца с микрокорнея. Микрокорнеята може да е изолирана и самостоятелна очна патология, но може да се асоциира както с различни вродени очни абнормности (катаракта, колобоми, корнея плана и др.), така и да бъде част от фенотипа на различни синдроми (Microcornea, Myopia, Telecanthus and Posteriorly-Rotated Ears; и др.), с различна етиология (генетична, екзогенна) (виж Фиг. 20.3.2.3.2 и 20.3.2.3.2).

21.3.3. Кератоконус

Кератоконусът (Keratoconus) представлява невъзпалително прогресивно първично изпъкване (ектазия) на роговицата (абиотрофия). Клинично се наблюдава прогресивно изтъняване на роговичната строма в централната ù зона, по-често двустранно, но не в една и съща степен. Много често индивидите с кератоконус развиват високостепенно късогледство и ирегулярен астигматизъм. Фамилност е констатирана в 6,0–23,5%. Най-често кератоконусът се изявява в пубертета и през втората декада като изолирана очна патология. В началния стадий се наблюдават стриите на Вогт (Vogt’s striae), пръстенът на Флайшер (Fleischer ring) и белегът на Мунсон (Munson’s sign). Роговичното топографско изследване позволява установяване на ранните етапи в развитието на кератоконуса.

В патогенезата на тази патология участват както генетични, така и екзогенни фактори. Въз основа на различни проучвания – фамилни, близначни, широки геномни асоциации, е доказано, че мутации в различни гени [*VSX1* (Visual System Homeobox 1); *DOCK9* (Dedicator of Cytokinesis 9); *microRNA* (miR-184); *SOD1* (superoxide dismutase 1); *RAB3GAP1* (RAB3 GTPase activating protein subunit 1); *HGF* (hepatocyte growth factor)] участват в изявата на кератоконуса [22, 23, 35, 38].

Кератоконусът може да е самостоятелна изолирана очна патология. Асоциацията кератоконус и заболявания на съединителната тъкан в организма е описвана в литературата при различни системни синдроми с очна изява (Marfan’s syndrome; Ehlers-Danlos syndrome type IV; Osteogenesis imperfecta; GAPO syndrome; mitral valve prolapse; 0.5–15% от пациентите с Down Syndrome).

В генетичен аспект кератоконусът (KTCN) е генетично хетерогенна патология. Констатирани са различни локуси, картирани на различни хромозоми: *кератоконус 1* [(KTCN 1), OMIM: 148300, хромозомна локализация: 20p11.21, ген: VSX1 (605020), унаследяване: АД], *кератоконус 2* [(KTCN2; OMIM: 608932, хромозомна локализация: 16q22.3-q23.1], *кератоконус 3* [(KTCN3), OMIM: 608586, хромозомна локализация: 3p14-q13], *кератоконус 4* [(KTCN4), OMIM: 609271, хромозомна локализация: 2p24], *кератоконус 5* [(KTCN5), OMIM: 614622, хромозомна локализация: 5q14.1-q21.3], *кератоконус 6* [(KTCN6, OMIM: 614623, хромозомна локализация: 9q34], *кератоконус 7* [(KTCN7), OMIM: 614629, хромозомна локализация: 13q32], и кератоконус 8 [(KTCN8, OMIM: 614628, хромозомна локализация: 14q24.3].

21.3.4. Плоска роговица

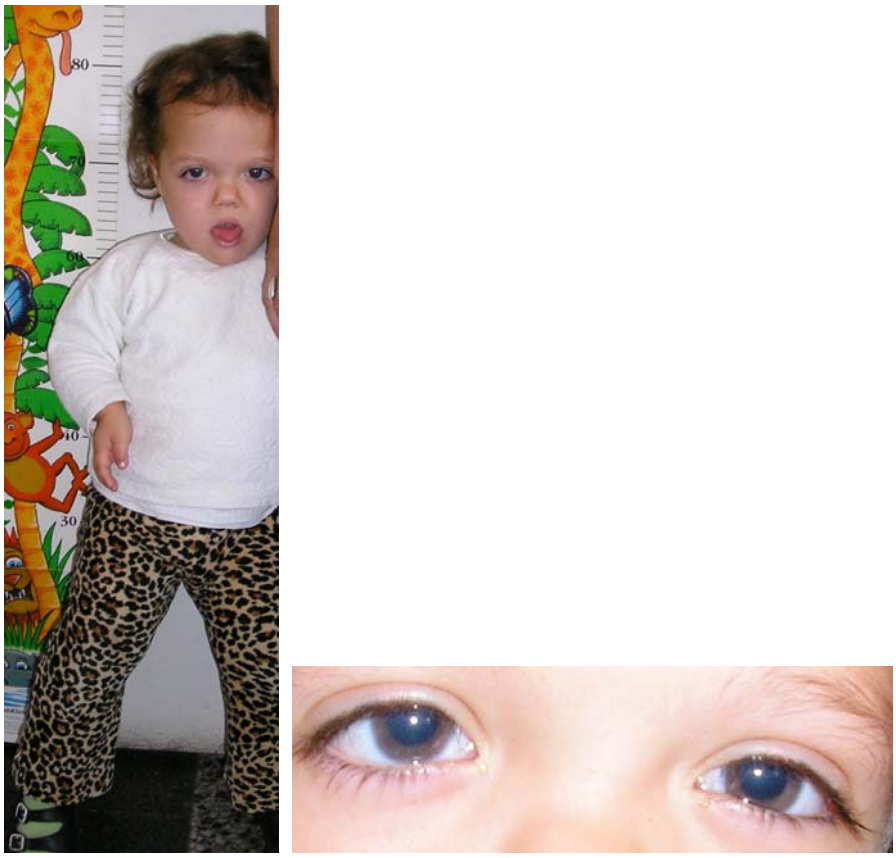
Плоска роговица [Cornea plana (CNA)] означава намаление на изпъкналостта ù, в резултат на което е понижена нормалната ù пречупвателната способност. Патологията е вродена. В литературата са представени две клинико-генетични (КГ) форми на вродена плоска роговица (*ICD-10*: Q13.4) – тип 1 и тип 2.

Вродена плоска роговица тип 1 (CNA1) е самостоятелна нозологична единица (*OMIM:* 121400; *ORPHA:* 53691). Касае се за вродена наследствена деформация – оплоскостяване на роговицата, при което е нарушено естественото роговично изпъкване и пречупване. Клинично патологията е описана за първи път от Larsen и Eriksson (1949). Фамилните проучвания доказват АД начин на унаследяване (Tahvanainen E, et al., 1996). Хромозомната локализация на мутантния ген е върху хромозома 12 (12q21.33), с геномна координация (GRCh38): 12:88 600 000–92 200 000.

Вродената плоска роговица тип 2 (CNA2) е КГ вариант (*OMIM:* 217300; *ORPHA*: 53691) на екстремната вродена наследствена деформация на роговицата. За този КГ вариант причината е мутация в ген KERA, кодиращ протеина кератокан (Pellegata NS et al., 2000). Унаследяването е АР.

21.3.5. Вродени роговични мътнини

Вродените мътнини на роговицата се отличават с огромно клинично и етиологично многообразие. Мътнините могат да са невидими без специална оптика или да са видими с невъоръжено око, с различен размер, форма и дълбочина (повърхностно, стромално, ендотелно, в мембраните на роговицата), разположени периферно, централно, дифузно или разпръснати, единични или множествени, трайни или преходни, лечими или нелечими, едностранни или двустранни и др.). Честотата на цялата група е 3/100 000 новородени и 6/100 000, ако се добавят пациентите с вродена глаукома и клиника при новороденото. Различни локални увреждания при несистемни заболявания, както и различни системни заболявания могат да доведат до структурни промени в роговиците – едностранно или двустранно, в една и съща или в различна степен (при двустранните). Причините за вродени мътнини в роговицата могат да са различни генетични (генни, хромозомни, геномни) и различни екзогенни (тератогенни) фактори. Повечето роговични мътнини не са патогномонични за конкретна етиология – генетична или екзогенна. Доказването на етиологията е свързано с комплекс от параклинични изследвания и консултации с педиатри, невролози, ендокринолози и др. На Фиг. 21.3.5 е представено дете с вродени двустранно мътни роговици и очна хипертензия при малформативен синдром и доказана (на по-късна възраст) хромозомна патология. На Табл. 21.3.5 е представена диференциалната диагноза на вродените и придобитите роговични мътнини при деца (по Katzman L., BJ Reiser, 2016). Богатото клинично и етиологично разнообразие на мътнините в роговицата е основна причина за затруднения при поставянето на ранната клинико-етиологична диагноза.



Фиг. 21.3.5. Оток на роговиците и очна хипертензия при дете с малформативен синдром (доказана е хромозомна аномалия)

Табл. 21.3.5. Диференциална диагноза на вродените и придобитите мътнини на роговицата при деца (по Katzman L., BJ Reiser, 2016)

Вродени мътнини на роговицата	
Локални/несистемни заболявания	**Системни/метаболитни болести**
Congenital hereditary endothelial dystrophy	Mucopolysaccharidoses
Posterior polymorphous corneal dystrophy	Cystinosis
Congenital hereditary stromal dystrophy	Tyrosinemia
Peters anomaly	Schnyder crystalline dystrophy
Congenital anterior staphyloma	Fetal alcohol syndrome
Sclerocornea	
Cornea plana	
Cornea tumors	
Epibulbar dermoid	
Придобити мътнини на роговицата	
Травматични	**Нетравматични**
Traumatic breaks in Descemet membrane	Keratoconus
Corneal blood staining	Posterior corneal depression
Corneal keloids	Keratoglobus
	Congenital or infantile glaucoma
	Corneal ulcers
	Familial dysautonomia
	(Riley–Day syndrome)
	Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

21.3.5.1. Локални/несистемни заболявания, причина за вродени роговични мътнини

Към тази група се отнасят вродената наследствена ендотелна дистрофия, задната полиморфна роговична дистрофия, вродената наследствена стромална дистрофия, аномалията на Петерс, вродената предна стафилома, склерокорнеята, плоската роговица с мътнини, предният ембриотоксон, туморите на роговицата, епибулбарните тумори.

21.3.5.1.1. Вродени ендотелни роговични дистрофии

Вродените ендотелни роговични дистрофии [Congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED)] представляват двустранно помътнение на роговиците, вследствие оток на ендотела. Описани са две клинико-генетични форми: CHED тип 1 и CHED тип 2 [22].

CHED тип 1

ICD-10; H18.5; ***OMIM:*** 217700; ORPHA: 98975;

Честотата е ниска (< 1/100 000).

Началото на клиничните прояви е към двегодишна възраст. Първите прояви са фотофобия и сълзене.

Касае се за моногенно заболяване с унаследяване по АД начин. Мутации в гена SLC4A11, картиран върху хромозома 2 (20p13), който кодира трансмембранен протеин от бикарбонатната транспорна фамилия, е причина за CHED тип 1.

CHED тип 2 [Infantile hereditary endothelial dystrophy; Maumenee corneal dystrophy]

ICD-10; H18.5; ***OMIM:*** 217700 ; ***ORPHA:*** 293603

Честота е неизвестна.

Началото на клиничните симптоми е от бебешка възраст. Първите прояви са нистагъм, съчетан с дифузно помътнение на роговиците.

Причина за CHED тип 2 е хомозиготна мутация в гена SLC4A11, картиран върху хромозома 2 (20p13). Начинът на унаследяване е АР.

21.3.5.1.2. Задна полиморфна роговична дистрофия

ICD-10: H18.5; ***ORPHA:*** 98973;

Задната полиморфна роговична дистрофия [Posterior polymorphous corneal dystrophy (PPCD)] тип 1 е частично помътнение на роговиците вследствие структурно увреждане на десцеметовата мембрана и ендотелния слой, доказано чрез електронна микроскопия и имунохистохимичен анализ. За първи път патологията е описана от Koeppe (1916) като keratitis bullosa interna. Schlichting (1941) отбелязва депресия, вакуолизация и полиморфни опацитати в десцеметовата мембрана, които напредват в дълбоките слоеве на стромата. Според Kirkness et al. (1987) PPCD наподобява вродените ендотелни роговични дистрофии (CHED) както в клиничен, така и в хистопатологичен план, поради което приема, че се касае за аспекти на една и съща патология. Съвременни проучвания доказаха, че се отнася за метаплазия и свръхрастеж на роговични ендотелни клетки (Krafchak et al., 2005) Най-често патологията е двустранна, но в различна степен изявена във всяко око (от невидими до изразени). Касае се за моногенно заболяване с АД начин на унаследяване. Патологията е хетерогенна. Причина за *PPCD тип 1* (OMIM: 122000) е генът OVOL2 (61644), картиран на хромозома 20 (20p11.23). Мутации в гена COL8A2 са причина за *PPCD тип 2*, а мутации в гена ZEB1 са причина за *PPCD тип 3* [22, 23]. Някои от пациентите с PPCD имат мътнини в периода на новороденото, но повечето случаи се диагностицират към 30-50-годишна възраст. Глаукома се диагностицира при 40% от пациентите с PPCD.

21.3.5.1.3. Вродена наследствена стромална дистрофия

***Синоними*:** Congenital stromal dystrophy of the cornea; corneal dystrophy; congenital stromal; CSCD; DACS; decorin-associated congenital stromal corneal dystrophy; dystrophia corneae parenchymatosa congenita

ICD-10: H18.5; **OMIM**: 610048; **ORPHA**: 101068

Вродената наследствена стромална дистрофия [(Congenital hereditary stromal dystrophy (CSCD)] засяга прозрачността на роговиците, вследствие на което присъства намалена зрителна острота и неправилен астигматизъм. Усложненията са причина за амблиопия, страбизъм, нистагъм. Една от първите клинични прояви е фотофобията. Касае се за рядко заболяване.

Етиология: Мутации в гена DCN (125255) с хромозомна локализация 12q21.33 са причина за заболяването. Този ген кодира белтъка декорин, отговорен за нормалната организация на колагеновите фибрили на роговицата. Унаследяването е АД (Odland, M.; Turpin, R.).

21.3.5.1.4. Вродена предна стафилома

Стафиломата представлява преминаване на увейна тъкан през преразтеглени колагенови структури на външната очна обвивка.

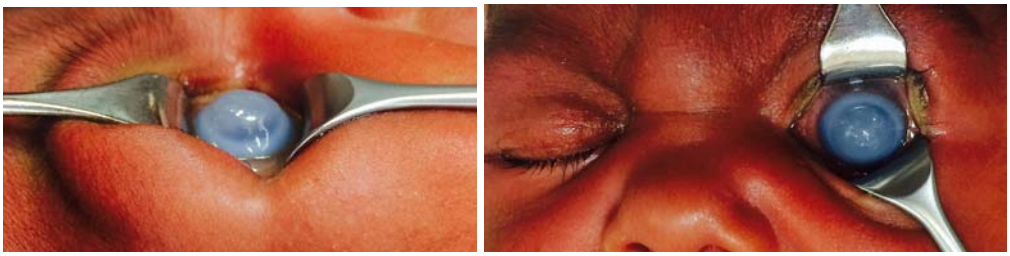
Вродената предна стафилома [Congenital anterior (corneal) staphyloma, Keratectasia] е изключително рядка едностранна патология. Клинично се проявява с изпъкване на роговицата (роговична ектазия) на новороденото. В този участък роговицата е силно изтънена, а около него може да е с намалена прозрачност. Роговичните стафиломи най-често са с поствъзпалителна етиология. Kandar (2011) описва случай на двустранна стафилома на роговиците при 22-годишен пациент със скрофулодермия. На Фиг. 21.3.5.1.4 са представени вторичен буфталм и кератопатия, усложнени със стафилома на дясното око, при дете с предносегментна двустранна дисгенеза и глаукома.



Фиг. 21.3.5.1.4. Вторичен буфталм, кератопатия и интеркаларни стафиломи в дясното око при дете с двустранна мезодермална дисгенеза и глаукома

21.3.5.1.5. Склерокорнея

Склерокорнеята (Sclerocornea) е вродена аномалия, при което роговицата и склерата се сливат и не личи границата между тях. Патологията е двустранна. Степента на полупрозрачност на презумптивното място на роговицата варира, като в тежките случаи оцветката е сивобяла навсякъде. Все още причините за тази тежка вродена патология не са уточнени. Тежките случаи се унаследяват АД. Има съобщения и за АР унаследяване. В някои случаи склерокорнеята е асоциирана със системни аномалии (краниофациални и генитоуринарни малформации). На Фиг. 21.3.5.1.5 е представено новородено с двустранна склерокорнея (собствено наблюдение).



а) б)

Фиг. 21.3.5.1.5. Склерокорнеи: (а) – дясно око; б) – ляво око при новородено дете (промените са симетрични)

21.3.5.1.6. Плоска роговица и вродени мътнини

Освен изолираните форми на плоска роговица (виж 21.3.4), свързани с нарушение на естественото ù изпъкване и пречупване, е възможно това да е асоциирано и с вродено помътнение – видимо (левкома, стафилома) или невидимо без специална оптика (нубекула, макула). Тези случаи трябва да се имат предвид при диференциалната диагноза на роговичните вродени от роговичните невродени мътнини.

21.3.5.1.7. Преден ембриотоксон

Предния ембриотоксон (Anterior dysgenesis, Arcus juvenilis) се наблюдава като сиво-бял пръстен в роговичната строма към лимба. Патологията е рядка. Може да е налице от рождение или да се констатира в ранна детска или юношеска възраст. Счита се, че се дължи на холестеролов депозит и хиалинна дегенерация на роговицата. В диференциалнодиагностичен план трябва да се имат предвид всички вродени мътнини в роговица (виж Табл. 21.3.5).

21.3.5.1.8. Вродени тумори на роговицата

Вродените тумори на роговицата (Corneal tumors), заедно с вродените тумори на конюнктивата, са част от по-широкия проблем за туморите на очната повърхност. Групирани са основно в две групи – вродени и придобити. Отличават се с клинично многообразие. Обикновено се засяга роговичният лимб. На Табл. 21.3.5.1.8.1 е представена класификация на туморите на очната повърхност, а на Табл. 21.3.5.1.8.2 – класификация на епителните тумори на очната повърхност.

Табл. 21.3.5.1.8.1. Класификация на туморите на очната повърхност (S. G. Honavar, F. P. Manjandavida, 2015)

Epithelial tumors
Nonmelanocytic
Melanocitic
Stromal tumors
Vascular
Fibrous
Neural
Histocytic
Myogenic
Lipomatous
Lymphoproliferative
Choristoma
Caruncular tumors
Metastasis and secondary tumors

Табл. 21.3.5.1.8.2. Епителни тумори на очната повърхност (S. G. Honavar, F. P. Manjandavida, 2015)

Доброкачествени тумори	Злокачествени тумори
Squamous papilloma	CIN
Keratocanthoma	SCC
Keratotic plaque	
Reactive hyperplasia	
Inverted follicular keratosis	
Hereditary intraepithelial dyskeratosis	
Oncocytoma	
Dcaryoadenoma	

SCC – Squamous cell carcinoma

CIN – Conjunctival intraepithelial neoplasia

21.3.5.2. Системни/метаболитни болести, причина за вродени роговични мътнини

Причина за вродени роговични мътнини могат да са редица системни заболявания: мукополизахаридози, цистиноза, тирозинемия, сфинголипидози, муколипидози, кристалинна дистрофия на Шнайдер, фетален алкохолен синдром.

Всяка роговична мътнина трябва да се обсъжда както от чисто очен произход, така и като симптом за извъночна системна патология.

21.3.5.2.1. Мукополизахаридози

***ICD-9-CM*:** 277.5; ***ICD-10*:** E76

Мукополизахаридозите [Mucopolysaccharidoses (MPS)] са хетерогенна КГ група от метаболитни заболявания (*MPS I-IX*), обединени в групата на лизозомните болести. При MPS липсва или е дефектен лизозомният ензим глюкозамингликан, отделян чрез урината. Болшинството от тези заболявания са с хроничен характер и прогресиращ ход.

Патологичните промени засягат различни системи, органи и техни структури – кости, хрущяли, сухожилия, очи (роговица, ретина и др.), съединителна тъкан, сърдечно-съдова система, нервно-психическото развитие и др.

Симптоматиката е разнообразна и зависи от това за кой тип и подтип на MPS се касае: *MPS I* [MPS I, *субтип 1*: Синдром на Хърлер (MPS IH); MPS I, *субтип 2*: Синдром на Хърлер–Шай (MPS IH/S); MPS I, *субтип 3*: Синдром на Шай (MPS IS); *MPS II* (Синдром на Хънтер); *MPS III* [MPS IIIA (Синдром на СанфилипоА); MPS IIIB (Синдром на СанфилипоВ); MPS IIIC (Синдром на СанфилипоС); MPS IIID (Синдром на СанфилипоD)]; *MPS IV* [MPS IVA (Синдром на МоркиоА); MPS IVB(синдром на МоркиоВ); *MPS V* (виж Синдром на Шай); *MPS VI* (Синдром на Марото–Лами); *MPS VII* (Синдром на Слай); *MPS IX* (Синдром на Натовиц).

Етиология: Много и различни са гените, отговорни за всяка КГ форма на MPS (IDUA, IDS, SGSH, NAGLU, HGSNAT, GNS, GALNS, GLB1, ARSB, GUSB, HYAL1). Различна е хромозомната локализация на гените, различни са дефицитните ензими.

Очни прояви: Роговиците и ретината се засягат най-често при MPS тип I, тип II и тип VII (Синдрома на Хърлер, синдрома на Хърлер–Шай, синдрома на Шай, синдрома на Хънтер и синдрома на Слай). При някои пациенти, независимо от КГ форма, може да бъдат констатирани структурни промени в роговиците (дифузно помътняване), обикновено двустранно. По данни на Ashworth и съавт. (2006) с различни очни промени (намален визус, мътнини в роговиците, оток или атрофия на зрителния нерв, преходна очна хипертенсия, глаукома, ретинопатия) са отделни пациенти с MPS I и MPS VI: Общо 79% от пациентите с MPS IH са с визус 6/12 на по-добре виждащото око, както и 44% от пациентите с MPS IH/S и 25% от пациентите с MPS VI. С тежки роговични мътнини (дифузно помътнение) са 16% от пациентите с MPS IH, 25% от пациентите с MPS IH/S и 38% от пациентите с MPS VI. 16% от пациентите с MPS IH са с атрофия на зрителния нерв. 21% от пациентите с MPS VI са с лек оток на папилата на зрителния нерв, а 29% – с тежък оток, 14% са с атрофия на зрителния нерв. Един пациент с MPS IH, един с MPS IH/S и шест с MPS VI са били с повишено ВОН, а един е бил с глаукома. Девет пациенти с MPS IH и един с MPS VI са имали ЕРГ данни за ретинопатия [2, 3, 10, 22, 27, 28].

21.3.5.2.2. Цистиноза

Цистинозата (Cystinosis) е едно от първите документирани генетични заболявания от групата на лизозомните болести. Описана е за първи път от E. Aberhalden (1903). Касае се за рядко заболяване, което се характеризира с абнормно натрупване на аминокиселината цистин. Унаследяването е АР. Причината за цистиноза са мутации в гена CTNS, локализиран

върху хромозома 17, кодиращ cystinosin. В резултат на недостиг или липса на цистинозин цистинът се натрупва в лизозомите под форма на кристали в много тъкани, включително бъбреците, костния мозък, панкреаса, мускулите, мозъка и очните тъкани на конюнктива, роговица, ирис, цилиарно тяло, ретина. Цистинозата е честа проява при Fanconi syndrome.

21.3.5.2.3. Тирозинемия

Тирозинемията (Tyrosinemia) е вродено нарушение на обмяната на аминокиселината тирозин. Симптоматиката е от страна на черния дроб, бъбреците, очите, нервно-психическото и интелектуалното развитие на индивида, кожата. Описани са три форми на тирозинемия. Симптоматиката при всяка една от тях зависи от степента на дефицита. *Очите се засягат при тирозинемия тип II.*

21.3.5.2.3.1. Тирозинемия тип I

ICD-10: E70.2; ***ICD-9-CM*:** 270.2; ***OMIM:*** 276700

Тирозинемия тип I (Type I tyrosinemia), известна още като хепаторенална тироземия или тирозиноза, е тежка форма на тирозинемията. Тирозинът се натрупва в кръвта и тъканите. Дефицитният ензим е fumarylacetoacetate hydrolase. Честотата на тази патология е 1/100 000. Унаследяването е АР. Патогенезата е, че ензимът фумарилацетоацетат хидролазата катализира финалния етап от разграждането на тирозина.

Симптоматиката е хепатомегалия и синдром на Фанкони.

21.3.5.2.3.2. Тирозинемия тип II

ICD-10: E70.2; ***ICD-9-CM:*** 270.2; ***OMIM**:* 276600

Тирозинемия тип II (Type II tyrosinemia) е известна още като окулокутанна тирозинемия, или синдром на Рихнер–Ханхарт (Oculocutaneous tyrosinemia, Richner–Hanhart syndrome). Проявява се между две- и четиригодишна възраст. Дефицитният ензим е tyrosine aminotransferase, който се кодира от гена TAT. Честотата на тази форма е 1:250 000. При тирозинемия тип II се засят очите, кожата, интелектуалното развитие (изостава). Първи симптоми са болезнени точки в дланите на ръцете и по ходилата.

Симптоматиката от страна на очите включва фотофобия, усилено сълзене, зачервяване на конюнктивите и болка в очите.

21.3.5.2.3.3. Тирозинемия тип III

ICD-10: E70.2; ***ICD-9-CM***: 270.2; ***OMIM:*** 276710

Тирозинемия тип III (Type III tyrosinemia) е рядко заболяване. Дефицитният ензим е 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, който се кодира от гена HPD. Клиничните прояви включват припадъци, изоставане в нервно-психическото развитие, интермитентна атаксия.

21.3.5.2.4. Сфинголипидози

ICD-10: E75.3***; ICD-9-CM***: 272.7

Сфинголипидозите (Sphingolipidoses) са хетерогенна група от наследствени заболявания на обмяната, свързани със сфинголипидния метаболизъм. Основни представители са: болест на Нимън–Пик, болест на Фабри, болест на Крабе, болест на Гоше, болестта на Тай–Сакс и метаболитна левкодистрофия. Всички тези заболявания засягат основно нервната система. Честотата на цялата група заболявания е 1:10 000. Унаследяването е АР, изключение прави само болестта на Фабри, при която унаследяването е Х-рецесивно.

КГ форми на сфинголипидозите

21.3.5.2.4.1. Нимън–Пик

ICD-10: E75.2

Болестта на Нимън–Пик (Niemann–Pick/NP) включва група от наследствени моногенни заболявания на организма, при които сфингомиелинът се натрупва в лизозомите на клетките. В литературата са описани две основни КГ форми на болестта на Нимън–Пик и техни варианти: I. Включва вариантите A1 и B; II. Включва вариантите C и D.

- *Нимън–Пик тип A1 (NPA1)*

OMIM: 257200, ген SMPD1 (607608) с хромозомна локализация 11p15.4 е причина за този вариант. NPA1 е класическа форма, която се среща в 85% от случаите. Засяга детската възраст, прогнозата е лоша.

- *Нимън–Пик тип B (NPCB)*

OMIM: 607616, ген SMPD1 (607608) с хромозомна локализация 11p15.4 е причина за този вариант. NPCB е висцералната форма. Тази форма, заедно с NPA1, се дължи на мутации в един и същ ген.

- *Нимън–Пик тип C1 (NPC1)*

Синоним: NPC субакутна ювенилна форма; NPC невровисцерална форма с вертикална супрануклеарна офталмоплегия; Нимън–Пик тип D (NPD) или NPD Nova Scotian type;
OMIM: 257220, ген NPC1 (607623) с хромозомна локализация 18q11.2 е причина за този вариант. NPC1 се среща при 95% от пациентите с мутации в NPC1 гена.

- *Нимън–Пик тип C2 (NPC2)*

OMIM: 607625, ген NPC2 (601015) с хромозомна локализация 14q24.3 е причина за този вариант. Унаследяването е АР.

- *Нимън–Пик тип D (NPD) или NPD Nova Scotian type*

Съвременни автори отнасят този КГ вариант към NPC1.

Симптоматиката при пациентите с болестта на Нимън–Пик се определя и зависи основно от това в кой орган се натрупва сфингомиелинът – черния дроб (hepatosplenomegaly), далака (splenomegaly), кръвта (thrombocytopenia), централната нервна система (ataxia). Освен тези органи могат да бъдат засегнати и костите, очите или да се наблюдава внезапна загуба на мускулния тонус.

Очни промени при болестта на Нимън–Пик са описани при деца в кърмаческа възраст. Установени са стромални мътнини в роговицата, промени в макулите тип "черешово петно", натрупване на липидни отлагания в ретината, помътняване на лещите, нистагъм, зенични нарушения, вертикална супрануклеарна офталмоплегия. Първоначално зрителните функции не страдат, но към 2-годишна възраст може да бъдат силно нарушени, до слепота. При възрастни са описани промени в ретината тип "дупка в макулата".

21.3.5.2.4.2. Болест на Фабри

Синоними: Angiokeratoma corporis diffusum; Anderson–Fabry disease; Hereditary dystopic lipidosis; Alpha-galactosidase A deficiency; GLA deficiency; Ceramide trihexosidase deficiency

OMIM: 301500

Болестта на Фабри (Fabry disease) е вследствие дефицит на лизозомен ензим (алфа-галактозидаза А), което води до натрупване на globotriaosylceramide (Gb3) и свързани гликосфинголипиди в тялото. Причината за този дефицит е мутация в гена GLA (300644), с хромозомна локализация върху Х-хромозомата (Xq22.1).

Очните промени са чести. Класическите очни промени при болестта на Фабри включват дистрофично засягане на роговиците (тип Fleischer vortex dystrophy) при момчета, описани от Gruber (1946), Franceschetti et al. (1969). Вече е доказано, че засягането на очите е резултат от прогресивно натрупване на гликосфинголипиди в различни очни структури – роговица (Cornea verticillata), леща (помътняване), ретина (отложения в ретината). Специфична очна находка са съдовите промени в конюнктивата (тортуозност с прогресивен ход – 97%). Очните промени не винаги са причина за зрителни проблеми, но тяхното диагностициране е важно за клиничната диагноза и прогнозата.

21.3.5.2.4.3. Болест на Крабе

Синоними: Globoid cell leukodystrophy, Galactosylceramide lipidosis)

***ICD-10-CM*:** E75.23; ***OMIM**:* 245200

Болестта на Крабе (Krabbe disease) е рядко лизозомно заболяване, с прогресивно увреждане на нервната система и често с фатален край.

Етиология: Мутации в гена GALC (606890), с хромозомна локализация 14q31.3.

Очни промени: В макулата на очното дъно рядко се наблюдава т.нар. "черешово петно" (cherry red spots). В 53% от случаите съществуват абнормни зрително евокирани потенциални отговори, но електроретинограмата е нормална. Описват се случаи с атрофия на зрителния нерв със или без слепота, но цялостните очни промени все още не са уточнени.

21.3.5.2.4.4. Болест на Гоше

***ICD-10-CM*:** E75.22

Болестта на Гоше [Gaucher disease (GD)] е тежко системно заболяване на детската възраст, в някои от случаите със смърт в перинаталния период. Описана е и при възрастни. В литературата са представени три КГ типа (форми). Всички те са резултат на мутации в един и същ ген – GBA:

- *Болест на Гоше тип 1*

Синоними: GD I; Gaucher disease; Noncerebellar juvenile glucocerebrosidase deficiency; Acid beta-glucosidase deficiency;GBA deficiency

OMIM: 230800

При болестта на Гоше тип 1 липсва неврологична симптоматика, но са налице хепатоспленомегалия и панцитопения, които присъстват при всички типове. Тромбоцитопенията с усложнения от кръвоизливи е причина за първична анемия. Пациентите с болестта на Гоше тип I имат повишен риск за онкологични заболявания. Рискът от мултиплен миелом се оценява на 37 пъти по-висок от този в общата популация. Ензимната заместителна терапия може да намали риска от злокачествени заболявания.

Етиология: Мутации в гена GBA (606463), с хромозомна локализация 1q22.

Очни промени: Белезникави отлагания в роговичния ендотел, иридокорниалния ъгъл, зеничния ръб и цилиарното тяло, в ретината (перимакуларно, понякога с проминенция). Перимакуларната област при някои пациенти е сивкава.

- *Болест на Гоше тип I1*

OMIM: 230900; хромозомна локализация: 1q22; ген: GBA (606463)

Болестта на Гоше тип 2 (acute neuronopathic) протича остро, с пирамидални и булбарни прояви, понякога с гърчове, засяга основно деца до двегодишна възраст. Децата са с изоставане в растежа, хепатоспленомегалия.

Етиология: Мутации в гена GBA (606463), с хромозомна локализация 1q22.

Очни промени: Окуломоторна апраксия и абнормни оптокинетични отговори. Зрителната острота е в границите около 0,1.

- *Болест на Гоше тип I1I*

OMIM: 231000

Синоними: Norrbottnian type

Болестта на Гоше тип I1I протича подостро, неврологичната симптоматика (пирамидални и булбарни прояви) настъпва след 2–2,5-годишна възраст на детето и е с по-бавна прогресия, отколкото при Гоше тип II.

Етиология: Мутации в гена GBA (606463) с хромозомна локализация 1q22.

Очни промени: В стъкловидното тяло (макрофибриларна деструкция в задните отдели), ретината (сивкава макула и перимакуларна зона). Окуломоторна апраксия и абнормни оптокинетични отговори. Зрителната острота е около 0,1.

21.3.5.2.4.5. Болест на Тай–Сакс

Синоними: Tay–Sachs disease (TSD); TSD Juvenile (included hexosaminidase A deficiency); TSD Adult type (included GM2 – Gangliosidosis); TSD Adult chronic type (included GM2-Gangliosidosis, variant B1); TSD pseudo-AB variant

ICD-10-CM: E75.02; ***OMIM****:* 272800

Клинични симптоми: Неврологични (атаксия, парализи, припадъци), слухови (загуба на слуха), макроглосия, мускулна слабост, очни.

Етиология: Мутации в гена HEXA (606869), с хромозомна локализация 15q23.

Очни промени: В макулата се виждат промени тип "черешово петно" в резултат на токсичното натрупване на вътрешнолизозомни GM2 ганглиозидни молекули в ганглийните клетки на ретината. Тези клетки са с висока плътност около fovea centralis и създават сиво-белия вид парамакуларно при болните с болестта на Тай–Сакс. Тъй като ганглийните клетки отсъстват във фовеалната област, тя запазва нормалния си червеникав външен вид при боледуващите с тази форма на ганглиозидоза, което е причина за визуализация на т.нар. „черешовочервено петно". Аксоналното разпадане и загубата на ганглийните клетки води до оптична атрофия и слепота.

21.3.5.2.4.6. Метаболитна левкодистрофия

Синоними: Cerebral sclerosis, diffuse, metachromatic form; sulfatide lipidosis; arilsulfatase A deficiency; ARSA deficiency; cerebroside sulfatase deficiency; ARSA; Diffuse Cerebral Sclerosis; Greenfield Disease; Late-Onset Metachromatic Leukodystrophy; Metachromatic Form of Diffuse Cerebral; Metachromatic Leukoencephalopathy; MLD; Sulfatide Lipidosis; Sulfatidosis;

ICD-10-CM: E75.25; ***OMIM:*** 250100

Метахроматичната левкодистрофия (Metachromatic leukodystrophy) е наследствено заболяване, характеризиращо се с натрупването на мазнини, наречени сулфатиди, в клетките. Продуктите на натрупване са ганглиозиди, гликолипиди и гликоцереброзиди. Това натрупване засяга особено клетките в нервната система, произвеждащи миелин, веществото, което изолира и защитава нервите. Нервните клетки, покрити с миелин, съставляват тъкан, наречена бяло вещество. Натрупването на сулфатид в клетките, продуциращи миелин, причинява прогресивно разрушаване на бялото вещество (левкодистрофия) в цялата нервна система, включително в мозъка и гръбначния мозък (централната нервна система) и нервите, свързващи мозъка и гръбначния мозък с мускулите и сетивните клетки, с усещания като докосване, болка, топлина и звук (периферната нервна система).

Етиология: Мутации в гена ARSA (607574), с хромозомна локализация 22q13.33.

Клиника: Най-честата форма на метахроматична левкодистрофия (засяга около 50–60% от всички индивиди с това разстройство) е късната инфантилна форма. Тази форма на разстройството обикновено се появява през втората година от живота. Засегнатите индивиди губят говора си, стават слаби, имат нарушение на походката. Хората с късна инфантилна форма на метахроматична левкодистрофия в миналото обикновено не са преживявали.

В достъпната литература са описани над 160 случая. Чесотата на ранната ювенилна форма е 1 на 150 000, а на късната ювенилна форма е 1 на 40 000. Началото на симптоматиката на ранната форма е към 2-годишна възраст, по-често между 4 и 10 години, а на късната ювенилна форма след 16-годишна възраст. Началото на формата при възрастни е към 40–50-годишна възраст.

Очни находки: Хистопатологични проучвания доказват наличието на метахроматични липидни комплекси в ганглийните клетки на ретината, зрителния нерв и безпигментния слой на цилиарното тяло. Проучването на ензимите в сълзата доказва дефицит на арилсулфатаза А или А и В.

21.3.5.2.5. Муколипидози

ICD-10: E77.0-E77.1; ***ICD-9-CM***: 272.7

Муколипидозите (Mucolipidoses) са група наследствени метаболитни заболявания – тип I, II, III и IV. Тип I (сиалидоза) вече се класифицира като гликопротеиноза, а тип IV (муколипидоза тип IV) – ганглиозидоза (ICD-9-CM: 330.1; ICD-10: E75.0-E75.1).

Очните промени включват роговични мътнини, предимно двустранни и симетрични. Те са описвани при муколипидоза тип I и тип III.

21.3.5.2.6. Кристалинна дистрофия на Шнайдер

Синоними: Crystalline stromal dystrophy; Schnyder crystalline dystrophy sine crystals; Hereditary crystalline stromal dystrophy of Schnyder; Schnyder's crystalline corneal dystrophy.

OMIM: 121800

Кристалинната дистрофия на Шнайдер (Schnyder crystalline dystrophy) е рядка форма на роговична дистрофия. В клетките на роговицата се натрупва абнормно количество холестерол и фосфолипиди, което е причина за структурни промени и мътнини в нея.

Етиология: Хетерозиготна мутаци в гена UBIAD1 (UbiA prenyltransferase domain-containing protein 1), известен още като TERE1 (transitional epithelial response protein 1).

21.3.6. Вродена васкуларизация на роговицата

Роговицата е безсъдова структура. Навлизането на съдове върху нея е от перилимбалната съдова мрежа на конюнктивата. Най-често патологията е вторична, след възпалителна реакция.

Литература

1. Aldave, A. J., Han, J., Frausto, R. F. Genetics of the corneal endothelial dystrophies: an evidence-based review. Clin. Genet. 84: 109-119, 2013.
2. Ashworth, JL., Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. Eye (Lond). 2006 May;20(5):553-63.
3. Ashworth, JL., FE Kruse, B Bachmann, et al. Ocular manifestations in the mucopolysaccharidoses – a review (pages 12–22). Version of Record online: 5 AUG 2010. Clinical & Experimental Ophthalmology. 2010, 38, Suppl. s1, 1–62.
4. Auffarth GU, Blum M, Faller U, et al. Relative anterior microphthalmos: morphometric analysis and its implications for cataract surgery. Ophthalmology. 2000;107:1555–1560.
5. Bhandari R, Ferri S, Whittaker B, Liu M, Lazzaro DR. Peters anomaly: review of the literature. 2011; 30(8):939-944.

6. Doughty MJ, Laiquzzaman M, Múller A, et al. Central corneal thickness in European (white) individuals, especially children and the elderly, and assessment of its possible importance in clinical measures of intra-ocular pressure. Ophthalmic Physiol Opt. 2002;22:491–504.
7. Goshe JM, Li JY, Terry MA. Successful Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty for congenital hereditary endothelial dystrophy in a pediatric patient. Int Ophthalmol. 2012; 32:61-66.
8. Gregory DG. Treatment of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using amniotic membrane: a review of 10 consecutive cases. 2011;118(5):908-914.
9. Ip JM, Huynh SC, Kifley A, et al. Variation of the contribution from axial length and other oculometric parameters to refraction by age and ethnicity. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48:4846–4853.
10. Kanski J., B. Bowling. Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach. 7th Edition (2011). Elsevier/Saunders.
11. Khan AO. Recognizing posterior microphthalmos. Ophthalmology. 2006;113:118.
12. Khan AO, Aldahmesh M, Meyer B. Recessive cornea plana in the Kingdom of Saudi Arabia. Ophthalmology. 2006;113:1773–1778.
13. Klintworth, GK., JV Jester. Genetic basis of corneal diseases and the role of keratocytes in corneal transparency – a review (pages 23–33). Version of Record online: 5 AUG 2010. Clin Experiment Ophthalmol. 2010, 38, Suppl. s1, 1–62.
14. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Congenital Corneal Opacities: Diagnosis and Management. In: Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management. 3rd Mosby Elsevier. 2011; 239-265.
15. Krafchak, C. M., Pawar, H., Moroi, S. E., et al. Mutations in TCF8 cause posterior polymorphous corneal dystrophy and ectopic expression of COL4A3 by corneal endothelial cells. Am. J. Hum. Genet. 77: 694-708, 2005.
16. Lunardelli P, Matayoshi S. Congenital Anterior Staphyloma. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2009 Jun 25.
17. Mataftsi A, Islam L, Kelberman D, Sowden JC, Nischal KK. Chromosome abnormalities and the genetics of congenital corneal opacification. Mol Vis. 2011; 17:1624-1640.
18. Mellgren, A. E. C., Bruland, O., Vedeler, A., et al. Development of congenital stromal corneal dystrophy is dependent on export and extracellular deposition of truncated decorin. Invest. Ophthal. Vis. Sci. 56: 2909-2915, 2015.
19. Nischal KK. A new approach to the classification of neonatal corneal opacities. Curr Opin Ophthalmol 2012;23:344-54.
20. Nischal, KK. Genetics of Congenital Corneal Opacification - Impact on Diagnosis and Treatment. Cornea 2015;34(Suppl): S24-S34.
21. Onwochei BC, Simon JW, Bateman JB, et al. Ocular colobomata. Surv Ophthalmol. 2000;45:175–194.
22. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim), Last updated, 07.11.2017.
23. ORPHANET (Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Orphanet version 4.23.0 - Last updated: 2017-02-12 (www.orpha.net).
24. Patel S, Parker M. SLC4A11 and the Pathophysiology of Congenital Endothelial Dystrophy. Biomed Research International [serial online]. 2015. Available from: MEDLINE with Full Text, Ipswich, MA. Accessed April 24, 2016.
25. Peters anomaly. Genetics Home Reference. January, 2014; http://ghr.nlm.nih.gov/condition/peters-anomaly. Accessed 9/11/2015.
26. Peters Anomaly. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM).
27. Ponder, KP., A Auricchio. Gene therapy for ocular problems in mucopolysaccharidosis: an experimental and promising approach with benefits in animal models – a review (pages 43–51). Version of Record online: 5 AUG 2010. Clin Exp Ophthalmol. 2010, Volume 38, Issue Suppl. s1, 1–62.
28. Ponzin, D., S Ferrari, Pharmatz, M Scarpa. Ocular manifestations in patients with mucopolysaccharidosis: what do we know and how can we treat? (page 1). Version of Record online: 5 AUG 2010. Clin Exp Ophthalmol. 2010, Volume 38, Issue Suppl. s1, 1–62.
29. Raab EL, Aaby A, Bloom JN, et al. Diseases of the Cornea, Anterior Segment, and Iris. In: Basic and Clinical Science Course, Section 6. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2014-2015: 241-262.
30. Rao SK, Fan DS, Pang CP, et al. Bilateral congenital corneal keloids and anterior segment mesenchymal dysgenesis in a case of Rubinstein–Taybi syndrome. Cornea 2002; 21:126-130.
31. Reis, L. M., Tyler, R. C., Abdul-Rahman, O., et al. Mutation analysis of B3GALTL in Peters plus syndrome. Am. J. Med. Genet. 146A: 2603-2610, 2008.
32. Ribeiro IM, Vale PJ, Tenedorio PA, et al. Ocular manifestations in fetal alcohol syndrome. Eur J Ophthalmol. 2007 Jan-Feb;17(1):104-9.
33. Saad Othman IS. Ocular surface tumors. Oman J Ophthalmol. 2009 Jan-Apr; 2(1): 3–14.
34. Traboulsi, E.I. Genetic Diseases of the Eye. Second Edition, Oxford, 2011, 994.
35. Traboulsi, E. I., Shomoukh, A. Shamekh, et al. The Eye. Chapter 12 (12.1–12.15) in Human Malformations and Related Anomalies. By Stevenson, R.E., J.G., Hall, D.B., Everman, B.D., Solomon. Third Edition, 2015, 1000 pages. Oxford Monographs on Medical Genetics Hardcover.
36. Vanathi M, Sen S, Panda A, et al. Unilateral congenital corneal keloid with anterior segment mesenchymal dysgenesis and subluxated lens: case report and review of literature. Cornea. 2007; 26:111-113.

37. Wenniger-Prick, L. J. J. M. M. de B., Hennekam, R. C. M. The Peters' plus syndrome: a review. Ann. Genet. 45: 97-103, 2002.
38. Wheeler J., M. A. Hauser, N. A. Afshari, et al. The Genetics of Keratoconus: A Review. Reprod Syst Sex Disord. Author manuscript; available in PMC 2013 June 19, p. 1-19.
39. Willoughby, CE., Ponzin, D. Ferrari, S, et al. Anatomy and physiology of the human eye: effects of mucopolysaccharidoses disease on structure and function – a review (pages 2–11). Version of Record online: 5 AUG 2010. Clin Exp Ophthalmol. 2010, Volume 38, Issue Suppl. s1, 1–62.
40. Yalvac IS, Satana B, Ozkan G, et al. Management of glaucoma in patients with nanophthalmos. Eye. 2008;22:838–843. Epub 2007 Feb 9.
41. Берова, С. Клинико-генетично проучване на първичните роговични дистрофии във Варненска област (Толбухински регион). Канд. дис., София, 1990.
42. Пашев, К. Офталмологични изследвания върху наследствеността у нас. Държ. Печатница, София, 1943.
43. Попова, А. Клинико-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд. Дис., 1994, София.
44. Филипов, Е. Характер и честота на наследствените аномалии и заболявания на очите. Във Медикогенетична консултация, под ред. на М. Цонева и кол. Мед. и физк., С., 1984, 182-189.

22. Склера

22.1. Антенатално развитие на склерата

Антенаталното развитие на склерата започва от 44-тия ден (7-а е.с.) от мезодермалните клетки. Стартирането е от областта на правите външни очни мускули. През II е.м. се диференцират колагеновите фибри в еластични и се поставя началото на теноновата капсула. През V ф.м. мезенхимът достига задния полюс и обхваща зрителния нерв, а склерата започва да задебелява с нови еластични влакна, Табл. 22.1 [6, 10].

Табл. 22.1. Възникване и стадии в пренаталното развитие на склерата

Ден	Седмица	Месец	Дължина на ембриона (mm)	Развитие
44	7-а	II	17–24	От мезодермалните клетки се сформира склера около очната чашка, като стартирането е от областта на правите мускули
		III	31–70	Диференциация на колагеновите фибри в еластични. Начало на тенонова капсула
		V	110–163	Мезенхимът достига задния полюс и обхваща зрителния нерв. Склерата започва да задебелява с нови еластични влакна

22.2. Постнатално развитие на склерата

Склерата е продължение на роговицата, част от външната фиброеластична безсъдова обвивка на очната ябълка. Тя заема задните ù 2/3. Изградена е от колагенови и еластични фибрили. Колаген от типовете I, III, IV, V, VI, VIII, еластин, протеогликани, и гликопротеини участват в състава на 4-те хистологични слоя на склерата. Цветът на склерата е бял за разлика от прозрачната роговица. При изтъняване на фибрилите в склерата (вродени или придобити причини) може да прозира подлежаща увея и това да промени белия ù цвят в синкав. Дебелината на склерата варира от 1 mm в задния полюс до 0,3 mm в областта на прикрепването на инсерциите на външните очни мускули, Табл. 22.2 [6, 10].

Табл. 22.2. Параметри за дебелината на склерата при деца от различни възрастови периоди и при възрастни

Параметри	Дебелина[1]/Възраст						
	Н*	1 г	4 г.	7 г.	10 г.	14 г	Възрастни
Дебелина:							
– в областта решетъчна пластинка	1,0	0,9	–	–	1,2	–	1,5
– в екватора	0,54	0,48	–	–	0,6	–	0,6
– в мястото на прикрепване на външните очни мускули	0,29	0,3	–	–	0,3	–	0,3

Н* – новородено
1 – в милиметри

Междуочни дискорелации при дисморфизъм на склерата

Междуочни дискорелации съществуват винаги при едностранно проявени вродени аномалии на склерата, които засягат нормалния цвят (бял), структурата и състоянието на роговично-склералната граница (лимб).

22.3. Клинични прояви за дисморфизъм на склерата

Клиничните прояви за дисморфизъм на склерата включват всички вродени състояния или последици от нарушена морфогенеза, които променят естествената структура, цвят и функция на склерата. Това са: стафиломи, „сини" склери, пигментации (меланоза на склерата), еписклерални кисти [4–6]. Вродените аномалии на склерата са обект на проучвания на различни автори [1–12].

22.3.1. Стафиломи на склерата

Стафиломата (Staphyloma) представлява преминаване на увейна тъкан през преразтеглени колагенови структури на външната очна обвивка. Стафиломите могат да бъдат вродени (извънредно рядко) и придобити. В зависимост от локализацията си стафиломите на склерата биват: в областта на лимба – *лимбална стафилома*, когато изпъкването е в областта на цилиарното тяло – *интеркаларна стафилома*, когато изпъкването е в екватора – *екваториална стафилома*, а в задния очен сегмент – *задна стафилома* (при високостепенна миопия, глаукома, склерит, некротизираща инфекция, оперативна намеса/травма, радиолечение, неврофиброматоза тип 1 (NF1).

22.3.2. Сини склери

ICD-10: Q13.5

Цветът на склерата нормално е бял. Промяната в цвета на склерата от бял в синкав се наблюдава при изтъняване на колагеновите фибрили и визуализация на подлежащата увея. *Синкава оцветка на склерата (Blue sclera)* се наблюдава при естествено по-тънка склера, като конституционална особеност при тъмната раса хора, след някои възпалителни или дегенеративни заболявания на окото (вродена глаукома, миопия, склеромалация) или на организма [дефектната (имперфектна) остеогенеза, желязодефицитна анемия и др.]. На Фиг. 22.3.2 е представен фрагмент от синкавата оцветка и пигментираността на склерата при дете със синдрома на Стърдж–Вебер. Списъкът на заболяванията, свързани с изтъняване на склерата и синкавата ù оцветка, е голям, а повечето от тях са генетично детерминирани, виж Табл. 22.3.2.



Фиг. 22.3.2. Синкава оцветка и пигментации на склерата при дете със синдрома на Стърдж–Вебер

Табл. 22.3.2. Заболявания, състояния и причини, при които се наблюдават *"сини склери"* (Kuhn, Halda, & Witherspoon, 1997; MedScape, 2017; OMIM, 2017)

Заболявания/Причина	**Ген/OMIM/Хромозомна локализация/Унаследяване**	**Екзогенна**
I. Заболявания на съединителната тъкан		
Остеогенезис имперфекта (ОИ)	COL1AI/ COL1A2;	
ОИ тип 1.	COL1A1/ + 120150/17q21.33; АД;	
ОИ тип 2.	COL1A2/ 1201607/7q21.3; АД;	
Синдром на Marfan	FBN1154700/ 15q21.1/; АД;	
Синдром на Ehlers-Danlos (EDS):		
EDS1-класическа форма 1.	COL5A2 /130000/2q32.2/АД;	
EDS1-класическа форма 1.	COL5A1/130000/9q34.3/;АД;	
EDS1-класическа форма 1.	COL1A1/130000/17q21.33/;АД;	
EDS-тип 7B	COL1A2/130060/7q21.3; АД;	
Псевдоксантома еластикум (Grönblad–Strandberg syndrome)	ABCC6/264800/16p13.1/; АР; АД;	
Синдром на Willems De Vries	неуточнена	неуточнена
Болест на Caffey (ювенилна хиперостоза)	COL1A1/114000/17q21.33; АД;	
II. Заболявания на костната система и кръвта		
Анемия на Diamond-Blackfan	RPS19/105650/19q13.2/АД;	
Тежка желязодефицитна анемия	TMPRSS6/206200/22q12.3/АР;	
Болестта Juvenile Paget (Фосфатазен дефицит)	TNFRSF11B/239000/8q24.12/АР;	
III. Заболявания на очите		
Вродена първична глаукома (CLC3A)	CYP1B1/231300/2p22.2/АР;	
Високостепенно късогледство (MYP3)	DCN/603221/12q21-q23/АД;	
Високостепенно късогледство (MYP3)	LUM/600616/12q21.3-q22	
Склеромалация		автоимунна*
Инфекции на предния очен сегмент		+

*при пациенти с ревматоиден артрит

22.3.3. Склеромалация

Склеромалация (Scleromalacia) е рядка патология на склерата (4% от всички склерити). При нея се наблюдава изтъняване на склерата, което води до промяна в цвета ù. Патологията е описана за първи път от немския офталмолог Van der Hoeve (1931) като двустранни субконюнктивни сивкави нодули върху склерата, които бавно предизвикват некрозата ù. Verhoeff и King (1938) първи описват хистологичните промени в склералните нодули и ги оприличават на нодулите при хроничния ревматоиден артрит (хронични грануломатозни промени с епителоидни клетки около централно некротично струпване на колагенни и неколагенни фибри и клетъчен детрит). Young и Watson (1984) допускат три определящи деструкцията на склерата причини: активация на фиброцитите в склерата с резорбция от околоклетъчния матрикс, инфилтрация на стромата на склерата от клетки на възпалението, продължителна съдова оклузия. Съвременните схващания са, че склеромалацията е последица на авоимунна патология, с полиорганно засягане [2, 4].

22.3.4. Вродени пигментации на склерата

Вродените пигментации на склерата (Congenital melanosis sclerae) включват всички локални и общи причини, при които има абнормна пигментираност на склерата към момента на раждането или по-късно проявена. Пигментните отлагания се отличават с изключително разнообразие по отношение на размери, форма, проминенция, симетричност, експресивност на пигмента, локализация (на лимба, в предните или задни отдели на склерата), съчетанието с други очни или общи заболявания. Списъкът на диференциалната диагноза на пигментациите на склерата е огромен.

22.3.5. Вродени склерални кисти

Вродените кисти на склерата (Congenital scleral cyst) са разнообразна в клиничен и етиологичен аспект група увреждания. По размер са различни и представляват кистозни надигания на конюнктивата, с различна по степен промяна в нея. Най-често кистите се разполагат в лимбалната зона, със или без засягане на роговицата. Те могат да са видими и без специална оптика, когато са в предните отдели на склерата. Хистопатологичните изследвания показват, че стената на кистите е тапицирана с некератинизирали епителни клетки и без гоблетови клетки. Вродените кисти на склерата трябва да се диференцират от постналните, които най-често са вследствие на възпаление или травма [1, 10]. На Фиг. 22.3.5 е представено дете с травматична киста на склерата в лявото око (собствено наблюдение).



Фиг. 22.3.5. Дете с травматична киста на склерата в лявото око

Литература

1. Akbaba M, G Hacıyakupoğlu, A Uğuz et al. Congenital intrascleral cyst. Clin Ophthalmol. 2011; 5: 583–585.
2. Bowling B. Kanski's Clinical Ophthalmology 8th Edition (PDF Free Download): A Systematic Approach ~ New-MedicalBooks.net., 14.01.2016.
3. Foster CS, MS Maza. The Sclera. Springer Science & Business Media, 9.03.2013, p. 316.
4. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), Last updated, 07.11.2017 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).
5. ORPHANET (Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Orphanet version 4.23.0 - Last updated: 2017-02-12 (www.orpha.net).
6. Traboulsi, E. I., Shomoukh, A. Shamekh, et al. The Eye. Chapter 12 (12.1–12.15) in Human Malformations and Related Anomalies. By Stevenson, R.E., J.G., Hall, D.B., Everman, B.D., Solomon. Third Edition, 2015, 1000 p. Oxford Monographs on Medical Genetics Hardcover.
7. Verhoeff FH, King MJ (1938) Scleromalacia perforans. Report of a case in which the eye was examined microscopically. Arch Ophthalmol 20: 1013.
8. Waardenburg, P.J., A. Franceschetti, D. Klein. Genetics and ophthalmology, I-II. BlackwellScientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
9. Walsh S. The Eyes Have Blue sclera. It J Pediatric Health Care. 2008;22(5):315-317.
10. Wright, K. W, P. Spiegel. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Second Edition. 2013, 1087 p., Springer Science & Business Media.
11. Young RD, Watson PG (1984) Microscopical studies of necrotising scleritis. I. Cellular aspects. Br J Ophthalmol 68: 770-780.
12. Пашев, К. Офталмологични изследвания върху наследствеността у нас. Държ. Печатница, София, 1943

23. Ирис и цилиарно тяло

23.1. Антенатално развитие на ириса

През 9–12-а г.с. (III л.м.) от периферната част на мезодермата, която разделя предната рамка на очната чашка от повърхността на ектодермата, се формира стромата на ириса. Сфинктерът на ириса се формира през 12–13-а г.с. (III-IV л.м.), а дилататорът – 21–24-та г.с. (VI л.м.). През 28 г.с. двата слоя на ириса започват да се пигментират. Релефът на ириса се оформя през 29–32-ра г.с. (VIII л.м.). На Табл. 23.1.1 е представено възникването и пренаталното развитие на ириса по-подробно. През 25–28-а г.с. (VII л.м.) изчезва иридопупиларната мембрана (пред лещата), а двата тъканни слоя на ириса започват да се пигментират. На Табл. 23.1.2 е представено възникването и пренаталното развитие на съдовата система на окото. Сфинктерът, дилататорът и епителът на ириса са с произход от нервната ектодерма [15, 42].

Табл. 23.1.1. Възникване и пренатално развитие на ириса и цилиарното тяло

Седмица	Месец	Дължина на ембриона (mm)	Развитие
9–12-а	III	40–59	Бързо нарастване на предната рамка на оптичната чашка около предната повърхност на лещата. Мезодермата разделя предната рамка на очната чашка от повърхностната ектодерма. Периферната част на мезодермата формира стромата и ириса
12–13-а	III-IV	59–79	Образува се сфинктерът на ириса
17–24-а	V–VI	130–195	Сформира се цилиарното тяло. Централната съдова аркада, която образува зеничната аркада, частично атрофира и може да се наблюдава като персистираща мембрана
21–24-а	VI	175–195	Образува се дилататорът на ириса
25–28-а	VII	200–240	Двата тъканни слоя на ириса започват да се пигментират
29–32-ра	VIII	240–280	Оформя се релефът на ириса

Табл. 23.1.2. Възникване и стадии в пренаталното развитие на съдовата система на окото

Ден	Седмица	Месец	Дължина на ембриона (mm)	Развитие
35	5-а	II	7,5–12	Възникват хориоидеята и съдовата система на лещата от примитивния невроепител
49	7-а	II	17–24	Образуване на предни и задни цилиарни артерии
	9-а	III	31–40	Изчезва собствената съдова мрежа на стъкловидното тяло
	9–12-а	III	31–70	A. hialiodea (клон на a. ophthalmica). От III л.м. централният клон на a. hialiodea се нарича a. lentis и остава до последните месеци на бременността. Разклоненията на a. hialoidea са съставна част на membrane capsularis lentis
		IV	70–110	Образуване на съдово-циновото сцепление
		VII	200–240	Изчезва membrane iridopupillaris. Облитерира a. hialoidea
		VIII	240–280	Изчезва задната съдова мрежа на лещата

23.1.2. Антенатално развитие на цилиарното тяло

Антенаталното развитие на цилиарното тяло е през 17–24-та г.с. (V–VI л.м.), след като се е формирал сфинктерът на ириса (виж Табл. 23.1.1). Централната съдова аркада е в обратно развитие и може да се наблюдава постнатално като перситираща пупиларна мембрана.

Епителът, който покрива цилиарното тяло, произхожда от нервната ектодерма. Цилиарният мускул и кръвоносните съдове произхождат от мезодермата [15, 42].

23.2.1. Постнатално развитие на ириса

Към момента на раждането ирисовата структура е фина, в някои случаи ирисовите крипти не личат ясно, съществуват остатъци от нерезорбирана съдова мрежа в зеничния план (m. pupillaris persistens), по-често при недоносените бебета. Цветът на ириса търпи фини промени в първите месеци след раждането. Зениците са тесни (1,0 mm) и с мудни реакции поради незрялост на дилататора. Цветът на ириса и структурата му могат да се променят след травма, възпалително заболяване на увеята, тумор на окото или като усложнение при системно заболяване [15, 42].

23.2.2. Постнатално развитие на цилиарното тяло

Цилиарното тяло (цилиарен мускул, цинови връзки, цилиарни израстъци) не е достъпно за директен оглед. За нарушения в неговите отделни структури се съди по последиците, свързани със смущение в пречупвателната способност на лещата (отслабване, спазъм, пареза на акомодацията), нарушението на нормалната позиция на лещата (сублуксация, луксация), както и с вътреочния тонус на очната ябълка (хипертонус, хипотонус). На Табл. 23.2.2 са представени размерите на цилиарното тяло при деца в различни възрастови периоди (от новородено до 14 г.) и при възрастни [15, 42].

Табл. 23.2.2. Размери на цилиарното тяло при деца и възрастни

Параметри	Размери[1]/Възраст						
	Н*	1 г	4 г.	7 г.	10 г.	14 г	Възрастни
Цилиарно тяло:							
– широчина	2,1	–	–	–	–	–	4,0
– дебелина	0,5	–	–	–	–	–	1,0

Н* – новородено
1 – размерите са в милиметри

Междуочни дискорелации при дисморфизъм на ириса и цилиарното тяло

Всички вродени структурни и/или функционални промени, свързани с ириса и цилиарното тяло, проявени към момента на раждането, едностранно или двустранно (в една и съща или в различна степен) са израз на дисморфизъм [29, 30, 36].

23.3. Клинични прояви за дисморфизъм на ириса и цилиарното тяло

Клинични прояви за дисморфизъм на ириса и/или цилиарното тяло са всички вродени прояви налице при новороденото: липса на ирис, атрофия на ириса, децентрирана зеница, повече от една зеница, предни синехии, вродена анизокория, вродена иридодонеза, вродена хетерохромия, вродени туморни образувания на ириса, неравномерна предна камера, сублуксирана леща, повишено ВОН [36]. Всяка една от тези вродени очни прояви може да е самостоятелна находка, изявена при новороденото дете, в периода на новороденото или кърмачето, в различна степен, както и в различни комбинации, а също и като асоциирана патология с други очни или общи увреждания. Достъпната литература изобилства с информация за различни вродени аномалии на ириса и/или цилиарното тяло, разглеждани в различни аспекти [1–51]. Доказването на повечето от тези прояви е възможно при насочен оглед на новороденото под обща анестезия, което не винаги е възможно или наложително по различни причини. Доказването на вродения характер при повечето от тези находки във всяка възраст след раждането винаги е предизвикателство за офталмолога.

23.3.1. Вродена липса на ирис

ICD-10: Q13.2

Вродената липса на ирис представлява структурна аномалия в антенаталното развитие на ириса. Тя може да е *тотална – аниридия (aniridia)* или *частична – колобома (colobota iridis)*. Аниридията и колобомата на ириса са аспекти на *очната колобома*.

Очната колобома (Ocular coloboma: код по *ORPHA* 194; по *OMIM:* 120200 и 216820) не е самостоятелна нозологична единица. Включва група от рядко срещани структурни малформации на лещата, ириса, хориоидеята, цилиарното тяло, ретината, зрителния нерв. Очните колобоми са резултат от неправилно затваряне на очната цепка в периода на антенаталното развитие на очната ябълка. Тази вродена структурна патология може да засегне всяка от изброените структури на окото изолирано, самостоятелно или комбинирано, в различна степен. Колобомата на клепача и тази на ириса са видими без специална оптика дисморфични прояви. Тези колобоми може да се окажат първата клинична проява на по-широк колобоматозен комплекс, който обхваща и задния очен сегмент. Доказването на колобома на структурите от задния очен сегмент, когато липсва видима очна патология от предния очен сегмент или добавъчния апарат на зрителната система, е възможна след офталмологичен преглед.

Честотата на цялата група е 1–9/10 000.

Очната колобома може да е самостоятелна, изолирана вродена структурна очна патология, както и да се асоциира с катаракта, микрофталм, ретробулбарни кисти и други вродени очни аномалии. В други случаи очната колобома може да е част от вродена синдромна аномалия с множествени органни изяви (craniofacial dysmorphism, CHARGE syndrome, genital hypoplasia, deafness и др.).

Етиология: Различни екзогенни (тератогенни, възпалителни и др.) и генетични фактори са причина за широк клиничен полиморфизъм. Мутации в 7 гена са идентифицирани при ин-

дивиди с различни очни колобоми: PAX6 (*OMIM:* 607108), CHX10 (*OMIM*: 142993), MAF (*OMIM:* 177075), SHH (*OMIM:* 600725), CHD7 (*OMIM*: 608892), OTX2 (*OMIM:* 600037), GDF6 (*OMIM:* 601147). Генът SOX2 (*OMIM:* 184429), картиран върху хромозома 3 (3q26.3-27) има критична роля в антенаталното развитие на булба и на главния мозък. Очната колобома може да е спорадично проявена. Унаследяването на фамилно проявените колобоми, засягащи окото, може да е по АР, АД или свързан с Х-хромозомата начин (X-linked trait).

В класификацията на редките болести (Orhpanet) са включени следните нозологични единици, свързани с очна колобома:

98946 Coloboma of eyelid
98943 Coloboma of eye lens
98944 Coloboma of iris
98942 Coloboma of choroid and retina
98945 Coloboma of macula
Coloboma of macula – brachydactyly type B
Coloboma of optic nerve with renal disease
98947 Coloboma of optic papilla
98938 Colobomatous microphthalmia
195 Coloboma ocular – imperforate anus (Cat-eye syndrome)

23.3.1.1. Вродена частична липса на ирис

ICD-9: 743.46; ***ICD-10:*** Q13.0; ***OMIM:*** 120200; ORPHA: 98944;

Вродената липса на ирис (Congenital coloboma iridis) може да е частична или тотална, типична или атипична, едностранна или двустранна, в една и съща или в различна степен изявена във всяко око. Освен това колобомата на ириса може да е асоциирана с други вродени очни аномалии или да е част от полиорганно вродено увреждане. Най-често колобомата на ириса е разположена на "типично" място – долу и назално, като обхваща само повърхностните слоеве на ириса, със или без запазване формата на зеницата. Колобомата може да обхваща тотално цялата дебелина на ириса. Дължи се на незатваряне на феталната цепка. При някои пациенти вродената колобома на ириса се намира на нетипично място.

Клинично колобомата може да е едва забележима, Фиг. 23.3.1.1.1, а може да е максимално изявена и на типично място (в презумптивната област на феталната цепка), Фиг. 23.3.1.1.2. Колобомата на ириса може да е изолирана увреда на ириса (предната увея) или да е част от по-широко засягане на увеята – на хориоидеята (задната увея) със или без участие и на ретината, и на зрителния нерв (тотална колобома, в дълбочина на очните обвивки и зрителния нерв). Патологията е едностранна или двустранна. Разграничаването на вродената колобома на ириса от невродената (посттравматична, оперативна) е по липсата на пигментната зона в областта на зеничния ръб при вродената колобома. Колобомите на ириса може да се съпътстват от различни вродени очни промени – микрофталм, катаракта, колобома на клепач и др. Много често съществуват междуочни дискорелации по отношение на съпътстващите колобомата други вродени очни увреждания – едни и същи или различни за всяко от очите при един и същ индивид. Колобомите на ириса може да са част от синдроми с полиорганно засягане и разнообразна етиология. Зрителните функции са засегнати в различна степен, в зависимост от разположението и тежестта на колобомата, и наличието на съпътстващи я други очни абнормности.



Фиг. 23.3.1.1.1. Вродена частична колобома на ириса в дясното око (5.30 ч.) при дете с малформативен лицев синдром



Фиг. 23.3.1.1.2. Вродена колобома на ириса на дясното око на типично място

23.3.1.2. Вродена тотална липса на ирис

Вродената тотална липса на ирис (Aniridia congenital) може да е самостоятелна, изолирана очна патология, както и да е асоциирана с различни общи увреждания или синдроми с полиорганна изява, болшинството от които са моногенни, предимно с АД тип на унаследяване. Описани са и родословия с АР начин на унаследяване на аниридията.

23.3.1.2.1. Вродена изолирана аниридия

ICD-10: 13.1; ***OMIM:*** 106210, 617141, 617142; ***ORPHA***: 77; ***GARD:*** 5816

Синоними: Deletion 11p.

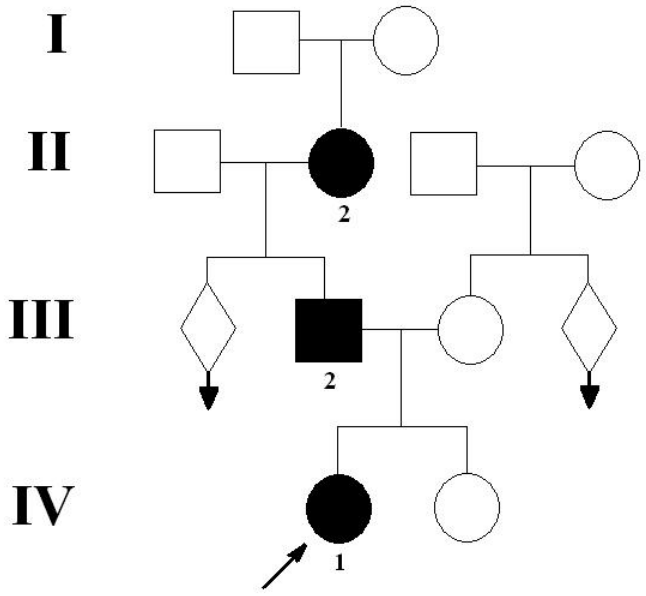
Вродената изолирана аниридия (Aniridia congenital isolated) е предимно двустранна структурна патология (98%). В повечето случаи остава една едва забележима неравномерна част от ириса към неговия корен, циркулярно на лимба, Фиг. 23.3.1.2.1.1. Тоталната липса на ирис е причина да липсва оформена зеница.



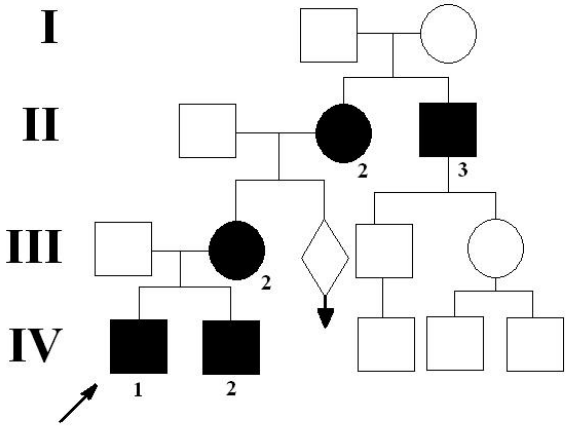
Фиг. 23.3.1.2.1.1. Вродена аниридия (интернет)

Допълнителни очни промени: фотофобия (100%), нистагъм (43,2%), микрофталм, микрокорнея, роговични мътнини (22%), роговична хипоестезия (35,7%), страбизъм, централни точковидни катаракти (67%), сублуксирани лещи (25,2%), колобома на лещите, промени в папилата на зрителния нерв (29,5%), повишено вътреочно налягане, рефрактивни промени – самостоятелно или комбинирано проявени, от незначителни до силно проявени, миопия (49,2%), хиперметропия (32%), хипоплазия на макулите, ниско зрение (K. Nakao, K. Jasutake, 1935 г.). Поради всичко това някои автори употребяват за вродената изолирана аниридия термина *аниридия-синдром* [36, 45, 46].

Сред зрително увредени деца (от 6 до 18 години) и възрастни (до 64 години) с аниридия у нас (34 души) сме констатирали следните очни промени: фотофобия (100,0%), птоза на клепачите (32.4%), нистагъм (100%), микрокорнеи (10.2%), микрофталм (88.2%), мегалокорнеи (2.9%), корнея плана (2.9%), кератопатия (5.8%), сферофакия (2.9%), централни точковидни катаракти (58.8%), колобоми на лещите (35.3%), сублуксация на лещите (11.7%), хипоплазия на макулите (100%), хипоплазия на зрителния нерв (10.2%), вторична глаукома (26.5%), миопия над 6 диоптъра (8.8%), хиперметропия над 6 диоптъра (2.9%), страбизъм (47.0%), ниско зрение (100%). При една част от тези индивиди бяха констатирани различни съпътстващи общи промени: спазмус нутанс (2.9%), обезитас (2.9%), изоставане в растежа (2.9%), вродена луксация на тазобедрените стави (2.9%), частична синдактилия на пръстите на едната ръка (2.9%), дислалия (2.9%), пес планум (2.9%), аномалии в растежа на зъбите – двойна горна зъбна редица (2.9%) (А. Попова, 1994; 2014). В родословията на отделните болни с фамилна изява на аниридията установихме наличие на вътрефамилни корелации по отделните съпътстващи аниридия очни прояви, както и на вътрефамилни дискорелации, Фиг. 23.3.1.2.1.2 и Фиг. 23.3.1.2.1.3. Вътрефамилните дискорелации включват различие в спектъра на съпътстващите аниридия други очни прояви и в степента на клиничната им изява.



Фиг. 23.3.1.2.1.2. Фрагмент от родословие на индивиди с аниридия: IV_1 (пробанд, на 8 години) – аниридия, нистагъм, микрофталм, птоза на клепачите, катаракта (централна, точковидна), миопия (> 6 dpt.), хипоплазия на макулите; $IV_1 = III_2 = II_2$



23.3.1.2.1.3. Фрагмент от родословие на пациенти с аниридия: IV_1 (пробанд, на 7 години): нистагъм; микрофталм; централна, точковидна катаракта; хипоплазия на макулите; вторична глаукома. IV_2 – аниридия; нистагъм; микрофталм; хипоплазия на макулите. III_2 – аниридия; нистагъм; птоза на клепачите; микрофталм; хипоплазия на макулите; вторична глаукома. $IV_1 = II_2 = II_3$

От генетична гледна точка проявите на болестта са следните: 1) *Фамилна аниридия:* Това е най-често срещаната форма на аниридия. Появява се в резултат на мутация на гена PAX6. Унаследяването е автозомно-доминантно. Поколението има 50% шанс да бъде засегнато; 2) *Спорадична аниридия:* Този тип аниридия е втората най-често срещана форма. Двамата родители имат нормални PAX6 hekr. Болестта се появява в резултат на нова мутация (de novo). Мутацията най-често е настъпила преди или скоро след зачеването. Не е известна причината за нея. Хората със спорадична аниридия са изложени на риск за поява на същите очни усложнения като тези с фамилна аниридия. Децата със спорадична аниридия трябва да бъдат внимателно проследявани за евентуално развитие на тумор на Wilms, независимо от резултатите на генетичните изследвания. Съществува 50% шанс за предаване на патологичния ген в поколението. 3) *WAGR синдром.*

Описани са три клинико-генетични (КГ) форми на изолираната аниридия: тип 1, тип 2 и тип 3. Фенотипно трите форми не се различават една от друга. Различни са гените, в които възникват патологичните мутации. *Аниридия тип 1* [AN1 (*OMIM:* 106210)] се дължи на мутации в гена Paired box protein Pax-6 (PAX6), картиран на 11-а хромозома (11p13). *Аниридия тип 2* [AN2 (*OMIM:* 617141) се дължи както на мутации в PAX6 гена, така също и на мутации в гена ELPA, локализиран също на хромозома 11 (11p13). *Аниридия тип 3* [AN3 (*OMIM:* 617144)] се дължи на мутации в гена TRIM44, локализиран също на хромозома 11 (11p13). Типът на унаследяване и на трите КГ форми е АД. Честотата на трите КГ форми на изолираната аниридия е 1–9/100 000.

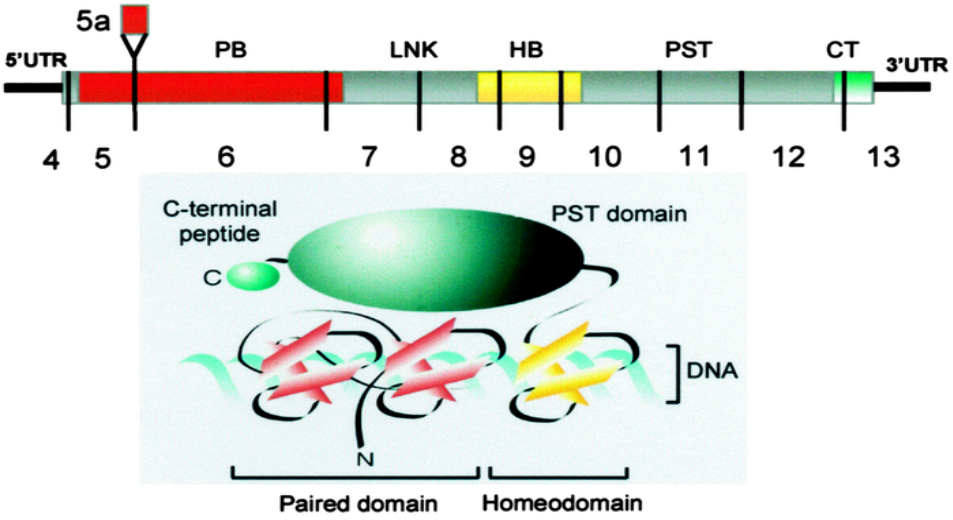
Ние наблюдавахме дете с вродена двустранна изолирана аниридия-синдром. Детето е спорадичен случай във фамилията си. При него бе доказана мутация в гена VSH1 (Visual system homeobox1), неописвана в достъпната литература [47].

Семейството на Paired box (PAX) гените

Гените от семейство PAX кодират протеини с ДНК-свързваща способност. Това поражда идеята, че PAX гените контролират развитието чрез превключване и изключване на експресията на други гени. Те кодират транскрипционни фактори, които играят роля в ранното развитие и при формиране на определени тъкани. PAX гените се експресират в клетки, които не са дифе-

ренцирани изцяло, така че техни мишени са кандидат-гени, свързани с диференциация и дедиференциация, като например растежни фактори, регулатори на клетъчния цикъл, рецептори и други сигналнотрансдуциращи компоненти. Идентифицирани са девет PAX гена, обозначени като PAX 1–9. При бозайниците генът, намиращ се на същия район с мишия Small eye и отговорен за фенотипа на аниридия, се нарича PAX6 (Churchill A. and Booth A., 1996).

Човешкият PAX6 ***ген*** е с размер 22 килобайта, разделен е на 14 екзона. Продуктът е белтъкът PAX6 (oculorhombin), транскрипционен фактор, който съдържа 422 аминокиселини. Изграден е от сдвоен домейн [bipartite paired domain (PRD)] със 128 аминокиселини и хомеодомен [paired-type homeodomain (HD)], изграден от 61 аминокиселини. Двата са с ДНК-свързваща способност, свързани чрез 79-аминокиселинен сегмент, богат на лизин, С-крайният регион е богат на пролин, серин и треонин (PST). На Фиг.23.3.1.2.1.4 е представена схема на гена PAX6 [29].



Фиг. 23.3.1.2.1.4. Схематично представяне на човешкия PAX6 ген (интернет)

На молекулярно ниво аниридията представлява заболяване, свързано с хаплоинсуфициенция, причинена от загуба на функция на едно копие на PAX6. Тя може да възникне чрез точкови мутации или хромозомни делеции. Инактивиране на двете копия на PAX6 има летален ефект. Цялостният анализ на докладите в базата данни за алелни вариации на PAX6, показва, че повече от 2/3 от мутациите са свързани с конгенитални малформации на очите. Мутационият спектър на PAX6 се характеризира с два фенотипа – наличие на аниридия и липса на такава. Мутациите на PAX6 предизвикват серия фенотипни прояви с липса на аниридия, с дефекти на очния нерв, кератитис, микрофталмия и фовеална хипоплазия. Наблюденията показват че фенотиповете, характеризиращи се с липса на аниридия, са свързани с missense мутации.

Мутациите на PAX6 гена могат да бъдат разделени в няколко категории: N – nonsense мутации (37%); FS – frameshift делеции или инсерции (23%); S – сплайс мутации (11%); M – missense мутации (18%); AT – anti-termination (run-on) мутации (4%); IF – in frame делеции или инсерции (7%). В базата данни на PAX6 (http://lsdb.hgu.mrc.ac.uk/home.php? select_db=PAX6) има регистрирани 357 уникални промени на последователността. Над 90% от тях нарушават транскрипцията или транслацията и има вероятност да бъдат патологични мутации, останалите са неутрални полиморфизми. 94% от всички вътрегенни точкови мутации водят до преждевременно въвеждане на стоп кодон (PTC), С-терминални удължения (CTE) или аминокиселинни заместания (missense).

Диагнозата аниридия се поставя въз основа на клиничното изследване и геномния анализ със SNP (single nucleotide polymorphism) микрочипове, таргетно NGS (new gene sequencing) секвениране и със стандартно секвениране.

Диференциална диагноза се прави с всички случаи на асоциирана с общо увреждане вродена аниридия.

Пренаталната диагноза на изолираната аниридия е възможна при доказан генетичен дефект.

23.3.1.2.2. Аниридия, асоциирана с общи увреждания

При всички синдроми на аниридия с полиорганно засягане аниридията е първият клиничен белег, наличен при новороденото дете. Всяко новородено с аниридия подлежи на дългосрочно проследяване както от офталмолог (през целия си живот), така и от педиатър. Макар и в много редки случаи аниридията се асоциира със системни увреждания, които се проявяват по-късно след раждането (WAGR синдром, Gillespie синдром, WAGRO синдром и др.). Съвременно клинико-генетично класифициране на аниридията (изолирана или асоциирана с общи увреждания) е представено на Табл. 23.3.1.2.2. Пренатална диагноза на аниридията може да се проведе при доказан генетичен дефект.

Табл. 23.3.1.2.2. Клинико-генетична класификация на аниридията (OMIM, 2017; 47)

Нозология/Унаследяване	Код: OMIM	Хромозомен локус	Ген
1. Аниридия (изолирана), тип I, АД	106210	11p13	PAX6
2. Аниридия (изолирана), тип II, АД	617141	11p13	PAX6; ELPA
3. Аниридия (изолирана), тип III, АД	617142	11p13	PAX6
4. Аниридия (WAGR с-м), АД	194072	11p13	PAX6; WT1
5. Аниридия (Gillespie syndrome), АР	206700	11p13	PAX6
6. Аниридия (WAGRO с-м), АД	612469	11p13-p12	PAX6; WT1; BDNF
7. Аниридия (+ unulat.renal agenesis) с-м	206750		
8. Аниридия (+ absent patella) с-м	106220		
9. Аниридия (+ microcornea, cataracta) с-м	106230		
10. Аниридия (+) с-м	206700	11p13	PAX6
11. Аниридия (+ ptosis – intellectual deficit – familial obesity), АД	1067	?	
12. Аниридиа (+ renal agenesis – psychomotor retardation), АР	1064	?	
Аниридия (изолирана) [47]	20p11.21p11.1		VSX1

23.3.1.2.2.1. WAGR синдром

***OMIM**:* 194072

WAGR синдром (*Wilms tumor-aniridia-genital anomalies-retardation syndrome*) представлява тип на спорадична аниридия, характеризиращ се с делеция на късото рамо на хромозома 11 (11p13). Този тип аниридия е изключително рядък. И двамата родители имат нормални хромозоми. Болният има нова мутация (както при спорадичната аниридия), делеция, която захваща гените PAX6 и WT1 (Wilm's Tumor 1), разположени на късото рамо на същата – 11-а хромозома. Възможно е тази делеция да захваща и останалите гени, намиращи се на позиция 11p. В допълнение, при децата със синдрома на WAGR съществува висок риск за развитие на тумор на Wilm's (билатерален тумор на бъбреците), аниридия, генитални аномалии (крипторхизъм, аномалии на матката, гонадобластома, неразвити яйчници), както и умствена изостаналост (IQ < 74), най-често свързана с наличие на големи делеции.

23.3.1.2.2.2. WAGRO синдром

OMIM: 612469

Синоними: WAGR syndrome with obesity; Chromosome 11p13-p12 deletion syndrome

Клиничният фенотип на WAGRO синдром включва вродена двустранна аниридия (аниридия синдром), към която по-късно (обикновено към 5-годишна възраст) се добавят туморът на Wilms (билатерален тумор на бъбреците), аномалии в генито-уретралната система, изоставане в психомоторното развитие и абнормно тегло (затлъстяване). Цитогенетичната локализация е върху късото рамо на хромозома 11 (11p13-p12), с геномна координация (GRCh38): 11:31 000 000–43 400 000.

Етиология: Делеция в късото рамо на хромозома 11 (11p13-p12) в региона, който обхваща гените WT1 (607102), PAX6 (607108), и BDNF (113505).

23.3.1.2.2.3. Gillespie синдром

ICD-10*: G11.0*; OMIM: 206700; GARD: 13

Синоними: Aniridia, cerebellar ataxia and mental deficiency

Честота: <1/1 000 000. В литературата са описани около 30 случая.

Клиничният фенотип на Gillespie синдром (GLSP) включва двустранна аниридия от рождение (аниридия синдром), към която по-късно се проявяват церебеларна атаксия и изоставане в психомоторното развитие. Описан е от Gillespi (1965). Кариотипът е нормален.

Етиология: Хетерозиготна мутация в гена ITPR1 (147265), картиран върху късото рамо на 3-та хромозома (3p26.). Типът на унаследяване може да е АД или АР.

23.3.2. Вродена атрофия на ириса

Вродената атрофия на ириса е рядка патология. Може да е секторна или да обхваща целия ирис – едностранно или двустранно (в една и съща или в различна степен за всяко око), различно при всеки индивид. С растежа на детето някои ирисови "атрофични" участъци се "нормализират" визуално.

Атрофията на ириса е находка при някои мезодермални дисгенези (аномалията и синдрома на Аксенфелд, аномалията и синдрома на Ригер, синдрома на Аксенфелд–Ригер, синдрома на Петерс и др.), разгледани в раздел 25.4 (Клинични прояви на преднокамерен дисморфизъм).

23.3.3. Вродени предни синехии

Вродените предни синехии ("ирисови мостчета") представляват нишки от ириса към задната роговична повърхност. Срещат се като част от фенотипа на аномалията и синдрома на Аксенфелд, аномалията и синдрома на Ригер, синдрома на Аксенфелд–Ригер, разгледани в раздел 25.3.1 (Клинични прояви на преднокамерен дисморфизъм).

23.3.4. Вродена иридодонеза

Иридодонезата (Iridodonesis) представлява абнормна подвижност (трептене) на ирисовата диафрагма в предно-задна посока, когато окото извършва погледни движения. Иридодонезата най-често е проява при сублуксирана леща. Вродената иридодонеза се среща извънредно рядко. Тя може да бъде диагностицирана с просто око или чрез биомикроскопия в периода на новороденото при пациенти с вродена сублуксация на лещата, първична вродена глаукома, буфталм.

23.3.5. Хетерохромия на ириса

ICD-10-CM: Q13

Хетерохромията (Heterochromia iridis) е разлика в оцветката, най-често на ирисите, но може и на кожата, и на косата, при един и същ индивид. Касае се за абнормно присъствие или липса на пигмента меланин. Причините са както вродени (наследствени, генетичен мозаицизъм, химеризъм), така също и придобити (след възпаление на увеята, след травма).

Вродената хетерохромия на ириса (Congenital heterochromia iridis) – тотална или секторна, без други промени или функционални нарушения в зрителната система, може да се дължи на индивидуална особеност (извънредно рядко). В повечето случаи, макар да е рядка патология, вродената хетерохромия е генетично обусловена или е израз на поствъзпалителна интраутеринна причина. Абнормното присъствие на меланин в ириса е индикация за хиперплазия, а намаленото количество или липсата на меланин е индикация за хипоплазия на ириса. На Фиг. 23.3.5.1 е представен фрагмент от двете очи на дете с частична (секторна) вродена едностранна секторна хетерохромия (на лявото око). На Фиг. 23.3.5.2 е представен фрагмент от очите на дългогодишно проследявано от нас дете с едностранна тотална депигментираност на ириса (хетерохромия), миоза (вродена анизокория), птоза, енофталм, микрокорнея в лявото око, хиперметропичен прав астигматизъм (на двете очи) и анизометропия – дисморфичен очен синдром, без системна увреда. Детето е спорадичен случай в родословието си.



Фиг. 23.3.5.1. Частична вродена хетерохромия на лявото око



Фиг. 23.3.5.2. Дете с едностранна миоза (вродена анизокория), птоза, енофталм, микрокорнея и хетерохромия (ляво око), хиперметропичен прав астигматизъм (на двете очи) и анизометропия

В литературата има описани случаи на вродената хетерохромия като част от фенотипа на пациенти със синдрома на Клод–Бернар–Хорнер (едностранна миоза, птоза, енофталм), при синдрома на Ваарденбург (светли коси, депигментации по кожата, телекант, синофрис, секторна хетерохромия, неврологични проблеми).

23.3.6. Други вродени образувания на ириса

23.3.6.1. Телца на Брушфилд

Телцата (петънца) на Брушфилд (Brushfield spots) представляват окръглени сиво-бели петънца, разположени периферно в очи със сини ириси и циркулярно на роговицата като броеница.

Описани са за първи път от Томас Брушфилд (1924 г.). Brushfield spots са дисморфичен белег. Те са честа находка при индивиди със синдрома на Даун (35–78%), Фиг. 23.3.6.1, но са описани като находка и при здрави индивиди.



Фиг. 23.3.6.1. Петна на Брушфилд (Brushfield spots) в ириса на двете очи при дете със синдрома на Даун (ЛО е след оперативно лечение на катаракта)

Диференциална диагноза на телцата на Брушфилд се прави с телцата на Kunkmann-Wolffian, които са нормална находка при 15% от децата със светли ириси и представляват стромална кондензация в ирисите на двете очи.

23.3.6.2. Телца, нодули на Лиш

Телцата на Лиш (Lisch nodule, iris hamartoma), представляват окръглени хамартомни пигментирани образувания, разпръснати или скупчени върху повърхността на ириса, от единични до множествени, понякога с различен размер. Телцата са описани за първи път от австрийския офталмолог Karl Lisch (1937 г.) и се срещат като дисморфичен патогномоничен белег (в 94%) при неврофиброматозата на Реклингхаузен тип 1.

Литература

1. Alward, W.L., E. V. Semina, J.W. Kalenak, et al. Autosomal dominant iris hypoplasia is caused by a mutation in the Rieger syndrome (RIEG/PITX2) gene. Am. J. Ophthalmol., 1998, 125, 98–100.
2. Chavarria-Soley G, Michels-Rautenstrauss K, Caliebe A, et al. Novel CYP1B1 and known PAX6 mutations in anterior segment dysgenesis (ASD). J Glaucoma 2006; 15:499-504.
3. Chisholm, I.A. and Chudley, A.E. Autosomal dominant iridogoniodysgenesis with associated somatic anomalies: four-generation family with Rieger's syndrome. Br. J. Ophthalmol., 1983, 67, 529–534.
4. Churchill AJ, Booth AP, Anwar R, Markham AF. PAX 6 is normal in most cases of Peters' anomaly. Eye. 1998; 12(Pt 2):299-303.
5. Churchill AJ, Hanson IM, Markham AF. Prenatal diagnosis of aniridia. Ophthalmology 2000; 107:1153-6.
6. Crolla JA, van Heyningen V. Frequent chromosome aberrations revealed by molecular cytogenetic studies in patients with aniridia. Am J Hum Genet 2002; 71:1138-49.
7. Duane T, Ed. Jaeger. Clinical Ophthalmology, 1988.
8. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, et al. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. Pediatrics 2005; 116:984-8.
9. Franceschetti AJ. Pediatric ophthalmology, vol. 1, 2, 1965.
10. Gottlob, I. PAX6 mutation without aniridia in a large family and OCT observations of foveal development in normal and congenitally impaired vision. Third European aniridia conference, Duisburg, 26-th-28-th august, 2016.
11. Graw J. The genetic and molecular basis of congenital eye defects. Nature Rev Genet 4, 876-888 (2003).
12. Gronskov K, Olsen JH, Sand A, et al. Population-based risk estimates of Wilms tumor in sporadic aniridia. A comprehensive mutation screening procedure of PAX6 identifies 80% of mutations in aniridia. Hum Genet 2001; 109:11-8.
13. Gronskov K, Rosenberg T, Sand A, Brondum-Nielsen K. Mutational analysis of PAX6: 16 novel mutations including 5 missense mutations with a mild aniridia phenotype. Eur J Hum Genet 1999; 7:274-86.
14. Hanson, I. M., Fletcher, J. M., Jordon, T. et al. Mutations at the PAX6 locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peters' anomaly. Nature Genet. 6: 168-173, 1994.
15. Harley, R.D., L. B. Nelson, S. E. Olitsky. Pediatric ophthalmology. Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 587 p.
16. Helveston, E.M., D. Forrest. Pediatric Ophthalmology. Mosby Comp., 1984.
17. Hittner, H.M., Kretzer, F.L., Antoszyk, J.H. et al. Variable expressivity of autosomal dominant anterior segment mesenchymal dysgenesis in six generations. Am. J. Ophthalmol.,1982, 93, 57–70.
18. Kanski J., B. Bowling. Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach. 7th Edition, eBook (2011). Elsevier/Saunders.

19. Käsmann-Kellner, B. Ophthalmological challenges in WAGR patients. Third European aniridia conference, Duisburg, 26-th-28-th august, 2016.
20. Kupfer C, Kaiser-Kupfer M. New hypothesis of developmental anomalies of the anterior chamber associated with glaucoma. Trans Ophthalmol Soc UK 1978; 98: 213-5.
21. Kwitko ML. Glaucoma in infants and children. Appleton-Century-Crofts, Educational Division, Meredith Corporation, New York, 1973, p.631.
22. Lee, H., R. Khan, M. O, Keefe. Aniridia, current pathology and management. Acta Ophthalmologica, Review article, 86: 708-715, 2008.
23. Malandrini A, Mari F, Palmeri S, et al. PAX6 mutation in a family with aniridia, congenital ptosis, and mental retardation. Clin Genet 2001; 60:151-4.
24. Mc Culley TJ, Mayer K, Dahr SS, et al. Aniridia and optic nerve hypoplasia. Eye. 2005; 19:762-4.
25. Negishi K, Azuma N, Yamada M. Various phenotypic expressions of familial aniridia with a PAX6 mutation. Br J Ophthalmol 1999; 83:991-2.
26. Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, et al. Aniridia. A review. Surv Ophthalmol 1984; 28:621-42.
27. Nelson J, Flaherty M, Grattan-Smith P. Gillespie syndrome: a report of two further cases. Am J Med Genet 1997; 71:134-8.
28. Nelson, L.B., S.E. Olitsky. Harley's Pediatric Ophthalmology. Fifth Edition. Lippincott Williams&Wilkins. 2005. 587 p.
29. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Last updated, 07.11.2017 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).
30. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Orphanet version 4.23.0 - Last updated: 2017-02-12 (www.orpha.net).
31. Perveen, R., Lloyd, I.C., Clayton-Smith, at all. Phenotypic variability and asymmetry of Rieger syndrome associated with PITX2 mutations. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2000, 41, 2456–2460.
32. Phillips, J.C., E.A. del Bono, J. L. Haines, at all. A second locus for Rieger syndrome maps to chromosome 13q14. Am. J. Hum. Genet.,1996, 59, 613–619.
33. Reese, A. and Ellsworth, R. The anterior chamber cleavage syndrome. Arch. Ophthalmol., 1966, 75: 307–318.
34. Rieger, H. Beitrage zur kenntnis seltener missbildungen der iris. II. Uber hypoplasie der irisvorderblattes mit verlagerung und entrundung der pupille. Graefe. Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.,1935, 133, 602–635.
35. Sorsby A. Ophthalmic genetics, 2nd ed. Appleton-Century Crofts, 1970.
36. Traboulsi, EI. Genetic Diseases of the Eye. Second Edition, 2011, 994 p., Oxford.
37. Valenzuela A, Cline RA. Ocular and nonocular findings in patients with aniridia. Can J Ophthalmol 2004; 39:632-8.
38. Vasilyeva T. The Mutation Spectrum and Functional Analysis of Novel Identified Intronic Variants in Russian Aniridia Patients. Third European aniridia conference, Duisburg, 26-th-28-th august, 2016.
39. Waardenburg, P.J., A. Franceschetti, D. Klein. Genetics and ophthalmology, I-II. BlackwellScientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
40. Warburg M. Classification of microphthalmos and coloboma. J Med Genet. 1993; 30:664-669.
41. Waring, G.O., M.M. Rodrigues. Anterior chamber cleavage syndrome. A stepladder classification. Survey of Ophthalmology, 1975, 20(1), 3-27.
42. Wright KW, P. Spiegel. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Second Edition. 2013, 1087 p., Springer Science & Business Media.
43. Михайлова, Б., Г. Димитрова. Оценка дебелината на перипапиларния и макулния неврофибрилерен слой при деца с анизометропична амблиопия чрез оптична кохерентна томотрафия. Български офталмологичен преглед. Год. LVV, бр. 2, 2017, 3-12.
44. Пашев, К. Офталмологични изследвания върху наследствеността у нас. Държ. Печатница, София, 1943.
45. Попова, А. Клинико-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд. Дис., 1994, София.
46. Попова, А. Генеалогичен анализ на пациенти с двустранна вродена аниридия. Български офталмологичен преглед, год. LVIII, бр. 4, 2014 (20-26).
47. Попова, А. Случай на дете с аниридия и мутация в гена VSX1. Български форум глаукома, Издание на Фондация "Национална Академия Глаукома", том 4, бр. 2, 2014, 88-92.
48. Попова, А. Аниридия-асоциирана кератопатия и състояние на вътреочното налягане при пациенти с вродена аниридия. Български форум глаукома, Издание на фондация "Национална Академия Глаукома", том 4, бр. 4, 2014, 173-176.
49. Попова, А. Вродена аниридия, глаукома и човешкият PAX6 ген. Български форум глаукома, Издание на Фондация "Национална Академия Глаукома", том 4, бр. 1, 2014, 39-44.
50. Попова, А. Вторична глаукома при деца с увеит и идиопатичен ювенилен артрит. Български форум глаукома, Издание на фондация "Национална Академия Глаукома", том 4, бр. 3, 2014, 136-140.
51. Филипов, Е. Характер и честота на наследствените аномалии и заболявания на очите. Във: Медикогенетична консултация. Мед. и физк., под ред. на М. Цонева и кол., Мед. и физк., С., 1984, 182-189.

24. Зеница

24.1. Антенатално развитие на зеницата

Антенаталното развитие на зеницата е в пряка зависимост от антенаталното развитие на ириса, т.е. през 9–12-ата г.с. (виж Табл. 23.1.1). Сфинктерът на ириса се формира през 12–13-а г.с., а на дилататора – една седмица по-късно (21–24-та г.с.). През 25–28-а г.с. (VII л.м.) изчезва иридопупиларната мембрана, разположена пред лещата [10–12, 20, 21].

24.2. Постнатално развитие на зеницата и междузеничното разстояние

Към момента на раждането всяко око има по една зеница, разположена централно в ириса, която нормално е с черен цвят. Двете зеници са с еднакъв размер, еднакво кръгли и тесни (1,5 mm), с мудни реакции (поради превалирането на парасимпатикуса), заради което зеничните реакции към светлина рядко може да се диагностицират при новороденото. При новороденото липсват реакциите на зеницата за акомодация и конвергенция. Средните стойности на междузеничното разстояние (PD) в сантиметри при новородени недоносени деца (27 г.с.) е от 2,90 до 3,55 cm, а за доносените новородени деца (37 г.с.) то е от 3,70 до 4,45 cm. PD търпи естествена динамика във времето (виж Табл. 16.3.1.1 и Табл. 16.3.1.2). На Табл. 24.2 са представени нормалните размери на зениците при деца (в различни възрастови периоди) и при възрастни. При недоносени деца по-често може да се наблюдава нерезорбирана напълно съдова мрежа пред лещата. В някои случаи тази мрежа може да персистира и остатъци от нея да се констатират и при порасналите деца, а също и при възрастни. Широчината на зениците при възрастен индивид варира от 2,75 до 4,75 mm, като се влияе от осветлението. Разлика 0,5–1,0 mm между двете зеници се счита за физиологична, може да се наблюдава при индивиди с по-висока анизометропия. Зениците са в непрестанно движение под действието на светлината, но движенията им не могат да се контролират волево, поради това че ирисът притежава само вегетативна инервация. Под действието на светлината (фотопични условия) нормално и двете зеници се свиват еднакво (миоза), а при ниска степен на осветеност (скотопични условия) те се разширяват еднакво (мидриаза) [10–12, 20, 21].

Табл. 24.2. Нормални размери на зеницата при деца и възрастни в милиметри

Н	1 г.	4 г.	7 г.	10 г.	14 г.	Възрастни
1,5–2,5	3,2–4,0	3,2–4,0	–	–	–	3,5–4,75

Н – новородено

Междуочни дискорелации при дисморфизъм на зеницата

Всички вродени състояния, които засягат някои от нормалните параметри на зениците, могат да са причина за очен или междуочен дисморфизъм. Диференцирането на вродените от придобитите дисморфични прояви от страна на зеницата (особено когато пациентът се явява на преглед в по-голяма възраст) често е причина за диагностични и диференциалнодиагностични проблеми. В редица случаи патологията на зеницата изисква консултация и с невроофталмолог или невролог.

24.3. Клинични прояви за дисморфизъм на зеницата

Вродените нарушения на някой/и от нормалните параметри на едната или на двете зеници – формата, големината (размера), разположението, цвета, подвижността (реакциите към

светлина), междузеничното разстояние, са причина за огромно клинично разнообразие на тази очна формация. Клиничните прояви за вродена патология на зеницата – дисморфизъм, включват липсата на зеница, повече от една зеница на око, разкръглена зеница, зеница със "сивобял" цвят, разлика в размера на двете зеници, промени в зеничния ръб, липсата на реакция на зеницата към светлина, наличието на парадоксални зенични реакции, абнормно (по-голямо или по-малко от обичайното за съответната гестационна възраст) междузенично разстояние, констатирани при новороденото. Някои от тези прояви може да бъдат отбелязани в по-късна възраст на изследвания, като причините за това са различни. Патологията може да е едностранна или двустранна, изявена самостоятелно или да е в комбинация с други очни или общи увреждания. При двустранните случаи степента на клинична изява за всяко око може да е различна – в допустими или абнормни граници за съответната възраст [1–22]. Някои от дисморфичните прояви на зеницата са свързани с дисморфизъм на ириса (аниридия, колобома на ириса, ектопия на зеницата, поликория, анизокория), или на орбитата (абнормно междузенично разстояние), или на очедвигателния апарат (когато роговичният светлинен рефлекс не попада в центъра на зеницата). Оценката за наличие на дисморфизъм, свързан с патология на зеницата, често изисква консултация с невроофталмолог и невролог.

24.3.1. Вродена липса на зеница

ICD-10: Q 13.2

Вродената липса на зеница (Congenital absens of pupil) е очна патология, свързана със стоп в някой от етапите на антенаталното развитие на ириса, едностранно или двустранно. В едни случаи липсва цялата ирисова диафрагма до корен (аниридия), (виж раздел 23.3.1, Фиг. 23.3.1.2.1.1). В други случаи зеницата е припокрита от нерезорбирана ирисова предлещена съдова мрежа (membrana pupillaris persistens). В някои случаи зеницата е тотално синехирана от поствъзпалителен интраутеринен процес.

24.3.2. Вродена поликория

ICD-10: Q 13.2; Q13.8

Вродената поликория (Congenital polycoria) е състояние, при което дясното или лявото око на новороденото са с повече от една зеница. Патологията е извънредно рядка, най-често спорадична. При нея може да бъде засегнато само едното око, а при двустранната проява да не съществува симетрия в броя, формата (най-често цепковидна) и размера на зениците, Фиг. 24.3.2.1 и 24.3.2.2. Вродената поликория се среща като изолирана очна патология при антенатално увреждане на ириса, а също и при мезодермалните предносегментни синдроми, както и при синдроми с полиорганна изява, с моногенна или хромозомна етиология.



Фиг. 24.3.2.1. Поликория



Фиг. 24.3.2.2. Поликория и коректопия на дясното око, коректопия на лявото око и двустранна атрофия на ириса при дете с предносегментна мезенхимна дисгенеза

24.3.3. Вродена промяна във формата на зеницата

ICD-10: Q 13.8

Зеницата на новороденото дете нормално е кръгла. Когато зеницата е с неправилна форма – капковидна, цепковидна, овална, синехирана от рождение, най-често се касае за патология в антенаталното развитие на ириса. Причините за това са генетични или екзогенни (възпалителни). Патологията може да е едностранна или двустранна, с различна степен на клинична изява, независимо от етиологията. При по-големите деца и при възрастните зеницата е леко овална и леко назално разположена.

24.3.4. Вродени промени в зеничния ръб

Тук се отнасят вродената персистираща зенична мембрана, вроденият ектропион на зеницата, вродените псевдоексфолиации, вродените синехии на зеничния ръб.

24.3.4.1. Вродена персистираща мембрана

ICD-10: Q 13.2

Вродената персистираща мембрана (Congenital persistent tunica vasculosa lentis) е разположена в зеничния план. Тя е съставена от много фини единични нишки, свързващи малкия ирисов кръг с предните централни отдели на лещата. Представлява остатък от обратното развитие на съдовата обвивка на лещата. В някои случаи това може да предизвика промяна във формата на зеницата и да имитира възпалителен процес в ириса. Визуализацията на вродената персистираща мембрана е възможна чрез наблюдение с офталмоскопа, поставен на +10,0 диоптъра, обичайно от 10 cm пред окото на изследваното бебе. Персистиращата зенична мембрана може да е нормална находка при новородените бебета, по-често при недоносените, както и при атенюирана или по-тежка форма на първично персистиращо стъкловидно тяло. При някои доносени, родени с по-ниско тегло, както и при недоносените бебета (III, IV степен), вродената персистираща мембрана може да е в различна степен изявена – едностранно или двустранно по-дълго време. Наблюдавали сме я и при възрастни индивиди. В тежките случаи тази находка може да е причина за намалена зрителна острота и амблиопия.

24.3.4.2. Вродена хиперпигментация на зеничния ръб

ICD-10: Q 13.2

Нормално зеничният ръб е фино пигментиран и фестониран. При абнормно присъствие на пигмент в предните отдели на зеничния ръб чрез биомикроскопия може да се наблюдава частична фина деформация на зеничния ръб (*ectropion pigmenti pupillae*).

24.3.4.3. Вродени псевдоексфолиации в зеничния ръб

ICD-10: Q 13.2

Вродени псевдоексфолиации на зеничния ръб (Congenital pseudoexfoliation of pupillae) се наблюдават много рядко. Срещали сме ги като находка при някои деца с първична вродена глаукома – тежка форма, по-често в ромски фамилии. По-често находката е двустранна, но с различна степен на клинична изява във времето. Видимо вродените псевдоексфолиации не се различават от тези, констатирани в по-късна детска възраст, както и при възрастни с псевдоексфолиативен синдром.

24.3.4.4. Вродени синехии на зеницата

ICD-10: Q 13.2

Вродените синехии на зеничния ръб (единични или множествени) биват предни и задни. *Предните синехии* свързват предните отдели на ириса или зеничния ръб със задните отдели на роговицата. *Задните синехии* свързат задните отдели на ириса или зеничния ръб с предната лещена капсула. Задните синехии могат да бъдат сгрешени с остатъци от нерезорбирана иридозенична мембрана, когато тя е по-груба. Вродените задни синехии са симптом за антенатално прекаран или персистиращ постнатално възпалителен процес.

Клиничен симптом за вродена синехия на зеницата в периода на новороденото е промяна във формата и реакциите ù.

24.3.5. Анизокория

Анизокория (Anisocoria) означава разлика в размерите на зениците при един и същ индивид. Нормално при около 20% от хората се наблюдава физиологична анизокория (разлика между размера на двете зеници < 1,0 mm). За оценката на зеничния размер е важно да се познават нормалните за всяка детска възраст размери на зеницата, да се оцени симетричността на реакциите на зениците към светлина – за всяко око поотделно и едновременно за двете очи (директна, индиректна), за акомодация и конвергенция. При новородените деца, особено по-незрелите недоносени и децата до 6-месечна възраст, по-често не се проявяват нормалните рефлекси на зеницата за акомодация и конвергенция поради функционална незрялост на ретината и мозъка в тази възраст.

24.3.5.1. Вродена анизокория

ICD-9-CM: 379.41; ***ICD-10:*** H57.0, Q 13.2; ***OMIM:*** 106240

Вродената анизокория (Congenital anisocoria) представлява разлика в размерите на зениците при един и същ индивид от рождение. Клинично се наблюдава едностранна миоза или мидриаза. Анизокорията може да е физиологична и да е налице, когато индивидът е с голяма анизометропия (разлика в рефракцията между двете очи) или при миопия.

Причините за вродена анизокория може да се дължат на антенатално едностранно увреждане в ириса, но най-често се дължат на извъночни (неврологични) фактори.

Диференциалната диагноза на вродената с придобитата анизокория изисква изследването на индивида и отхвърлянето на заболявания, медикаменти, травми, храни и др., които да са причина за рефлекторно действие на вагуса (мозъчни тумори, хеморагии, травми, холецистит, аднексит, трахеобронхиална аденопатия и др.).

24.3.5.2. Медикаментозна мидриаза, миоза, анизокория

Различни лекарствени средства могат да причинят медикаментозна миоза, мидриаза, или анизокория – едностранно или двустранно, краткотрайно или по-продължително, в зависимост от това дали въздействат директно, или индиректно върху сфинктера или върху дилататора на ирисовата диафрагма.

Парасимпатикомиметиците (простигмин, пилокарпин, ацетилхолин, морфин, хистамин, езерин, неостигмин и др.) и симпатиколитиците предизвикват *медикаментозна миоза.*

Симпатикомиметиците (адреналин, неосинефрин, кокаин, ефедрин и др.) и парасимпатиколитиците (атропин, хоматропин, скополамин, тропикамид, мидрум, фенилефрин и др.) предизвикват *медикаментозна мидриаза.*

Поставени лекарствени препарати в едното око или приемани общо могат да предизвикат *медикаментозна анизокория.*

24.3.6. Вродена промяна в положението на зеницата

ICD-10: Q13.2; Q13.8

Вродената промяна в положението на зеницата (*ектопия; коректопия*) се проявява клинично с нецентралното ѝ разположение. Зеницата може да е изместена от нормалното си централно положение във всяка посока (назално, темпорално, горе, долу, косо) в различна степен – едностранно или двустранно, с различна форма на зеницата (овална, капковидна). Ектопията на зеницата може да е самостоятелна изява, както и да се срещне при някои вродени аномалии в развитието на ириса – при някои мезодермални дисгенези или при изместване на лещата от обичайното ѝ положение (вродено изолирано или при синдрома на Марфан и др.), при очи с миопия и др. На Фиг. 24.3.6 е представено дете с ектопия на лявата зеница. Уточняването на причината изисква оглед на новороденото под обща анестезия и насочено търсене на други очни или общи увреждания.



Фиг. 24.3.6. Ектопия на зениците (Л > Д)

24.3.7. Вродена промяна в цвета на зеницата

ICD-10: Q 13.2; Q13.8

Нормално цветът на зениците е черен. Видимата с невъоръжено око промяна в цвета на зеницата при новородените е рядка патология. Зеница със сивобял цвят – *левкокория,* при новороденото най-често е израз на вродено тотално помътнение на лещата (катаракта). Диференциалната диагноза на левкокориите е представена в Табл. 24.3.7.

Табл. 24.3.7. Диференциална диагноза на левкокориите

- Катаракта
- Персистиращо хиперпластично стъкловидно тяло
- Ретинопатия на недоносеното (фиброплазия)
- Колобома на задния очен сегмент
- Увеит
- Токсокариаза
- Вродени гънки на ретината
- Ретинобластом
- Болест на Коатц
- Други (хамартом, диктиоми, отлепване на ретината)

24.3.8. Вродена промяна в подвижността на зеницата

***ICD-10*:** Q13.2; Q13.8

Вродената промяна в подвижността на зениците, респективно в размерите им, може да се дължи на парализа/пареза на дилататора или парализа/пареза на сфинктера. Вариацията в нормалните размери на зеницата в различните детски възрастови периоди е широка (виж Табл. 24.2). Поради това изследването на зеничните реакции и уточняването дали се касае за незрялост на новороденото или кърмачето (или на по-голямо дете), или за патология на зеницата от очен произход, или от мозъчен, или от друг произход, създава редица затруднения.

Когато парализата или парезата на сфинктера или на дилатататора са едностранни, е налице *анизокория (виж 24.3.5)*. В тези случаи трябва да се определи дали видимо по-широката зеница е в мидриаза, или по-тясната е в миоза. Миозата или мидриазата могат да бъдат както вродени, така и придобити, едностранни или двустранни, физиологични или патологични (медаментозно причинени, възпаления, тумори, травми).

Мидриаза

Мидриазата е състояние на абнормно широка зеница. Тя бива паралитична и спастична. Двустранна мидриаза се наблюдава при всички коматозни състояния, с изключение на кома-та след опиати и уремия. Едностранната мидриаза може да се дължи на парализа на пара-симпатикуса, при парализа на н. окуломоториус от съдов произход, възпаление, параселарен тумор. Мидриаза и амавротична зенична неподвижност се наблюдава при увреждане на афе-рентните влакна на зрителния нерв.

Миоза

Миоза е състояние на абнормно тясна зеница. Тя бива паралитична и спастична. Дължи се (най-често) на възбуждане на парасимпатикуса или на парализа на симпатикуса. Миоза се наблюдава при възрастни пациенти (старческа миоза), при дразнене на парасимпатикуса, при възпалителни заболявания на роговицата или предната увея, при употреба на някои наркоти-ци, невролептици. Миозата е част от клиничната изява на *синдрома на Клод–Бернар–Хорнер* (едностранно миоза, птоза, енофталм), причината е в парализа на симпатикуса (може увреж-дането да е по целия ход на симпатикусовата дъга), вследствие на съдови нарушения, трав-ми, мозъчни тумори или възпаления (енцефалити).

Хемианопична реакция на Вернике

Описана от немския лекар, анатом, психиатър и невропатолог Carl Wernicke. Наблюдава се при остър неврологичен синдром на офталмоплегия, атаксия и енцефалопатия, получени при недостиг на тиамин, ако увреждането е във или след кръстовището (след хиазмата).

Синдром на Еди

Касае се за *анизокория при пупилотония (Adie tonic pupil)*. Наблюдава се едностранно по-широка зеница (*мидриаза)* от страната на увреденото око. При директно осветяване на по-широката зеница не се установява свиването ù веднага. В някои случаи при по-продължи-телно осветяване на по-широката зеница се получава бавно свиване на зеницата (миоза). Причината за пупилотония са заболявания, при които се дразни ганглион цилиаре (при фо-

кална инфекция, придобита токсоплазмоза, диабет и др.). Синдромът на Еди често се комбинира с липса на сухожилни и надкостни рефлекси.

Синдром на Аргил Робертсон

При синдрома на Аргил Робертсон *(Argyll Robertson pupils)* се наблюдава по-тясна зеница (*миоза*) от страната на увреденото око, но реакцията на зеницата към конвергенция е запазена. Причина за тази патология може да бъдат: цереброспинален сифилис, поражение на ядрото на Якубович–Вествал–Едингер, мултиплена склероза, тумори на ламина квадригемина, процеси в орбитата, диабет, които влизат в диференциалнодиагностичен план при по-големи деца и възрастни.

Литература

1. Aase, J. M. Diagnostic Dysmorphology. Copyright, Springer US, Nov 30, 1990, 299 p.
2. Basic and Clinical Science Course, Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Section 6, 2011-2012. Chapter 14, Growth and Development of the Eye; American Academy of Ophthalmology, 167–172.
3. Bastow BD, JL Holms, F. Talavera et al. Teratology and Drug Use During Pregnancy. Medscape, DRUGS&DISEASES. Updated: Mar 24, 2016. [http://emedicine.medscape.com/article/260725-overview#showall].
4. Bowling B. Kanski's Clinical Ophthalmology:A Systemic Approach, 2015, 928 p.; 8th Edition (PDF Free Download): A Systematic Approach ~ NewMedicalBooks.net., 14.01.2016.
5. Duke-Elder, WS. Systems of Ophthalmology: Vol. 3, Normal and Abnormal Development, Part 2, Congenital Deformities. Henry Kimpton, London, 1964.
6. Farkas LG. Anthropometry of the head and face. New York: Raven Press, 1998.
7. François, J. Heredity in Ophthalmology. Mosby, Saint Louis, 1961.
8. Franceschetti AJ. Pediatric ophthalmology, vol. 1, 2, 1965.
9. Helveston, E. M., D. Forrest. Pediatric Ophthalmology. Mosby Comp., 1984.
10. Harley, R. D., L. B. Nelson, S. E. Olitsky. Pediatric ophthalmology. Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 587 p.
11. Kanski J., B. Bowling. Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach. 7th Edition, eBook (2011). Elsevier/Saunders.
12. Nelson, L. B., S. E. Olitsky. Harley's Pediatric Ophthalmology. Fifth Edition. Lippincott Williams&Wilkins. 2005. 587 p.
13. Preedy, V. R. Handbook of Anthropometry, Physical Measures of Human Form in Health and Disease, 2012. Springer-Verlag New York. http://www.springer.com/us/book/9781441917874
14. Preedy, V. R. Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease, vol.1. Springer New York Dordrecht Heidelberg London.
15. Shepard, Th. H., Lemire, R. J. Catalog of Teratogenic Agents. Eleventh Edition. 1972–2004. The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London. www.press.jhu.edu.
16. Traboulsi, EI. Genetic Diseases of the Eye. Second Edition, Oxford. 2011, 994 p.
17. Velpandian, T. Pharmacology of Ocular Therapeutics. 2016, eBook: Springer International Publishing Switzerland.
18. Waardenburg, P. J., A. Franceschetti, D. Klein. Genetics and ophthalmology, I-II. BlackwellScientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
19. Wilson, M. E., R. A. Saunders, R. H. Trivedi. Pediatric ophthalmology. Springer, 2008, 497 p.
20. Wright KW, P. Spiegel. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Second Edition. 2013, 1087 p., Springer Science & Business Media.
21. Yanoff, M., J. W. Sassani. Ocular Pathology. Text with DVD-Rom. Sixth Edition, 2009, 789 p. Mosby Elsevier.

25. Предна камера

25.1. Антенатално развитие на предната камера

Възникването и пренаталното развитие на предната камера за всяко око е в пряка зависимост от възникването и развитието на роговицата, ириса, оформянето на зеницата и иридокорнеалния (преднокамерния) ъгъл. Предната камера се формира първоначално през 13–16-а г.с. (IV ф.м.), което продължава до VII–VIII ф.м. [10, 25, 29], Табл. 25.1. Гените FOXC1, PAX6 и PITX2 участват в морфогенезата на предния очен сегмент [1, 7, 11, 16].

Табл. 25.1. Възникване и пренатално развитие на предната камера

Седмица	Месец	Дължина на ембриона (mm)	Развитие
13–16	IV	70–110	Начало на образуване. Счита се, че невралният гребен може би има най-голям дял в антенаталното развитие на предната камера и структурите на камерния ъгъл
			Традиционното схващане е, че голямата роля на тези структури, се дължи на мезенхима. Reese et Ellsworth първи използват термина Anterior chamber cleavage syndrome
	VII–VIII	200–280	Предната камера, включително и трабекуларният апарат, заедно с камерния ъгъл се покриват с мезотел (ендотел). В този период нарастват предните отдели (размери) на окото

25.2. Постнатално развитие на предната камера

Предната камера (ПК) е пространството, което се намира между роговицата и ириса и включва иридо-роговичния (иридокорнеален) ъгъл. Към момента на раждането ПК нормално е анатомично напълно сформирана за всяко око, симетрично – тя е равномерна, с бистро съдържимо, централната ѝ дълбочина е 1,5 mm, иридокорнеалният ъгъл е отворен, но тесен, а роговицата и ирисът са без видима патология. Размерите за дълбочината на ПК при деца и възрастни са представени на Табл. 25.2.1. От таблицата се вижда, че след 14-годишна възраст размерите на ПК са като тези при възрастен инидивид – 3,5 mm. При възрастни иридокорнеалният ъгъл е по-широк от този на новороденото. Нормално ПК остава равномерна и с бистро съдържимо през целия живот [10, 29].

Табл. 25.2.1. Дълбочина на предната камера при деца и възрастни

Параметри	Дълбочина[1]/Възраст						
	Н*	1 г.	4 г.	7 г.	10 г.	14 г.	Възрастни
Дълбочина[1]	липсва (на два дни: 1,5)	2,5	3,5	3,2	3,4	3,4	3,0–3,7

Н* – новородено
1 – размерите са в милиметри

Междуочни дискорелации при дисморфизъм на предната камера

Междуочни корелации при дисморфизъм на ПК са налице винаги когато бъдат констатирани различия от нормалната за възрастта дълбочина, равномерност, състав на преднокамерното съдържимо, състоянието на иридокорнеалния ъгъл между дясното и лявото око. На Табл. 25.2.2 са представени очните структури и параметрите им, които имат значение за клиничната оценка на състоянието на предната камера.

Табл. 25.2.2. Анатомични очни структури и параметри, които трябва да бъдат оценявани при изследването на предния очен сегмент

Очни промени	Параметри (ДО и ЛО)
Роговица:	***размери:***
	а) нормални (в/х)
	б) > 12 mm
	в) < 10 mm
	г) неуточнени
	дебелина (CCT):
	а) норма (N)
	б) > N
	в) < N
	г) неуточнена
	прозрачност:
	а) нормална
	б) стрии на Хааб
	в) мътнини
	– централни
	– периферни
	– смесени
	– неуточнено
	пречупване:
	а) в/х – норма
	б) в/х – абнормно
	в) астигматизъм:
	– физиологичен
	– абнормен
	сетивност:
	а) нормална
	б) смутена
	в) неуточнена
	хистерезис
	предна повърхност:
	а) норма
	б) промени (Ширмер, др.)
	в) неуточнено
	задна повърхност:
	а) норма
	б) промени
	в) неуточнено
Лимб:	а) непроменен
	б) разширен
	в) неуточнен
Предна камера:	***дълбочина:***
	а) равномерна
	б) неравномерна
	в) неуточнена
	съдържимо:
	а) норма
	б) патологично:
	– кръв
	– гной
	– друго
	– неуточнено
Иридо-корнеален ъгъл:	
	а) нормален
	б) синехии
	в) други
Ирис:	***структура:***
	а) нормална
	б) патологична
	– телца на Лиш
	– колобома
	– тотална липса
	– частична
	– на типично място
	– на атипично място
	– други (синехии и др.)
	– неуточнена
цвят:	**а) нормално еднакъв на двете очи**
	б) хетерохромия
Зеница:	**а) норма**
	б) децентрирана
	в) поликория
	г) синехии (предни, задни)
	д) патологични р-ии
	е) неуточнено
Леща:	***цвят/прозрачност:***
	а) нормално е прозрачна
	б) мътнини
	– централни
	– периферни
	– тотална катаракта
	в) неуточнено
позиция:	**а) нормална**
	б) сублуксирана
	в) луксирана
	г) неуточнено
размери/дебелина:	
	а) нормални
	б) абнормни за възрастта
	в) микрофакия
	г) микросферофакия
	д) неуточнени
структура:	
	а) нормална
	б) колобома
	в) неуточнено

в/х: вертикален/хоризонтален размер

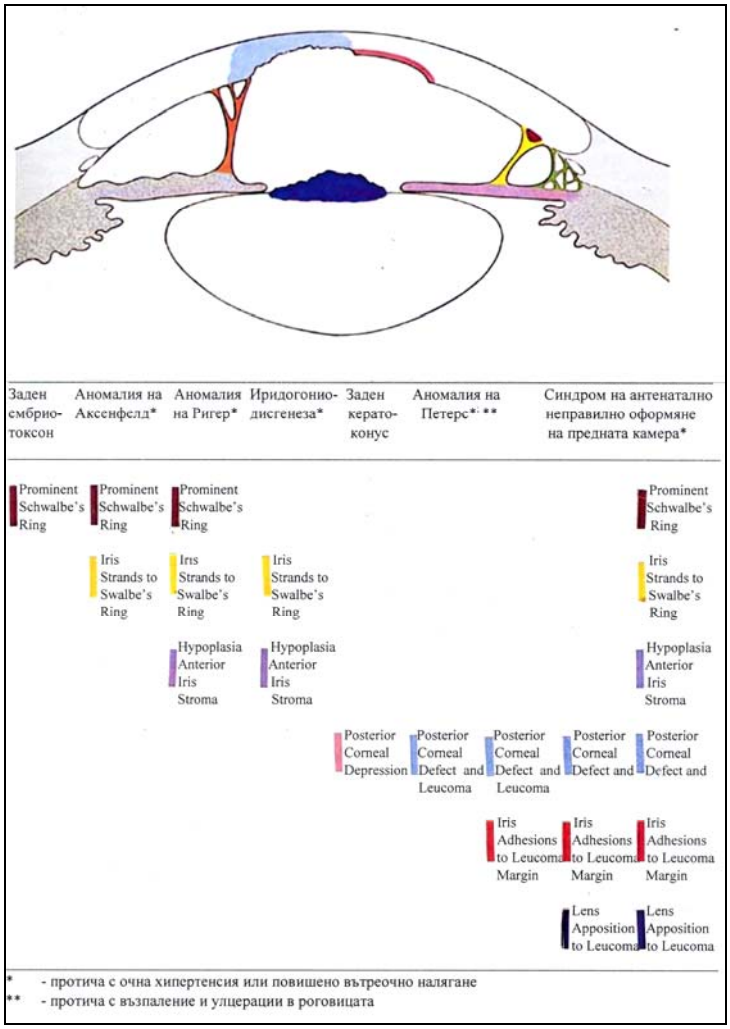
25.3. Клинични прояви за преднокамерен дисморфизъм

Преднокамерният дисморфизъм е част от вродената очна патология на структурите, изграждащи предната камера [16, 17, 27]. Достъпната литература изобилства с информация за вродените аномалии, засягащи предната камера, изучавани в различни аспекти [1–38].

25.3.1. Синдром на неправилното преднокамерно разцепване

Синоними: Синдром на неправилното разцепване [Faulty cleavage syndrome (FCS)]; Предносегментна мезенхимална дисгенеза [Anterior segment mesenchymal dysgenesis (ASMD)]; Предносегментна дисгенеза [Anterior segment dysgenesis (ASGD)]; Предносегментна очна дисгенеза [Anterior segment ocular dysgenesis (ASOD)]; Hagedoom syndrome.

Синдромът на неправилното преднокамерно разцепване [Anterior Chamber Cleavage Syndrome (ACCS)] е представян в литературата от различните автори с различни термини. Клинико-генетичните и молекулярногенетичните проучвания на зрителната система, особено след приключване на Проекта за картиране на човешкия геном, доказват, че преднокамерният дисморфизъм включва изключително богата и хетерогенна група от фенотипно сходни (или еднакви) структурни промени, над 80% от които са генетично детерминирани. На Фиг. 25.3.1.1 са представени схематично основните фенотипни промени при отделните нозологични единици, включени в групата на мезенхимните предносегментни дисгенези – заден ембриотоксон, аномалия на Аксенфелд, аномалия на Ригер, иридо-гониодисгенеза, заден кератоконус, аномалия на Петерс. В Табл. 25.3.1 са обобщени основните очни прояви при предносегментната очна дисгенеза. В последното десетилетие за преднокамерния дисморфизъм чуждестранни автори все по-често използват термина Overlap syndrome. Клинико-генетичните и молекулярногенетичните проучвания на зрителната система, особено след приключване на Проекта за картиране на човешкия геном, доказват, че преднокамерният дисморфизъм включва изключително богата и хетерогенна група от фенотипно сходни (или еднакви) структурни промени, над 80% от които са генетично детерминирани. На Фиг. 25.3.1.1 са представени схематично основните фенотипни промени при отделните нозологични единици, включени в групата на мезенхимните предносегментни дисгенези – заден ембриотоксон, аномалия на Аксенфелд, аномалия на Ригер, иридо-гониодисгенеза, заден кератоконус, аномалия на Петерс. В Табл. 25.3.1 са обобщени основните очни прояви при предносегментната очна дисгенеза. В последното десетилетие за преднокамерния дисморфизъм чуждестранни автори все по-често използват термина Overlap syndrome.

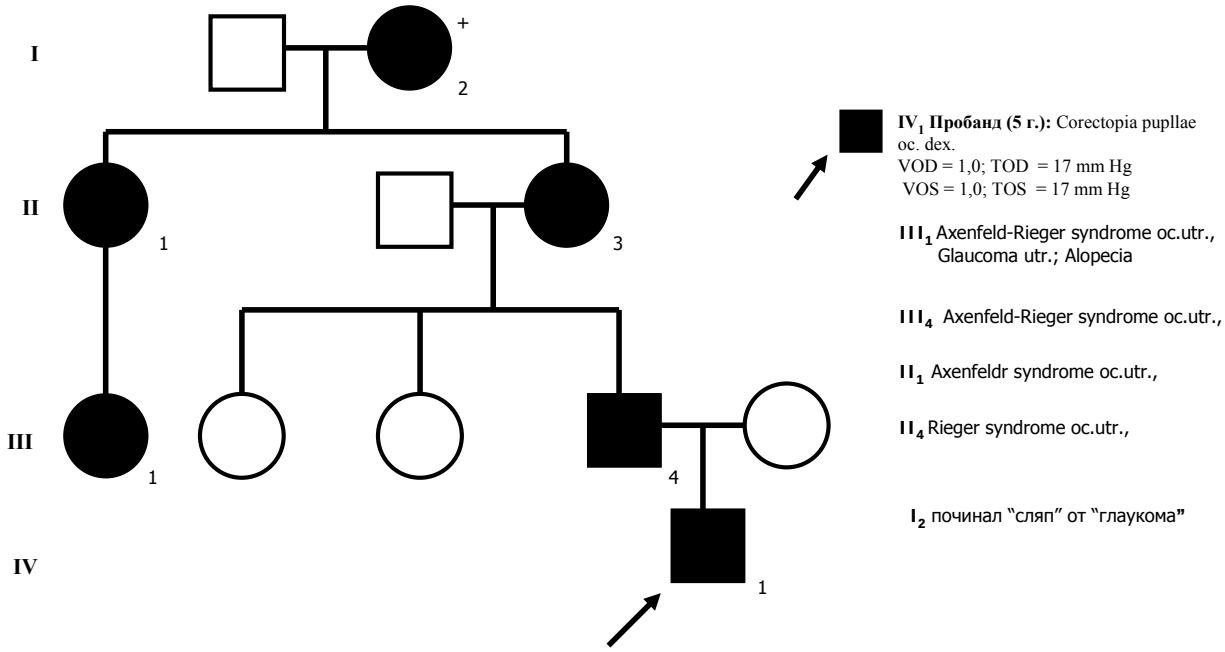


Фиг. 25.3.1.1. Схематично представяне на очните промени при синдромите на антенатално неправилно оформяне на предната камера (по Harley RD, Pediatric Ophthalmology, 2-nd ed., p. 472, 1983)

Табл. 25.3.1. Очни прояви при синдромите на неправилно разделяне на предната камера (Anterior Chamber Cleavage Syndrome)

- Широка и предно разположена линия на Швалбе (заден ембриотоксон)
- Предни синехии (ирисови "мостчета") към линията на Швалбе
- Хипоплазия на мезенхимния слой в ириса
- Роговични мътнини (макули, левкоми) със или без дефекти на десцеметовата мембрана
- Коректопия, поликория, цепковидна зеница
- Промени в размерите на роговицата: микрокорнея, буфталм (като усложнение)
- Катаракта (различни клинични варианти)
- Рефрактивни грешки: хиперметропия (висока степен) със или без астигматизъм > 1,5 дсфе (диоптъра сферичен еквивалент); миопия (от детска възраст) със или без астигматизъм > 1,5 дсфе
- Повишено вътреочно налягане (37,0–70%)

У нас предносегментна мезенхимна дисгенеза е констатирана при 2,17% от зрително увредените деца. Описани са пациенти с аномалия на Аксенфелд, синдром на Аксенфелд, аномалия на Ригер, синдром на Ригер, синдром на Аксенфелд–Ригер, синдром на Петерс, Петерс (+) синдром, а също и пациенти с неописвани в достъпната литература прояви (синдром на Аксенфелд–Ригер, съчетан с високостепенна хиперметропия, анизометропия и амблиопия; аномалия на Аксенфелд–Ригер, асоциирана с детски захарен диабет; синдром на Аксенфелд–Ригер, съчетан с алопеция; синдром на Петерс, съчетан с витилиго, както и синдром на Петерс и ДЦП. На Фиг. 25.3.1.2 е представен фрагмент от родословие с мезодермална дисгенеза и вътрефамилна дискорелация по отношение на спектъра от фенотипни промени при отделните членове [31–34].



Фиг. 25.3.1.2. Фрагмент от родословие на индивиди с предносегментна мезенхимна дисгенеза

Въз основа на насоченото и задълбочено проучване в клиничен и клинико-генетичен аспект в достъпната литература са описани следните клинико-генетични форми (нозологични единици) на предносегментната очна дисгенеза [1–34]:

25.3.1.1. Заден ембриотоксон

Като изолирана очна патология *задният ембриотоксон (Posterior dysgenesis)* се характеризира с широка и предно разположена линия на Швалбе, която се вижда като циркулярно разположена проминираща мътнина в периферията на роговицата [10, 23]. Патологията може да засегне в различна степен едното или двете очи.

Наличието на други очни или общи вродени абнормности, съпътстващи задния ембриотоксон, не са аспект на изолираната форма.

25.3.1.2. Аномалия на Аксенфелд

***ICD-10**:* Q15

Аномалия на Аксенфелд (Axenfeld's anomaly) се характеризира с неправилно оформяне на линията на Швалбе (заден ембриотоксон) и навлизането на елементи от нея в роговицата, което е причина за нееднаквата ù дебелина в тази зона. Патологията е описана за първи път от T. Axenfeld (1920 г.) и до днес носи неговото име. Генеалогичният анализ доказва АД унаследяване. Съвременните молекулярногенетични проучвания доказаха наличие на мутации в гена FOXC1, картиран върху хромозома 6 (6p25).

25.3.1.3. Синдром на Аксенфелд

Синдромът на Аксенфелд (Axenfeld syndrome) е асоциация на аномалията на Аксенфелд с глаукома, която обикновено е с начало след 8-годишна възраст.

25.3.1.4. Аномалия на Ригер

Аномалията на Ригер (Rieger's anomaly) представлява съчетанието на заден ембриотоксон, предни синехии, хипоплазия на ириса. Описана е за първи път от H. Rieger (1930; 1935) и до днес носи неговото име.

25.3.1.5. Синдром на Ригер

Синдромът на Ригер (Rieger's syndrome) съчетава аномалията на Ригер, скелетни и зъбни аномалии.

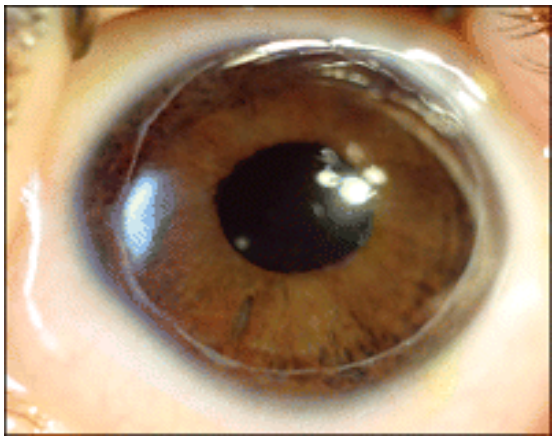
25.3.1.6. Синдром на Аксенфелд–Ригер

25.3.1.6.1. Синдром на Аксенфелд–Ригер тип 1

Синоними: Rieger syndrome type 1 (RIEG; RGS)

OMIM: 180500

Синдромът на Аксенфелд–Ригер (APC) тип 1 ([Axenfeld–Rieger syndrome, type 1 (ARS)] включва промени, описани при синдрома на Аксенфелд и тези при синдрома на Ригер, в асоциация с периумбиликални кожни гънки и хипоплазия на максилата (Alkemade, 1969). Честотата на APC1 в Англия е 1:250 000. При пациенти с APC1 са описани освен основните очни симптоми и други съпътстващи очни промени (коректопия, поликория, иридогониодисгенеза). В 50% се констатират глаукома и тежки зрителни увреждания. При някои пациенти са констатирани микродонтия, хиподонтия, хипертелоризъм, сърдечно-съдови вродени аномалии. На Фиг. 25.3.1.6.1.1 са представени промените в роговицата при дете с мезодермална дисгенеза. На Фиг. 25.3.1.6.1.2 е представено дете с мезодермална дисгенеза и двустранна глаукома, усложнена с буфталм в едното око (собствено наблюдение).



Фиг. 25.3.1.6.1.1. Промени в роговицата при мезодермална дисгенеза (по R. Honkanen; W. Alward; A. Cossari, 2006)



Фиг. 25.3.1.6.1.2. Мезодермална дисгенеза, двустранна глаукома, вторичен буфталм (ляво око)

Съвременни молекулярни проучвания на пациенти с APC1 доказват хетерозиготна мутация в гените PITX2 [Pituitary Homeobox Transcription Factor 2 (601542)], картиран върху хромозома 4 (4q25), в гена FOXC1, картиран върху хромозома 6 (6q25) и в гена RIEG2, картиран в хромозома 13q14 и 16q24. Типът на унаследяване е АД.

25.3.1.6.2. Синдром на Аксенфелд–Ригер тип 2

OMIM: 601499

Синдромът на Аксенфелд–Ригер (APC) тип 2 [Axenfeld–Rieger syndrome, type 2 (RIEG2]) е самостоятелна нозологична единица. APC2 включва промени, описани при синдрома на Аксенфелд и тези при синдрома на Ригер, но хромозомната локализация е 13q14, и тя е различна от тази на APC1. Геномната координация (GRCh38) на APC2 е 13:39 500 000–54 700 000. Типът на унаследяване е АД. Всичко това доказва наличието на генетичен полиморфизъм. Phillips et al. (1996) считат гена FOXO1A (136533) за кандидат-ген (онкоген) за възникването на APC2.

25.3.1.6.3. Синдром на Аксенфелд–Ригер тип 3

Синоним: RIEG3

OMIM: 602482

Синдромът на Аксенфелд–Ригер (APC) mun3 [Axenfeld–Rieger syndrome, type 3 (ARS3)] включва промени, описани при синдрома на Аксенфелд и тези при синдрома на Ригер, в асоциация със сензоневрална глухота и вродени сърдечни аномалии. APC тип 3 се дължи на хетерозиготна мутация в гена FOXC1 (601090). Хромозомната локализация на този ген е върху късото рамо на хромозома 6 (6p25.3). Типът на унаследяване е АД.

25.3.1.6.4. Синдромът на Аксенфелд–Ригер в асоциация с частична липса на очни мускули, лицев дисморфизъм, хидроцефалия и скелетни аномалии е самостоятелна нозологична единица (OMIM: 109120).

25.3.1.6.5. Синдром на Аксенфелд–Ригер тип 3 и хромозомна делеция

При някои от пациентите с фенотипа на Аксенфелд–Ригер синдром тип 3 (APC3) е констатирана хромозомна делеция в късото рамо на хромозома 6 [Chromosome 6pter-p24 deletion syndrome (612582)].

25.3.1.7. Аномалия на Петерс

Синоними: Irido-corneo-trabecular dysgenesis; Peters congenital glaucoma

OMIM: 107250

Аномалията на Петерс (Peter's anomaly) е резултат от абнормна морфогенеза на предния очен сегмент. Честотата на аномалията на Петерс е част от групата на вродени мътнини на роговицата, които засягат 36 на 100 000 човека. Първоначално аномалията е описана от A. Peters (1906), чието име носи и до днес, като информацията непрекъснато се допълва и надгражда. Касае се за рядка патология.

Изолираната аномалия на Петерс се проявява само с очна симптоматика: микрокорнея, мътнини в роговицата (80–99%), със или без предни синехии, повишено ВОН (30–79%), нистагъм (1–4%), страбизъм (1–4%), катаракта. Всеки един от тези симптоми може да се манифестира в различна степен и да се добавят и други очни или общи промени, с което нозологичната единица се променя – Петерс плюс синдром.

Етиология: Според Спенсър (1986) аномалията на Петерс възниква в резултат на три механизъма: 1. Дефектна миграция на клетките на невралната тръба; 2. Дефектно отделяне на лещата от роговицата; 3. Репозиция на лещата към роговицата [17, 24]. Описани са два клинични варианта при изолираната очна форма. При първия вариант на аномалията е налице непълно разделяне на ириса от роговицата и лека до средна степен опацитати на роговицата. При другия вариант съществува непълно разделяне на роговицата от лещата, придружено с тежки роговични промени, които засягат и стромата ù. Съвременните генетични проучвания на пациенти с аномалията на Петерс доказаха мутации в ген PITX3 (*OMIM:* 602669), с хромозомна локализация 10q24.32. Типът на унаследяване е АД. В литературата са описани и мутации в други гени (FOXC1, PAX6, PITX2, или CYP1B1). Гените FOXC1, PAX6 и PITX2 участват в морфогенезата на предния очен сегмент. Генът CYP1B1 участва в инструкциите за продукция на ензими, които вземат активно участие в различни тъкани, включително и в окото. Съществуват случаи на пациенти, при които не се доказват патологични мутации в нито един от тези гени. При аномалията на Петерс често случаите са спорадични. При наличие на мутация в един от гените FOXC1, PAX6, PITX2 патологията е АД, докато при наличие на мутация в CYP1B1 гена патологията е АР. Клинико-генетичната диагноза се поставя въз

основа на клиничната находка и генетичното тестване за патологични мутации в някой от гореупоменатите гени (FOXC1, PAX6, PITX2 и CYP1B1), пренатален скрининг, лабораторни изследвания, метаболитен скрининг. За клиничната диагноза е важно да се познава диференциалната диагноза на роговичните мътнини (виж Табл. 21.3.5).

25.3.1.7.1. Петерс плюс синдром

OMIM: 261540; ген B3GLCT (610308), хромозомна локализация: 13q12.3; AP

Синоними: Krause Kivlin syndrome; Krause–van Schooneveld–Kivlin syndrome; Peters anomaly with short-limb dwarfism.

Петерс плюс синдром (Peters plus syndrome) е рядка очна патология. Засегнатите с Петерс плюс синдром в Америка са 200 000 [15, 17].

Причина за възникването на този синдром е мутация в гена B3GALTL (610308), кодиращ ензима B3GALTL (Beta-1,3-glucosyltransferase). Хромозомната локализация на този ген е върху дългото рамо на хромозома 13 (13q12.3). Унаследяването е AP.

Клинично Петерс плюс синдром включва Петерс аномалия, асоциирана с лицев дисморфизъм, нисък ръст и брахидактилия. В своя обзор Wenniger-Prick и Hennekam (2002) отбелязват, че при болшинството от пациентите очните промени се съчетават с изоставане в нервно-психическото развитие (83%), със “заешка уста” и/или разцепване на небцето (45%) и др. Патологията е AP. Оценката на целия фенотип и провеждането на всички изследвания, и търсене на мутации в гена B3GLCT потвърждават диагнозата.

25.3.1.8. Клинико-генетични варианти на предносегментната дисгенеза

25.3.1.8.1. Предносегментна дисгенеза тип 1

OMIM: 07250

Очните промени при *предносегментната дисгенеза тип 1 ([Anterior segment dysgenesis 1, multiple subtypes (ASGD1)]* се дължат на хетерозиготна мутация в гена PITX3 (602669), картиран върху хромозома 10 (10q24.32).

Очни прояви: Хипоплазия на ириса, мегалокорнея или микрокорнея, корнеална васкуларизация, корнеални мътнини, заден ембриотоксон, коректопия, поликория, абнормен иридокорнеален ъгъл, ектопия на лещата, предни синехии (Cheong et al., 2016).

25.3.1.8.2. Предносегментна дисгенеза тип 2

OMIM: 610256

Причина за *предносегментната дисгенеза тип 2 [Anterior segment dysgenesis 2, multiple subtypes (ASGD2]* са мутации в ген FOXE3 [forkhead-related transcription factor 8 (FREAC-8), (601094)]. Хромозомната локализация на този ген е върху късото рамо на хромозома 1 (1p33). Транскрипционният фактор 8 (FREAC-8) участва в нормалната морфогенеза на лещата, а постнатално е отговорен за лещения епител. Типът на унаследяване е AP.

Очни прояви: Хипоплазия на ириса, мегалокорнея или микрокорнея, корнеална васкуларизация, корнеални мътнини, заден ембриотоксон, коректопия, поликория, абнормен иридокорнеален ъгъл, ектопия на лещата, предни синехии.

25.3.1.8.3. Предносегментна дисгенеза тип 3

Синоними: Iridogoniodysgenesis type 1 (IRID1); IGDA iris hypoplasia with glaucoma; Iridogoniodysgenesis anomaly autosomal dominant; Glaucoma iridogoniodysplasia familial

OMIM: 601631

Причина за очните поражения при *предносегментната дисгенеза тип 3 [Anterior segment dysgenesis 3, multiple subtypes (ASGD3)]* са мутации в гена FOXC1 (601090, картиран върху хромозома 6 (6p25.3).

Очни промени: Проминираща и предно разположена линия на Швалбе, хипоплазия на ириса, коректопия. Hanson и сътр. (1994) установяват АД унаследяване.

25.3.1.8.4. Предносегментна дисгенеза тип 4

Синоними: Iridogoniodysgenesis type 2 (IRID2); Iridogoniodysgenesis (IGDS); Iris hypoplasia with early-onset glaucoma autosomal dominant (INGHA)

OMIM: 137600

Причина за очните поражения при *предносегментна дисгенеза тип 4 [Anterior segment dysgenesis 4(ASGD4)]* са мутации в гена PITX2 (601542), картиран върху хромозома 4 (4q25).

Очни прояви: Хипоплазия на ириса, мегалокорнея или микрокорнея, корнеална васкуларизация, корнеални мътнини, заден ембриотоксон, коректопия, поликория, абнормен иридокорнеален ъгъл, ектопия на лещата, предни синехии.

25.3.1.8.5. Предносегментна дисгенеза тип 5

***OMIM*:** 604229

Причина за очните поражения при *предносегментна дисгенеза тип 5 [Anterior segment dysgenesis 5(ASGD5)]* са мутации в гена PAX6 (607108), картиран върху хромозома 11 (11p13).

Очни прояви: Хипоплазия на ириса, мегалокорнея или микрокорнея, корнеална васкуларизация, корнеални мътнини, заден ембриотоксон, коректопия, поликория, абнормен иридокорнеален ъгъл, ектопия на лещата, предни синехии.

25.3.1.8.6. Предносегментна дисгенеза тип 8

OMIM: 617319

Причина за очните поражения при *предносегментна дисгенеза тип 8 [Anterior segment dysgenesis 8 (ASGD8)]* са мутации в гена CPAMD8 (608841), картиран върху хромозома 19 (19p13.11). Типът на унаследяване е АР.

Очни прояви: Хипоплазия на ириса, мегалокорнея, микрокорнея, корнеална васкуларизация, корнеални мътнини, заден ембриотоксон, коректопия, поликория, абнормен иридокорнеален ъгъл, ектопия на лещата, предни синехии.

Въз основа на пълен екзомен секвенционен анализ на пробанди от три фамилии с индивиди с предносегментна дисгенеза Cheong и сътр. (2016) констатират хомозиготни и комбинирани хетерозиготни мутации в гена CPAMD8. Този ген принадлежи към complement component-3/alpha-2-macroglobulin протеина от фамилията протеини, отговорни за вродения имунитет и антенаталната защита от нарушения на морфогенезата.

Обобщена информация

През 60-те години на XX век редица очни промени в роговицата, иридо-корнеалния ъгъл и ириса, описани от Аксенфелд (1920), Ригер (1930; 1935) и Петерс (1906), са обособени в отделни, самостоятелни нозологични единици, цит. по Waardenburg, P. J., et al. (1961, 1963) [28]. Reese и Ellsworth (1966) първи въвеждат обединяващия отделните нозологични единици термин *синдром на неправилното разцепване на предната камера* (Faulty Cleavage Chamber Syndrome) [18, 20], който днес се използва по-рядко. Унаследяването е, както по автозомно-доминантен, така и по автозомно-рецесивен начин, но преобладават спорадичните случаи.

Оттогава до днес следват данни на различни автори, като съществуват много синоними за дискутираната патология. В диференциалнодиагностичен план преднокамерният дисморфизъм трябва да се разграничи от иридо-корнеалната дисгенеза и от трабекулодисгенезата. Информацията непрекъснато се допълва и надгражда [1–12, 14–17, 21–22, 25–27, 29–34].

Съвременните клинико-генетични проучвания на предносегментната патология доказват богатия клиничен, клиникогенетичен, генен и алелен полиморфизъм [1, 5, 7, 11, 15–17, 19, 25, 31, 33]. Клиничните прояви са разнообразни (Табл. 25-4) и зависят от това в кой етап е нарушена морфогенезата, коя очна структура от предния сегмент е засегната и в каква степен е засегната, колко други очни структури са въвлечени в патологичната находка, едностранни или двустранни са проявите, съществуват ли извъночни патологични помени. В значителен процент (37–70%) от случаите, независимо от фенотипната форма, се развива повишено вътреочно налягане (ВОН), респективно увреждане на зрителните функции [6, 9, 15, 21, 22, 31, 34]. Диференциалната диагноза на някои от предносегментните дисморфични прояви (в роговицата, ириса, лещата) с идентични прояви, които се дължат на тератогенни увреждания, е много широка и сложна [12, 14, 15, 17, 32, 34].

Предносегментният очен дисморфизъм е рядко срещана патология в ежедневната практика на офталмолога. В достъпната литература съществуват различни класификации на тази патология. Най-често прилагана е клиничната класификация на Spenser (1986).

25.3.2. Вродени предни синехии

Вродените предни синехии (Congenital anterior synechiae of iris) – фини или по-груби връзки между предната повърхност на ириса и задната повърхност на роговицата, са рядка вродена патология. Наблюдават се изолирано или като част от фенотипа на някои от предносегментните очни дисгенези. В някои случаи предните синехии могат да са израз на възпалителен процес, в резултат от действието на тератогенни фактори.

Клинично предните синехии се придружават с различна по интензитет локална промяна в цвета на роговицата на мястото на докосването с нея, както и с проява на очна хипертенсия или глаукома, в детска или в по-късна възраст. Роговичните промени, както и промените в предната камера трябва да се търсят насочено чрез биомикроскопия и гониоскопия [10, 23, 25, 28, 29].

25.3.3. Вродена неравномерна предна камера

Много рядка вродена очна патология. Дължи се на предни синехии (поствъзпалителни, при някои мезодермални дисгенези), дислокация на лещата (родова травма, вродена глаукома). Ако находката не е манифестна, може да се диагностицира по-късно, най-често в стадия на усложненията [10, 28, 29].

Литература

1. Alward, W.L., E. V. Semina, J.W. Kalenak, et al. Autosomal dominant iris hypoplasia is caused by a mutation in the Rieger syndrome (RIEG/PITX2) gene. Am. J. Ophthalmol., 1998, 125, 98–100.
2. Brad A. The Molecular Mechanisms of Axenfeld-Rieger Syndrome. Eurekah.com and Springer science+Bisness Media, 2005.
3. Cheong, S.-S., Hentschel, L., Davidson, A. E. et al. Mutations in CPAMD8 cause a unique form of autosomal-recessive anterior segment dysgenesis. Am. J. Hum. Genet. 99: 1338-1352, 2016.
4. Chisholm, I.A. and Chudley, A.E. Autosomal dominant iridogoniodysgenesis with associated somatic anomalies: four-generation family with Rieger's syndrome. Br. J. Ophthalmol., 1983, 67, 529–534.
5. Dassie-Ajdid, J., Causse, A., Poidvin, A. Novel B3GALTL mutation in Peters-plus syndrome. (Letter) Clin. Genet. 76: 490-492, 2009.
6. Gould, D. B., John, S. W. M. Anterior segment dysgenesis and the development glaucomas are complex traits. Hum. Molec. Genet. 11: 1185-1193, 2002.

7. Hanson, I. M., Fletcher, J. M., Jordon, T. et al. Mutations at the PAX6 locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peters' anomaly. Nature Genet. 6: 168-173, 1994.
8. Hittner, H.M., Kretzer, F.L., Antoszyk, J.H et al. Variable expressivity of autosomal dominant anterior segment mesenchymal dysgenesis in six generations. Am. J. Ophthalmol., 1982, 93, 57–70.
9. Honkanen. R, W. Alward, A. Cossari. Progressive Iris Changes in a Case of Axenfeld-Rieger Syndrome. Arch Ophthalmol. 2006;124:1793.
10. Kanski J., B. Bowling. Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach. 7th Edition (2011). Elsevier/Saunders.
11. Kawase, C., Kawase, K., Taniguchi, T., et al. Screening for mutations of Axenfeld–Rieger syndrome caused by FOXC1 gene in Japanese patients. J. Glaucoma, 2001, 10, 477–482.
12. Kivlin, J. D., Fineman, R. M., Crandall, A. S., Olson, R. J. Peters' anomaly as a consequence of genetic and nongenetic syndromes. Arch. Ophthal. 104: 61-64, 1986.
13. Kupfer C, Kaiser-Kupfer M. New hypothesis of developmental anomalies of the anterior chamber associated with glaucoma. Trans Ophthalmol Soc UK 1978; 98: 213-5.
14. Lu, M.F., Pressman, C., Dyer, R., et al. Function of Rieger syndrome gene in left–right asymmetry and craniofacial development. Nature, 1999, 401, 276–278.
15. Peters Anomaly. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM).
16. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Last updated, 07.11.2017, (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).
17. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Orphanet version 4.23.0 - Last updated: 2017-02-12 (www.orpha.net).
18. Perveen, R., Lloyd, I.C., Clayton-Smith, et al. Phenotypic variability and asymmetry of Rieger syndrome associated with PITX2 mutations. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2000, 41, 2456–2460.
19. Phillips, J. C., Del Bono, E. A., Haines et al. A second locus for Rieger syndrome maps to chromosome 13q14. Am. J. Hum. Genet. 59: 613-619, 1996.
20. Reese, A., Ellsworth, R. The anterior chamber cleavage syndrome. Arch. Ophthalmol., 1966, 75: 307–318.
21. Reis, L. M., Tyler, R. C., Abdul-Rahman, O, et al. Mutation analysis of B3GALTL in Peters plus syndrome. Am. J. Med. Genet. 146A: 2603-2610, 2008.
22. Rieger, H. Beitrage zur kenntnis seltener missbildungen der iris. II. Uber hypoplasie der irisvorderblattes mit verlagerung und entrundung der pupille. Graefe. Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.,1935, 133, 602–635.
23. Shields, M.B. Axenfeld–Rieger syndrome: a theory of mechanism and distinctions from the iridocorneal endothelial syndrome. Trans. Am. Ophthalmol. Soc., 1983, 81, 736–784.
24. Smith, J. E. H., Traboulsi, E. I. Malformations of the anterior segment of the eye. In: Traboulsi, E. (ed.): Genetic Disease of the Eye. 2nd ed. New York: Oxford University Press 2012. P. 94.
25. Sorsby, A. Ophthalmic Genetics. Second Edition, London, 1970.
26. Spenser, W.H. Ophthalmic pathology: an Atlas and Textbook, W.B.Saunders company, 1986, 804 p.
27. Traboulsi, E. I. Malformations of the anterior segment of the eye. In: Traboulsi, E. I. (ed.): Genetic Diseases of the Eye. New York: Oxford Univ. Press 1998:81-88.
28. Traboulsi EI. A Compendium of Inherited Disorders and the Eye. New York, NY: Oxford University Press, Inc; 2006: 22-25.
29. Van Schooneveld, M. J., Delleman, J. W., Beemer, F. A., Bleeker-Wagemakers, E. M. Peters'-plus: a new syndrome. Ophthalmic Paediat. Genet. 4: 141-145, 1984.
30. Waardenburg, P. J., A. Franceschetti, D. Klein. Genetics and ophthalmology, I-II. Blackwell Scientific Publication. Ltd. Oxford Royal van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
31. Wright KW, P. Spiegel. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Second Edition. 2013, 1087 p., Springer Science & Business Media.
32. Yang, L. L. H., Lambert, S. R., Lynn, M. J., Stulting, R. D. Surgical management of glaucoma in infants and children with Peters' anomaly: long-term structural and functional outcome. Ophthalmology 111: 112-117, 2004.
33. Пашев, К. Офталмологични изследвания върху наследствеността у нас. Държ. Печатница, София, 1943
34. Попова, А. Клинико-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд. дис., 1994, София.
35. Попова, А. Фенотипна вариабилност при пациенти с Фолти кливидж синдром. Български форум глаукома, Издание на Фондация "Национална Академия Глаукома", том 2, бр. 3, 2012.
36. Попова, А. Генотипна вариабилност при пациенти с Фолти кливидж синдром. Български форум глаукома, Издание на Фондация "Национална Академия Глаукома", том 2, бр. 4, 2012.
37. Попова, А. Промени в предния очен сегмент при деца с глаукома, съпътстваща някои наследствени общи заболявания. Български форум глаукома, Издание на Фондация "Национална Академия Глаукома", том 3, бр. 5, 2013.
38. Филипов, Е. Наследствените и вродените заболявания на окото в етиологията на детската слепота и тяхната профилактика. Канд. Дис, София, 1979, част I., 161 стр. и част II., 230 приложения.

26. Леща

26.1. Антенатално развитие на лещата

Антенаталното развитие на лещата започва много рано – 20-ия ден след оплождането на яйцеклетката (3-та г.с.) с формиране и развитие на лещен плакоид (*стадий I: Ектодермален*). Една седмица по-късно се образува лещената ямка и настъпва отделяне на плакоида от покривната ектодерма. През 5-а г.с. (II л.м.) се формират лещеният мехур, лещената капсула, епителът на капсулата от невроепителa и първичните лещени влакна (*стадий II: Везикуларен*). През 6-ата г.с. първичните лещени влакна изпълват празнината на лещения мехур (*стадий III: Първични фибри*). През 7-ата г.с. се образува съдовата мрежа на лещата и протича пролиферация на вторичните фибрили от екватора, образуват се Y-образни влакна в централната зона на лещата (*стадий IV: Вторични фибрили*). През II л.м. се образува ембрионалното ядро на лещата, а през III л.м. става натрупване на вторични влакна с образуване на влакна с формата на Y в предната част на лещата и обратен Y в задната ù част. Сформира се фетално ядро. В 13-ата г.с. (IV л.м.) зонуларната, поддържаща лигаментарния апарат на лещата част се образува от невроепителa на цилиарното тяло. През 25–28-а г.с. (VII л.м.) изчезва иридопупиларната мембрана, а през 29–32-ра г.с. (VIII л.м.) претърпява обратно развитие задната съдова мрежа на лещата. На Табл. 26.1 е представено възникването и пренаталното развитие на лещата по-подробно.

Табл. 26.1. Възникване и стадии в пренаталното развитие на лещата

Ден	Седмица	Месец	Дължина на ембриона (mm)	Стадии	Развитие
20	3-а	I	1,5–4,5	I. Ектодермален	Лещен плакоид
22–28	4-та	I	4,5–7,5		Лещена ямка
28		I	6–9		Отделяне на плакоида от покривната ектодерма
29–35	5-а	II	7,5–12	II. Везикуларен	Лещен мехур, капсула, епител на капсулата от примитивния невроепител, влакна
36–42	6-а	II	12–17	III. Първични фибрили	Първичните лещени влакна изпълват празнината на мехура
43–49	7-а	II	17–24	IV. Вторични фибрили	Съдова мрежа на лещата, пролиферация на вторични фибрили от екватора, образуване на Y-образни влакна в центъра на лещата
50–56	8-а	II	24–31		Ембрионално ядро
	9–12-а	III	59–72		Натрупване на вторични влакна с образуване на Y-образни влакна в предната и обратен Y – в задната част на лещата. Фетално ядро
	13-а	IV			Зонуларната част, поддържаща лигаментарния апарат на лещата, се образува от невроепителa на цилиарното тяло
	25–28-а	VII	200–240		Изчезва иридопупиларната мембрана
	29–32-ра	VIII	240–280		Изчезва задната съдова мрежа на лещата
От IX лунарен месец до пубертета и след него				V. Постнатален	Детско ядро; Възрастово ядро

Ембриоланният произход на лещата е от покривната ектодерма. Лещата представлява „кожа, потънала в очната ябълка” през ембриоланния период [1, 4, 5, 7–11, 19, 22, 24].

26.2. Постнатално развитие на лещата

Към момента на раждането лещата е сформирана очна структура. Параметрите за клиничната ù оценка са цвят, форма, размери, положение, пречупване. Към момента на раждането нормално лещите на двете очи са прозрачни, с хоризонтален диаметър 6,0 mm, радиус на предната лещена кривина – 3,3–6,6 mm, радиус на задната лещена кривина – 3,1–4,0 mm, пречупващата способност е 39,0 диоптъра. Постнатално лещата нараства естествено, сформира се възрастово лещено ядро. На Табл. 26.2 са представени някои параметри на очната ябълка, включително и на лещата, при новороденото дете в различни възрастови периоди и при възрастен организъм [1, 2, 4, 5, 7–13, 15, 19, 22, 24].

Табл. 26.2. Някои параметри и размери на лещата при деца и възрастни

Параметри	Размери[1]/Възраст						
	Н*	**1 г**	**4 г.**	**7 г.**	**10 г.**	**14 г**	**Възрастни**
Радиуси:							10,0–11
– на предната кривина	3,3–3,6	–	–	–	–	–	5,8–6
– на задната кривина	3,1–4	–	–	–	–	–	4,4–5
Дебелина	4	4,2	4,5	4,3	4	–	10
Диаметър	6,0	7,1	8	8,9	9	–	29
Сила на пречупване[2]:	39						19
– в покой	–	–	–	–	–	–	
– при максимална акомодация	–	–	–	–	–	–	30
Обем в cm^3	0,07	0,1	0,12	0,15	0,15		0,2
Тегло в грамове	0,08	0,13	0,15	0,16	0,17		0,2

Н* – новородено
1 – размерите са в милиметри
2 – пречупването е в диоптри

Междуочни дискорелации при дисморфизъм на лещата

Всеки един от параметрите, когато е извън нормалните за възрастта стойности, е белег за дисморфизъм, независимо от това дали е изявен изолирано, или комбинирано. Като вътреочна структура лещата се оценява със специални офталмологични методи (биомикроскопия, просветление, ехобиометрия и др.) при медикаментозна мидриаза и специализирана апаратура. За децата в невербална възраст оценката трябва да се осъществява под обща анестезия.

26.3. Клинико-етиологични прояви за дисморфизъм на лещата

Всяко вредно въздействие върху ембриогенезата и органогенезата на лещата през първите четири седмици от бременността на майката (формират се лещената пластинка, лещеното хлътване, лещеният мехур), независимо от етиологията, може да е причина за различна степен неразвитие на леща – тотално или частично, едностранно или двустранно, самостоятелно или в комбинация с други очни или общи вродени абнормности.

Достъпната литература изобилства с информация, включваща различни аспекти на вродена патология на лещата [1–36]. Тя може да бъде обсъждана в чисто клиничен и в клинико-генетичен аспект.

Клиничните прояви за дисморфизъм на лещата могат да се групират в следните раздели: I. Дефекти в размерите; II. Дефекти в положението; III. Дефекти във формата; IV. Дефекти в цвета (Вродени катаракти).

Видимите без специална оптика дисморфични прояви на лещата са свързани с промяна на естествения ù черен цвят в сивобял (левкокория) или констатирането на иридодонеза. При новороденото, а също в ранна детска възраст при липса на друга видима патология, може да бъдат пропуснати вродените промени на лещата и те да бъдат констатирани в по-късна възраст. Диагностиката за патология на лещата изисква специализирани очни изследвания (биомикроскопия, просветление, ехобиометрия, ехография – когато лещата е тотално помътнена, ултразвукова биометрия, изследване на ВОН).

Етиологията на вродената патология на лещата е изключително богата, а доказването на причинителя за конкретна клинична форма е много трудно, особено при спорадичните случаи [1, 3, 9, 19, 20, 24, 25]. Причинителите могат да бъдат както най-различни тератогени [вродени инфекции на майката по време на бременността (токсоплазмоза, рубеола, цитомегален вирус, херпес вирус – TORCH комплекс и др.), боледуване на майката и др.], така също и различни генни, хромозомни или геномни увреждания. Различни гени могат да причинят един и същ вид аномалия на лещата, както и различни аномалии на лещата да се дължат на един и същ ген или тератогенен фактор [13, 14, 20].

26.3.1. Вродена афакия

ICD-10: Q12.3

Вродена афакия (Aphakia congenital) е вродена липса на леща. Патологията е много рядка. Увреждането е настъпило преди 3-а г.с., когато е нормалното начало на възникване на лещата. Афакията може да е изолирана, но може да е съпътствана и от други очни (микрофакия, колобома на лещата, сферофакия и др.) или общи аномалии.

26.3.2. Вродени дефекти в размерите на лещата

26.3.2.1. Микрофакия

ICD-10: Q12.8

Вродена микрофакия (Microphakia) е леща с по-малък от обичайното за възрастта размер при новороденото, който се запазва по-малък и постнатално. Патологията се дължи на смущения в хиалоидната съдова мрежа и смущения през ембрионалния период на кръвоснабдяване и хранене на лещата. Много рядко микрофакията е самостоятелно, изолирано очно състояние. Обикновено това се доказва при по-голяма възраст на детето, когато се констатират и други очни или общи увреждания. Микрофакия със или без сферофакия е описана при някои от формите на микрофталм, при синдромите на Сьогрен, Марчезани и др.

Като казуси са описвани индивиди с двойна леща (biphakia) в едното око. При тази малформация едната леща е с много по-малък размер от другата [13, 22].

26.3.2.2. Сферофакия

ICD-10: Q12.4

С*ферофакия (Spherophakia)* е леща с по-голям от обичайното за възрастта предно-заден размер, поради което лещата има сферична форма. Касае се за рядка вродена очна патология. Описана е за първи път при синдрома на Марчезани (1939 г.). Обикновено се доказва при по-голяма възраст, когато клинично се установят и други абнормности в развитието на детето. Сферофакия, асоциирана с микрофакия, е описана при синдромите на Марчезани, Маринеско, Сьогрен и др.

26.3.3. Вродени дефекти в положението на лещата

26.3.3.1. Вродена ектопия на лещата

ICD-10: Q12.1

Ектопия на лещата (Congenital ectopia lentis) означава изместване (дислокация) на лещата от нормалното ѝ положение, т.е. тя е извън fossa patellae lentis. За първи път патологията е описана от Berryat (1749 г.). Stellwag (1856 г.) въвежда термина ectopia lentis, описвайки пациент с вродена дислокация на лещата като причина за повишено вътреочно налягане. Касае се за рядка очна патология. Изместването на лещата може да е частично (сублуксация) или изцяло (луксация). Луксацията на лещата може да е напред, към предната камера или назад – в стъкловидното тяло. Може да е изолирана или да е последица от усложнение при вродена първична глаукома, аниридия, след травма (раждане с форцепс). Едностранна или двустранна, вродената сублуксация на лещата възпрепятства нормалното развитие на зрителните функции в засегнатото око и се съпровожда с промяна в зрителната острота. Вродена сублуксация или луксация на лещата е описвана и у нас от К. Пашев (1942 г.) като изолирано състояние, а също и като асоциирано с други очни или общи увреждания. Честота е < 1/1 млн. Унаследяването е по АД или АР начин.

26.3.3.1.1. Вродена изолирана ектопия на лещата

ICD-10: Q12.1; ***OMIM:*** 129600; 225100; 225200; ***ORPHA***: 1885

Причините за *изолираното изместване на лещата (Isolated ectopia lentis)* от нормалното ѝ положение могат да са генетични (генни и/или геномни мутации, хромозомни аберации), екзогенни (травми) или смесени. Най-често са генетични. Известни са рецесивна мутация в ADAMTSL4 гена, локализиран в дългото рамо на хромозома 1 (1q21.2) и доминантна мутация във FBN1 гена, локализиран в дългото рамо на хромозома 15 (15q21.1).

Очните прояви включват промяна в нормалната позиция на лещата – едностранно или двустранно, в една и съща или в различна степен, постоянно или променливо проявено. Зрителните функции могат да са съхранени или да страдат, в зависимост от степента на изместване на лещата и предизвиканите рефрактивни грешки, както и от промени в прозрачността на лещата (опалесценция, помътняване). В 20–25% от случаите се констатира повишение на вътреочното налягане (ВОН). Ако не се компенсира и лекува повишеното ВОН, се увреждат тежко и необратимо зрителните функции.

Началото на клиничните прояви – от рождение или в по-късна детска възраст, зависи от причините за изместването на лещата.

Диагнозата се поставя по типичните клинични промени в позицията на лещата. Доказването на мутации в гените ADAMTSL4 и FBN1 потвърждава клиничната диагноза.

Диференциална диагноза се прави със синдромите на Марфан (Marfan syndrome), Вайл–Марчезани (Weill–Marchesani syndrome), Кноблох (Knobloch syndrome) и др.

Пренатална диагноза може да се направи, ако е известен генетичният дефект.

26.3.3.1.2. Ектопия на лещата, хориоретинална дистрофия, миопия синдром

Синоним: Noble–Bass–Sherman syndrome

ICD-10: Q12.8; ***ORPHA:*** 1884

Изместване на лещата от нормалната ѝ позиция, асоциирано с хориоретинална дистрофия и миопия (Ectopia lentis-chorioretinal dystrophy-myopia syndrome) е самостоятелна нозологична единица. Унаследяването е автозомно-рецесивно.

Очните прояви са като при изолираната ектопия на лещата – изместване на лещата от нормалното ѝ положение, рефрактивни грешки, промени в зрителната острота, очна хипертензия.

Диагнозата се поставя въз основа на обективното клинично изследване на очите и на организма.

Диференциална диагноза се прави с всички случаи, при които се констатира дислокация на лещата.

26.3.4. Вродени дефекти във формата на лещата

26.3.4.1. Преден лентиконус

ICD-10: Q12.8

При *предния лентиконус (Lenticonus anterior)* съществува централно конично изпъкване на лещата напред, към предната камера. То може да е с различен размер и с различна степен на помътнение, което може да е причина за различна по степен намалена централна зрителна острота. Предният лентиконус може да е причина и за страбизъм. Обикновено рефракцията е миопична (в различна степен).

Приема се, че предният лентиконус се дължи на неправилно откъсване на лещения мехур от ектобласта по време на антенаталното развитие на очната ябълка.

26.3.4.2. Заден лентиконус

ICD-10: Q12.8

При *задния лентиконус (Lenticonus posterior)* съществува централно конично изпъкване на лещата назад, към стъкловидното тяло. То може да е с различен размер и с различна степен на помътнение, което може да е причина за различна по степен намалена централна зрителна острота и/или за страбизъм.

Приема се, че задният лентиконус се дължи на сраствane на лещената капсула с първичното мезодермално стъкловидно тяло или със съдово клонче на хиалоидната артерия по време на антенаталното развитие на очната ябълка.

26.3.4.3. Вътрешен лентиконус

ICD-10: Q12.8

За *вътрешен лентиконус (Lenticonus internus)* – преден или заден, се говори, когато предната или задната повърхност на лещата са с гладка повърхност, а коничната ектазия – централно разположена, е навътре, към вътрешността на лещата. Вътрешният лентиконус създава същите клинични проблеми, както при предния и задния лентиконус. Тази вродена аномалия на лещата е описана от Краснов.

26.3.4.4. Лентиглобус

ICD-10: Q12.8

При *лентиглобуса (Lentiglobus)* съществува централно сферично изпъкване на лещата напред – към предната камера или назад към стъкловидното тяло. Изпъкването може да е с различен размер и с различна степен на помътнение, което може да е причина за различна по степен намалена централна зрителна острота (абнормен астигматизъм) и/или за страбизъм, както при предния и задния лентиконус.

Приема се, че лентиглобусът се дължи на различни причини, действащи по време на антенаталното развитие на очната ябълка.

26.3.4.5. Колобома на лещата

ICD-10: Q12.2

Колобома на лещата (Coloboma lentis) е изключително рядка вродена аномалия в антенаталното развитие на лещата. Най-често липсва част от лещата в долния ù край, заедно с липса на цинови връзки в същия участък. Патологията е описвана в литературата, включително и у нас, при пациенти с аниридия (К. Пашев, Е. Филипов, А. Попова) [27, 28, 36].

26.3.5. Вродени катаракти

ICD-10: Q12.0

Най-общо *вродената катаракта (Cataracta congenitalae)* представлява всяка промяна в прозрачността на лещата. В чисто клиничен аспект вродената катаракта е помътнение на лещата, което води до промяна в зрителната острота.

Честотата на вродените катаракти е различна по данни на различните автори: 5:100 000 новородени деца (А. Хватова, 1982 г.); 1–3/10 000 новородени деца (СЗО, 2000 г.). В света ежегодно се раждат 20 000–40 000 деца с двустранна катаракта. Вродените катаракти съставляват 61% от всички вродени заболявания на окото, в 12,1–13,4% са причина за намалено зрение, а в 13,2–24,1% са причина за практическа слепота [1, 2, 7–9, 19, 20]. У нас вродената катаракта е 27,6% от вродените заболявания на окото и 8,2% от всички очни заболявания [27, 29].

Началото на клинична изява на вродената катаракта не винаги се констатира при новороденото и зависи от вида, разположението, площта и интензитета на мътнината. Когато мътнината обхваща изцяло лещата, помътнението може да промени цвета на зеницата – от черен тя придобива сивкавобял цвят, т.нар. левкокория (бяла зеница). Катарактите се отличават с широко клинично разнообразие. Левкокорията не е симптом единствено за помътнена леща.

Диференциалната диагноза на левкокорията е широка (виж Табл. 24.3.7).

Клинични класификации на вродената катаракта

Съществува голям брой клинични класификации, съставени според съответни критерии: вида на мътнината в лещата, степента на помътнение на лещата, симетричността на катарактата във всяко око, наличието на съпътстващи катарактата очни увреждания, катаракта във фенотипа на заболявания и синдроми с полиорганна изява:

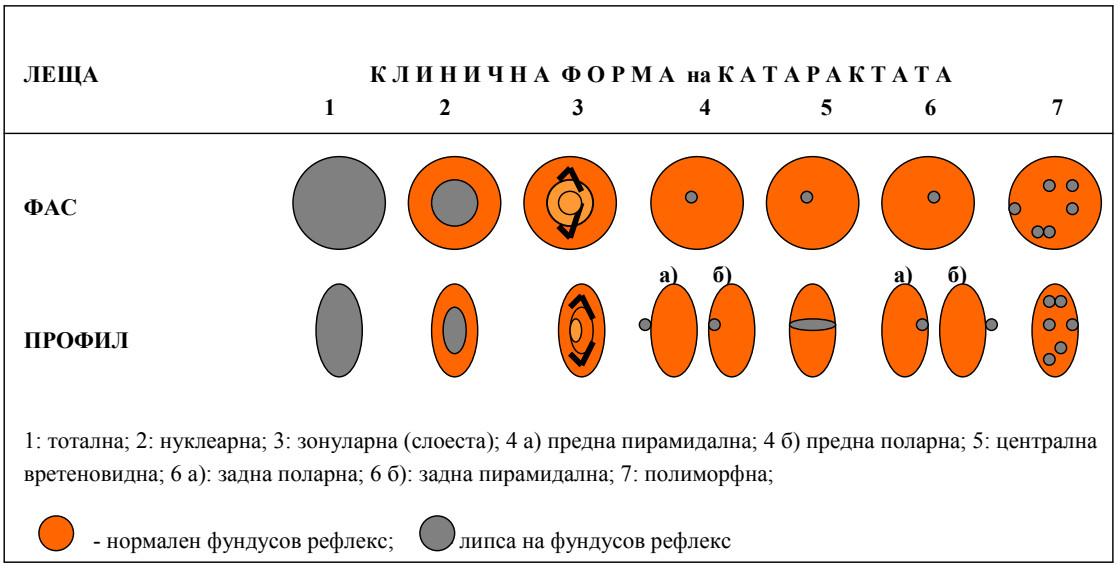
А. Вродени катаракти според вида и разположението на мътнината

- Капсуларна катаракта (Cataracta capsularis)
- Звездовидна, трирадиална сутурална катаркта (Cataracta stellata)
- Точковидна катаракта (Cataracta punctata)
- Праховидна, централна катаракта (Cataracta pulverata centralis, Vogt)
- Ядрена катаракта (Cataracta nuclearis)
- Слоеста катаракта (Cataracta zonularis perinuclearis)
- Кораловидна катаракта (Cataracta coraliformis)
- Венецоподобна катаракта (Cataracta coronaria)
- Цялостна, пълна катаракта (Cataracta totalis).

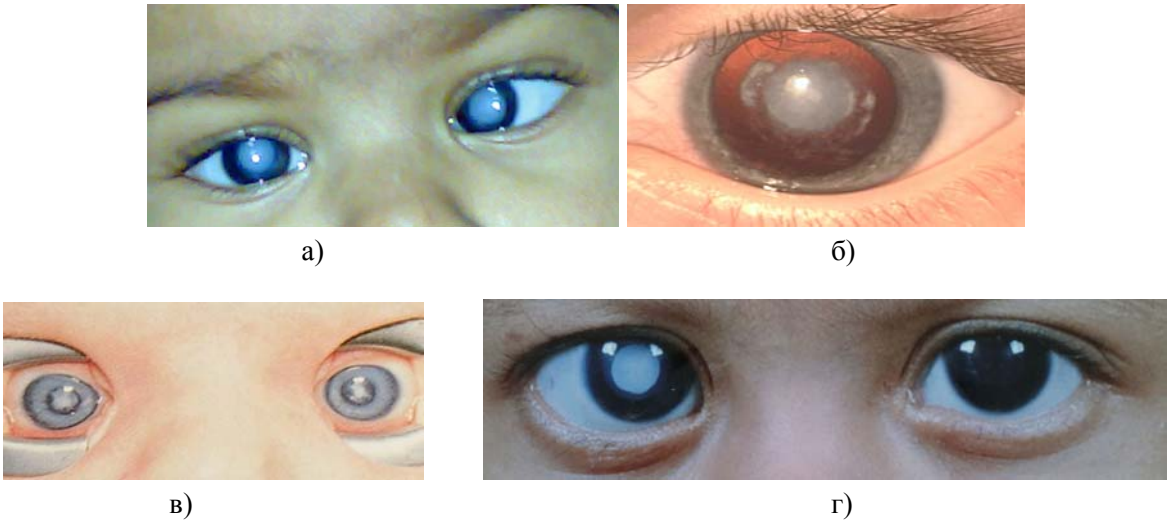
По вида на мътнината донякъде може да се прецени в кой етап от органогенезата е действал даденият тератогенен или генен фактор. Освен това катарактата може да е едностранна или двустранна (в една и съща или в различна степен помътнение на лещите), постоянна или реверзибилна (при галактоземия), операбилна или неоперабилна. Различните форми на вродена катаракта често се съпътстват с други очни или общи увреждания, независимо от причината за възникването им. В чисто клиничен план тоталните, субтоталните и тези, които са разположени в централната зона, вродени помътнявания на лещата нарушават развитието на нормалните зрителни функции от рождение. При изследване на 1885 деца с различни кли-

нични форми на катаракта, подлежаща на оперативно лечение А. Хватова (1982 г.) установява, че най-висок относителен дял заемат децата със зонуларен тип катаракта (49,1%), следвани от тези с тотална катаракта (20,6%), с атипична форма (12%), с мембранозен тип помътнение на лещата (8,7%), субтотални мътнини (6,9%) и централни катаракти (2,7%).

На Фиг. 26.3.5.1 схематично са представени основните клинични форми на вродена катаракта, която може да бъде констатирана с метода на огледа, просветлението и биомикроскопията: тотална, нуклеарна, централна точковидна предна (поларна, конична, мембранна), вретеновидна, звездовидна, зонуларна, задна централна (пирамидална, точковидна), полиморфна. Вижда се, че при просветление една и съща централна точковидна катаракта може да е разположена на различно място – пред или зад предната или задната лещена капсула, или към вътрешността на лещата. На Фиг. 26.3.5.2 са представени фрагменти от лицето на деца с различни клинични форми на вродена катаракта, а на Фиг. 26.3.5.3 – клиничните форми на вродената и наследствената катаракта и честотата им при деца (n = 250) у нас [29].



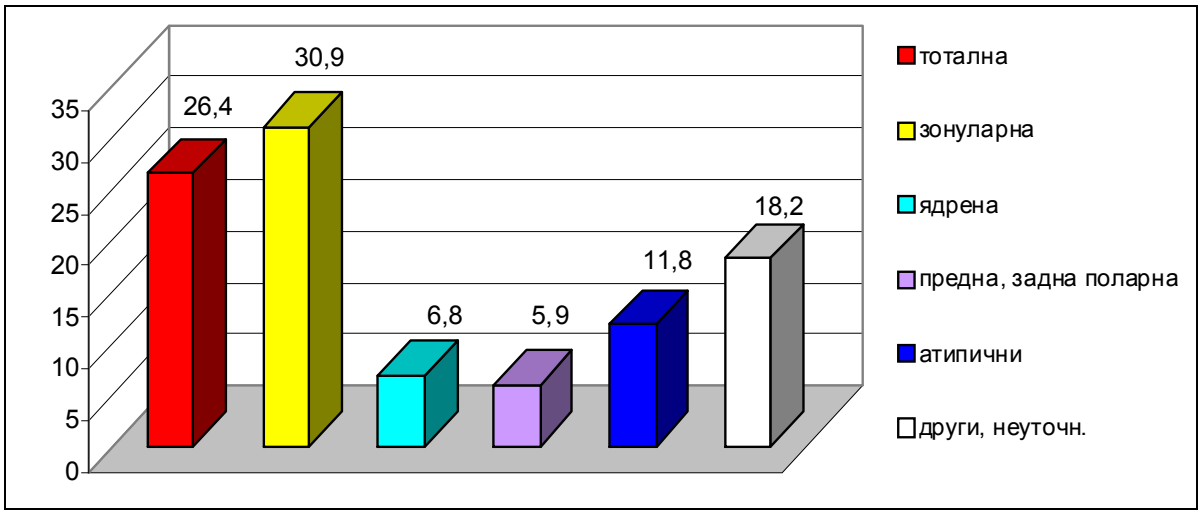
Фиг. 26.3.5.1. Клинични форми на вродената катаракта според локализацията, вида и степента на мътнината при просветление



а) б)

в) г)

Фиг. 26.3.5.2. Различни клинични форми на вродена катаракта: а) тотална двустранна; б) зонуларна; в) полиморфна; г) двустранна тотална, по-изразена в дясното око



Фиг. 26.3.5.3. Клинични форми на вродената наследствена катаракта, n = 250 деца (А. Попова, 2004 г.)

Б. Вродени катаракти според степента на помътнението

- Частични
- Субтотални
- Тотални

В. Според симетричността на катарактата във всяко око

- Едностранни
- Двустранни (в една и съща или в различна степен за всяко око)

Г. Според наличието на съпътстващи катарактата очни увреждания

Вродената катаракта, независимо от клиничната форма, може да се съпътства от най-различни вродени очни аномалии, най-чести от които са:

- Микрофталм (9–14,4%)
- Аномалии в роговицата (мътнини, микрокорнея) (1,1–2%)
- Колобоми (на клепач, на ирис, на хориоидея, на ретина, на зрителен нерв) (0,05%)
- Аниридия (2,6–7,2%)
- Фиброза на стъкловидното тяло (0,63%)
- Промени в ретината и зрителния нерв (9,5–13,6%)
- Нистагъм (14–58,8%)
- Атрезия на слъзните точки (0,1–1,3%)
- Птоза на клепач (0,45%)
- Страбизъм – всяка една от разнообразните клинични форми (30,1–83,3%)
- Повишено ВОН, по-късно и др.

За синдромно увреждане се мисли, когато са налице две и повече вродени очни аномалии. Те могат да са налице едновременно или да се проявят последователно във времето, със или без наличие на общи увреждания.

Д. Вродена катаракта във фенотипа на заболявания и синдроми с полиорганна изява.

В достъпната литература е описан огромен брой (над 1600) вродени и наследствени заболявания, при които е налице някоя от многобройните клинични форми или техни варианти на вродена катаракта (различна комбинация от съчетания на вродени абнормности) при кон-

кретния пациент. Съпътстващи вродената катаракта общи увреждания са най-често от страна на нервната система, веществообменни заболявания и др. [1–30]. На Табл. 26.3.5 са представени най-често срещаните системни вродени и наследствени заболявания, асоциирани с някоя от многобройните клинични форми на вродена катаракта, включително у нас.

Табл. 26.3.5. Вродени катаракти при системни заболявания

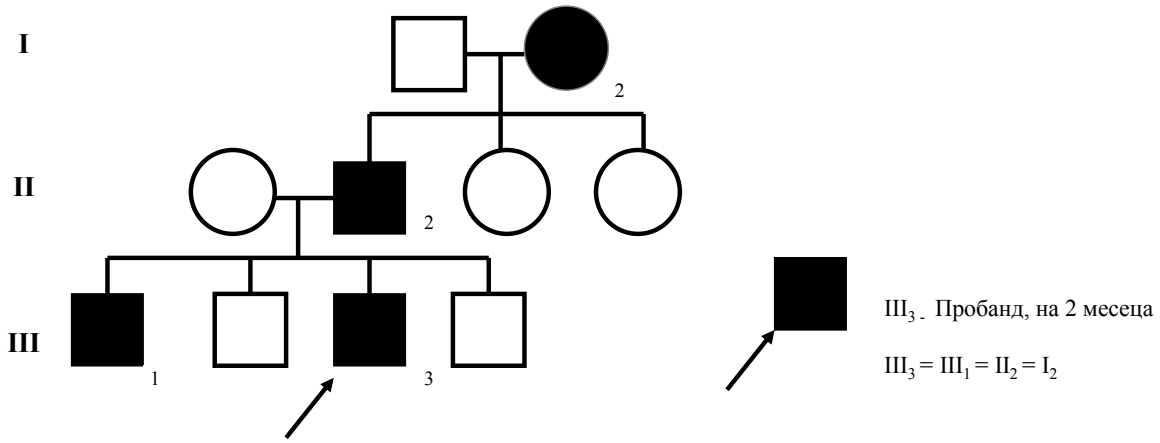
1. ALBRIGHT SYNDROME (S-ME)	27. HYPERORNITINEMIA
2. ALPORT S-ME (AD, XD)	28. HYPOCALCEMIA
3. APERT S-ME* (AD)	29. HYPOGLICEMIA
4. ATOPIC DERMATITIS	30. KUTNER S-ME
5. BONNET-DECHAUME-BLANC S-ME	31. LOWE S-ME (AR)*
6. CCFDN S-ME (AR)*	32. IHTIOSIS VULGARIS SEXLIGATA RECESS
7. CHRIST-SIEMENS-TOURAINE S-ME	33. INCONTINENTIA PIGMENTI
8. COCKAYNE S-ME*	34. IADASSOHN-LEWANDOWSKY S-ME
9. CONRADI S-ME	35. MANNOSIDOSIS
10. CRI DU CHAT S-ME *(5 q-)*	36. MECKEL S-ME
11. CROUSON S-ME (AD)*	37. MONILETRIX
12. CURCHMANN-BATTEN-STEINERT S-ME	38. MYOTONIC DYSTROPHY*
13. DARIER S-ME	39. NEONATAL HYPOGLICEMIA
14. DIABETES MELLITUS*	40. NEUROFIBROMATOSIS TYPE II *(AD)**
15. DISKERATOSIS CONGENITA	41. PATAU S-ME *(TRISOMY 13)*
16. DOWN S-ME *(TRISOMY 21)**	42. POPOFF-BOYANOV S-ME
17. ECZEMA ENDOGENES	43. REFSUM'S DISEASE
18. EDWARD'S S-ME *(TRISOMY 18)*	44. ROTHMUND-THOMSON S-ME
19. FABRY'S DISEASE	45. ROUSSY-LEVY S-ME
20. GALACTOSEMIA*	46. RUBENSTEIN-TAYBI S-ME*
21. FUCH'S HETEROCHROMIA IRIDOCYCL	47. SCHAFER S-ME
22. GALACTOSE KINASE DEFICIENCY	48. SMITH-LEMLI-OPITZ S-ME
23. GALACTOSE TRANSFERASE DEFICIENCY	49. STICKLER S-ME*(AD)**
24. GALACTOSURIA *(AR, chromosome 17)*	50. SOTOS S-ME*
25. G-6-PH-D DEFICIENCY	51. WERNER'S S-ME
26. HALLERMANN-STREIFF S-ME	52. WILSON'S DISEASE

*Заболявания, констатирани при изследваните от нас деца (n = 250; При 14,0% катарактата бе асоциирана с общи увреждания)
CCFDN syndrome: Вродена катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия синдром (нов синдром, в ромската популация у нас)
AD – автозомно-доминантно; AR – автозомно-рецесивно; XR – свързано с X хромозомата рецесивно; ? – неуточнена етиология

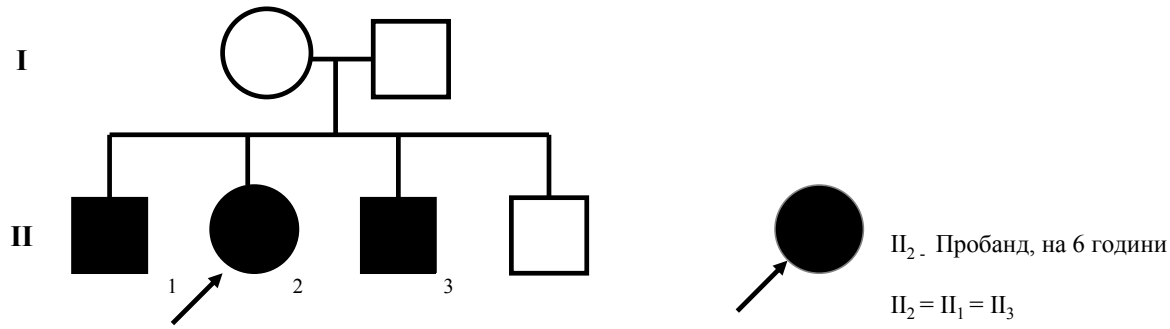
В клинико-генетичен план вродените катаракти са изключително богата и хетерогенна група очни заболявания. Обобщено 6–25% от вродените катаракти са наследствени. Най-често вродените катаракти се дължат на моногенни увреждания. Унаследяването на моногенните вродени катаракти може да бъде както АД (най-често), така и АР, или свързано с Х-хромозомата. Най-често патологията е спорадична. Различни мутации в различни гени са причина за огромен брой КГ форми на вродената катаракта. Например при пациенти с вродена изолирана катаракта [Cataracta congenital isolated (CTRCT)] са констатирани различни мутации (миссенс, нонсенс и др.), които са причина за огромния брой клинико-генетични форми и варианти на вродената изолирана катаракта: при CTRCT тип 1 – мутации в ген

GJA8, при CTRCT3 – в ген GRYBB2, при CTRCT4 – в ген CRYGD, при CTRCT9 –в ген CRYAA и т.н. (виж Табл. 7.3), в което са представени 38 КГ форми на вродена катаракта, включени в класификаците на наследствените заболявания при човека (*OMIM* и *GeneDx*).

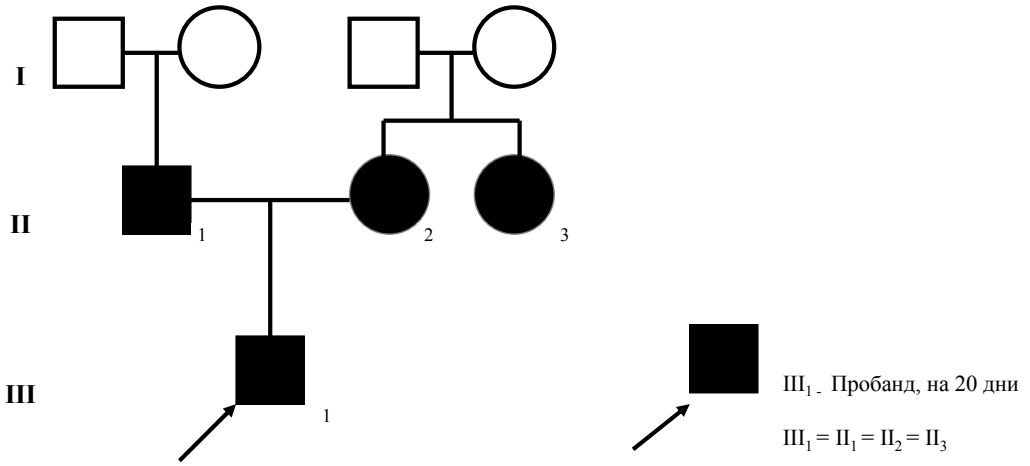
Характерен за моногенните вродени катаракти е широкият полиморфизъм. Не съществува патогномоничен фенотипен белег (конкретен вид, форма, степен на помътняване), с който да се докаже конкретна нозологична единица. На Фиг. 26.3.5.4, 26.3.5.5 и 26.3.5.6 са представени фрагменти от три родословни схеми на пациенти, които сме проследили, с една и съща фенотипна характеристика на вродена тотална катаракта, асоциирана с микрофталм, нистагъм, страбизъм. Вижда се, че една и съща фенотипна комбинация от очни прояви се унаследява както по АД (Фиг. 26.3.5.4), така и по АР начин (Фиг. 26.3.5.5). Това е доказателство за хетерогенност, респективно – за клинико-генетичен полиморфизъм на оганизмово ниво. В третото родословие (Фиг. 26.3.5.6) съществува възможност пробандът (III_1) да е носител едновременно на гена за АД и на този за АР унаследяване при представения изолиран очен дисморфичен катаракта-синдром. При някои от пациентите с АР форма на вродена тотална катаракта, асоциирана с микрофталм, нистагъм, страбизъм-синдром сме констатирали към 13-годишна възраст на индивида повишено вътреочно налягане [28, 30, 32]. За доказването на клинико-генетичната диагноза, както и за етиологията на изолираната вродена катаракта, са необходими огромен брой изследвания (клинични, параклинични, генетични), консултации и интердисциплинарно сътрудничество, ресурси за лечение, наблюдение, рехабилитация, профилактика.



Фиг. 26.3.5.4. Фрагмент от родословие на болни с вродена двустранна тотална катаракта, микрофталм, нистагъм, конвергентен страбизъм синдром, АД унаследяване



Фиг. 26.3.5.5. Фрагмент от родословие на болни с вродена двустранна тотална катаракта, микрофталм, нистагъм, конвергентен страбизъм синдром, АР унаследяване



Фиг. 26.3.5.6. Фрагмент от родословие на болни с вродена двустранна тотална катаракта, микрофталм, нистагъм, конвергентен страбизъм синдром, АД и АР унаследяване

Литература

1. Basic and Clinical Science Course, Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Section 6, 2011-2012. Chapter 14, Growth and Development of the Eye, pp.167–172; American Academy of Ophthalmology.
2. Bowling B. Kanski's Clinical Ophthalmology:A Systemic Approach, 2015, 928 pp.; 8th Edition (PDF Free Download): A Systematic Approach ~ NewMedicalBooks.net., 14.01.2016.
3. Chung W. Teratogens and Their Effect. Columbia university, 2015.
4. Duke-Elder, WS. Systems of Ophthalmology: Vol. 3, Normal and Abnormal Development, Part 2, Congenital Deformities. Henry Kimpton, London, 1964.
5. Franceschetti AJ. Pediatric Ophthalmology, vol. 1, 2, 1965.
6. Goldberg MF. Genetic and metabolic eye disease. Boston, 1974. 4, 784-793 (2003).
7. Helveston, E.M., D. Forrest. Pediatric Ophthalmology. Mosby Comp., 1984.
8. Harley, R.D., L. B. Nelson, S. E. Olitsky. Pediatric ophthalmology. Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 587 pp.
9. Kanski J., B. Bowling. Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach. 7th Edition, eBook (2011). Elsevier/Saunders.
10. Mann I. The Developmental of the Humane Eye. The University Press, Cambridge, England, 1964.
11. Nelson, L.B., S.E. Olitsky. Harley's Pediatric Ophthalmology. Fifth Edition. Lippincott Williams&Wilkins. 2005. 587 p.
12. Ocular Pathology Atlas. American Academy of Ophthalmology Web site. Published 2016. Accessed January 4, 2017 [https://www.aao.org/resident-course/pathology-atlas].
13. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Last updated, 07.11.2017, (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).
14. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Orphanet version 4.23.0 – Last updated: 2017-02-12 (www.orpha.net)
15. Practicing Ophthalmologist Curriculum Pediatric Ophthalmology/Strabismus. Academy Maintenance of Certification (MOC) Essentials, American Academy of Ophthalmology, 2014, 272 p.
16. Saudubray, J-M, Baumgartner, M. R., Walter, J. (2016). Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
17. Shepard, Th. H., Lemire, R.J. Catalog of Teratogenic Agents. Eleventh Edition. 1972–2004. The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London www.press.jhu.edu.
18. Singh AD. Clinical Ophthalmic Oncology. Philadelphia: Saunders, 2007.
19. Taylor, D. Pediatric ophthalmology Wiley-Blackwell, 1997, 1138 p.
20. Tournev, I, P. K. Thomas, R. Gooding, D. Angelicheva, R. King, B. Youl, V. Guergelitcheva, B. Ishpekova, K. Blechmidt, K. Swoboda, R. Petkov, M. Molnar, Y. Kamenov, E. Siska, N. Taneva, P. Borisova, C. Lupu, M. Raycheva, N. Trifonova, A. Popova, A. Corches, I. Litvinenko, L. Merlini, M. Katzarova, B. Tzankov, G. Popa, P.

Akkari, A. Rosenthal, O. Donzelli, L. Kalaydjieva. Congenital Cataract Facial Dysmorphism Neuropathy Syndrome – Clinical, Neuropathological and Genetic Investigation. Acta Myologica, 2001, 20(3), 210–219.
21. Traboulsi, EI. Genetic Diseases of the Eye. Second Edition, 2011, 994 p., Oxford.
22. Velpandian, T. Pharmacology of Ocular Therapeutics. 2016, Springer International Publishing Switzerland.
23. Waardenburg, P. J., A. Franceschetti, D. Klein. Genetics and ophthalmology, I-II. BlackwellScientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
24. Wilson,M.E., R. A. Saunders, R. H. Trivedi. Pediatric ophthalmology. Springer, 2008, 497 p.
25. Wright KW, P. Spiegel. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Second Edition. 2013, 1087 p., Springer Science & Business Media.
26. Yanoff, M., J. W. Sassani. Ocular Pathology. Text with DVD-Rom. Sixth Edition, 2009, 789 p. Mosby Elsevier.
27. Пашев, К. Офталмологични изследвания върху наследствеността у нас. Държ. Печатница, София, 1943.
28. Попова, А. Клинико-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд. Дис., 1994, София.
29. Попова, А., Г. Димитрова, И. Петкова, С. Чернинкова, Л. Калайджиева, Р. Thomas, И. Търнев. Офталмологични прояви при новооткрито в България дизонтогенетично невродегенеративно заболяване – CCFDN syndrome. Български офталмологичен преглед, год. XLV, бр. 3, 2001, 30–34.
30. Попова, А. Клинико-генетични форми на вродената катаракта. Български офталмологичен преглед, год. XLVIII, бр. 1, 2004, 39–45.
31. Попова, А., И. Петкова, С. Чернинкова, П. Василева. Редки болести в офталмологията. Във: Редки генетични болести, част II, с.720-762., под ред. на Д. Тончева, ИК Симелпрес, с. 1007, София, 2014.
32. Попова, А. Случай на дете с очна хипертензия, микрофталм, нистагъм, страбизъм, вродена катаракта синдром, с автозомно-рецесивен тип на унаследяване. Български форум глаукома, Издание на фондация "Национална Академия Глаукома", том 4, бр. 5, 2014 (212-216).
33. Попова, А. Глаукома и феномена антиципация при дете със синдрома на Марфан. Български форум глаукома, том 5, бр. 4, 174–180.
34. Филипов, Е. Н., М. Никова, А. Попова. Скрининг метод за ранно откриване на вродени очни аномалии и малформации. Офталмология, 35(2), 33-34, 1987.
35. Филипов, Е. Наследствените и вродените заболявания на окото в етиологията на детската слепота и тяхната профилактика. Канд. Дис, София, 1979, част I, 161 стр. и част II, 230 приложения.
36. Филипов, Е. Характер и честота на наследствените аномалии и заболявания на очите. Във Медикогенетична консултация. Под ред. на М. Цонева и кол., Мед. и физк., С., 1984, 182-189.

27. Стъкловидно тяло

27.1. Антенатално развитие на стъкловидното тяло

Антенаталното развитие на стъкловидното тяло започва през 28-ия ден (4-ата г.с.) след оплождането на яйцеклетката, когато пет фиброзни израстъка контактуват с вътрешната стена на очната чашка и васкуларизирана мезодерма навлиза през ембрионалната фисура. Поставя се началото на образуване на първичното (мезенхимно) стъкловидно тяло (стадий I). През 6-ата г.с. (II л.м.) започва формирането на клокетовия канал и кондензация на фибрилите. В 12-ата г.с. (III л.м.) настъпва атрофия на хиалоидната артерия от центъра. През 6-12-а г.с. е стадият на ектодермалното (вторично) стъкловидно тяло (стадий II). В IX л.м. изчезват съдовете на стъкловидното тяло. На Табл. 27.1 е представено възникването и стадиите в пренаталното развитие на стъкловидното тяло [2, 8, 10, 18].

Табл. 27.1. Възникване и стадии в пренаталното развитие на стъкловидното тяло

Ден	Седмица	Месец	Дължина на ембриона (mm)	Стадии (периоди)	Развитие
28	4-та	I	6–7	I. Първично (мезенхимно) стъкловидно тяло	Пет фиброзни израстъка контактуват с вътрешната стена на очната чашка
33	5-а	II	10		Васкуларизирана мезодерма навлиза през ембрионалната фисура с фибрили от повърхностната и нервната ектодерма и образува първично стъкловидно тяло
35	5-а	II	12–13		Пенетрация на артерия хиалоидея в стъкловидното тяло
42	6-а	II	18	II. Ектодермално (вторично) стъкловидно тяло	Формиране на клокетов канал от кондензация на фибрилите, образувани от примитивната ретина
	12-а	II	52–59– 70		Атрофия на а. хиалоидея от центъра
	13-а	IV	75–79	III. Третично стъкловидно тяло	Зонуларната, поддържаща лигаментарния апарат на лещата, част се образува от невроепителa на цилиарното тяло
		IX	280–310		Изчезват съдовете на стъкловидното тяло

Първичното и третичното стъкловидно тяло произхождат от покривната ектодерма. Вторичното стъкловидно тяло произхожда от нервната ектодерма.

27.2. Постнатално развитие на стъкловидното тяло

Към момента на раждането стъкловидното тяло е прозрачна структура. Стойностите на теглото и обема на стъкловидното тяло при новородени деца, както и в различни възрастови периоди на детето, сравнени с тези на възрастни, са представени на Табл. 27.2.1. Някои анатомични и физични параметри (обем, тегло, водно съдържание, pH, осмоларитет, осмотично налягане, плътност, вътрешен вискозитет, динамичен вискозитет, рефрактивен индекс) са представени на Табл. 27.2.2. С растежа на индивида се променят: неорганичното йонно съдържание в стъкловидното тяло – Табл. 27.2.3, неорганичният състав на коензими – Табл. 27.2.4, органичният му състав – Табл. 27.2.5, желатинозният и течният обем на стъкловидното тяло – Табл. 27.2.6, реологичната му характеристика – Табл. 27.2.7, лъчевата трансмисия през стъкловидното тяло – Табл. 27.2.8 [11].

Табл. 27.2.1. Тегло и обем на стъкловидното тяло при деца и възрастни

Параметри	Възраст						
	Н*	1 г.	4 г.	7 г.	10 г.	14 г.	Възрастни
Тегло[1]	1,5	2,6	4,2	4,8	5,5	5,5	3,9–5,5
Обем[2]	1,4	2,6	4	4,8	–	–	3,9–4,8

Н* – новородено
1 – в грамове
2 – в кубически милиметри

Табл. 27.2.2. Физични параметри на стъкловидното тяло [по 11]

Свойства	Стойности	Единица	Данни от живи хора
Обем	3.9	mL	Не
Тегло	3.9	g	Не
Водно съдържание	99–99.7	%	Не
pH	7.4–7.52		
Осмоларитет	289.5	mOsm/kg	Да
Осмотично налягане (точка на замръзване)	–0.554 –0.518	°C	Не
Плътност	1.0053–1.0089	g/cm^3	Не
Вътрешен вискозитет	$3–5 \times 10^3$	cm^3/g	Не
Динамичен вискозитет	1.6	cP	Не
Рефрактивен индекс	1.3345–1.337		Не

Табл. 27.2.3. Неорганично йонно съдържание в стъкловидното тяло [по 11]

Вещество	Средна концентрация	Мерни единици	Данни от живи хора
Натрий	146.7	mmol/L	Да
Калий	5.73	mmol/L	Да
Хлорид	121.6	mmol/L	Да
Калций	1.13	mmol/L	Да
Магнезий	0.9	mmol/L	Да
Фосфат	0.1–3.3	mEq/dm^3	Да
Бикарбонат	1.2–3.0	g/kg water	Да

Табл. 27.2.4. Неорганично съдържание на коензими в стъкловидното тяло [по 11]

Разтворено вещество	Средна концентрация	Мерни единици	В живи индивиди
Мед	0.52	µmol/L	Да
Селен	0.104	µmol/L	Да
Желязо	3.11	µmol/L	Да
Манган	110.7	nmol/L	Да

Табл. 27.2.5. Съдържание на органични вещества в стъкловидното тяло [по 11]

Вещества	Средна концентрация	Мерни единици	Установено в живи хора
Глюкоза	2.97	mmol/L	Да
Лактат	3.97	mmol/L	Да
Липиди	2	µg/mL	Не
Общ белтък	280–1360	$µg/cm^3$	Не
Хиалуронан	42–400	$µg/cm^3$	Не
Версикан	60	$µg/cm^3$	Не
Колаген	300	µg/mL	Не
Албумин	293 ± 18	$µg/cm^3$	Не
Имуноглобулин (IgG)	33.5 ± 3	$µg/cm^3$	Не
α1-антитрипсин	141 ± 2.9	$µg/cm^3$	Не
α1-кисел гликопротеин	4 ± 0.7	$µg/cm^3$	Не
Осмоларитет	289.5	mOsm/kg	Не
Бета-хидроксибутират	0.094	mmol/L	Да
Феритин	19.52	µg/L	Да
Трансферин	0.088	g/L	Да
Урея	24–172	mg/dL вода	Не
Креатинин	0.3–3.0	mg/dL вода	Не
Цитрат	1.9	mg/dL вода	Не
Пирогроздена киселина	7.3	mg/dL вода	Не
Аскорбинова киселина	36	mg/100g	Не

Табл. 27.2.6. Гел и течен обем в човешкото стъкловидно тяло според възрастта [по 11]

Възраст	Гел-обем (cm^3)	Течен обем (cm^3)
Новородено	1.6	0
5	3.3	0
10	3.5	0.7
20	3.9	0.9
30	3.9	0.9
40	3.9	0.9
50	3.5	1.3
60	3.2	1.6
70	2.8	2.0
80	2.5	2.3
90	2.2	2.6

Табл. 27.2.7. Реологична характеристика на стъкловидното тяло в различни региони [по 11]

Параметри	Стъкловидно тяло			Мерни единици
	Предно	Централно	Задно	
Остатъчен вискозитет	1.4	2.2	4.9	ηm (Pa s)
Вътрешен вискозитет	0.3	0.35	0.5	ηk (Pa s)
Време за почивка	0.38	0.30	1.61	τm (s)
Забавено време	0.27	0.41	0.46	τk (s)
Еластично съответствие (моментно, незабавно)	0.1	0.3	0.3	Jm (m−2 N−1)
Модул за еластичност (вътрешна)	2.5	1.3	1.2	Gk (Pa)

Табл. 27.2.8. Лъчева трансмисия през стъкловидното тяло [по 11]

Дължина на вълната (nm)	Трансмисия (общо, %)	Установено в живи хора
300	0	Да
325	76	Да
350	82	Да
400	90	Да
500	97	Да
600	98	Да
700	98	Да

Междуочни корелации и дискорелации при дисморфизъм на стъкловидното тяло

Вродените аномалии на стъкловидното тяло са рядка патология. Тя може да бъде диагностицирана своевременно при насочено изследване на индивида. Констатира се промяна в структурата (деструкция) на стъкловидното тяло и/или промяна в цвета му (не е естествено прозрачен). Вродените аномалии на стъкловидното тяло се свързват с промени в колагените COL2A1, COL11A1, COL11A2 [12].

27.3. Клинични прояви за дисморфизъм на стъкловидното тяло

Клиничните прояви за дисморфизъм на стъкловидното тяло се констатират с методите на просветление и получаването на абнормен фундусов рефлекс [19]. Нормално фундусовият рефлекс е ясен и хомогенно оранжево-червен, в статично и динамично състояние на окото. Този рефлекс може да не е ясно оранжево-червен при състояния на намалена прозрачност на очните среди, разположени пред стъкловидното тяло (роговица, предна камера, зеничен план, леща), в стъкловидното тяло или зад него (в ретината). Наличието на видимо ясен фундусов рефлекс с метода на просветление, но без биомикроскопия, без сондиране на стъкловидното тяло, не е гаранция за липса на патологични промени в стъкловидното тяло, ретината или зрителния нерв [1–10, 12–19]. Достъпната литература изобилства с информация за различни вродени аномалии в развитието и заболяванията на стъкловидното тяло, разглеждана в различни аспекти [1–24].

27.3.1. Първично персистиращо стъкловидно тяло

ICD-10: Q 14.0

Синоним: Персистираща фетална васкуларизация [Persistent Fetal Vasculature (PFV)]

Първичното персистиращо стъкловидно тяло [Persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV)] е много рядка очна аномалия. Касае се за патология, която е последица от абнормно развитие на първичното стъкловидно тяло, хиалоидната артерия и обратното ù развитие. В литературата са описани три форми на PHPV*: 1. Чисто предна форма*, при която се наблюдава нерезорбирана (персистираща) съдова мрежа, разположена пред лещата (туника васкулоза); *2. Чисто задна форма*, която се изявява с фалциформени витреоретинални гънки или вродено фалциформено отлепване на ретината; *3. Комбинирана форма* на първично персистиращо стъкловидно тяло, която включва промени от първите две форми. Най-често патологията е едностранна, съпроводена с вторичен микрофталм. Когато се докаже наследственост, унаследяването на PHPV е АД или АР.

Симптоматиката не е патогномонична и включва изоставане в растежа на очната ябълка (микрофталмия), левкокория, кривогледство, нистагъм, намалена зрителна острота.

Диференциалната диагноза на двустранното PHPV включва следните общи заболявания: Trisomy 13 (Patau syndrome), Norrie disease, Walker–Warburg syndrome (АД; АР).

27.3.2. Фамилни дегенерации на стъкловидното тяло

27.3.2.1. Синдром на Голдмън–Фавър

Синоними: Enhanced S-cone syndrome; Retinoschisis with early hemeralopia; Favre hyaloideoretinal degeneration

OMIM: 268100

Синдромът на Голдмън–Фавър [Goldmann–Favre syndrome (ESCS)] е генетично детерминирана витреоретинална дегенерация, която възниква при мутация в гена NR2E3 (геномен код: 604485), картиран върху хромозома 15 (15q23). Патологията се унаследява по АР начин. Честотата е <1/1 000 000.

Очната симптомитика включва: катаракта, хемералопия, макулен оток, никталопия, пигментна дегенерация на ретината, витреоретинална дегенерация.

Диференциална диагноза се прави с всички очни заболявания, включващи хемералопия, макулен оток, никталопия, пигментна дегенерация на ретината, витреоретинална дегенерация. Основна отлика на синдрома на Голдмън–Фавър от фенотипно сходния с него синдром на Вагнер е, че синдромът на Вагнер е с АД тип на унаследяване, което изисква насочено изследване на рисковите родственици.

27.3.2.2. Синдром на Вагнер

Синоними: Dominant hyaloideoretinal dystrophy of Wagner; VCAN-related vitreoretinopathy; Vitreoretinal degeneration, Wagner type; Erosive vitreoretinopathy (ERVR); Wagner vitreoretinal degeneration; Wagner syndrome 1 (WGN1)

OMIM: 143200

Синдромът на Вагнер (Wagner syndrome) е генетично детерминирана витреоретинална дегенерация, която се дължи на хетерозиготна мутации в гена VCAN (118661), картиран върху хромозома 5 (5q14.2-q14.3). Генът VCAN кодира версикан [chondroitin sulfate proteoglycan-2 (CSPG2)]. Типът на унаследяване е АД, с пълна пенетрантност. Честотата е < 1/1 000 000. Синдромът е описан за първи път от Вагнер (1938 г.) и до днес носи неговото име. Среща се както при деца, така и при възрастни. Електроретинограмата (конусчева и пръчицева) показва редуциране на b-вълната, което съответства на тежката витрео-хориоретинална патология. Ликвификацията на стъкловидното тяло отключва каскадата на дегенеративен процес, който обуславя цялостния фенотип (Kloeckener–Gruissem et al., 2006)

В диференциалнодиагностичен план синдромът на Вагнер трябва да се разграничи от синдрома на Голдмън–Фавър (АР) и синдрома на Стиклер (STL1; OMIM: 108300). До установяването на мутации в различни гени при синдрома на Вагнер и този на Стиклер се е приемало, че синдромът на Вагнер и на Стиклер са едно и също увреждане [Liberfarb и сътр. (1978, 1981)]. Причината за синдрома на Стиклер е генната мутация в COL2A1 (120140). Освен това при синдрома на Стиклер присъства системно увреждане (Richards et al., 2006), което липсва при синдрома на Вагнер.

Литература

1. Black, G. C. M., Perveen, R., Wiszniewski, W., et al. A novel hereditary developmental vitreoretinopathy with multiple ocular abnormalities localizing to a 5-cM region of chromosome 5q13-q14. Ophthalmology 106: 2074–2081, 1999.
2. Bowling B. Kanski's Clinical Ophthalmology:A Systemic Approach, 2015, 928 pp.; 8th Edition: A Systematic Approach ~ NewMedicalBooks.net., 14.01.2016.
3. Brezin, A. P., Nedelec, B., Barjol, A., et al. A new VCAN/versican splice acceptor site mutation in a French Wagner family associated with vascular and inflammatory ocular features. Molec. Vis. 17: 1669–1678, 2011.
4. Eksandh, L. C., Ponjavic, V., Ayyagari, R., et al. Phenotypic expression of juvenile X-linked retinoschisis in Swedish families with different mutations in the XLRS1 gene. Arch. Ophthal. 118: 1098–1104, 2000.
5. Fryer, A. E., Upadhyaya, M., Littler, M., et al. Exclusion of COL2A1 as a candidate gene in a family with Wagner-Stickler syndrome. J. Med. Genet. 27: 91–93, 1990.
6. George, N. D. L., Yates, J. R. W., Moore, A. T. X linked retinoschisis. Brit. J. Ophthal. 79: 697–702, 1995.
7. Haas, J. Ueber das Zusammenvorkommen von Veranderungen der Retina und Chorioidea. Arch. Augenheilk. 37: 343–348, 1898.
8. Harley, R.D., L. B. Nelson, S. E. Olitsky. Pediatric ophthalmology. Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 587 p.
9. Kloeckener-Gruissem, B., Neidhardt, J., Magyar, I., et al. Novel VCAN mutations and evidence for unbalanced alternative splicing in the pathogenesis of Wagner syndrome. Europ. J. Hum. Genet. 21: 352–356, 2013.
10. Mann, I., MacRae, A. Congenital vascular veils in the vitreous. Brit. J. Ophthal. 22: 1–10, 1938.
11. Murphy W, Black J, Hastings G. Handbook of Biomaterial Properties (Chapter C2 The Vitreous Humor, Chirila, Traian V. (et al.), 125-134. Springer, 2016, 676 p.
12. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Last updated, 07.11.2017, (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).
13. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Orphanet version 4.23.0 – Last updated: 2017-02-12 (www.orpha.net).
14. Pagenstecher, H. E. Ueber eine unter dem Bilde der Netzhautablosung verlaufende, erbliche Erkrankung der Retina. Graefes Arch. Ophthal. 86: 457–462, 1913.
15. Popova, A. Twin's Method For Investigation The Genetics of Children with ROP. XIII. Congress of the European Society of Ophthalmology, Istanbul, Turkey, 37 June, 2001. Poster Abstracts, p. 365.

16. Popova, A. Genealogical Investigation of Children with ROP. XIII. Congress of the European Society of Ophthalmology, Istanbul, Turkey, 37 June, 2001. Poster Abstracts, p. 365.
17. Sikkink, S. K., Biswas, S., Parry, N. R. A., et al. X-linked retinoschisis: an update. J. Med. Genet. 44: 225–232, 2007.
18. Sorsby, A., Klein, M., Gann, J. H., Siggins, G. Unusual retinal detachment, possibly sex linked. Brit. J. Ophthal. 35: 1–10, 1951.
19. Traboulsi, EI. Genetic Diseases of the Eye. Second Edition, 2011, 994 p., Oxford.
20. Waardenburg, P.J., A. Franceschetti, D. Klein. Genetics and ophthalmology, I-II. BlackwellScientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
21. Wagner, H. Ein bisher unbekanntes Erbleiden des Auges (degeneratio hyaloideo-retinalis hereditaria), beobachtet im Kanton Zurich. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 100: 840–858, 1938.
22. Wright KW, P. Spiegel. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Second Edition. 2013, 1087 p., Springer Science & Business Media.
23. Zech, J.-C., Morle, L., Vincent, P., et al. Wagner vitreoretinal degeneration with genetic linkage refinement on chromosome 5q13-q14. Graefe Arch. Clin. Exp. Ophthal. 237: 387–393, 1999.
24. Гугучкова-Янчулева, Пр. Стъкловидно тяло и ретина (с. 202–208). Във: Заболявания на ретината. Редактори Ст. Дъбов, Н. Константинов. Мед. и физк., С., 1982, с. 226.

28. Ретина

28.1. Антенатално развитие на ретината

Антенаталното развитие на ретината започва 22–28-ия ден след оплождането на яйцеклетката (4-та г.с.). Първият зачатък на окото е зрителното петно, което е разположено в предната част на нервната пластинка. От групата клетки на зрителното петно се оформят две очни бразди, които преминават в очни трапчинки. Следва образуването на нервната тръба, сформирането на очните мехурчета, очната чашка и първоначалната диференциация на ретината в два слоя. В близост на задния полюс на всяка от очните чашки се образува примитивният диск на зрителния нерв (стадий I). Началното възникване на ретината е под контрола на гените SHH (Sonic hedgehog gene) и Six3 (Sine Oculis Homeobox Homolog gene) с последващо участие на гените Pax6 (Paired box protein; oculorhombin) и Lhx2 (LIM Homeobox 2) за развитие на оптичните мехурчета. В оформянето на дорзо-вентралната ос на ретината взема участие Vax2 (Ventral Anterior Homeobox 2) генът, а за назално-вентралната ос – форхед транскрипционните фактори FOXD1 и FOXG1. През 5-а г.с. (II л.м.) се образува примитивният невроепител. Следва формирането на вътрешните слоеве на ретината, нервните влакна на ганглийните клетки влизат в канала на зрителния нерв. През 8-ма г.с. нервните влакна на ретината изпълват крачето на очната чашка, появява се трактус оптикус и пигментация на основната стена на очната чашка. През III л.м. възниква вътрешната пограничната мембрана, пръчиците и колбичките, невроепителa (стадий II). Началото на IV л.м. започва миграцията и диференциацията на клетките в ретината, поява на артерия около зрителния нерв (стадий III). През VI–VII л.м. дискът на зрителния нерв е напълно развит, появява се фотомоторният рефлекс. Развитието на миелиновата обвивка на хиазмените влакна на зрителния нерв приключва в VIII л.м. През IX–XIII л.м. приключва естествената окончателна тъканна организация на ретината (стадий IV) [1, 7–11, 20, 22, 24]. На Табл. 28.1 по-подробно са представени възникването и стадиите на пренатално развитие на ретината.

Табл. 28.1. Възникване и стадии в пренаталното развитие на ретината.

Ден	Седмица	Месец	Дължина на ембриона (mm)	Стадии (периоди)	Развитие
22-28	4-та	I	4,5–7,5	I. Първоначална диференциация по зони	Образуване на очна чашка. Диференциация на ретината в два слоя в близост на задния полюс. Поява на пигментни зърна в периферните клетки на очната чашка. Образуване на примитивен диск на зрителния нерв
29-35	5-а	II	7,5–12	II. Организация в темпоралните отдели	Образуване на примитивен невроепител
36-42	6-а	II	12–17		Образуване на вътрешните слоеве на ретината, слоя на ганглийните клетки, мюлеровите опорни клетки
43-49	7-а	II	17–24		Нервните влакна на ганглийните клетки влизат в канала на зрителния нерв
50-56	8-а	II	24–31		Нервните влакна изпълват крачето на очната чашка. Поява на трактус оптикус. Вижда се пигментация на основната стена на очната чашка
57-63	9-а	III	30–40		Възниква вътрешната пограничната мембрана
	10-а	III	40–49		Възникват пръчици и колбички от невроепителa, като нишковидни израстъци на зоната на макула лутеа
		IV	70–110	III. Миграция и диференциация на клетки	Поява на артерии около диска на зрителния нерв
		VI–VII	160–240		Пълно развитие на диска на зрителния нерв. Осъществява се връзката мозък–око, фотомоторен рефлекс
		IX–XIII	280–550	IV. Окончателна тъканна организация	Развитие на миелиновата обвивка на хиазмените влакна на зрителния нерв (процесът завършва в VIII л.м.).

28.2. Постнатално развитие на ретината

Към момента на раждането анатомично ретината е изграден орган. При някои новородени първоначално нормално може да липсва фовеоларен рефлекс, което при други пациенти е израз на патология. Естественото постнатално развитие на ретината е свързано с функционалното ù усъвършенстване и естественото развитие на зрителната система в детска възраст – до 13-годишна възраст. През първия-втория месец детето започва да се заглежда в светлината. През 3-тия месец проследява светлина. През 4–6-ия месец фиксацията става устойчива. До края на първата година се утвърждава пространственото зрение, а до 2–3-ата година – централната зрителна острота и цветоусещането. Функционално и ефективно става зрението през 6–7-ата година [1–5, 7–24].

Междуочни дискорелации при дисморфизъм на ретината

Някои вродени структурни абнормности на ретината (промяна в цвета ù, в съдовете, в папилата) са разпознаваеми при новороденото чрез офталмоскопия, но за някои се изискват допълнителни изследвания и консултации, за да се докаже антенаталното ù увреждане. При новородените са невъзможни някои рутинни очни изследвания, които са задължителни при по-големи деца и възрастни, за да се докаже първично увреждане на ретината (зрителни функции, ЕРГ, ФА, ОСТ и др.). Затова оценката за очен дисморфизъм на ретината при по-големи деца или възрастни изисква предварителна информация за състоянието на зрителната система на пациента от периода на новороденото или кърмачето.

28.3. Клинични прояви за ретинен дисморфизъм

Топографията на оптично активната ретина включва централна област (макула, фовеола) и периферна област (близка, средна, крайна), ретинални съдове (артериоли и венули), съотношение между тях, състояние на папилата на зрителния нерв (форма, големина, цвят, екскавация, позиция), зоната около папилата. Всяка от тези структури има свои параметри, които търпят естествена динамика до 13-годишна възраст на детето. Структурите на ретината може да бъдеат антенатално увредени в различна степен, самостоятелно, изолирано или комбинирано – както едностранно, така и двустранно, в една и съща или в различна степен. Най-често при патологичните процеси в ретината участва и хориоидеята и/или стъкловидното тяло. Освен това всяка от структурите на ретината може да бъде асоциирана с друга вродена очна структурна патология (в роговицата, лещата и др.) – едностранно или двустранно. Клиничните симптоми – увредени зрителни функции, нистагъм, фотофобия, кривогледство и други, не са патогномонични за това дали е увредена точно само ретината, а също и за коя конкретна нозологична единица се касае. Доказването на вродени патологични структурни промени на ретината при по-големи деца или при възрастни индивиди изисква информация за състоянието на зрителната система от кърмаческа или ранна детска възраст, което не винаги е възможно по различни причини [1–22]. Достъпната литература изобилства с информация за различни вродени аномалии и заболявания на ретината, разглеждани в различни аспекти [1–41].

28.3.1. Аплазия на ретината

ICD-10: Q 14.1

Аплазия на ретината (Aplasia retinae) означава анатомична тотална липса на ретина. Това е изключително рядка и много тежка очна патология. Тя е свързана с липсата на възникване и развитие на първичния очен мехур, през 4-ата г.с. Клинично липсва анатомично оформен и структуриран булб. Патологията може да е едностранна или двустранна. При двустранните случаи може да съществува еднаква (симетрична) или различна степен на клинична изява за всяко око [1, 2, 8, 9, 11, 18, 20, 23, 25].

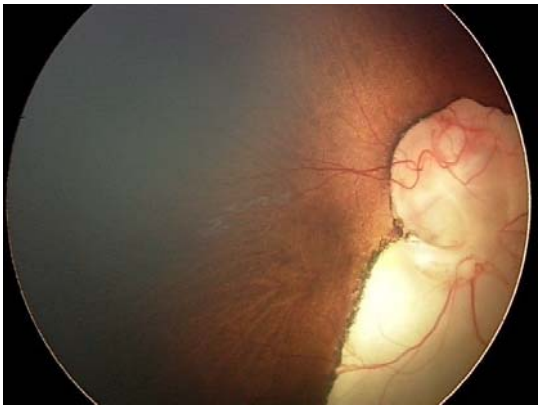
28.3.2. Изолирана вродена колобома на ретината

ICD-10: Q 14.1; ***ORPHA***: 98942

Частичната липса (колобома) *на ретина ((Isolated retinal coloboma)* е свързана с незатварянето на феталната очна цепка, със или без участието на макулата, когато очната ябълка е вече оформена.

Изолираната вродена колобома на ретината е рядка патология. Често се касае за ретинно-хориоидална колобома, със или без засягане и на зрителния нерв, със или без колобома на ириса. Типичното място за вродените колобоми на ретината е меридиана на 5 ч. за дясното око и меридиана на 8 ч. за лявото око (долу и назално). В останалите случаи колобомата на

ретината е на нетипично място (атипични случаи). Патологията може да засегне само едно око или и двете заедно. При двустранните случаи може да съществува различна степен на клинична изява за всяко око. Патологията може да се асоциира с други очни или общи увреждания. При генетичните случаи причината може да е на ниво хромозомно увреждане или генна мутация. При моногенните случаи унаследяването е АД. На Фиг. 28.3.2 е представена комбинирана колобома на ретината, в съчетание с колобома на хориоидеята и на зрителния нерв при кърмаче с амавроза (собствено наблюдение).



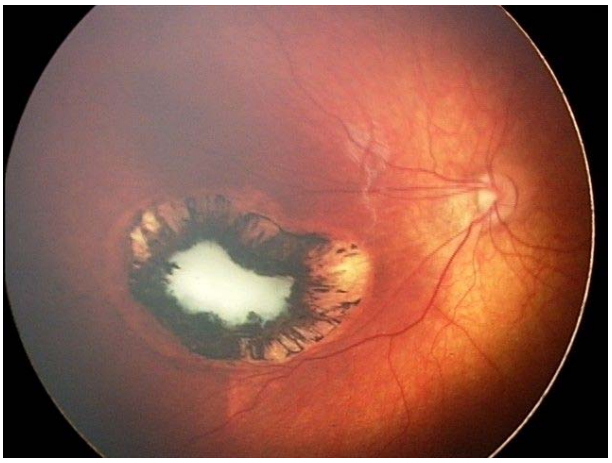
Фиг. 28.3.2. Вродена колобома на ретината и зрителния нерв (собствено наблюдение)

В диференциалнодиагностичен план колобомата на ретината трябва да се диференцира от медуларните фибри и колобомата на зрителния нерв (представени в раздел зрителен нерв) [1, 2, 4–14, 18–20, 22–25, 32, 33, 38, 40].

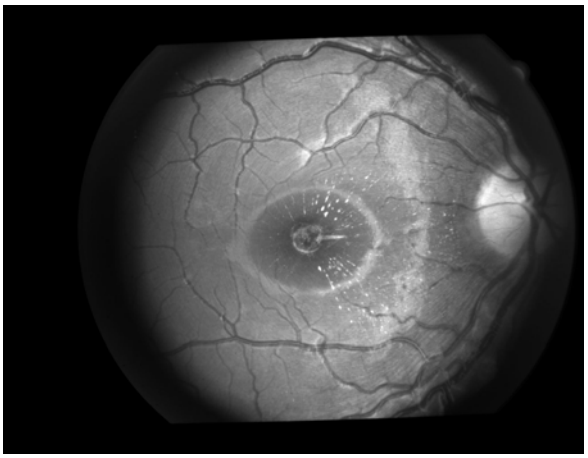
28.3.2.1. Вродена колобома на макулата

ICD-10: Q 14.1

Колобома (*аплазия*) *на макулата (Congenital macular coloboma)* означава анатомична вродена липса на ретина в централната ù зона. Вродената колобома на макулата се отнася към атипичните колобоми на ретината. Макулата може да бъде засегната изолирано – едностранно или двустранно, в различна степен. Асоциацията колобома на ретината с други вродени очни или системни увреждания се среща при някои малформативни синдроми. На практика терминът се използва за случаи, когато очната ябълка е сформирана анатомично, но липсват функциите на макулата и фовеолата (централна зрителна острота и цветно зрение). При офталмоскопия се очертава бяла зона в мястото на презумптивната макула (личи подлежащата склера), тъй като често е увредена и хориоидеята. Причината за такава находка може да е вродена токсоплазмоза. Колобомите могат да бъдат пигментирани или без пигментни отлагания. По-късно (с растежа на детето или след травма, допълнително възпаление или др.) периферните зони на колобомата могат да са място за отлепване на ретината. При деца с вродена токсоплазмоза често в макулата се отбелязва цикатрикс, наподобяващ колобома. На Фиг. 28.3.2.1.1 е представено очно дъно на дете с цикатрикс в макулата при вродена токсоплазмоза. На Фиг. 28.3.2.1.2 – очно дъно при дете с централен хориоретинит в активна форма (собствено наблюдение). След отзвучаване на възпалителния процес остава поствъзпалителен цикатрикс в макулата, респективно засегнати са централните зрителни функции. Повечето автори считат, че гореописаните находки, констатирани при деца до тригодишна възраст, се дължат на антенатално увреждане на макулата. При деца над тригодишна възраст токсоплазменият процес се счита за постнатален [1, 2, 4–9, 11, 19, 21–23].



Фиг. 28.3.2.1.1. Цикатрикс на макулата при дете с вродена токсоплазмоза



Фиг. 28.3.2.1.2. Очно дъно при дете централен хориоретинит в активен стадий

28.3.3. Хипоплазия на макулата

Хиполазия на макулата (Hipoplasia maculae) означава макула с недоразвити функции. Причината е стоп във функционалното развитие на макулната зона. При огледа на очното дъно не се очертава макула и анатомичните ù подраздели, липсва централният (фовеоларен) рефлекс. Централните зрителни функции двустранно са ниски. Тази патология често се констатира в покъсна възраст на детето, а понякога при възрастни. Хипоплазия на макулата се среща при индивиди с ахроматопсия, високостепенна хиперметропия, микрофталм, аниридия, висока степен на анизометропия, очен или тотален албинизъм и др. Липса на фовеоларен рефлекс, но нормални зрителни функции, може да се констатират и при очно здрави индивиди. За диагнозата, диференциалната диагноза и прогнозата за зрителните функции ценен съвременен обективен метод е оптичната кохерентна томография (ОСТ) [1, 2, 4–9, 11–14, 18–20, 22–25, 27, 28].

28.3.3.1. Хипоплазия на макулата при албинизъм

28.3.3.1.1. Албинизъм

ICD-10: E70.3; ***ORPHA:*** 55

Терминът *албинизъм (Albinismus)* обединява няколко наследствени, генно детерминирани заболявания, свързани с обмяната на тирозина в организма. Тази патология засяга очите, кожата, косите и космите едновременно (*тотален, окулокутанен албинизъм*) или само очите (*окуларен албинизъм*) с различна степен на депигментираност. Съществуват и различни клинико-генетични (КГ) варианти. При тях са налице и други общи увреждания. Пръв клиничен симптом за тотален албинизъм е депигментация на кожата, косите, веждите, ирисите и очните дъна от рождение. Причината за албинизъм са мутации в различни гени, които водят до патологични отклонения в активността на ензима тирозиназа, респективно на количеството на пигмента меланин в кожата, космите и очите.

Албинизмът е известна и добре документирана патология в достъпната литература, включително и унас [2, 5, 6, 8, 9, 11, 13, 14, 17, 19, 20, 22–25, 31–33, 38, 40].

Клиничният фенотип на тоталния албинизъм е описан за първи път от Ктериас (IV в. пр.н.е.) като "бял като сняг човек с червени и трепкащи очи". С навлизането на генетиката в клиничната медицина и на новите технологии в медицината, бе доказано, че албинизмът включва огромна и генетично хетерогенна група заболявания. В литературата съществуват различни КГ класификации на албинизма. Едни от първите класификации са тези на Witkop CJ(1970) и на Harley RD (1980).

В съвременната класификация на наследствените заболявания при човека (*OMIM*) албинизмът е представен в три основни КГ групи: *1. Окулокутанен [тотален* – тирозиназо-положителен (*Т+) и тирозиназо-отрицателен (Т-)] албинизъм (ОСА)*, който включва седем КГ форми (OCA1, OCA2, OCA3, OCA4, OCA5, OCA6 и OCA7) и три синдрома (Hermansky–Pudlak syndrome, Griscelli syndrome (тип 1, 2, 3), Chediak–Higashi syndrome). Всички те са с АР начин на унаследяване; 2. *Окуларен албинизъм (ОА)*; 3. *Други форми на албинизъм.* В тази форма са включени всички случаи на албинизмът, съчетан с различни общи увреждания. Точните КГ форми на албинизмите и доказаните мутантни гени за отделните КГ форми и варианти, както и хромозомната локализация на гените са представени в Табл. 7.3.

Важно
Очните прояви при всички клинико-генетични форми на тоталния албинизъм са обединени в достъпната литература в термина NOACH syndrome (**N**istagmus, **O**rtoptic **A**nomalies, **C**ongenital **H**ipoplasia syndrome). Цялостният фенотип на NOACH синдром включва нистагъм, фотофобия, транслуцидни ириси (които винаги са светли при тоталния албинизъм – сини или светлосиви), фовеоларна хипоплазия, хипопигментация на очното дъно, двустранна амблиопия, рефрактивни грешки, намалена зителна острота (0,1), при някои индивиди и страбизъм (конвергентни или дивергентни форми). Находките са двустранни и симетрични. При максимална оптична корекция, ако такава е показана, зрителната острота рядко е по-висока от стойностите 0,1–0,3. Колкото по-рано в детска възраст се предпише фотопротективна корекция и оптична корекция (когато се прецени, че е необходима) толкова по-добри са зрителните функции (> 0,1), без да надвишават 0,3–0,4 с оптимална корекция.

На Фиг. 28.3.3.1.1.1 (а, б, в) са представени брат и сестра с тотален албинизъм, които проследявахме дългогодишно от ранна детска възраст. И двамата са с фенотипа на тирозиназо (+) тотален албинизам. Рефрактивният проблем и при двамата е еднакъв (хиперметропичен астигматизъм и анизометропия). При момичето страбизмът е дивергентен, а при момчето – конвергентен). По-ниски зрителни функции има момчето, но и при двете деца те са в категорията „педагогическа слепота“. Междуочните и вътрефамилните дискорелация по някои от очните прояви на NOACH syndrome, констатирани при тези пациенти, потвърждават становището на други автори за индивидуалните вариации на патологичния ген. На Фиг. 28.3.3.1.1.2 е представено дете с тотален албинизъм, чиято майка е с витилиго (собствено наблюдение). Транслуцидността на ириса при тоталния албинизъм е двустранна и съпътства индивида през целия му живот, докато при пациенти с мезодермална дисгенеза тя може да е секторна и реверзибилна, Фиг. 28.3.3.1.1.3. При възрастни пациенти транслуцидност на ириса се наблюдава при атрофия на ириса, с различна етиология.

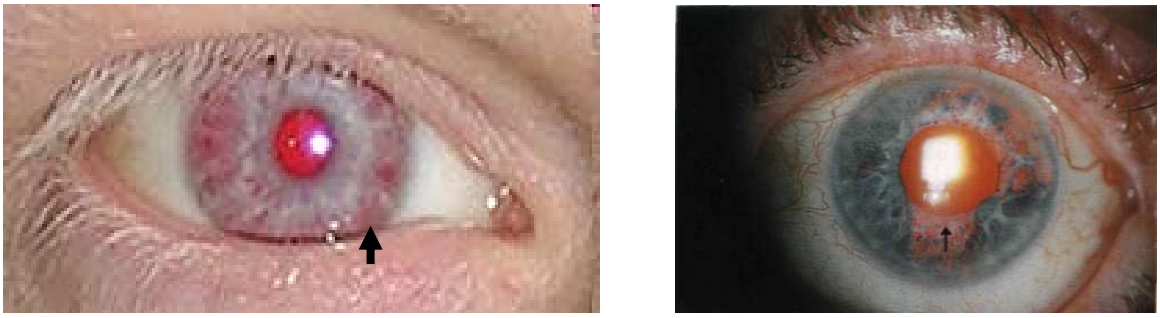


(а) (б) (в)

Фиг. 28.3.3.1.1-1. Сестра (а) и брат (б) с тотален албинизъм; (в) транслуцидност на ирисите



Фиг. 28.3.3.1.1.2. Дете с тотален албинизъм, майка с витилиго



а) тотален албинизъм б) мезодермална дисгенеза

Фиг. 28.3.3.1.1.3. Транслуцидност на ириса при тотален албинизъм (а) и при мезодермална дисгенеза (б)

28.3.3.1.2. Хипоплазия на макулата при окуларен албинизъм

ICD-10: E70.3; ***OMIM:*** 300500; ***ORPHA***: 54

Окуларният албинизъм (ОА) е вродено генетично детерминирано заболяване, свързано с Х-хромозомата. ОА е самостоятелна клинико-генетична (КГ) форма на албинизъм [*Ocular albinism type 1* (OA1) (X-linked recessive ocular albinism – XLOA)], при която са увредени предилекционно очите. Описани са три КГ форми и два КГ варианта: 1. *OA1* – Nettelship-Falls syndrome (ХР унаследяване); 2. *OA2* – Forsius-Ericson syndrome (АР унаследяване); 3. *OA3* – Chediac-Higashi syndrome (АР унаследяване). *КГ вариант 1* включва ОА и сензорна глухота (АР унаследяване), а *КГ вариант 2* на ОА е известен като Waardenburg syndrome (АД унаследяване).

Честотата на ОА по данни на различни източници (за различни страни) е различна: 1–9/1 000 000; 1/60 000 до 1/150 000 новородени момчета. Някои автори считат, че окуларният албинизъм е най-честата КГ форма от всички албинизми (1: 17 000 новородени).

Причини за XLOA са мутации в GPR143 гена (G-protein coupled receptor 143), локализиран в Х-хромозомата, кодиращ мембранния гликопротеин в меланозомите, парциална монозомия на Х-хромозомата или инактивация на Х-хромозомата. Унаследяването е Х-рецесивно (виж Табл. 7.3). Боледуват момчетата, а носителките на патологичния ген са фенотипно здрави.

Очните прояви на ОА са идентични с очните прояви при тотален албинизъм (NOACH syndrome): нистагъм, фотофобия, транслуцидни ириси, фовеоларна хипоплазия, хипопигментация на очното дъно, рефрактивни грешки, намалена зителна острота (до 0,1), дори при максимална оптична корекция, при момчетата. При индивидите с окуларен албинизъм ирисите може да са и с по-тъмна и кафява оцветка, макар и по-рядко. При облигатните носителки се наблюдава пигментен мозаицизъм в средната периферия на ретината, сочещ за инактивация в Х-хромозомата.

Началото на очните прояви е от рождение. Първата клинична изява е нистагъм.

Диагнозата се поставя по патогномоничните очни прояви и молекулярногенетичното тестуване. Макромеланозомите са честа находка при проведена кожна биопсия. Мутация в GPR143 се констатира при 90% от увредените мъже.

Диференциалната диагноза е много широка и се прави с другите клинични форми на oculocutaneous albinism (OCA), blue cone monochromatism, congenital stationary night blindness, ocular albinism with sensorineural deafness, cone dystrophy with supernormal rod response, Leber congenital amaurosis, complete and incomplete achromatopsia, X-linked congenital nystagmus, autosomal dominant infantile nystagmus syndrome.

Пренатална диагноза се прави, когато е известно носителството на GPR143 мутация от майката. Предимплантационна генетична диагноза е възможна.

OMIM 352740 Ocular albinism with congenital sensorineural deafness

OMIM 1000 Ocular albinism with late-onset sensorineural deafness

OMIM 54 Ocular albinism, Nettleship-Falls type

Важно

Хипоплазията на макулата е част от основните фенотипни находки на пациенти с албинизъм, независимо от клинико-генетичната му форма. Касае се за стоп в антенаталното развитие на макулата. Хипоплазията на макулата при албинизъм никога не е самостоятелна, изолирана очна находка.

28.3.4. Вродена дислокация на макулата

ICD-10: Q 14.1

Дислокация на макулата (Macular dislocation) означава промяна на макулата от нормалното ù положение (по-темпорално; по-назално; по-нагоре; по-надолу; косо). Това е причина за смущения в централното зрение. Много често това може да бъде последица от витреоретинални придърпвания както антенатално, така и постнатално. Наблюдава се при недоносени деца, развили ретинопатия на недоносеното, както и при деца с антенатален поствъзпалителен процес в макулата и други причини. Уточняването на причината за дислокация на макулата в детска възраст е трудоемка задача [1, 9, 24].

28.3.5. Вродени розетки на ретината

ICD-10: Q 14.1

Вродените розетки на ретината (Congenital retinal rozettes) представляват вродени гънки и повлекла на ретината, разположени към зъбчатата линия. Вродените розетки на ретината се отличават от розетките при ретиноцитома по това, че са по-големи и с неправилна форма [1, 2, 4–6, 11, 19, 22, 24, 25].

28.3.6. Вродени гънки на ретината

ICD-10: Q 14.1

В литературата *вродените гънки на ретината (Congenital retinal folds)* се наричат още фалциформени гънки (аблации). Касае се за рядка патология. Обикновено са с начало от долно-външния участък на папилата на всяко око и продължават ветрилоподобно към периферията, двустранно, симетрично, със или без обхващане на макулата. При някои случаи по повърхността им се виждат фини съдове – остатъци от клонове на хиалоидната артерия. Наблюдават се при недоносени деца, но и при доносени (по-рядко). От вида, разположението, силата на придърпване на гънките при участие на стъкловидното тяло (обхващат ли макулата или са по-периферни) зависи степента на увреждането на зрителните функции [1, 2, 4–6, 11, 19, 22, 24, 25].

28.3.7. Вродени кисти на ретината

ICD-10: Q 14.1

Вродените кисти на ретината (Congenital retinal cyst) са структурни промени в периферните отдели на ретината. Разполагат се най-често в долно-външния квадрант на очното дъно, периферно. С възрастта нарастват и могат да са причина за ранно отлепване на ретината (във второто или третото десетилетие) [1, 2, 4–6, 11, 19, 22, 24, 25].

28.3.8. Вродено отлепване на ретината

ICD-10: Q 14.1

Вроденото отлепване на ретината (Ablatio retinae congenitalae) може да се дължи на нарушена морфогенеза на стъкловидното тяло и ретината. Касае се за т.нар. фалциформено отлепване на ретината. Освен в тези случаи вродено отлепване на ретината може да се получи при неравномерно и несъразмерно развитие на двата листа на ретината в очната чашка. Вторично отлепване на ретината при новороденото, в кърмаческа или ранна детска възраст, може да бъде констатирано при вроден ретинобластом или при бързорастящата форма на такъв [1–6, 8–11, 19, 22, 24, 25].

28.3.9. Ретинобластом

ICD-10: C69.2; OMIM: 180200

Ретинобластомът (Retinoblastoma) е най-често срещаният тумор на ретината в ранна детска възраст (в 95% от случаите при деца до 5 години). Касае се за първичен вътреочен тумор с произход от ембрионалните клетки на ретината. Описани са две форми – наследствена и ненаследствена. Заболяването се отличава с богато клинично разнообразие по отношение на началото на клиничната изява, симптоматиката, латерализацията на процеса, скоростта на развитие, ефекта от приложеното лечение, независимо от формата [2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 18–20, 22–26, 32–34, 36, 38, 40, 41].

У нас ретинобластомът е описан за първи път от К. Пашев (1943), а по-късно и от други автори [26, 32–34, 36–38, 40, 41]. В съвременен клиничен и морфологичен аспект заболяването е подробно разгледано от С. Дъбов [26], а в клинико-генетичен аспект – от Е. Филипов, Бл. Чилова, А. Попова, Н. Сивкова [33, 34, 36, 38, 40, 41].

Честотата на ретинобластома е 1:18 000–1:35 000 новородени деца. Липсва полова предилекция.

Очната находка на ретинобластома, независимо от формата и латерализацията му, е една и съща. Макроскопски, чрез офталмоскопия, върху ретината се вижда надигане със сиво-

жълтеникав или сиво-бял цвят. Повърхността му може да е покрита с некротични жълтеникави участъци, хеморагии и калциеви отлагания, но те може и да липсват в най-ранния стадий.

Очните прояви, видими с невъоръжено око, са характерни за напредналия стадий на заболяването. Най-честата клинична проява е „бялата зеница“ (*левкокория*), следвана от кривогледство на засегнатото око, мидриаза (налице е анизокория), екзофталм, сълзене, хипопион, болка [2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 18–20, 22–25, 26, 32, 34, 36, 41].

Начало на заболяването може да е както при новороденото (по-рядко), така и във възрастта до 5–6 години. Описани са единични случаи и в по-голяма възраст (до 60 години) в зависимост от находката и стадия на заболяването, в който е прегледан пациентът.

Клинично в развитието на ретинобластома се различават четири стадия: I стадий (интраретинен) – в задния полюс върху ретината в долно-темпоралния квадрант, чрез офталмоскопия се вижда жълтобелезникаво надигнато образувание (едно или няколко), без или със жълтеникави некротични огнища, със или без хеморагии по ретината; II стадий – туморната маса нараства, повишено е вътреочното налягане; III стадий (екстериоризация на тумора) – туморът нараства, обхващайки зрителния нерв, възможно е да прорасне извън окото. При инфилтрация на орбитата се установява екзофталм; IV стадий (генерализиран тумор) – туморът прораства през оптичния канал в мозъка, в синусите, в устната кухина. Настъпва метастазиране по кръвен и лимфен път – регионални и органни метастази. Засягането на мозъка води до тежки разстройства – нарушено хранене и дишане.

Морфологичните критерии са да се докаже малигнизация във фоторецепторните клетки на ретината (наличието на малки кръгли клетки с хиперхромно ядро, Flexner-Wintersteiner rosettes, Homer Wright rosettes).

Причината за развитие на ретинобластома са мутации – герминативна или соматична, в тумор-супресорен ген – RB1. Той е локализиран в дългото рамо на хромозома 13 (13q14.1-q14.2) и съдържа 27 екзона, с обща дължина 200 килобази (kb). Мутации в промотора на гена RB1 променят експресията му. Спорадичните случаи се приемат като резултат на нововъзникнала мутация (de novo). При фамилните случаи заболяването се унаследява по АД начин, но на клетъчно ниво мутацията е рецесивна. В патогенезата на ретинобластома е общоприета хипотезата на Кнудсон за двойния удар. Туморът започва да се развива в единична клетка на ретината и зависи от две мутационни събития. В спорадичните случаи първото мутационно събитие (M1) възниква случайно и засяга единична соматична клетка. При наследствената форма M1 е унаследена и присъства във всички клетки на тялото. Ретинобластомът се развива, когато настъпи втора соматична мутация (M2) в клетка на ретината, обременена с M1. Доказано е, че всички двустранни и около 13–15% от едностранните ретинобластоми са в резултат на хетерозиготна герминатимна мутация в единия алел и соматична мутация в другия алел на RB1-гена. Тези случаи се унаследяват АД с 90% пенетрантност и вариабилна експресивност. Наследствените форми са с клинична изява до първата година на детето. RB1-генът е първият клониран тумор-супресорен ген. Съвременните цитогенетични и молекулярногенетични изследвания доказаха, че ретинобластомът е микроделеционен синдром [3, 13, 20]. През 1984 г. Brownstein et al. описват три деца с двустранен ретинобластом и морфологично идентичен тумор в региона на пинеалната жлеза (пинеобластом), като наричат асоциацията „трилатерален ретинобластом“. В някои случаи пинеалната жлеза се счита за „третото око“. Трилатералният ретинобластом най-често засяга втората или третата генерация на пациенти с ретинобластом. Кисти в пинеалната жлеза могат да симулират пинеобластом [3]. Соматична амплификация в MYCN (транскрипционен фактор) онкоген е причина за някои ненаследствени форми на деца с едностранен ретинобластом с ранно начало, агресивен ход и липса на фамилна обремененост с онкологично заболяване. MYCN амплифика-

ция е констатирана при 1,4% от случаите на деца с ретинобластом и при 18% от децата под шестмесечна възраст с тази патология [13].

Диагнозата се поставя въз основа на насочената анамнеза (наличие на родственици с туморно заболяване), пълен офталмологичен статус (под обща анестезия при децата в ранна възраст), ехография, магнитнорезонансна томография, рентгенография на черепа и белия дроб, консултация с детски лекар. Потвърждаването на клиничната диагноза, уточняването на окончателната диагноза и на етиологията е въз основа на хистологично, цитогенетично и молекулярногенетично изследване.

Диференциална диагноза диагноза на ретинобластома се прави със:

- Вродена катаракта
- Персистиращо първично стъкловидно тяло
- Вродено отлепване на ретината
- Ретинопатия на недоносеното (ретролентална фиброплазия)
- Псевдоретинобластом (при увеит, токсокариаза, дисплазия на ретината)
- Болест на Coats
- Колобома на задния очен сегмент (хориоидеята, ретината, зрителния нерв)
- Метастатичен хориоретинит
- Други (хамартоми, диктиоми, кисти на ретината и др.).

Лечението зависи от това в кой от стадиите е ретинобластомът, дали е едностранен или двустранен, какво е общото състояние на боледуващия. При малък по размер тумор (до 3 mm) се прилага фотокоагулация с лазер или криодеструкция. Хирургично лечение – енуклеация се прилага при напреднал стадий, като зрителният нерв трябва да се среже най-малко на 10 mm зад булба. Ретинобластомът е високо радиочувствителен тумор и по показания може да се приложи лъчелечение (брахитерапия), като се внимава да не се получи вторично засягане на лещата (катаракта). Химиолечението включва прилагането на Vincristin, Cyclophosphamid, Adriamycin. Когато е налице едновременно засягане на двете очи, се провежда енуклеация на едното око, в което процесът е по-напреднал, а за другото око (по преценка) се прилага лъчетерапия или комбинирано хирургично, лъче- или химиолечение.

Прогнозата за зрителните функции на индивидите с ретинобластом зависи от началото на заболяването, стадия, в който е диагностициран, разположението на тумора, едностранно или двустранно е заболяването, морфологичният вид на ретинобластома, проведеното лечение. Оставен без лечение, туморът прогресира. Описани са редки случаи на саморегресия и без лечение. Прогресирането му може да е причина за дефинитивна абсолютна слепота.

Прогноза за общото състояние – оставен без лечение или късно диагностициран, ретинобластомът може да е причина за летален изход. Боледуващите са застрашени и от остеосарком, лейомиосарком.

Профилактиката на заболяването налага задължително извършване на насочен преглед и проследяване на очните дъна от офталмолог при новородените и кърмачетата, особено в случаите, когато детето има родител с ретинобластом. Според международните изисквания насочени профилактични прегледи на очните дъна при деца, с оглед профилактика на ретинобластома, както и за други вродени очни аномалии (застрашаваши зрителните функции), трябва да се извършват в следните срокове: след раждането най-късно до третия месец, през 2–3-та година от живота, предучилищна възраст и по време на обучението.

Пренатална диагноза се прави след МГК. Търсят се мутации в RB1-гена при консултиращия се, който е с ретинобластом (едностранен или двустранен) [13, 16].

28.3.10. Вродени пигментации на ретината

ICD-10: Q 14.1

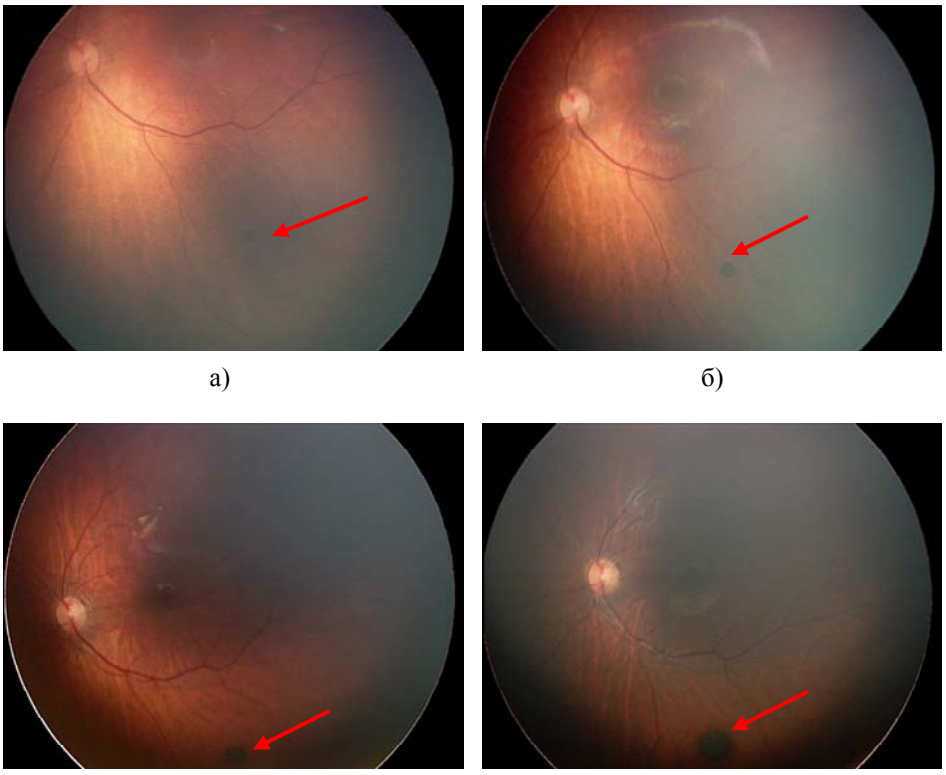
Нормално ретината е прозрачна, вижда се оранжевочервеният рефлекс от подлежащата хориоидея, липсват видими пигментации и промени. В очното дъно на новороденото могат де се наблюдават различни по интензивност, форма и разположение пигментни петна. Някои от тях са с произход от пигментния ретинален епител, а други са с хориоидален произход. Често използваният синоним за вродените хиперпигментации в очното дъно е пигментен невус. Вродените хиперпигментни отлагания в очните дъна в бебешка възраст са честа находка (1:100 новородени деца). Клиничното, етиологичното и морфологичното многообразие на хиперпигментните отлагания, включително в очното дъно, е голямо. Все още липсва единно, стандартно становище за класифицирането и субкласифицирането на невусите, поради различния им клиничен, етиологичен и морфологичен състав. С малигнена трансформация са до 31% от пациентите с вроден меланоцитен невус, 1:5000 с невус на хориоидеята. Понякога клиничното многообразие на невусите е причина за диагностични, диференциалнодиагностични, лечебни и прогностични затруднения, както за зрителните функции, така и за общото здраве на пациентите. *Пигментациите от ретинален произход* са по-интензивно черни и с резки граници, а *от хориоидален* – сивкави, с неясни очертания. В някои случаи само по вида на пигментните струпвания може да се постави клиничната диагноза. Когато пигментните струпвания в ретината на новороденото са по хода на съдовете, предимно върху бифуркациите с форма на "костни клетки", се предполага вродена пигментна ретинална дегенерация (амавроза на Лебер), ако се виждат пигментирани огнища – се предполага най-често токсоплазмоза, цитомегална инфекция или друга вътреутробно прекарана майчина инфекция. Пигментни струпвания под ретиналните съдове с вид на "меча стъпка" са най-често конгенитални. В други случаи хиперпигментацията не е специфична и изисква допълнителни изследвания, особено за диференциране на доброкачествените от злокачествените хориоидални хиперпигментации [1, 2, 5, 6, 8, 9, 19, 22, 25, 37].

28.3.10.1. Вродени локализирани пигментации на ретината

ICD-10: Q 14.1

Наричат се най-често групирани пигментации, но още и пигментни невуси и ретинална меланоза. Това са групи от малки кръгли, сивкави или черни петна на ретината, разположени над пигментния епител, най-често в близост с папилата или в отделен сектор, сравнявани със "стъпки на животни". По-често са едностранни, но понякога се наблюдават и двустранно.

На Фиг. 28.3.10.1 (а, б, в, г) е представено очното дъно на дете, проследявано от нас от новородено до тригодишната му възраст. Детето бе родено недоносено III степен, с пигментно точковидно образувание на ретината в едното око. Детето бе с двустранна симетрична хиперметропия +4,0 по хоризонтала с +0,5 диоптъра физиологичен прав астигматизъм, без общи увреждания. За период от 10 месеца пигментното образувание нарасна с 1 папилен диаметър, без други очни промени. На 1 г. 3 мес. му бе предписана оптична корекция (ДО = ЛО: +2,0 дсф). На 3 години детето бе с двустранно нормални зрителни функции, без динамика на невуса, без динамика на хиперметропията.



а) б)

в) г)

Фиг. 28.3.10.1. Вродена хиперпигментация в очното дъно при новородено дете, проследено до 2-год. възраст [RetCam, 2014-2015 г.] (собствено наблюдение)

28.3.10.2. Генерализирана вродена очна меланоза

ICD-10: Q 14.1

Генерализираната вродена очна меланоза (Congenital generalized ocular melanosis) представлява монокулярна доброкачествена хиперпигментация на ретината, увеята, склерата, понякога дори и на периорбиталната кожа. Рядко се среща двустранно. Може да се съчетае с глаукома. Диференциалната ѝ диагноза включва всички хиперпигментации на окото.

28.3.10.3. Пигментни псевдоретинити

ICD-10: Q 14.1

Пигментните псевдоретинити (Pseudoretinitis pigmentosa) най-често са с инфекциозно-възпалителна етиология. Могат да се наблюдават при новороденото или в по-късна детска възраст, в зависимост от симптоматиката. Такива са:

а) *Рубеолният пигментен псевдоретинит*, често закрит от катаракта. Представлява фини точковидни пигментации, разпилени по цялото очно дъно, с намаляваща интензивност от задния полюс към периферията.

б) *Вроденият сифилис* – измененията са в периферията и се представят или като мозайка от фини черни и бели точки (“сол и пипер”), или като мозайка от големи пигментни струпвания в бяло-жълти огнища, или като обширни бели атрофични огнища с пигментни ръбове в крайната периферия. Понякога картината прилича на пигментна дегенерация на ретината.

в) *Прогресиращи вродени увреждания на хориоретината*

г) Вродена амавроза на Лебер

д) Атипични тапето-ретинални дегенерации

е) Увреждания на ретината от лекарствени средства

Диференциалната диагноза на вродено от придобито хиперпигментно отлагане създава затруднения за ранната диагноза, особено в атипичните случаи и при по-големи деца или възрастни.

В офталмологичната литература са описани случаи на най-различни по големина, форма, степен на пигментираност, локализация, латерализация, пигментации на ретината. Могат да са едностранни или двустранни. Може да се съчетават с други очни или общи аномалии. Някои от пигментациите в ретината са без клинично значение. Всяка хиперпигментираност в окото, независимо от разположението ù, е обект на насочено изследване и периодично проследяване на индивида. Причина за вродена пигментираност на ретината могат да са антенатално възпаление (токсоплазмоза, рубеола, цитомегална инфекция, херпесвирусна инфекция, сифилис и др.), генетични фактори (мутации в различни гени, които са причина за амавроза-та на Лебер и др.), или комбиниран ефект [5, 6, 8, 9, 11, 19, 20, 22–25].

28.3.11. Ахроматопсия (Achromatopsia)

ICD-10: Q14.1; ***OMIM:*** 216900, 262300, 610024, 613093, 613856; ***ORPHA:*** 49382

Синоними: Complete or incomplete color blindness; Pingelapese blindness; Rod monochromacy; Rod monochromatism; Total color blindness

Ахроматопсията (Achromatopsia – ACHM) е вродено генетично детерминирано заболяване на конусчевите клетки в ретината. Касае се за вроден дефицит на фотопичното зрение [1, 2, 11, 13, 14, 24, 33].

Честотата е 1–9/100 000; 1/30 000–1/50 000 в световен мащаб.

Причина: Мутациии в следните гени: *GNAT2*, локализиран на късото рамо на хромозома 1 (1p13); *PDE6C*, локализиран на дългото рамо на хромозома 10 (10q24); *PDE6H*, локализиран на късото рамо на хромозома 12 (12p13); *CNGA3*, локализиран на дългото рамо на хромозома 2 (2q11.2); *CNGB3*, локализиран на дългото рамо на хромозома 8 (8q21.3). Мутациите в CNGB3 гена са най-разпространени, докато другите са редки причини за ACHM (виж Табл. 7.3).

Унаследяване: AP.

Начало на клинична изява – от рождение или ранна детска възраст.

Очни промени: нистагъм, фотофобия, тотална цветна слепота и ниско зрение поради увредената функция на конусчевите клетки в ретината.

Диагнозата на ACHM се основава на клиничния офталмологичен преглед. Основно за ранната диагноза е тоталната липса на цветоусещане. Електрофизиологичните изследвания (електроретинография – ERG) сочат загуба на фотопичните, но нормални скотопични отговори. Оптичната кохерентна томография (OCT) показва прогресивно разрушаване и/или загуба на вътрешните/външните сегменти в кръстовището на фоторецепторите и затихване на пигментния епител на ретината (RPE) в рамките на макулния регион.

Чрез NGS таргетно секвениране на гените, причиняващи ахроматопсията, се потвърждава диагнозата.

Диференциалната диагноза включва синия конусчев монохроматизъм, вродената амавроза на Лебер, другите конусчеви дистрофии и мозъчната (кортикална) ахроматопсия.

Пренатална диагностика: Провежда се в акредитирани генетични лаборатории.

Лечение: Липсва специфично лечение. Провежда се симптоматично лечение.

Пациентите трябва да бъдат информирани за възможностите за очила с филтри или контактни лещи (оцветена в червено или кафяво), за да се намали фотофобията и за подобряване на усещането за контраст. Специалните помощни оптични средства (Low-vision aids) включват мощните лупи за четене.

28.3.12. Амавроза на Лебер

Синоними: Вродена тапеторетинална дегенерация на ретината; Вродена слепота тип Лебер; Вродена амавроза на Лебер

ICD-10: Q14.1 H35.5; ***OMIM:*** 179900; 204000; 204100; 604232; 604393; 604537; 608553; 610612; 611755; 612712; 613341; 613826; 613829; 613835; 613837; 613843; 614186; 615360); ***ORPHA:*** 65

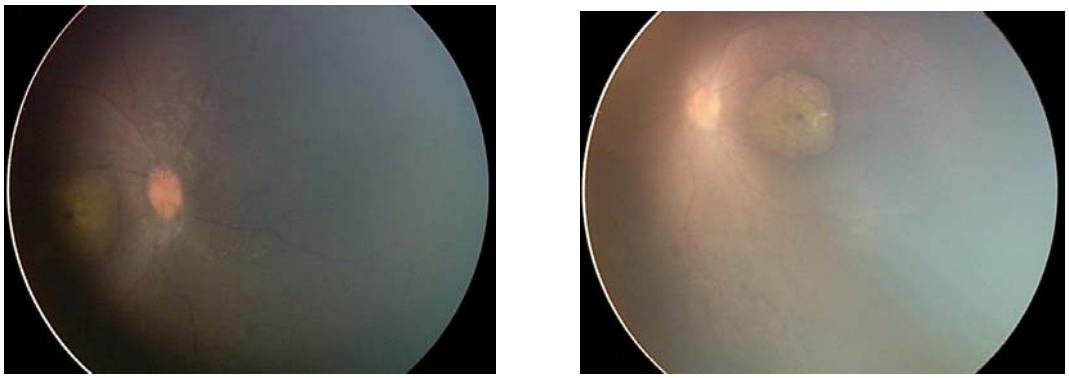
Амаврозата на Лебер [Leber amaurosis (LCA)] представлява вродено генетично детерминирано прогресиращо заболяване на ретината (хориоретината). Честотата на патологията е 1–9/100 000; 10–20% сред слепи деца и 5% от наследствените заболявания на ретината. Унаследяването е по-често е АР, както и АД [1, 2, 11, 13, 14, 24, 33, 38, 40].

Амаврозата на Лебер е описана за първи път от Лебер (1869) като пигментна ретинопатия, асоциирана с вродена слепота. По-късно Лебер (1871) отдава значение на кръвното родство за възникване на тази патология, наречена по-късно на негово име. Алстрьом (1957) доказва АР начин на унаследяване и отбелязва 10% на заболяването като причина за слепота в Швеция. В Холандия Schappert-Kimmijser и сътр. (1959) изследват 227 случая на пациенти с вродена амавроза на Лебер и представят родословия с типично АР унаследяване. Sorsby и Williams (1960), Francois (1968) описват родословия с АД унаследяване. По-късно се описват асоциации на вродената амавроза на Лебер с други вродени очни и/или общи увреждания. Навлизането на генетичните изследвания в клиничната практика промениха представата за причините на тази патология. Perrault и сътр. (1999) правят обзор на вродената амавроза на Лебер и отбелязват генетичната ù хетерогенност. У нас вродената амавроза на Лебер е причина за АР слепота, при зрително увредени деца, в 9,7% (Попова, 1994).

Днес е известно, че вродената амавроза на Лебер се отличава с клинично разнообразие, генна и алелна хетерогенност (Chung and Traboulsi, 2009). От рождение липсват зрителни функции (слепота) или те са тежко и дефинитивно увредени двустранно (low vision).

Клиничната находка (обобщено) включва разнообразни промени на ретината (в цвета, в съдовете, в папилата на зрителния нерв). В началото, офталмоскопично, при някои пациенти може да липсват промени. При други още у новороденото могат да бъдат констатирани промени от типа “сол-пипер” или типичните за пигментна дегенерация на ретината пигментни отлагания (тип”костни клетки”), поради което Сорсби, Ваарденбург и сътр. приемат находката за “вродена форма на пигментна дегенерация на ретината”. В съдовете може да е налице нормален ход и калибър или те да са тесни, до нишковидни. Папилата може да е витална или бледа. При хетерозиготните носители се наблюдават промени в ЕРГ (понижени стойности). При пациентите с вродената амавроза на Лебер са описани редица *съпътстващи вродени очни промени* (катаракта, кератоконус, нистагъм, високостепенно далекогледство, късогледство и др.), както и *общи увреждания* (изоставане в нервно-психическото развитие, сърдечни аномалии и др.). На Фиг. 28.3.12 са представени дегенеративните промени в очното дъно на кърмаче с високостепенно далекогледство и клинични данни за амавроза на Лебер (собствено наблюдение). Тестовете за вродена инфекция (TORCH complex) бяха отрицателни, както и молекулярногенетичното тестване на родителите за амавроза на Лебер не потвърдиха клиничната диагноза. Детето е без системни увреждания, расте клинично здраво.

Съвременните клинико-генетични (КГ) проучвания на вродената амавроза на Лебер (ВАЛ) доказват, че се касае за генетично детерминирана хетерогенна патология, която включва 18 КГ форми (OMIM; RetNet). Всяка от тях се отличава с разнообразна клинична находка, която не е патогномонична за конкретна нозология. Доказани са мутации в различни гени, с различна хромозомна локализация. На Табл. 28.3.12.1 са представени КГ форми на ВАЛ. В RetNet (към 23 май 2017 г.) освен тези КГ форми на ВАЛ, са представени още 7 нови гена, с АР унаследяване (CABP4, CEP290, CLUAP1, DTHD1, IFT140, IQCB1, NMNAT1) и два с АД (IMPDH1, OTX2).



Фиг. 28.3.12. Промени в макулите при кърмаче с високостепенна хиперметропия и амавроза (RetCam)

Табл. 28.3.12.1. Клинико-генетични (КГ) форми на вродената амавроза на Лебер (ВАЛ)

№	КГ форма	Код по OMIM*	Унаследяване	Ген/Геномен код	Хромозомна локализация
I.	ВАЛ 1	204000	АР	GUCY2D/600179	17p13.1.
II.	ВАЛ 2	204100	АР	RPE65/180069	1p31.
III.	ВАЛ 3	604232	АР	SPATA7/609868	14q31.3.
IV.	ВАЛ 4	604393	АР	AIPL1/604392	17p13.1.
V.	ВАЛ 5	604537	АР	LCA5/611408	6q14.1.
VI.	ВАЛ 6	613826	АР	RPGRIP1/605446	14q11.
VII.	ВАЛ 7	613829	АД; АР	CRX/602225	19q13.3.
VIII.	ВАЛ 8	613835	АР	CRB1/604210	1q31-q32.
IX.	ВАЛ 9	608553	?		1p36.
X	ВАЛ 10	611755		CEP290/610142	12q21
	(причина за около 21% от случаите с ВАЛ)				
XI.	ВАЛ 11	613837	АД	IMPDH1/146690	7q31.3-q32.
XII.	ВАЛ 12	610612	АР	RD3/180040	1q32.3.
XIII.	ВАЛ 13	612712	АР	RDH12/608830	14q24.1.
XIV.	ВАЛ 14	613341	АР	LRAT/604863	4q31.
XV.	ВАЛ 15	613843	АР	TULP1/602280	6p21.3.
XVI.	ВАЛ 16	614186	АР	KCNJ13/603208	2q37.
XVII.	ВАЛ 17	615360	АР	GDF6/601147	8q22.
XVIII.	ВАЛ 18	608133	АР	PRPH2/179605	6p21.

*Класификация на наследствените заболявания при човека (OMIM, 2017)

Доказването на диагнозата вродена амавроза на Лебер е истинско предизвикателство за младия офталмолог, а в редица случаи и за опитния. На Табл. 28.3.12.2 е представена диференциалната диагноза на дегенеративните промени тип “черешово петно” в макулата, описвано и при деца с амаврозата на Лебер, асоциирана с други системни заболявания на детския организъм.

Доказването на КГ форма е въз основа на клиничното изследване и молекулярногенетичния анализ. Богатият генетичен полиморфизъм също затруднява своевременната диагноза поради редкостта на заболяването като цяло.

Табл. 28.3.12.2. Диференциална диагноза на промените в макулати тип „черешова костилка“ (Cherry-red spot)

Метаболитни болести на натрупването: • Mucopolysaccharidosis • Hurler's disease • Tay-Sachs disease • MPS VII (Sly syndrome) • Farber's disease • GM1 gangliosidoses • Niemann Pick's disease • Sandhoff disease • Shprintzen-Goldberg syndrome • Lysosomal Storage Diseases Вродени болести в развитието на окото: • Leber's Congenital Amaurosis	Наследствени/фамилни болести: • Hallervorden Spatz disease • Krabbe disease Дегенеративни заболявания: • Metachromatic leukodystrophy Съдови заболявания на окото: • Central retinal artery occlusion Лекарства: • Quinine toxicity • Dapsone toxicity Отравяния: • Carbon monoxide • Methanol

28.3.13. Вродена непрогресираща нощна слепота

ICD-10: Q 14.1; ***OMIM:*** 310500; 610445; 163500; 610444; 300071; 257270;139330; 610427; 613216; 613830; 614565; 615058; 616389; 617024; ***ORPHA:*** 215; ***GARD:*** 3995

Вродената непрогресираща нощна слепота [Congenital stationary night blindness (CSNB)] включва група от непрогресиращи моногенно детерминирани заболявания на хориоретината. Намалена е, а в някои случаи липсва, функцията на пръчиците в двете очи. При някои форми зрителната острота, цветоусещането и електроретинограмата (ЕРГ) са в нормални стойности, а при други те са увредени в различна степен. Пациентите се оплакват от затруднено виждане при намалена степен на осветление (особено вечер) [1, 2, 11, 13, 14, 24, 33, 38, 40].

Причина за увреждането са мутации в различни идентифицирани гени (АР – 11; АД – 3; Х-св. – 2), включени в самостоятелни клинико-генетични форми (виж Табл. 28.3.13 и Табл. 7.3). Патологията се отличава с клинично многообразие, генетична и алелна хетерогенност при отделните болни [13, 14].

Табл. 28.3.13. Клинико-генетични форми на вродената непрогресираща нощна слепота (ВННС)

Клинико-генетична форма	Код по OMIM*	Ген/Геномен код	
Автозомно-рецесивни форми			
– ВННС тип 1B	257270	GRM6	604096
– ВННС тип 1C	613216	TRPM1	603576
– ВННС тип 1D	613830	SLC24A1/603617	
– ВННС тип 1E	614565	GPR179	614515
– ВННС тип 1F	615058)	LRIT3	615004
– ВННС тип 1G	139330	GNAT1	139330
– ВННС тип 1H	617024	GNB3	139130
Автозомно-доминантни форми			
– ВННС/АД1	610445	RHO	180380
– ВННС/АД2	163500	PDE6B	180072
– ВННС/АД3	610444	GNAT1	139330
Х-свързани форми на ВННС		CACNA1F NYX	

* – Класификация на наследствените заболявания при човека (OMIM, 2017)

Клиничните прояви включват намалена зрителна острота, нистагъм, късогледство, кривогледство. Въз основа на ЕРГ находката се наблюдават два типа увреждания:

1. *Тип Schubert-Bornschein*. При него в ЕРГ b-вълната е по-ниска от a-вълната. Установяват се намалени зрителни функции, късогледство, нистагъм. Описани са пълни и непълни КГ форми. Има съобщения, че при някои индивиди с непълна форма увреждането е резултат на мутация в гена CACNA1F (300110).

2. *Тип Riggs*. При него в ЕРГ a-вълната и b-вълната са еднакво редуцирани. Клинично при тип Riggs липсват съпътстващи очни увреждания, описвани при първия тип (Riazuddin et al., 2010).

28.3.13.1. Болест на Огуши

OMIM: 258100

Болестта на Огуши (Morbus Oguchi) е рядко очно заболяване. Описано е първоначално от Огуши (1907), чието име носи до днес, и от Мизуо (1913). Отнася се към заболяванията на ретината, включени в групата на вродената непрогресираща нощна слепота, но *с липса на увреждания на централната и периферната зрителна острота и на цветоусещането*. Мутации в гена SAG (181031), картиран върху хромозома 2 (2q37.1), са причина за това заболяване. Типът на унаследяване е АР.

Характерена находка при болестта на Огуши е, че при осветяване на ретината очното дъно се "обезцветява". Задният полюс е със сивобелезникав цвят, който в периферията е със златист оттенък. Ретината възстановява цвета си часове по-късно [Mizuo (1913) – Nakamura fenomen (2004)].

В литературата са описани Огуши тип 1 (*OMIM:* 258100), резултат на мутации в гена SAG (181031), и Огуши тип 2 (*OMIM:* 613411), резултат на мутации в гена RHOK [GRK1 (180381)] [13, 14].

28.3.13.2. Фундус албипунктатус

OMIM: 136880

Фундус албипунктатус (Fundus albipunctatus) се отнася към групата на непрогресиращите тапеторетинални дегенерации и представлява стационарна форма на Retinitis punctata albescens. Касае се за група наследствени моногенни заболявания на ретината с еднакъв фенотип (виж Табл. 7.3).

Причина за Fundus albipunctatus са мутации в гена RLBP1 (180090), картиран върху хромозома 15 (15q26.1) и гена RDH5 (601617), картиран върху хромозома 12 (12q13.2). Типът на унаследяване е както АД, така и АР. На Табл. 28.3.13.2 са представени фенотип-генотип корелациите при фундус албипунктатус. От тази таблица се вижда, че мутации в гените RHO, PRPH2, RLBP1 могат да причинят проява на ретинитис пунктата албесценс.

Табл. 28.3.13.2. Фундус албипунктатус: фенотип-генотип корелации

Фенотип	Код OMIM*	Хромозома/ Локус	Ген	Геномен локус	Тип на унаследяване
Fundus albipunctatus	136880	15q26.1	RLBP1	80090	АД; АР
Fundus albipunctatus	136880	12q13.2	RDH5	601617	АД; АР
Retinitis punctata albescens	136880	3q22.1	RHO	180380	АД; АР
Retinitis punctata albescens	136880	6p21.1	PRPH2	17960	АД; АР
Retinitis punctata albescens	136880	15q26.1	RLBP1	180090	АД; АР

* – Класификация на наследствените болести при човека (2017)

Клинични прояви: Засегнатите от тази патология имат нормална зрителна острота и периметър, стандартната ЕРГ е нормална, но са с различна степен на нарушена адаптация към намалено осветление. Офталмоскопично се наблюдават дифузно разпръснати, белезникави или белезникаво-жълти, еднакви по размер, окръглени петна, разположени дълбоко в ретината [5, 6, 9, 11, 13, 14, 19, 22, 23, 24, 37].

28.3.14. Пигментни дегенерации на ретината

ICD-10: Q 14.1; H35.5; ***OMIM:*** 180100 180104 180105 180210 268000 268025 268060 300029 300155 300424 300605 312600 312612 400004 600059 600105 600132 600138 600852 601414 601718 602594 602772 604232 604393 606068 607921 608133 608380 609913 609923 610282 610359 610599 611131 612095 612165 612572 612712 612943 613194 613341 613428 613464 613575 613581 613582 613617 613660 613731 613750 613756 613758 613767 613769 613794 613801 613809 613810 613827 613861 613862 613983 614180 614181 614494 614500 615233 615434 615565 615725 615780 615922 616188 616394 616469 616544 616562 617023 617123 617304 617433 617460 617781; ***ORPHA:*** 791; ***GARD:*** 5694

Пигментните дегенерации на ретината (Retinitis pigmentosa) са най-честите дегенеративни заболявания на ретината. При всички тях са налице абнормности на фоторецепторите – с първоначално засягане на пръчиците, впоследствие и на конусчетата, и ретиналния пигментен епител, водещи до прогресивна загуба на зрение. Разнообразни мутации в различни гени са причина за широк клинико-генетичен полиморфизъм. Патологията може да е изолирано очна, но също и да е част от фенотипа на различни синдроми с полиорганно засягане [1, 2, 5, 6, 8, 9, 11, 13, 14, 19, 22–25, 31–33, 38, 40].

28.3.14.1. Изолирани (чисто очни форми) пигментни дегенерации на ретината

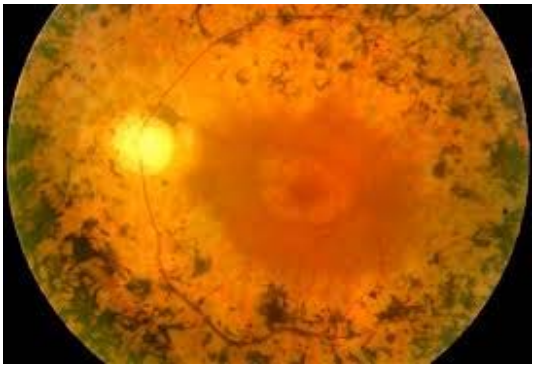
Пигментната дегенерация на ретината е доказано генетично детерминирана моногенна патология независимо дали е спорадично, или фамилно изявена (АД, АР, Х-свързана). Липсва еднинна клинико-генетична (КГ) класификация, която да обедини всички клинични и генетични форми на пигментните дегенерации, поради многото критерии, по които може да бъде класифицирана. Терминът включва огромна група от фенотипно сходни увреждания на ретината, които се отличават с голямо клинично разнообразие и генетична хетерогенност. Пигментните дегенерации на ретината се класифицират според хода си на стационарни и прогресиращи, според предилекционното засягане – на пръчицовата или конусчевата фоторецепторна система, на периферни (генерализирани) дистрофии и централни (макулни) дистрофии. При една част от боледуващите заболяването е с начало от детска възраст, съществуват и вродени форми (вродената дегенерация на ретината тип Лебер), макар болшинството от описаните в литературата случаи да са при възрастни.

Честотата на пигментния ретинит за САЩ и Европа е 1:3500–1:4000. Възможни са по-големи честоти при генетично изолирани или кръвнородствени популации. Ходът на заболяването по правило е прогресиращ, като при по-късно начало прогресията е по-бърза, съответно зрителните функции се влошават за по-кратък срок от време.

Начален клиничен симптом при пигментните ретинити е затрудненото зрение при намалена степен на осветеност или в здрач, поради първоначалното засягане на пръчиците (т. нар. “нощна слепота”). Болните се чувстват безпомощни и често се блъскат в околните предмети. Характерна е прогресивната загуба на периферното зрително поле. В последните стадии на заболяването периферното зрение е увредено до степен “тунеловидно” (тръбно) зрение, с относително съхранение на централното зрение. Относителното запазване на централното зре-

ние се дължи на по-късното засягане на конусчетата, които са морфологичният субстрат на централното, дневното и цветното зрение.

В очните дъна се наблюдава характерна офталмоскопична находка – атрофия на ретиналния пигментен епител с прозираща хориоидея, стеснени кръвоносни съдове до нишковидност, пигментни депозити в средната периферия, някои с характеристиката на "костни клетки", виж Фиг. 28.3.14.1.1, относителна съхраненост на макулната зона, а в по-късните стадии "восъчна" атрофия на оптичния диск. Други съпътстващи очни абнормности са задна субкапсуларна катаракта, кистовиден макулен едем, друзи на оптичния диск и др.



Фиг. 28.3.14.1. Типична офталмоскопична находка при пигментна дегенерация на ретината

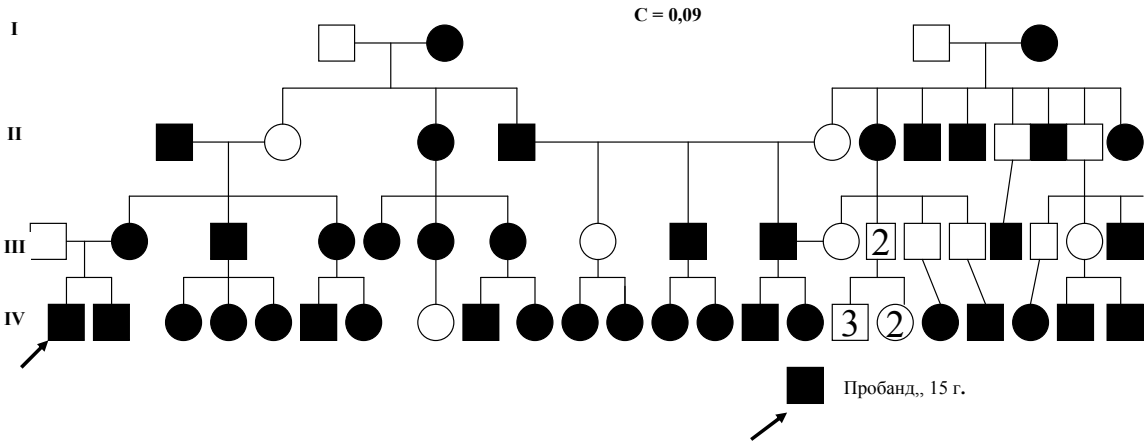
Основен метод, потвърждаващ диагнозата, освен пълното офталмологично клинично изследване, е електроретинографията (ЕРГ), която показва абнормна находка в най-ранните предклинични стадии.

Идентифицирани са различни мутации в 89 различни гена (АР – 58; АД – 28; Х-свързани – 3) (виж Табл. 28.3.14.1 и Табл. 7.3).

Табл. 28.3.14.1. Пигментни дегенерации на ретината – гени и генен локус (OMIM; RetNet, 23 май 2017 г.)

№ Заболяване/Унаследяване	Генен локус/Идентифициран ген	Брой гени
1. Retinitis pigmentosa/АД – *RP63*	ADIPOR1, ARL3, BEST1, CA4, CRX, FSCN2, GUCA1B, HK1, IMPDH1, KLHL7, NR2E3, NRL, PRPF3, PRPF4, PRPF6, PRPF8, PRPF31, PRPH2, RDH12, RHO, ROM1, RP1, RP9, RPE65, SEMA4A, SNRNP200, SPP2, TOPORS	28
2. Retinitis pigmentosa/АР – *RP22, RP29, RP32*	ABCA4, AGBL5, ARL6, ARL2BP, BBS1, BBS2, BEST1, C2orf71, C8orf37, CERKL, CLRN1, CNGA1,CNGB1, CRB1, CYP4V2, DHDDS, DHX38, EMC1, EYS, FAM161A, GPR125, HGSNAT, IDH3B, IFT140, IFT172, IMPG2, KIAA1549, KIZ, LRAT, MAK, MERTK, MVK, NEK2, NEUROD1, NR2E3, NRL, PDE6A, PDE6B, PDE6G, POMGNT1, PRCD, PROM1, RBP3, RGR, RHO, RLBP1, RP1, RP1L1, RPE65, SAG, SLC7A14, SPATA7, TRNT1, TTC8, TULP1, USH2A, ZNF408, ZNF513	58
3. Retinitis pigmentosa/Х-свързано – *RP6, RP24, RP34*	OFD1, RP2, RPGR	3

Начинът на унаследяване при пигментния ретинит може да бъде автозомно-рецесивен (АР), автозомно-доминантен (АД) и свързан с Х-хромозомата (ХР; ХД). На Фиг. 28.3.14.1.2 е представен фрагмент от родословна схема на голям брой болни (проследявани дългосрочно от нас), при които наблюдавахме огромно клинично разнообразие в промените в очните дъно – безпигментно, класически промени, атипични промени, в различна степен на изява, независимо от възрастта и пола, разнообразни рефракционни абнормности, различно увредени зрителни функции, но при всички изледвани деца ЕРГ бе угаснала. Като причинители за изолираната очна форма (без системни увреждания) са идентифицирани мутации в 71 различни гена (АР – 57; АД – 12; Х-свързани – 2). Най-чести са АР формите на пигментен ретинит (20–30% от болните), с 42 идентифицирани гена и 3 картирани локуса. Следващи по честота са АД формите (15–20%), с констатирани 24 идентифицирани гена и 1 картиран локус. Най-редки са Х-свързаните форми (10–20%), с констатирани 3 идентифицирани гена и 3 картирани локуса (http://www.sph.uth.tmc.edu/RetNet).



Фиг. 28.3.14.1.2. Фрагмент от родословие на болни с пигментен ретинит

Гените, свързани с развитие на пигментен ретинит, могат да бъдат разделени на няколко големи групи: гени, кодиращи белтъци, включени в процеса на фототрансдукция, фоторецепторни структурни белтъци, белтъци, участващи в метаболизма на фоторецепторите и ретиналния пигментен епител, особено витамин А, както и белтъци, регулиращи генната експресия (транскрипционни фактори), фактори, кодиращи сплайсинга. Въпреки напредъка най-вероятно не са намерени всички гени, свързани с RP, както и не е изяснена функцията на много от откритите вече гени.

При пигментния ретинит са налице генетична хетерогенност (различни гени могат да водят до едно и също заболяване) и алелна хетерогенност (различни мутации в един и същ ген могат да водят до различни заболявания) (виж Табл. 7.3).

Сред преобладаващите гени, в които мутации са отговорни за пигментните ретинити, са родопсиновият ген (RHO), кодиращият пре-мРНК сплайсинга ген PRPF31, периферинът (PRPH2/RDS), инозин-5'-монофосфат дехидрогеназа (IMPDH1) и TOPORS (Topoisomerase I-binding Arginine/Serine-Rich protein). Те са свързани с около 50% от случаите с АД формите на RP, като най-голям е делът на родопсиновия ген. Родопсинът (RHO), пигмент на пръчиците, се кодира от ген, разположен на 3-та хромозома. Поради факта, че родопсиновата молекула съставлява около 50% от белтъчното съдържание на външния сегмент и 80% от белтъците на дисковете, родопсинът може да се смята и за важен структурен компонент, изграждащ външния сегмент на пръчиците. Отделните родопсинови мутации (над 150 известни до момента) са отговорни за 27% от случаите с АД на RP и се асоциират с фенотипна хетерогенност.

Сплайсинг-факторите изпълняват важна роля в процеса на пре-мРНК сплайсинга. Мутации в 4 пре-мРНК сплайсинг фактора са известни като причиняващи АД-RP – PRPF3, PRPF8, PRPF31 и PAP-1. Тези фактори са експресирани в различни тъкани, но мутации в тях предизвикват единствено пигментна дегенерация на ретината поради специфичните особености и функции на фоторецепторите. Мутации в PRPF31 са втората основна причина за поява на АД-RP след родопсиновите мутации – около 9% от случаите.

Периферинът-PRPH2/RDS (*OMIM:* 179605) е трансмембранен белтък, който се открива в големи количества по ръбовете на външния сегментен диск, както при пръчиците, така и при конусчетата. Идентифицирани са над 40 различни мутации в периферина, водещи до доминантни ретинални дистрофии с вариращa фенотипна изява, включваща АД-RP, дистрофия на пръчиците и колбичките и няколко макуларни дистрофии.

Дефекти в инозин-монофосфат дехидрогеназата (IMPDH1) са причина за 3,2% от случаите с АД-RP.

TOPORS генът (Topoisomerase I-RS protein, OMIM: *609507*), картиран върху хромозома 9, за първи път е идентифициран като ген за АД-RP през 2007 г., въпреки че е експресиран във всички тъкани. Мутации в TOPORS гена причиняват само АД-RP поради специфичната му роля за функционирането на фоторецептора.

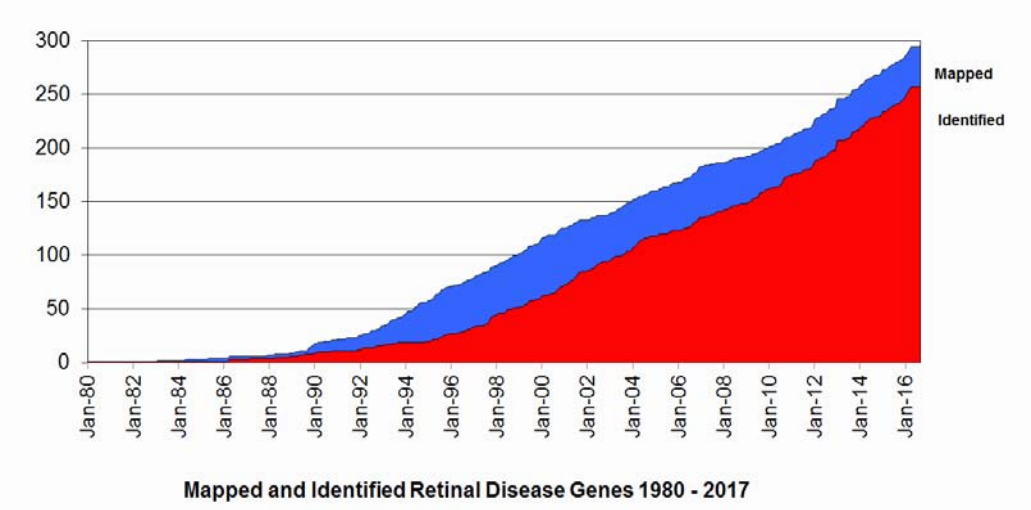
Болестният фенотип при пигментните дегенерации на ретината може да се модифицира както от генетични, така и от фактори на околната среда.

Клиничното многообразие може да се дължи освен на генетична хетерогенност, също и на алелна хетерогенност, а още и на действието (поотделно или заедно) на генетични модификатори и фактори на средата.

Пигментният ретинит освен като самостоятелно очно заболяване, може да се асоциира и със симптоматика от други органи и системи – синдромни случаи.

28.3.14.2. Пигментни дегенерации на ретината във фенотипа на системни увреждания

Пигментните дегенерации на ретината, асоциирани с извъночни дисморфични прояви съставляват огромна група от фенотипно сходни дегенеративни увреждания на ретината. В повечето случаи ретинните увреждания са генно детерминирани. По последни данни (2017) са идентифицирани патологични мутации в общо 256 гена (293 генни локуса), които причиняват различни наследствени ретинни увреждания, Фиг. 28.3.14.2 [5, 6, 8–9, 11–14, 19, 20, 22–25, 30, 32, 33, 37, 38, 40].



Фиг. 28.3.14.2. Динамика в броя на гените и техните локуси, причина за наследствени заболявания на ретината, за периода 1980–2017 г. Общ брой идентифицирани гени (256) и общ брой на генните локуси (293) към 16 януари 2017 (RetNet)

28.3.14.2.1. Синдром на Ъшер

ICD-10: H35.5; OMIM: 276900; 276901;276902; 276904, 500004; 601067, 602083, 602097; 606943, 602097, 605472; 611383, 614504, 614869, 614990, 612632; ***ORPHA***: 886; ***GARD:*** 7843

Синоними: Hallgren syndrome, Usher–Hallgren syndrome, retinitis pigmentosa-dysacusis syndrome, dystrophia retinae dysacusis syndrome

Синдомът на Ъшер (Usher syndrome – USH) е хетерогеннно заболяване, при което са налице пигментен ретинит и вродена глухота [5, 6, 13, 14, 19, 22, 33]. Макар и рядко заболяване, то е най-честата причина за комбинирана глухота със слепота.

Честота: 1:30 000.

В достъпната литература са описани патологични мутации в 13 идентифицирани гена, които са включени в 12 КГ форми на USH: *1.USH1B* (ген MYO7A); 2. *USH1C* (ген USH1C); 3.*USH 1D* (ген CDH23); 4. *USH1E (?);* 5. *USH 1F* (ген DH15); 6. *USH1G* (ген USH1G); 7. *USH2A* (ген USH2A); 8. *USH2C* (гени: GPR98, ADGRV1, PDZD7); 9. *USH2D* (ген DFNB31); 10. *USH3A* (ген CLRN1); 11. *USH1J* (ген CIB2); 12. *USH3B* (ген HARS). Отделните гени са с хромозомна локализация в различни хромозоми: 1, 3, 5, 10, 11, 15, 17, 21 (1q41; 3q25.1**;** 5q31.3; 10q21.1; 10q22; 11q13.5, 15q25.1, 15q22-q23, 17q25, 21q21).

Унаследяването при всички клинико-генетични форми на USH е АР.

Очната симптоматика и находките са индивидуални за всеки пациент – следва да се докаже наличие на пигментен ретинит. Много често патологията се съпътства и с миопия от детска възраст.

28.3.14.2.2. Kearns-Sayre синдром

ICD-9-CM: 277.87; ***ICD-10:*** H49.8; ***OMIM***: 530000; ***GARD:*** 6817

Синоними: Ophthalmoplegia, Pigmentary degeneration of retina and cardiomyopathy, culocraniosomatic syndrome, Ophthalmoplegia-plus syndrome, Mitochondrial cytopathy, Opthalmoplegia progressive with ragged-red fibres, Chronic progressive external ophthalmoplegia with myopathy

Синдромът на Керн–Сайре (KSS) е описан от Kearns TC и Sayre GP (1958) при пациенти с пигментна дегенерация на ретината и вродени сърдечни аномалии. Днес KSS се счита за митохондриална миопатия [13, 14]. Някои автори считат KSS за тежък синдромен вариант на прогресивната външна офталмопатия (CPEO) (виж Табл. 7.3).

Честота: Реалната не е известна, предполага се 1:100 000–125 000.

Фенотипната характеристика на KSS включва комбинация от пигментен ретинит, офталмоплегия, дисфагия, атаксия, проводни сърдечни нарушения, малкомозъчна атаксия, глухота, хипопаратиреоидизъм и др.

Очната симптоматика и находките са индивидуални за всеки пациент – следва да се докаже наличие на пигментен ретинит, офталмоплегия.

Причина: Генни дефекти в митохондриалната ДНК.

Ние наблюдавахме 8-годишно дете с вроден сърдечен порок и миопатия синдром, с клиника на KSS (доказана от невролози), без промени в очните дъна (виж Фиг. 17.3.6.4).

28.3.14.2.3. Синдром на Барде–Бидл

ICD-10: Q87.8;ICD-9-CM: 759.89: ***OMIM:*** 209900 600151 605231 615981 615982 615983 615984 615985 615986 615987 615988 615989 615990 615991 615992 615993 615994 615995 615996 617119 617406; ***GARD***: 6866

Синдромът на Барде–Бидл (Bardet–Biedle syndrome – BBS) е хетерогенно заболяване, което в цялостния си фенотип включва *пигментен ретинит (retinitis pigmentosa),* затлъстяване (obesity), бъбречна дисфункция (kidney dysfunction), многопръстие (polydactyly), изоставане в

психомоторното развитие (behavioral dysfunction), хипогонадизъм (hypogonadism) (Beales et al., 1999) [2, 4–9, 11, 13, 14, 19, 20, 22, 24, 25].

Честота: 1/125 000–175 000.

У нас различни клинико-генетични (КГ) форми на BBS са описвани за първи път от К. Пашев (1943 г.), а по-късно и от други автори [30, 32, 33, 37].

Очната симптоматика и находката в очното дъно не се отличават от тези, описвани като класическа форма на пигментен ретинит или като клинико-генетичен вариант на пигментен ретинит.

В класификацията на наследствените заболявания BBS включва 15 КГ форми (BBS 1–15), всяка от които се дължи на мутация/и в конкретен ген (BBS1; BBS2; ARL6; BBS4; BBS5; MKKS; BBS7; TTC8; PTHB1; BBS10; TRIM32; BBS12; MKS1; CEP290; C2 или f86). Всеки от тези гени кодира протеини, локализирани в различни структури на клетката. Унаследяването на всички КГ форми на BBS е АР (виж Табл. 7.3).

28.3.14.2.4. Болестта на Рефсум

ICD-9-CM: 356.3; ***ICD-10***: G60.1; ***OMIM:*** 266500 и 614879; ***GARD:*** 5691

Синоними: Adult Refsum disease, Heredopathia atactica polyneuritiformis, Phytanic acid oxidase deficiency and phytanic acid storage diseasem

Болестта на Рефсум (Refsum disease) е генно детерминирано вродено заболяване на липидния метаболизъм [2, 4–9, 11, 13, 14, 19, 20, 22, 24, 25]. Описана е за първи път от шведския невролог Sigvald Bernhard Refsum (1946).

Честота: 1–9/1 000 000.

Описани са класическа форма и форма при възрастни. Класическата форма включва тетрадата пигментен ретинит (retinitis pigmentosa), периферна невропатия (peripheral neuropathy), малкомозъчна атаксия (cerebellar ataxia) и повишени нива на протеините в цереброспиналния ликвор без увеличаване в клетките.

Очната симптоматика и находките са индивидуални за всеки пациент – следва да се докаже наличие на пигментен ретинит.

Етиологията за тази патология са мутации в гените PHYH (602026), с хромозомна локализация 10p13 и унаследяване АР и гена PEX7 (614879). Те водят до нарушена оксидацията на фитановата киселина в пероксизомите в клетките, при което тя се натрупва в клетките и тъканите.

Въпреки постигнатите обнадеждаващи резултати в лечението на някои ретинални дистрофии чрез генно заместване, или с трансплантация на стволови клетки при животински модели, до момента не съществува резултатно лечение на пигментните дегенерации на ретината, което да спре прогресивната увреда на фоторецепторите и влошаването на зрението. В последните години в някои държави, като Германия, Франция, Англия, е одобрено лечение с ретинални импланти, като първият одобрен е Argus Retinal Prosthesis, който оперативно се имплантира в ретината на болни с напреднал пигментен ретинит.

Важно

Освен гореописаните и по-известни синдроми (синдрома на Usher, *Bardet–Biedle синдром*, *Kearns–Sayre синдрома, болестта на Refsum)* в литературата има информация за идентифицирани патологични мутации в 42 различни автозомни гена (АР – 21; АД – 13, Х-свързани – 8), както и мутации в митохондрии, които причиняват някои много рядко срещани пигментни ретинопатии [13, 14]. За окончателната диагноза и диференциалната диагноза на пигментния ретинит е наложително провеждане и контролиране на електроретинограма.

28.3.15. Конусчево-пръчицеви дистрофии на ретината

ICD-10: H35.5; ***OMIM:*** 120970 300476 300834 303700 304020 600624 600977 601777 602093 603649 604116 604393 605549 608194 610283 610381 610478 612657 612775 613660 614500 615163 615374 615860 615973 616502; ***GARD:*** 10790

Конусчево-пръчицева дистрофия на ретината [Cone-Rod Dystrophy (CORD)] е форма на пигментна дегенерация на ретината, с предимно засягане на конусчевата фоторецепторна система, с ранни промени в макулата. Първоначално се констатира загуба на централното и цветното зрение с относителна съхраненост на периферното зрение още в детска възраст. По-често CORD е изолирана очна патология. В единични случаи е описана при болни с атаксия-синдром, Барде–Бидл синдром и др [2, 4–9, 11, 13, 14, 19, 20, 22, 24, 25].

Честотата: според някои източници е 1/40 000, а според други е 1–9/100 000.

Етиологията е генетична. Идентифицирани са мутации в 36 различни гена (АР – 13; АД – 13; Х-свързани – 2) (виж Табл. 28.3.15 и Табл. 7.3). Протеините, кодирани от тези гени, са асоциирани със структурата на фоторецепторите, с клетъчните функции, включващи фототрансдукционната каскада или синаптичната трансмисия.

Табл. 28.3.15. Клинико-генетични (КГ) форми на наследствената конусчево-пръчицева дистрофия на ретината (CORD)

КГ форма на CORD	Код OMIM/ Унаследяване	Ген (Геномен код)	Хромозомна локализация
CORD1	304020/Х-свързано	RPGR (312610)	Xp11.4
CORD1	60024/АД		18q21.1-q21.3
CORD2	120970/АД	CRX (602225	19q13.33
CORD3	604116/АР	ABCA4 (601691)	1p22.
CORD5	600977/АД	PITPNM3 (608921)	17p13.
CORD6	601777/АД	GUCY2D (600179)	17p13.1.
CORD7	603649/АД	RIMS1 (606629)	6q13
CORD8	605549		1q12-q24;
CORD9	612775	ADAM9 (602713)	8p11.
CORD10	610283/АР	SEMA4A (607292)	1q22.
CORD11	610381/АД	RAXL1 (610362)	19p13.3.
CORD12	612657	PROM1 (604365)	4p15.
CORD13	608194/АР	RPGRIP1 (605446)	14q11.
CORD14	виж 602093	GUCA1A (600364)	6p21.1.
CORD15	613660/АР	CDHR1 (609502)	10q23.1.
CORD16	614500/АР	C8ORF37 (614477)	8q22.1.
CORD17	615163		10q26.
CORD18	615374	RAB28 (612994)	4p15.
CORD19	615860	TTLL5 (612268)	14q24.
CORD20	615973	POC1B (614784)	12q21.
CORD21	616502	DRAM2 (613360)	1p13.

Очните симптоми включват намаление на зрителната острота, нарушение на цветното зрение, фотофобия, нистагъм. Началото на заболяването може да варира от 9–10-годишна възраст до шестата декада. Зрението се влошава постепенно. Нощната слепота не е начален симптом, а се явява при прогресиране на заболяването поради по-късната увреда на пръчиците. Ранен дефект в зрителното поле е централният скотом, последван от ангажиране и на

периферията на зрителното поле. При много пациенти в късните стадии на заболяването се наблюдава много ниска зрителна острота, понякога до степен на абсолютна слепота. Офталмоскопичната находка в най-ранните стадии може да бъде дори нормална, но при намаление на зрителната острота се наблюдават пигментни струпвания в макулната зона, атрофия на ретиналния пигментен епител, стеснени съдове, атрофия на зрителния нерв.

Важна ранна диагностична стойност има ЕРГ, която показва абнормна функция на конусчетата, изследвана при фотопични условия (фотопична ЕРГ), а при по-тежки и напреднали форми се наблюдава абнормна функция и на пръчиците, изследвана при скотопични условия (скотопична ЕРГ). Флуоресцеиновата ангиография демонстрира характерни промени в макулата по типа на т.нар. "волско око" (bull's eye maculopathy).

До момента няма ефективно лечение на CORD. Предполага се, че хранителни добавки, съдържащи бета-каротеноиди, лутеин и зеаксантин, могат донякъде да забавят прогресията на заболяването по аналогия с прилагането им при възрастово-обусловена макулна дегенерация.

28.3.16. Ювенилна ретиносхиза

28.3.16.1. Х-свързана, изолирана ювенилна ретиносхиза

ICD-10: Q14.1; ***OMIM***: 312700; ***ORPHA:*** 792; ***GARD:*** 4690

Синоними: Х-свързана ювенилна ретиносхиза [X-linked juvenile retinoschisis (XLRS)], наследствена ювенилна ретиносхиза (Hereditary Juvenile retinoschisis), вродена Х-свързана ретиносхиза (Congenital X-linked retinoschisis), дегенеративна ретиносхиза (Degenerative retinoschisis)

Х-свързаната изолирана ювенилна ретиносхиза [Retinoschisis – X-linked, isolated (XLRS)] е наследствено изолирано моногенно очно дегенеративно заболяване на ретината [2, 5–9, 11, 13, 14, 19, 20, 22, 24, 25].

Патологията е описана за първи път от Haas (1898), който счита, че причината е възпалителна. Въз основа на генеалогично проучване Pagenstecher (1913) приема Х-свързания начин на унаследяване. Mann и MacRae (1938), а по-късно Sorsby и сътр. (1951) описват ювенилната ретиносхиза като вродено завоалирано стъкловидно тяло, свързано с Х-свързано отлепване на ретината. George и сътр. (1995) правят обзор на Х-свързаната ретиносхиза. Eksandh и сътр. (2000) представят клиничния фенотип на Х-свързаната ювенилна ретиносхиза при 30 пациенти и я свързват със 7 различни мутации в гена XLRS1.

Честотата на ХСЮРС е 1-9/100 000. В различните краища на света честотата варира от 1/5,000-1/25,000 сред мъжете. Честотата в северна Франция е 1/28 000 (1991 г.) и 1/17 000 във Финландия (1994 г.).

Етиология: Мутации в RS1 гена, картиран върху Х-хромозомата (Xp22.2-p22.1), включително миссенс, нонсенс и мутации на мястото на снаждане, изтривания, делеции и вмъквания са причина за развитие на ювенилната ретиносхиза. RS1 гена съдържа протеин (retinoschisin), който се смята, че взема участие в структурната и функционалната цялост на ретината. Генът RS1 дава инструкции за производството на белтъка ретиношизин. Ретиношизинът осигурява клетъчната адхезия на ретиналните клетки. Има случаи, при които не се установяват мутации в RS1 гена. Типът на унаследяване е Х-свързано рецесивно, поради което боледуват само момчета.

Очни промени

В литературата са описани увреждания в ретината – централни и периферни, и промени в стъкловидното тяло (задно отлепване, уплътнена хиалоидея). При 50% от засегнатите в ретината се констатира схиза (разцепване, разделяне на нервните влакна във вътрешните слоеве на ретината), вследствие на което се проявява двустранно намалена централна зрителна острота. Разцепването във вътрешните слоеве на ретината при ювенилната ретиносхиза е

различно от разцепването в ретината между невроретината и ретиналния пигментен епител, което води до отлепване на ретината.

Очни прояви и промени: Боледуват момчета. Началото на очните прояви е около 10-годишна възраст. Засегнатите се оплакват от затруднено зрение на двете очи. В литературата са описани увреждания в ретината – централни и периферни, и промени в стъкловидното тяло (задно отлепване, уплътнена хиалоидея). При 50% от засегнатите в ретината се констатира схиза (разцепване, разделяне на нервните влакна във вътрешните слоеве на ретината), вследствие на което се проявява двустранно намалена централна зрителна острота. Разцепването във вътрешните слоеве на ретината при ювенилната ретиносхиза е различно от разцепването в ретината между невроретиналния и ретиналния пигментен епител, което води до отлепване на ретината. Двустранно се констатира симетрично намалена централна зрителна острота за далече и за близо (от 20/60 до 20/120). Първоначално очното дъно може да изглежда видимо нормално. При по-напредналите форми се констатират симетрични двустранни промени, предимно в долнотемпоралната зона, със или без въвличане на макулата в началната фаза на заболяването. Тежките случаи включват тотално отлепване на ретината, което води до тежко нарушено зрение или "легална" слепота. В напредналия стадий на заболяването може да се констатира кръвоизлив в стъкловидното тяло, частично или тотално отлепване на ретината, както и неоваскуларна глаукома, които може да доведат до тежка и дефинитивна загуба на зрението. Жени – хетерозиготни носителки, рядко имат зрителни проблеми и са асимптомни (Sikkink et al., 2007). Между 10- и 20-годишна възраст заболяването не напредва, но към петата декада се наблюдава значителен спад на зрителната острота. С напредване на процеса може да се наблюдават кръвоизливи в макулата и вторично отлепване на ретината.

Клиничната диагноза се поставя въз основа на насоченото обективно изследване на зрителната система и данните от периметрията, електроретинограмата (ЕРГ), флуоресцеиновата ангиография (ФА), оптичната кохерентна томография (SD-OCT).

Генетичната диагноза изисква скрининг за мутации в RS1 гена. Таргетният мутационен анализ във финладската популация показва, че 95% от засегнатите индивиди са носители на една от следните мутации: p.Glu72Lys [214G > A], p.Gly74Val [221G > T], p.Gly109Arg [325G > C] (Huopaniemi et al., 1999). Анализът на последователностите (Sequence analysis) показва при 90% от боледуващите от Х-свързаната ювенилна ретиносхиза мъже мутации в RS1 гена (Sieving et al., 1999b). Тестването делеция/дупликация показва при 6% от засегнатите мъже и при жените носителки голяма делеция в RS1 гена (The Retinoschisis Consortium, 1998).

Диференциална диагноза се прави с кистоиден макулен оток (Cystoid macular edema), амблиопия, пигментни ретинити (АД; АР; Х-свързани), синдром на Goldmann-Favre (АР), хемералопии. При намалени алфа- и бета-вълни на (ERG) синдрома на Goldmann-Favre.

Пренатална диагноза се провежда, когато е известно носителството на патологичната мутация в RS1 гена.

28.3.16.2. Ретиносхиза, асоциирана с ранна никталопия

ICD-10: Q 14.1; H35.5; ***OMIM:*** 268100; ***ORPHA***: 53540

Синоними: Enhanced S-cone syndrome (ESCS)

Ретиносхизата, *асоциирана с ранна никталопия [Retinoschisis with early nyctalopia (Goldmann-Favre syndrome – GFS)]* е генетично детерминирана патология [13, 14].

Честота: < 1/1 000 000. Мутации в гена NR2E3, картиран върху хромозома 15 (15q23), са причина за това заболяване на ретината. За разлика от Х-свързаната ювенилна ретиносхиза, ретиносхизата с ранна никталопия се унаследява по АР начин.

Очните прояви включват двустранна симетрична прогресивна загуба на зрителни функции, нощна слепота, микрофибриларна деструкция и ликвификация на стъкловидното тяло, витреоретинална дегенерация. Електроретинограмата (ERG) е нормална. Чести усложнения са катаракта и атрофия на зрителните нерви.

Началото на очните прояви е в детска възраст.

Клиничната диагнозата се поставя въз основа на насоченото обективно изследване на зрителната система и данните от периметрията, ЕРГ, ФА, SD-OCT.

Генетичната диагноза изисква скрининг за мутации в NR2E3 гена.

Диференциална диагноза се прави с Х-свързана ретиносхиза; пигментен ретинит (АД; АР; Х-свързан), АД хиалоидеоретинална дегенерация (Wagner disease).

28.3.17. Болест на Щаргард

ICD-10: Q 14.1; H35.5; ***OMIM:*** 248200; 600110; 603786; ***ORPHA:*** 827

Синоними: Фундус флавимакулатус (Fundus flavimaculatus); Петниста ювенилна макулна дистрофия (Juvenile macular dystrophy with flecks)

Болестта на Щаргард [Morbus Stargardt (STGD)] е наследствена форма на ювенилна дегенерация на макулите, която води до прогресивна двустранна загуба на централната зрителна острота [2, 11, 13, 14, 23, 24].

Честотата възлиза на 1–5/10 000. Болестта на Щаргард се счита за най-често срещаната дегенерация на макулите в юношеска възраст.

Етиология: Различни мутации в няколко гена, които са причина за описаните досега четири клинико-генетични варианта на болестта (STGD1; STGD2; STGD3; STGD4).

Болест на Щаргард тип 1 [STGD1 (OMIM 248200, хромозомна локализация 1p22.1)] е най-честата форма на болестта на Щаргард. Типът на унаследяване е АР. Касае се за мутация в ABCA4 гена. Тази ювенилната форма на болестта на Щаргард може да се дължи и на мутация в CNGB3 гена, с хромозомна локализация 8q21.3.

Болест на Щаргард тип 2 (STGD2) – кодът вече не се използва.

Болест на Щаргард тип 3 [STGD3 (OMIM 600110; хромозомна локализация 6q14.1)] е рядка АД форма на болестта на Щаргард, която се дължи на мутации в ELOVL4 gene.

Болест на Щаргард тип 4 [STGD4 (OMIM 603786; хромозомна локализация 4p)] се дължи на хетерозиготна мутация в prominin-1 gene (PROM1; 604365).

Очните прояви включват двустранно намалена централна зрителна острота (от 20/50 до 20/200), размазани букви, изкривен контур на буквите (налъкатушени букви, микропсии), нарушение в цветоусещането, затруднена адаптация към по-слаба светлина.

Началото на очните прояви е между 6- и 12-годишна възраст и включва най-често проблеми с централното зрение, но типичните прояви в очното дъно се наблюдават към 20-годишна възраст.

Диагнозата се поставя въз основа на обстойното офталмологично изследване по системния ход, съпроводени с ФА, SD-OCT, ЕРГ.

Диференциална диагноза се прави между отделните субтипове.

Пренатална диагноза се провежда, когато е известно носителството на патологична мутация, създаваща риск за предаване в потомството в някой от споменатите гени.

28.3.18. Вителиформена макулна дегенерация

ICD-10: Q 14.1; H35.5; ***OMIM:*** 153700; ***ORPHA:*** 1243

Синоними: Макулна дистрофия на Бест [Best macular dystrophy (BMD)]; вителиформена макулна дистрофия на Бест (BVMD); болест на Бест (Best diseas); рано проявяваща се вите-

лиформена макулна дистрофия (Early-onset vitelliform macular dystrophy); ювенилна вителиформена макулна дистрофия (Juvenile-onset vitelliform macular dystrophy); полиморфна вителиформена макулна дегенерация (Polymorphic vitelline macular degeneration); вителиформена макулна дистрофия тип 2 (Vitelliform macular dystrophy type 2)

Макулната дистрофия на Бест (Best vitelliform macular dystrophy) е генно детерминирана атрофия на ретиналния пигментен епител, увреждащ фоторецепторите и водещ до двустранно увреждане на централната зрителна острота. Унаследяването е АД [13, 14].

Честота: 1–9/100 000 (СЗО); 1/5 000 (Швеция); 1/67 000 (Дания). Мъжете са по-често засегнати от жените (3:1).

В болшинството от случаите се касае за хетерозиготна мутация в BEST1 гена (11q12.3), който кодира протеина бестрофин 1 (bestrophin-1). Мутации в същия ген са причина за някои форми на макулна дегенерация, свързана с възрастта (МДСВ) (OMIM 608161).

Очните прояви включват намалена централна зрителна острота на двете очи в една и съща или в различна степен, метаморфопсии. В очното дъно централно се виждат окръглени жълтеникави отлагания (от липофусцин). Електроретинограмата (ЕРГ) е нормална. Показателят на Арден (съотношението между тъмнинния пик и тъмнинния пад) е понижен при електроокулограмата (ЕОГ) до 1.0–1.3, при норма ≥ 1.8. При оптичната кохерентна томография (ОСТ) с висока резолюция се констатира абнормна акумулация на липофусцин между фоторецепторите и ретиналния пигментен епител. Макулната дегенерация на Бест може да прогресира до географска атрофия, а в някои случаи и с усложнения от страна на ЦНС. Около 7–8% от боледуващите нямат загуба на зрителните функции, но аберентна ЕОГ и ЕРГ.

Начало на очните прояви: Детска възраст, най-често между 5 и 13 години.

Клиничната диагноза се поставя въз основа на фамилната анамнеза, изследване на зрителната острота, периметъра, офталмоскопичната находка, ЕРГ, ЕОГ, ОСТ.

Етиологичната диагноза изисква генетичен скрининг за мутации в BEST1 гена.

Диференциална диагноза се прави с късно проявяваща се (при възрастни) вителиформена макулна дегенерация, макулна дегенерация, свързана с възрастта (МДСВ), автозомно-рецесивна бестрофинопатия (Burgess-Black type retinopathy), автозомно-доминантната витреоретинохориоидопатия, пигментни ретинити, хлорокин или хидроксихлорокин-индуцирана токсична ретинопатия (Bull's-eye maculopathy). Идентифицирани са различни мутации в 21 различни гена (АД – 15; АР – 5; Х-свързани – 1) (виж Табл. 7.3).

Пренатална диагноза се провежда, когато е известно носителството на патологичната мутация, създаваща риск за потомството.

28.3.19. Вродени аномалии на съдовете в ретината

ICD-10: Q 14.1

Клиничната находка е разнообразна [1, 2, 4–14, 19, 22–25]. Наблюдават се различни по брой, калибър, цвят, ход, заемана площ, съдове и анастомози в ретината. Те могат да засегнат отделни сектори от очното дъно и/или папилата, едностранно или двустранно, придружени или не от други очни или общи увреждания на организма. Патогномонична е очната находка при някои от факоматозите, вродената телангиектазия и др. Често вродените аномалии в съдовете на ретината се диагностицират в стадия на усложненията, на по-късна възраст на детето, когато се констатират проблеми в зрителните функции на засегнатия индивид, или на по-ранен етап – ако са налице видими дисморфични прояви, или при насочено проведен преглед на очното дъно при новородени деца.

28.3.19.1. Факоматози

Синоними: Neuro-oculo-cutaneous syndromes, Neurocutaneous disorders

ICD-9-CM: 759.5-759.6; ***ICD***-10: Q85

Факоматозите (Phakomatosis) включват група от фанотипно сходни генетични (моногенни) заболявания с мултиорганно засягане, с предилекция на увреждания в централната нервна система, зрителната система и кожата [13, 14]. Терминът факоматоза е с гръцки произход (φακός, phakos) и означава "майчин белег" или "петно на кожата от рождение". Въведен е от Jan van der Hoeve (1920 г.). Към факоматозите се отнасят следните самостоятелни нозологични единици: ангиоматозата на Хипел-Линдау, синдромът на Стърдж-Вебер, невроброфиброматозата, синдромът на Вибр-Масон, туберозната склероза, телангиектазията, инконтиненцио пигменти, невоидният базалноклетъчен карцинома-синдром.

28.3.19.1.1. Ангиоматоза на Хипел-Линдау

OMIM: 193300

Ангиоматоза на Хипел–Линдау [von Hippel–Lindau syndrome (VHL) се дължи на хетерозиготна мутация в гена VHL (608537), картиран върху хромозома 3 (3p25.3). Хомозиготна мутация в гена CCND1 (168461), картиран върху хромозома 11 (11q13.3) е причина за клиникогенетичен вариант на ангиоматозата на Хипел–Линдау. Типът на унаследяване и на двете форми е АД. В 20% от случаите се касае за мутация de novo [13, 14].

Основната находка при ангиоматозата на Хипел–Линдау е хемангиом/и в ретината, съчетан/и с хемангиобластом в малкия мозък. Офталмоскопично се наблюдават разширени и нагънати артериола и венула с начало от папилата, а периферно към екватора се включват в окръглен съдов тумор с червен цвят. При някои пациенти се наблюдават оток и кръвоизливи в ретината, които може да станат причина за отлепването ù. Наличието на неврологична (малкомозъчна) симптоматика е свързано с менингеални хеморагии. Някои автори описват при пациенти с ангиоматозата на Хипел–Линдау усложнения в черния дроб, бъбреците, гърчове, епилепсия.

Neumann и Wiestler (1991) класифицират ангиоматозата на Хипел–Линдау (VHL) в две КГ форми: I. VHL 1 без феохромоцитом; II. VHL 2 с наличие на феохромоцитом. Brauch et al. (1995) подразделят VHL 2 в два субтипа: VHL 2A с феофромоцитом и VHL 2B без феохромоцитом. Hoffman et al. (2001) описват при VHL 2 субтип C – пациентите са с изолиран феохромоцитом без хемангиобластом или ренален клетъчен карцином. McNeill et al. (2009) приемат, че някои от пациентите с VHL синдром имат по-голяма делеция, която включва гена HSPC300 (C3ORF10; 611183) и някои автори препоръчват да се нарича VHL 1B.

28.3.19.1.2. Невроангиоматоза на Стърдж–Вебер

Стърдж–Вебер синдром (Sturge–Weber syndrome) представлява факоматоза, която засяга кожата, лептоменингите, очите и кората на големите мозъчни полукълба. Патологията е разгледана подробно в раздела Очна ябълка (20.3.6.2.1).

28.3.19.1.3. Невроброфиброматоза

Невроброфиброматозата (Neurofibromatosis) е хетерогенна група моногенни заболявания, при които се наблюдават невроброфиброми с различна органна локализация, включително очна и пигментации по кожата.

В очите невроброфиброми могат да се наблюдават по кожата на клепачите (заедно с пигментации по кожата), ириса, хориоретината, зрителния нерв. Патологията е подробно разгледана в раздела Ирис (23.3.6.2.2).

28.3.19.1.4. Синдром на Вибър–Масон

Синоними: Синдром на Bonnet–Dechaume–Blanc; Ретиноенцефалофациална ангиоматоза (Retinoencephalofacial angiomatosis)

ICD-10: Q28.2

Синдромът на Вибърн–Масон Neurofibromatosis) е много рядка патология. В достъпната литература са описани около 100 случая [13, 14]. Патологията се характеризира с наличието на вродени ретиноенцефални съдови малформации (AVMs). Те могат да засегнат мозъка и очите (ретина, зрителни пътища). Обикновено са едностранни и асимптомни. Пъро описание на тези находки дават Bonnet (1937) и Wyburn-Mason (1943). Находката в очното дъно – силно дилатирани и нагънати ретинни съдове, не оказва влияние на зрителните функции – те остават в нормални граници. ВОН също е нормално.

28.3.19.1.5. Туберозна склероза на Бурневил

ICD-9-CM: 759.5; ***ICD-10:*** Q85.1; ***OMIM:*** 191100; 613254

Туберозната склероза на Бурневил [Tuberous sclerosis complex (TSC)] е рядка патология. Първото описание дава Désiré-Magloire Bourneville (1880). В литературата е известна още като Болест на Бурневил–Прингл (Bourneville–Pringle disease). Пълното име на тази патология е Туберозо-склерозен комплекс (TSC) [13, 14].

Патологията е полиорганна и се характеризира с доброкачествени туморни образувания, които обхващат кожата, мозъка, бъбреците, сърцето, *очите*, езика. Комбинацията от различните органи, които са въвлечени в патологичния процес, определя клиничните прояви. Описани са две КГ форми: 1. Туберозна склероза на Бурневил тип 1 (TSC1). Дължи се на патологична мутация в ген TSC1 (605284), с хромозомна локализация в 9-та хромозома (9q34.13). TSC1-генът кодира протеина хамартин (hamartin). 2. Туберозна склероза на Бурневил тип 2 (TSC2). Дължи се на патологична мутация в ген TSC2 (191092), с хромозомна локализация в 16-та хромозома (6p13). Генът TSC2 кодира протеина туберин (tuberin). Тези протеини са тумор-супресори за растежа и регулатори на клетъчната пролиферация и диференциация.

Очните прояви включват промени в кожата на клепачите (ангиофиброми – adenoma sebaceum), в ретината (astrocytic hamartomas) и в папилата на зрителния нерв. В ретината се констатират окръглени малки тумороподобни образувания, наречени астроцитни хамартоми ("phakomas"). Офталмоскопично те представляват жълтеникавобели или сивкави образувания в ретината. Астроцитните хамартоми може да се калцифицират и да се докажат чрез компютър-томографско изследване на мозъка. Ретиналните хамартоми може да са единствена очна находки при туберозната склероза на Бурневил. Описани са случаи на асоциация на ангиофибромите на клепачите и лицето с хамартоми в ретината, оток на папилата на зрителния нерв.

28.3.19.2. Наследствена хеморагична телеангиектазия [Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Rendu–Osler–Weber Disease)]

Наследствената хеморагична телеангиектазия (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia), известна в литературата като болест на *Ослер–Вебер–Ренду (Rendu–Osler–Weber Disease),* е рядка патология, при която се засягат кръвоносните съдове в тялото. Заболяването е разгледано в раздел конюнктива (19.4.11).

28.3.19.3. Ексудативна витреоретинопатия

ICD-10: H 35.1

Ексудативната витреоретинопатия [Exudarive Vitreo retinopathy (EVR)] – ретинопатия на недоносеното, се наблюдава при някои новородени недоносени деца. Доказано е, че EVR е патология с мултифакторна генеза. Много са факторите (екзогенни, генетични, комплексни), които водят до различно по степен засягане на съдовете, респективно – и тежест на патологията, виж **Табл. 28.3.19.3**. EVR е изключително задълбечно проучена и непрекъснато дискутиран проблем в офталмологията и неонатологията, включително и у нас [1, 2, 5, 6, 8, 9, 11, 13, 14, 19, 22, 29, 33].

Табл. 28.3.19.3. Потенциални рискови фактори за развитие на ретинопатия на недоносените новородени деца [n = 1490, от тях 339 (22,8%) с ретинопатия) (О. Младенов, 2016)

№	Фактори
1.	Тегло при раждането и степен на недоносеност
2.	Гестационна възраст
3.	Пол
4.	Еднополова/многополова бременност
5.	Инвазивна, неинвазивна апаратна вентилация и кислородотерапия
6.	Екзогенен сърфактант
7.	Брой хемотрансфузии
8.	Неонатална хипербилирубинемия
9.	Респираторен дистрес синдром
10.	Интрапартална асфиксия
11.	Бропхопулмонална дисплазия
12.	Хронична белодробна болест
13.	Неонатална пневмония
14.	Персистиращ артериален канал
15.	Анемия на недоносеното
16.	Некротизиращ ентероколит
17.	Интраутеринна хипотрофия
18.	Интравентрикуларен кръвоизлив
19.	Субепендимен кръвоизлив
20.	Постхеморагична хидроцефалия
21.	Майчино-фетална инфекция и интраамниотични инфекции*
22.	Начин на раждане*
23.	Начин на зачеване*
24.	Прееклампсия*
25.	Отлепване на плацентата*
26.	Спонтанно пукнат мехур*
27.	Намеси върху маточната шийка (серклаж)*
28.	Гестационен диабет*
29.	Тиреоидит на Хашимото по време на бременността на майката*

* – имат отношение за прогресия на ретинопатията на недоносеното, сигнификантно доказано

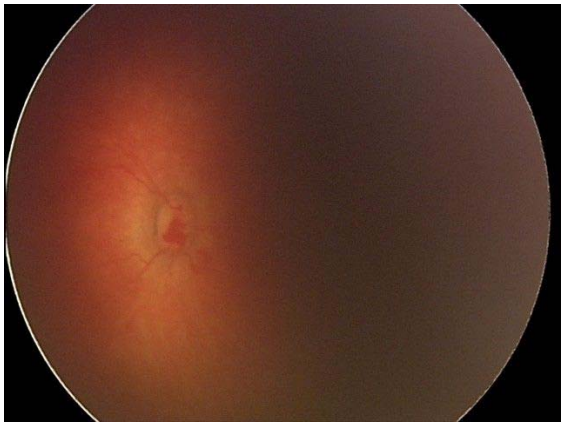
Молекулярногенетични проучвания на EVR (експериментално при животни, както и при новородени деца) позволиха установяването на патологични мутации в различни гени, които са причина за различни клинико-генетични форми (типове) на EVR: тип EVR1 (ген FZD4),

тип EVR2 (ген NDP), тип EVR3 (?), тип EVR4 (ген LRP5) с AD тип на унаследяване и тип EVR 5 (ген TSPAN12). В съвременната литература се обсъжда надеждността на инсулино-подобния растежен фактор 1 (IGF1), като прогностичен фактор – WINROP алгоритъм (Löfqvist C et al., 2006), PREVENT-ROP, за възникването на прогресивната EVR. WINROP алгоритъмът е валидизиран през 2009 г.

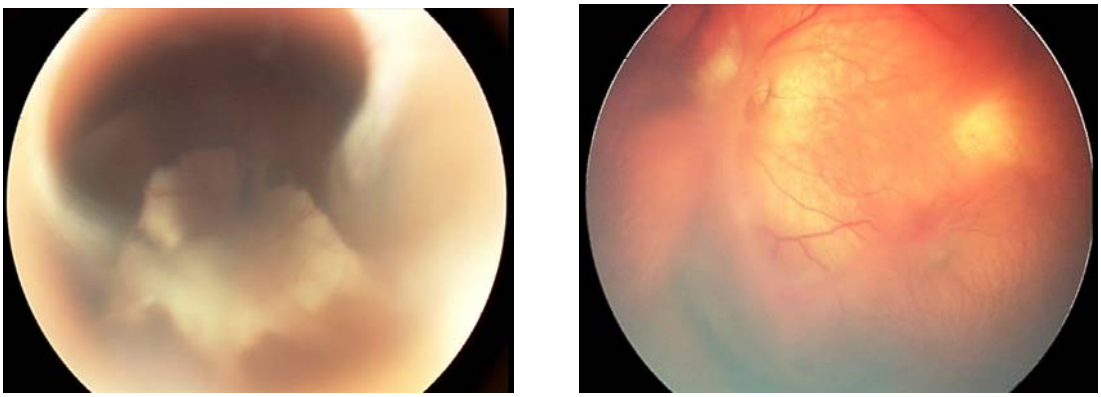
При насочения преглед на новородени недоносени в някои случаи (при недоносеност III–IV степен най-вече) се откриват промени в съдовете на ретината (различна степен), известни в литературата и описани най-общо като ретинопатия на недоносените, а също и всички нейни усложнения.

Не всички новородени недоносени развиват РН и ексудативна витреоретинопатия. *У нас* съвременно комплексно клинично проучване за ретинопатия на недоносеното (РН) (Младенов О, 2016 г.) я доказа при 22,8% (n = 339) от изследваните новородени 1490 деца. Проведено бе и първото клинико-имунологично проучване на нивата на инсулино-подобния растежен фактор 1, при някои новородени (IGF1 – по показания) у нас [29].

Витреоретинопатия е наблюдавана и при доносени деца. Отдавна известно е, че оставена без лечение, прогресиращата РН води до дефинитивна загуба на зрителните функции на двете очи (слепота). Само насоченият и прецизиран преглед на недоносените може да предотврати (доколкото е възможно) усложненията на недиагностицирана или нелекувана своевременно РН. На Фиг. 28.3.19.3.1 е представено очно дъно на новородено дете с аномалия в съдовете на ретината (недоразвита съдова мрежа) и хеморагия върху папилата на зрителния нерв. На Фиг. 28.3.19.3.2 са представени ретиновитреалните промени в очното дъно на новородено дете с малформативен синдром (собствено наблюдение).



Фиг. 28.3.19.3.1. Недоразвита съдова мрежа на ретината с хеморагия върху папилата на зрителния нерв



Фиг. 28.3.19.3.2. Витреоретинални промени при дете с двустранна ретинопатия на недоносеното

Литература

1. Basic and Clinical Science Course, Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Section 6, 2011-2012. Chapter 14, Growth and Development of the Eye; American Academy of Ophthalmology, 167–172.
2. Bowling B. Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systemic Approach, 2015, 928 p.; 8th Ed. NewMedicalBooks.net.
3. Chintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paysse EA, et al. Retinoblastoma: review of current management. Oncologist. 2007, 12(10): 1237–46.
4. Duke-Elder, WS. Systems of Ophthalmology: Vol. 3, Normal and Abnormal Development, Part 2, Congenital Deformities. Henry Kimpton, London, 1964.
5. François, J. Heredity in Ophthalmology. Mosby, Saint Louis, 1961.
6. Franceschetti AJ. Pediatric ophthalmology, vol. 1, 2, 1965.
7. Goldberg MF. Genetic and metabolic eye disease. Boston, 1974. 4, 784-793 (2003).
8. Helveston, E.M., D. Forrest. Pediatric Ophthalmology. Mosby Comp., 1984.
9. Kanski J., B. Bowling. Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach. 7th Edition, eBook (2011). Elsevier/Saunders.
10. Mann I. The Developmental of the Humane Eye. The University Press, Cambridge, England, 1964.
11. Nelson, L.B., S.E. Olitsky. Harley's Pediatric Ophthalmology. Fifth Edition. Lippincott Williams&Wilkins. 2005. 587 p.
12. Ocular Pathology Atlas. American Academy of Ophthalmology Web site. Published 2016. Accessed January 4, 2017 [https://www.aao.org/resident-course/pathology-atlas].
13. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Last updated, 07.11.2017, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)
14. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Orphanet version 4.23.0 – Last updated: 2017-02-12 (www.orpha.net).
15. Practicing Ophthalmologist Curriculum Pediatric Ophthalmology/Strabismus. Academy Maintenance of Certification (MOC) Essentials, American Academy of Ophthalmology, 2014, 272 p.
16. Richter S, Vandezande K, Chen N, et al. (December 2002). Sensitive and efficient detection of RB1 gene mutations enhances care for families with retinoblastoma. American Journal of Human Genetics. 72 (2): 253–69.
17. Saudubray, J-M, Baumgartner, M. R., Walter, J. (2016). Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
18. Singh AD. Clinical Ophthalmic Oncology. Philadelphia: Saunders, 2007.
19. Sorsby A. Ophthalmic genetics, 2nd ed. Appleton-Century Crofts, 1970.
20. Traboulsi, EI. Genetic Diseases of the Eye. Second Edition, Oxford, 2011, 994 p.
21. Vutova, K., Z. Peicheva, A. Popova, V. Markova, N. Mincheva. Congenital toxoplasmosis: eye manifestations in infants and children. Ann Trop Pediaet (2002) 22, 213–218.
22. Waardenburg, P.J., A. Franceschetti, D. Klein. Genetics and ophthalmology, I-II. BlackwellScientific Publication. Ltd. Oxford Royal Van Gorcum, Publisher Assen, Netherlands, 1961; 1963.
23. Wilson,M.E., R. A. Saunders, R. H. Trivedi. Pediatric ophthalmology. Springer, 2008, 497 p.
24. Wright KW, P. Spiegel. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Second Edition. Springer Science & Business Media, 2013, 1087 p.
25. Yanoff M., JS, Duker. Ophthalmology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby, 2009.
26. Дъбов, Ст. Ретинобластом. Мед. и физк., С. 1973.
27. Михайлова, Б. Изследване дебелината на ретинния неврофибрилерен слой и неговата физиологична асиметрия между двете очи при здрави деца и възрастни индивиди с TOPCON OCT. Български офталмологичен преглед, 2016, LVV (1):13-5.
28. Михайлова, Б., Г. Димитрова. Оценка дебелината на перипапиларния и макулния неврофибрилерен слой при деца с анизометропична амблиопия чрез оптична кохерентна томография. Български офталмологичен преглед, 2016, LVV (2):3-12.
29. Младенов, О. Динамика в състоянието на ретината при недоносените деца. Дисерт. София, 2016.
30. Накова, А. Функционални фотопични аномалии при Retinitis pigmentosa. Канд. Дис., София, 1990.
31. Никова-Драгулева, М., М. Телескопична корекция при слабозрящи. Канд. Дис., София, 1988.
32. Пашев, К. Офталмологични изследвания върху наследствеността у нас. Държ. Печатница, София, 1943.
33. Попова, А. Клинико-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд. Дис., 1994, София.
34. Попова, А. Клинико-генетичен полиморфизъм при ретинобластома. Български офталмологичен преглед, год. XLIII, бр. 1, 1999, 39-42.

35. Попова, А. Случай на дете с очна хипертенсия, микрофталм, нистагъм, страбизъм, вродена катаракта синдром, с автозомно-рецесивен тип на унаследяване. Български форум глаукома, Издание на фондация "Национална Академия Глаукома", том 4, бр. 5, 2014, 212-216.
36. Сивкова, Н., Ц. Кръстев, Бл. Чилова-Атанасова. Ретинобластом – ретроспективно проучване, генетична консултация. Български офталмологичен преглед, год. XLIII, бр. 1, 1999, 35-38.
37. Танев, В. и кол. Флуоресцинова ангиография на очното дъно. МФ, София, 1990, 89.
38. Филипов, Е. Наследствените и вродените заболявания на окото в етиологията на детската слепота и тяхната профилактика. Канд. Дис, София, 1979, част I., 161 стр. и част II., 230 приложения.
39. Филипов, Е. Н., М. Никова, А. Попова. Скрининг метод за ранно откриване на вродени очни аномалии и малформации. Офталмология, год. XXXV, 2, с. 3334, 1987.
40. Филипов, Е. Характер и честота на наследствените аномалии и заболявания на очите. Във: Медикогенетична консултация. Мед. и физк., Под ред. на М. Цонева и кол., Мед. и физк., С., 1984, 182-189.
41. Чилова-Атанасова, Н. Сивкова, М. Атанасов. Генетични аспекти на ретинобластома. Български офталмологичен преглед, год. XLIII, бр. 1, 1999, с. 43-48.

29. Зрителен нерв

29.1. Антенатално развитие на зрителния нерв

Антенаталното развитие на зрителния нерв започва 35-ия ден (5-та е.с.; II е.м.), когато във вътрешното очно краче се появяват първите неврити на fasciculus opticus. През 49-ия ден (7-а г.с.) нервните влакна изпълват очното краче и достигат до хиазмата. През III е.м. се сформира стволът на зрителния нерв. Фотомоторният рефлекс възниква през VI ф.м, а през VII ф.м. е началото на миелинизацията, която приключва през VIII ф.м. Подробности по антенаталното развитие на зрителния нерв са представени на Табл. 29.1

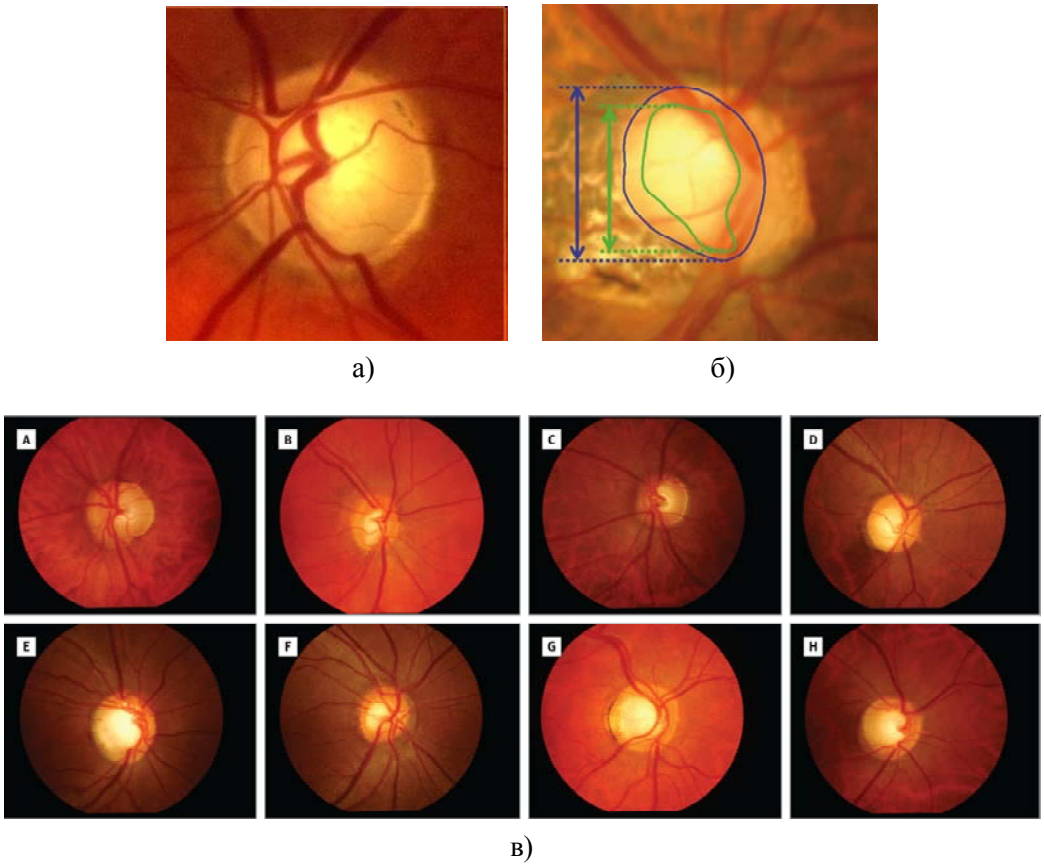
Ембрионален произход: От мезодермата произхождат обвивката и септите на зрителния нерв. *Нервната ектодерма* дава началото на развитие на пигментния епител на ретината, дългите израстъци на ганглийните клетки, невроглиалните и нервните елементи на зрителния нерв [14].

Табл. 29.1. Възникване и пренатално развитие на зрителния нерв

Ден	Седмица	Месец	Дължина на ембриона (mm)	Развитие
35	5-та	II	7,5–12	Във вътрешното очно краче се появяват първите неврити на fasciculus opticus, които идват от ганглийните клетки и навлизат в клетките на самото краче
49	7-ма	II	17–24	Нервните влакна изпълват изцяло очното краче и достигат до хиазмата
		III	31–70	Стволът на зрителния нерв се разделя от образуваните от глията прегради на отделни снопчета. Съединителните прегради възникват от клетките на невроглията, чиито клетки (астроцити) произхождат от клетките на pedunculus opticus. Отчасти в тези прегради участват мезодермалните повлекла, вмъкнали се във феталната цепка на pedunculus opticus
		VI	160–200	Фотомоторен рефлекс
		VII	200–240	Начало на миелинизация
		VIII	240–280	Край на миелинизацията

29.2. Постнатално развитие на зрителния нерв

Средният вертикален размер на диска на папилата на зрителния нерв при новородени нормално е 0,8 mm, като към 2-годишна възраст той достига размерите на възрастен – 1,5 mm. Индивидуалните нормални вариации в размерите на диска на зрителния нерв, границите на папилния ръб, наличието на екскавация и състоянието на цвета на папилата са много големи и все още не са обяснени всички причини за това. Според площта на диска на зрителния нерв при възрастни се различават малък зрителен диск – при площ < 1.6 mm^2, среден – при площ 16–2,8 mm^2, голям зрителен диск – > 2,8 mm^2. Екскавация 0,2 папилни диаметъра се среща при 96% от хората като нормален вариант. Не винаги големината, цветът и наличието на екскавация на папилата съответстват на състоянието и на степента на увреждане на зрителните функции. Оценката за норма и патология на състоянието на зрителния нерв само по вида на папилата и параметрите ù в детска възраст в редица случаи е трудна задача. На Фиг. 29.2.1 са представени папили с различен клиничен вид и степен на екскавация, а на Фиг. 29.2.2 – Степенна скала за екскавация на папилата и примерна оценка за вида на екскавацията при зрителни дискове с малък, среден и голям размер (при възрастни) [13, 14].



а) б)

в)

Фиг. 29.2.1. Очни дъна с различен вид и степен на екскавация на папилата: а) нормално очно дъно; б) напреднала екскавация; в) различни клинични варианти на изменения в папилата – A – H (интернет)

Междуочни дискорелации при дисморфизъм на зрителния нерв

Констатирането на разлики между двете очи в параметрите на папилата на зрителния нерв – размери, форма, граници на папилата, степен на екскавация, положение на съдовия сноп трябва да се обсъждат съответно на възрастта на детето и наличието на други вродени очни и общи абнормности.

	Narrowest width of rim (rim/disk ratio)				Examples		
DDLS stage	For small disk < 1.50 mm	For average size disk 1.50-2.00 mm	For large disk > 2.00 mm	DDLS stage	1.25 mm optic nerve	1.75 mm optic nerve	2.25 mm optic nerve
1	0.5 or more	0.4 or more	0.3 or more	0a			
2	0.4 to 0.49	0.3 to 0.39	0.2 to 0.39	0b			
3	0.3 to 0.39	0.2 to 0.29	0.1 to 0.19	1			
4	0.2 to 0.29	0.1 to 0.19	Less than 0.1	2			
5	0.1 to 0.19	Less than 0.1	0 for less than 45°	3			
6	Less than 0.1	0 for less than 45°	0 for 46° to 90°	4			
7	0 for less than 45°	0 for 46° to 90°	0 for 91° to 180°	5			
8	0 for 46° to 90°	0 fo 91° to 180°	0 for 181° to 270°	6			
9	0 fo 91° to 180°	0 for 181° to 270°	0 for more than 270°	7a			
10	0 for more than 180°	0 for more than 270°		7b			

а) б)

DDLS – Disc Damage Likelihood Scale

Фиг. 29.2.2. Степенна скала за екскавация на папилата (а) и примерна оценка за вида на екскавацията (б) при зрителни дискове с малък, среден и голям размер (интернет)

29.3. Клинични прояви за дисморфизъм на зрителния нерв

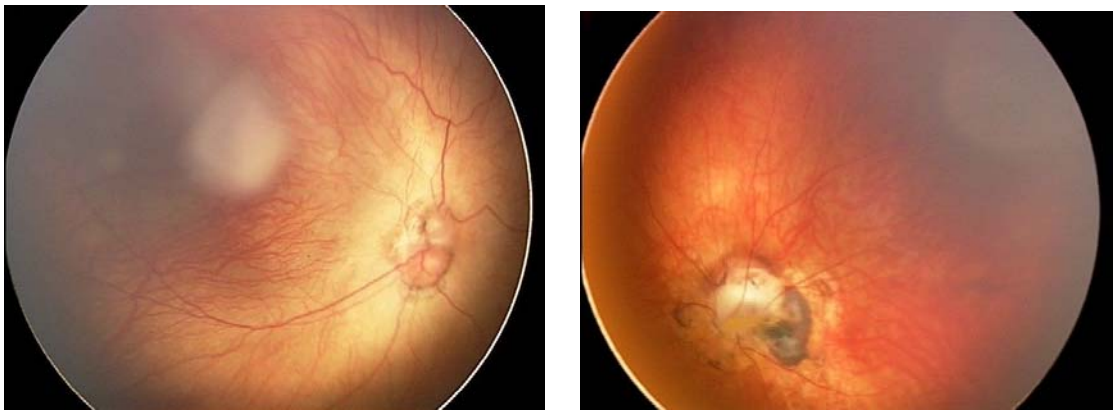
Доказването на дисморфизъм на зрителния нерв е свързано с редица офталмологични изследвания и консултации с неврофталмолог, невролог и провеждането на високоспециализирани изследвания [14]. Вродените и наследствени увреждания на зрителния нерв са обект на изучаване от различни автори, в различни аспекти [1–19].

29.3.1. Аплазия и хипоплазия на диска на зрителния нерв

ICD-10: Q 14.2

Аплазия на диска на зрителния нерв (Aplasia papillae nervi optici) представлява липса на нервните влакна на зрителния нерв – ретиналните ганглийни клетки и съдовете на ретината, и липса на зрителни функции от рождение (J. Francois, 1961). Касае се за извънредно рядка вродена структурна аномалия на третия неврон в ретината, с липса на ретиналните съдове. Патологията може да е едностранна или да засяга и двете очи (в една и съща или в различна степен).

Вродената хипоплазия на диска на зрителния нерв (Hypoplasia papillae nervi optici congenita) също е рядка патология. Дискът е с двойно по-малки размери, често с пигментиран ръб. Патологията – едностранна или двустранна, се асоциира с микрофталм, нистагъм, страбизъм, рефрактивни проблеми (високостепенна хиперметропия), Фиг. 29.3.1. Зрителните функции са тежко увредени [9, 10, 13, 14].



Фиг. 29.3.1. Находка (RetCam) при дете с вродена аномалия на ретината и зрителния нерв (собствено наблюдение)

29.3.2. Вродена колобома на папилата на зрителния нерв

ICD-10: Q 14.2

Колобомата на папилата (Congenital coloboma papillae nervi optici) е аспект на очната колобома. Патологията е вродена и се дължи на ненавременно затваряне на феталната цепка. Често се асоциира с ектазия на склерата, колобома на ретината и хориодеята, както и с други вродени очни аномалии. Проявява се едностранно или двустранно. Унаследяването на наследствените форми е АД или АР.

При вродената колобома на папилата може да се променят формата (коса, овална), размерът на папилата (увеличени размери или намалени – по-често), цветът и (по-бял), нивото (екскавацията), броят на папилите (двоен). Обикновено в патологичния процес са включени прилежащата ретина и хориоидеята. Патологията може да е едностранна, двустранна симетрична или двустранна несиметрична. Диференциалната диагноза се прави с високостепенна едностранна или двустранна миопия по отношение вида на папилата и състоянието на рефракцията на окото [9, 10, 13, 14, 16, 17, 19].

29.3.3. Медуларни фибри

ICD-10: Q 14.1

Медуларните фибри (Fibrae medullares) представляват миелинизирани нервни влакна на ретината в близост до папилата на зрителния нерв, преди те да са преминали през решетъчната пластинка. Нормално миелинизацията на нервните влакна започва след преминаването им през решетъчната пластинка (lamina cribrosa). Медуларните фибри се разполагат под формата на белезникави стрии с радиална посока около папилата – циркулярно или секторно. Находката най-често е едностранна. Пръв описва тази находка Франсоа (1961) при 10 членове от една фамилия в две поколения, като определя АД унаследяване. Зрителните функции при медуларните фибри, без други очни промени, обичайно не се засягат, а находката може да се диагностицира случайно, при рутинен преглед на очното дъно. В някои случаи миелинните фибри се съчетават с други очни промени (колобома, катаракта, миопия, страбизъм, амблиопия и др.) и тогава в една или друга степен се засяга зрителната острота. В диференциалнодиагностичен план медуларните фибри трябва да се разграничат от колобома на ретината или зрителния нерв, папиледема и др. [9, 10, 13, 14].

29.3.4. Микропапила

Микропапилата (Micropapilla) е папила (диск на зрителния нерв) с по-малки размери от обичайното за възрастта – площ < 1.6 mm^2, виж Фиг. 29.2.2. Като вродена патология (стоп в развитието на папилата) микропапила често се среща при микрофталмите и при високите степени на хиперметропия. Микропапилата може да се съчетава други вродени или общи увреждания [9, 10, 13, 14].

29.3.5. Мегалопапила

Мегалопилата (Megalopapilla) е папила (диск на зрителния нерв) с по-големи размери от обичайното за възрастта – площ > 2,8 mm^2, виж Фиг. 29.2.2. Мегалопапилата е честа находка при високостепенната миопия и вродена глаукома [9, 10, 13, 14].

29.3.6. Глиоза на папилата

Глиозата на папилата (Gliosis papillae nervi optici) е вродена малформация, при която папилата е с размазани граници, сивкавобелезникав цвят и липса на физиологична екскавация [9, 10, 13, 14].

29.3.7. Вродени аномалии на съдовете в папилата на зрителния нерв

Клиничната находка е разнообразна. Наблюдават се различни по брой, калибър, цвят, ход, заемана площ съдове и анастомози [9, 10, 13, 14].

29.3.8. Двойна папила

Двойна папила (Double papille) е извънредно рядка патология [10].

29.3.9. Наследствени атрофии на зрителния нерв

29.3.9.1. Наследствена невропатия на зрителния нерв тип Лебер

OMIM: 535000

Наследствена невропатия на зрителния нерв тип Лебер [Leber's hereditary optic neuropathy (LHON)] е митохондриално заболяване с остро или хронично протичане и остра загуба на зрителните функции двустранно. По-често засяга млади мъже. Заболяването е описано за първи път от немския офталмолог Theodor Leber (1871), чието име се употребява до днес. През 1988 Wallace et al. Откриват гуанин (G) към аденозин (A) мутация в нуклеотидна позиция 11778 в 9 фамилии. Патологията се асоциира с много мутации (missens) в митохондриалния геном (mtDNA). Описани са 18 алелни варианта. При пациентите с мутация в гена 14484/ND6 зрителните функции са възстановими.

Неврофталмоскопичната находка се представя с перипапиларна телеангиектазия, микроангиопатия, оток на папилата, тортуозност на съдовете при 58% от засегнатите индивиди с нуклеотиден чифт (np) 11778 мутация и в някои случаи в асимптомните кръвни родственици по майчина линия [1–15].

29.3.9.2. Доминантна атрофия на зрителните нерви

Синоними: Ювенилна атрофия на зрителните нерви (Optic atrophy juvenile); Kjer-Type optic atrophy; OAK

OMIM: 165500

Атрофията на зрителния нерв тип 1 (Optic atrophy 1 – OPA 1) се дължи на хетерозиготна мутация в ген OPA1 (605290), с хромозомна локализация (3q29). Патологията се манифестира в първата декада от живота на индивида. Офталмоскопично се наблюдава темпорално избледняване на папилата. В периметъра са налице центроцекални скотоми. Цветното зрение е

с фини промени. Патогенните характеристики на OPA1 наподобяват тези на наследствената оптична невропатия на Лебер [10, 11].

Описани са 11 КГ форми на OPA [9, 10]. Те се дължат на мутация в различни гени (OPA3; TMEM126A; ACO2; RTN4IP1; YME1L1), картирани в различни хромозомни локуси (Xp11.4-p11.21; 19q13; 18q12.2-q12.3; 22q12.1-q13.1; 8q; 11q14; 16q21-q22; 22q13; 6q21; 10p12) (виж Табл. 7.3).

29.3.9.3. Синдром на Behr

Синоними: Optic infantile hereditary atrophy with neurologic abnormalities

OMIM: 210000

Синдромът на Behr (Behr's syndrome) е изключително рядка патология. Дължи се на хомозиготна или сложна хетерозиготна мутация в гена OPA1 (605290), с хромозомна локализация 3q29. Основната симптоматика включва ранна атрофия на зрителните нерви, атаксия, пирамидна симптоматика, изоставане в психомоторното развитие (Behr, 1909; Thomas et al., 1984). Унаследяването е АР. Описани са единични случаи с АД унаследяване.

Очни прояви: освен атрофията на зрителните нерви се наблюдават нистагъм, скотоми в зрителното поле и двустранен ретробулбарен неврит [9, 10, 12].

29.3.9.4. Синдром на Берк–Табазник

Синдромът на Берк–Табазник (Berk–Tabatznik syndrome) включва в симптоматиката си вродена атрофия на зрителните нерви, нисък ръст и брахителефаланги. Причината за това заболяване не е известна [9].

29.3.10. Друзи на диска на зрителния нерв

ICD-9-CM: 377.21, 377.24; ***ICD-10:*** H47.3; ***OMIM****:* 177800

Друзите върху папилата на зрителния нерв (Druses papillae n. optici) представляват окръглени малки образувания от мукопротеини и мукополизахариди, с жълтеникав цвят. Смята се, че те са остатъците от аксоналната транспортна система на дегенериралите ганглийни клетки на ретината, които с времето калцифицират. Популационната им честота е 1,0–3,4%, без предилекция на пола, а при починали индивиди тя е по-висока (2,4–13,0%) [9, 13, 14].

При деца друзите на диска обикновено са двустранно изявени. При около 75% от засегнатите се констатират периферни скотоми в зрителното поле. Съществува корелация между офталмоскопичната находка и засягането на периферните зрителни функции. Увреждането на централната зрителна острота е рядкост.

Диференциална диагноза се прави с оток на папилата, витреални тракции, епипапиларна глиална тъкан, миелинизация на нервните влакна, високостепенна хиперметропия. Системните заболявания, с които се прави диференциална диагноза, са Alagille syndrome, Down syndrome, Kenny-Caffey syndrome, Leber Hereditary Optic Neuropathy и linear nevus sebaceous syndrome.

29.3.11. Вроден псевдоневрит

Вроденият псевдоневрит (Congenital pseudoneuritis, Pseudopapilledema) е една от често срещаните аномалии в диска на зрителния нерв (0,2% популационна честота). Аномалията е двустранна в 80,0% от случаите. Касае се за хиперплазия на глиална и съединителна тъкан в интрабулбарната част на зрителния нерв.

Офталмоскопичната находка включва хиперемия на папилата, границите не личат ясно, понякога съдовете са нагънати, но калибърът им не е променен, понякога са налице рефракционни аномалии (висока степен на хиперметропия [14].

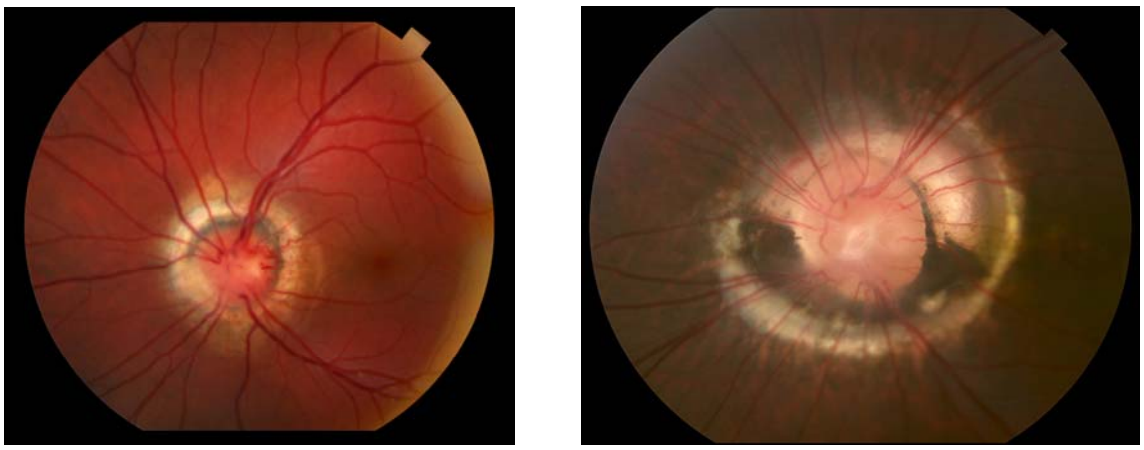
29.3.12. Синдром на “изгряващото слънце”

Синдромът на “изгряващото слънце” (Morning glory syndrome), при някои автори се среща като “залязващото слънце”, е резултат на трансбазално енцефалоцеле. Касае се за вродена малформация на базата на структурен дефект на черепни кости с протрузия на менинги през сфеноидалните цепки. Децата с тази патология са с черепен дисморфизъм – глава с хидроцефална конфигурация (в различна степен), плосък нос, хипертелоризъм, страбизъм [9, 13, 14].

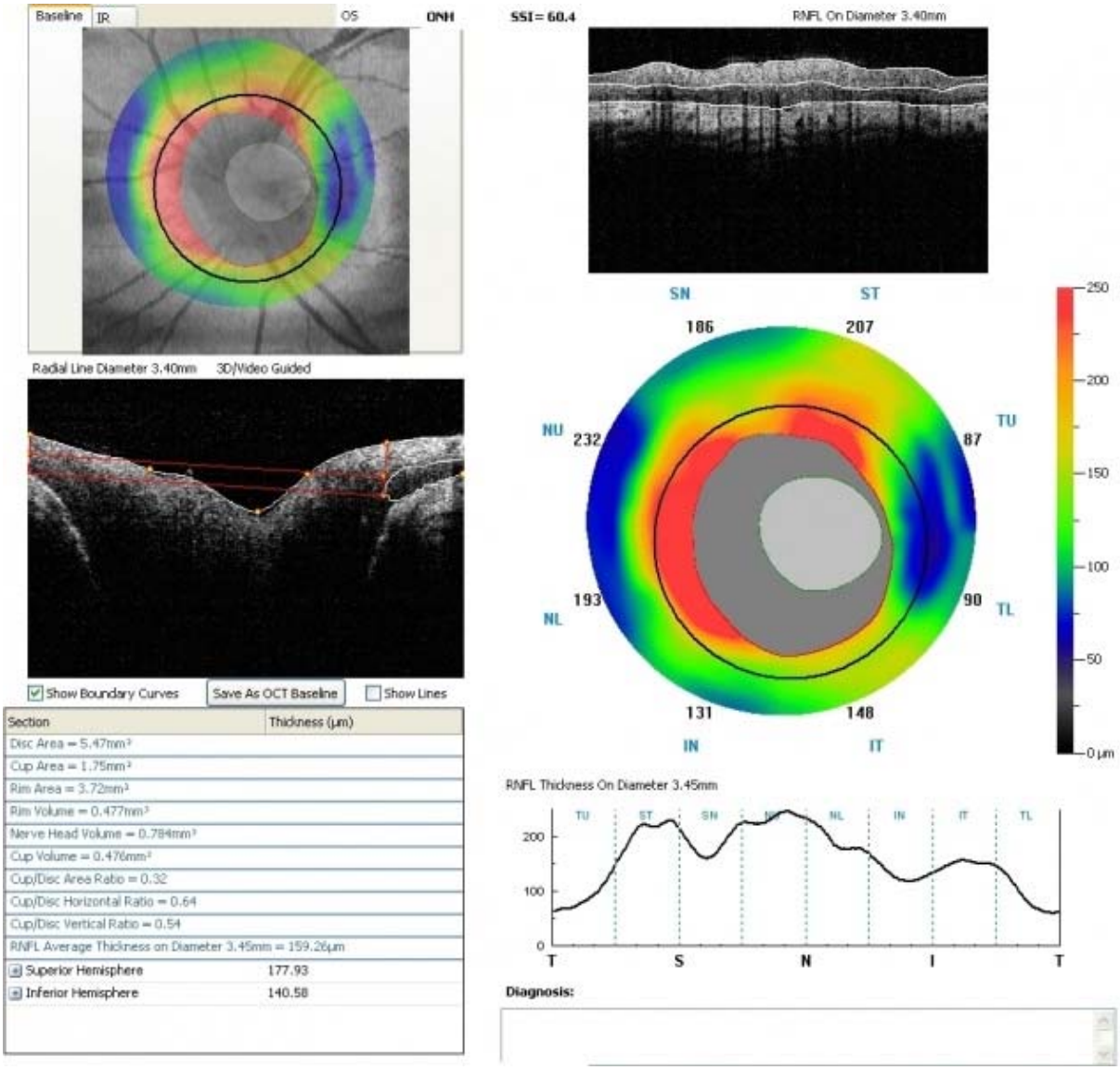
При офталмоскопия се наблюдава дисплазия на зрителния нерв, папилата е екскавирана, изпълнена с глиална тъкан и перипапиларна пигментираност. На Фиг. 29.3.12.1 е представено дете със симптома на “залязващото слънце”. Детето е с множествени очни аномалии при тежък малформативен синдром и хидроцефалия. Зрителната острота варира при отделните индивиди от нормална (1,0) до понижена (от 0,1 до стотни – 0,02 и <), в зависимост от тежестта на патологията. В периметрите се констатират промени – скотоми, увеличено “сляпо” петно. На Фиг. 29.3.12.2 са представени промените в диска на зрителния нерв при Morning Glory синдром. На Фиг. 29.3.12.3 са представени резултати от ОСТ проучване на папилата на зрителния нерв при индивиди с “morning glory” синдром (Grigorian et al., 2017).



Фиг. 29.3.12.1. Симптом на “залязващото слънце”, при дете с малформативен синдром, хидроцефалия и множествени очни аномалии (собствени наблюдения)



Фиг. 29.3.12.2. Промени в диска на зрителния нерв при Morning Glory синдром (интернет)



Фиг. 29.3.12.3. Резултати от ОСТ проучване на папилата на зрителния нерв при индивиди с "morning glory" синдром (по Grigorian AP, Lee AG, Jirawuthiworavong GV. Morning Glory anomaly. AAO, Eye Wiki, 2017, http://eyewiki.aao.org/Morning_Glory_anomaly)

Диференциална диагноза се провежда с колобома на зрителния нерв (тя често е асоциирана с общи увреждания) и с перипапиларна стафилома.

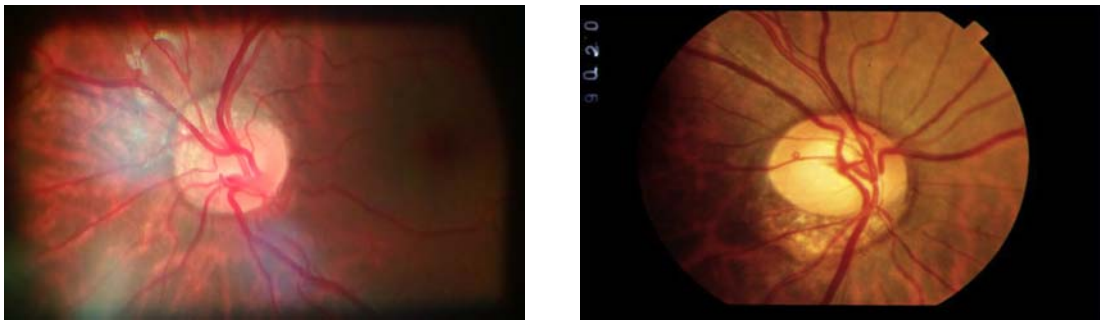
29.3.13. Наклонен зрителен диск

Наклонения зрителен диск синдром ((Tilted optic disks – TDS), е известен като *колобома на Фукс* (*Fuch's Coloboma*). Касае се за вродена аномалия на диска на зрителния нерв, която е с честота 1–2% от популацията. Първо описание дава Rucker през 1944 г.

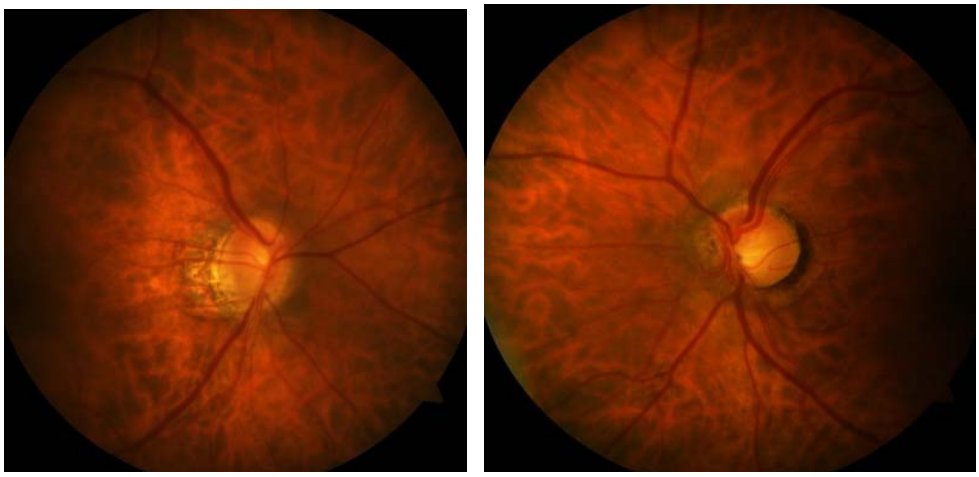
Офталмоскопично се наблюдава долноназален наклон на папилата – двустранно и симетрично. Находката се установява при миопия над 5,0 диоптъра. При 1/5 от случаите се констатират промени в периметрите – битемпорален горен скотом, инверсия на съдовия сноп (situs inversus), темпорална ектазия на склерата или стафилома. Описани са случаи на асоциация на синдрома на наклонения диск с хипоплазия на зрителния нерв, мегалопапила, перипапиларна стафилома, колобома на зрителния нерв, миелинизирани нервни влакна, глаукома, увреждания в хиазмата, отлепване на ретината [4, 9, 13].

Причините все още не са напълно уточнени.

Диагнозата се поставя въз основа на офталмоскопичната находка, подкрепена с OCT, CT и MRI изследвания. На Фиг. 29.3.13.1 и 29.3.13.2 са представени офталмоскопичните промени при синдрома на наклонения диск.



Фиг. 29.3.13.1. Офталмоскопична находка при индивиди с едностранен синдром на наклонения диск (интернет)



а) Дясно око б) Ляво око

Фиг. 29.3.13.2. Офталмоскопична находка при индивид със синдрома на наклонения диск – двустранно проявен (интернет)

Литература

1. Adams, J. H., Blackwood, W., Wilson, J. Further clinical and pathological observations on Leber's optic atrophy. Brain 89: 15–26, 1966.
2. Anderson, S., Bankier, A. T., Barrell, B. G., et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. Nature 290: 457–465, 1981.
3. Behr, C. Die komplizierte, hereditaer-familiaere Optikusatrophie des Kindesalters: ein bisher nicht beschriebener Symptomenkomplex. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 47: 138–160, 1909.
4. Chevrollier, A., Guillet, V., Loiseau, D. et all. Hereditary optic neuropathies share a common mitochondrial coupling defect. Ann. Neurol. 63: 794–798, 2008.
5. Hartwell, EA; Robinson, LK; Robinson, LH. Et all. (1988). Congenital optic atrophy and brachytelephalangy: the Berk–Tabatznik syndrome. American Journal of Medical Genetics. 29 (2): 383–9.
6. Howell, N., McCullough, D., Bodis-Wollner, I. Molecular genetic analysis of a sporadic case of Leber hereditary optic neuropathy. (Letter) Am. J. Hum. Genet. 50: 443–446, 1992.
7. Huoponen, K. Leber hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic findings. Neurogenetics 3: 119–125, 2001.
8. Leber T. Ueber hereditaere und congenital angelegte sehnervenleiden (1871) Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 17:249–291.

9. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Last updated, 07.11.2017, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).
10. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Orphanet version 4.23.0 – Last updated: 2017-02-12 (www.orpha.net).
11. Schaaf, C. P., Blazo, M., Lewis, R. A., et al. Early-onset severe neuromuscular phenotype associated with compound heterozygosity for OPA1 mutations. Molec. Genet. Metab. 103: 383-387, 2011.
12. Thomas, P. K., Workman, J. M., Thage, O. Behr's syndrome: a family exhibiting pseudodominant inheritance. J. Neurol. Sci. 64: 137–148, 1984.
13. Traboulsi, E.I. Genetic Diseases of the Eye. Second Edition, Oxford, 2011, 994.
14. Traboulsi, E. I., Shomoukh, A. Shamekh, Natario L. Couser. The Eye. Chapter 12 (12.1–12.15) in Human Malformations and Related Anomalies. By Stevenson, R.E., J.G., Hall, D.B., Everman, B.D., Solomon. Third Edition, 2015, 1000 p. Oxford Monographs on Medical Genetics Hardcover.
15. Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. Science. 1988, 242 (4884): 1427–1430.
16. Пашев, К. Офталмологични изследвания върху наследствеността у нас. Държ. Печатница, София, 1943.
17. Попова, А. Клинико-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд. Дис., 1994, София.
18. Попова, А., И. Петкова, С. Чернинкова, П. Василева. Редки болести в офталмологията. Във: Редки генетични болести, част II, с.720-762., под ред. на Д. Тончева, ИК "Симелпрес", с. 1007, София, 2014.
19. Филипов, Е. Характер и честота на наследствените аномалии и заболявания на очите. Във: Медикогенетична консултация. Под ред. на М. Цонева и кол., Мед. и физк., С., 1984, 182-189.

30. Очедвигателен апарат

30.1. Антенатално развитие на очедвигателния апарат

През 42-ия ден след опложданe на яйцеклетката (6-та г.с.; II л.м.) в мезобласта около очната ябълка и около крачето на очната чашка се явяват овални стеснявания (повлекла) на мезенхима. В мускулните образувания се формират (диференцират) миофибрили. През V л.м. очните мускули са с добре оформени миофибрили и напълно развито сухожилие. На Табл. 30.1 са представени възникването и стадиите в пренаталното развитие на външните очни мускули по-подробно [13].

Табл. 30.1. Възникване и стадии в пренаталното развитие на външните очни мускули

Ден	Седмица	Месец	Дължина на ембриона (mm)	Развитие
35	6-а	II	12–17	В мезобласта около очната ябълка и около крачето на очната чашка се явяват овалните стеснявания (повлекла) на мезенхима. В мускулните образувания се формират (диференцират) миофибрили
		V	110–150	Мускулите са с добре оформени миофибрили и тяхното сухожилие е в пълно развитие

30.2. Постнатално развитие на очедвигателния апарат

30.2.1. Външни очни мускули и окуломоторика. Анатомични и функционални особености

Външните очни мускули (external ocular muscules) са 12 – по 6 за всяка очна ябълка. Всички те са с напречнонабраздена структура. Всяка очна ябълка притежава четири прави и два коси мускула. Правите мускули са вътрешен (m. rectus internus), външен (m. rectus

externus), горен (m. rectus superior) и долен (m.rectus inferior). Косите мускули са горен (m. obliqvus superior) и долен (m. obliqvus inferior). Нормално двете очни ябълки (поотделно, но синхронно) осъществяват непрестанно макро- и микрофиксационни движения (фиксационни рефлекси под действие на светлината). Микрофиксационните очни движения са тремор, дрейф и сакади. Макрофиксационните движения са всички погледни движения. Всяка очна ябълка може да се придвижва самостоятелно (монокулярно) или и двете заедно (бинокулярно) във всички погледни посоки. Чрез макродвиженията се осъществяват подвижността на двете очни ябълки по хоризонтала (дясно-ляво), по вертикала (горе-долу), в косите посоки (горе-темпорално и горе-назално, долу-темпорално и долу-назално). На Табл. 30.2.1.1 са представени видовете очни движения (дукции, верзионни, вергентни) и терминологията им. Макро- и микрофиксационните движения се координират от кортикални и субкортикални центрове, разположени в главния мозък [13, 26, 28].

Табл. 30.2.1.1. Видове очни движения (Von Noorden, G. K., E. C. Kampos, 2002)

Едноочни (монокулярни) (дукции)	**Двуочни (бинокулярни)**	
	верзионни	**вергентни**
Отклонява назално (Adductio)	Надясно	Конвергенция
Отклонява темпорално (Abductio)	Наляво	Дивергенция
Отклонява нагоре (Supraductio)	Нагоре	Right sursumvergence
Отклонява надолу (Deorsoductio)	Надолу	Right deorsumvergence
Инциклодукция	Декстроцикловерзия	Инцикловергенция
Ексциклодукция	Левоцикловерзия	Ексцикловергенция

Анатомични особености на външните очни мускули:

1. Мускулите на окото са с по-малък диаметър (9-17 μm) от този на мускулите на организма, инервацията им е около 10 пъти по-богата и ацетилхолиновата им чувствителност е по-висока в сравнение със скелетните мускули. Това определя тяхната бърза и точна реакция, но и лесната им ранимост и трудната възстановимост.

2. По-диференцирани са (сравнени със скелетните мускули), по-тънки и по-фини, богато кръвоснабдени, съдържат елестични влакна, намират се в непрестанен тонус, сухожилията на мускулите са плоски и лъскави.

3. Всички прави очни мускули и долният кос мускул започват от единен сухожилен пръстен, разположен в орбитата зад очната ябълка. Посоката на правите мускули и на долния кос мускул е отзад-напред дивергентно, след което пробиват теноновата капсула в областта на екватора и се залавят за склерата.

4. Всички прави мускули се залавят за склерата пред екватора чрез съответни сухожилия на места, отстоящи на съответно място от лимба, различно за отделните мускули и за различните възрастови периоди на детето и за възрастните. На Табл. 30.2.1.2 са представени някои параметри и размери на външните очни мускули при деца (в различни възрастови периоди) и възрастни. На Табл. 30.2.1.3 се виждат средният размер и граничните стойности на отстоянието на инсерциите на външните прави очни мускули от лимба. Схематично това е представено на Фиг. 30.2.1.1.

5. Горният кос мускул (за разлика от всички останали външни очни мускули) започва от слъзната кост на орбитата, сухожилието му се прехвърля през т.нар. макаричка (образуване в орбитата), насочва се назад и навън (темпорално), преминавайки над горната част на очната ябълка, и се залавя за склерата в горния външен квадрант на очната ябълка (темпорално).

6. Долният кос мускул преминава под долната част на очната ябълка и се залавя за склерата в долния външен квадрант.

7. Косите мускули се залавят за слерата зад екватора.

8. Широчината и дължината на външните очни мускули, отстоянието на инсерцията на всяко мускулно сухожилие от лимба и посоката на залавянето му към склерата спрямо лимба, са строго определени. Размерите са различни при деца, сравнени с тези на възрастен, виж Табл. 30.2.1.4, Табл. 30.2.1.5 и Фиг. 30.2.1.1.

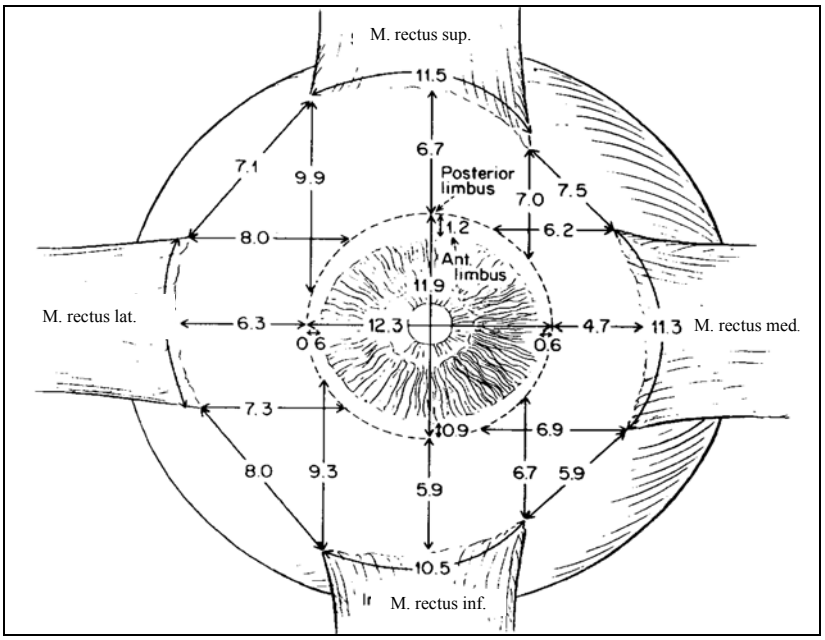
Табл. 30.2.1.2. Някои параметри и размери на външните очни мускули при деца и възрастни

Параметри	Размери[1]/Възраст						
	Н*	**1 г.**	**4 г.**	**7 г.**	**10 г.**	**14 г.**	**Възрастни**
I. Отстояние на инсерцията от лимба:							
– вътрешен прав мускул	3,8	4,5	4,5	5	5	–	5,5–6
– външен прав мускул	5,5	5,5	6,2	6,5	7	–	6,9–7,6
– горен прав мускул	4,8	5	5,7	6,5	7	–	6,9–7,6
– долен прав мускул	4,6	5	5	5,5	6,5	–	6,5–7,3
II. Широчина на инсерцията							10,3
– вътрешен прав мускул	7,9	–	–	–	–	–	9,2
– външен прав мускул	6,9	–	–	–	–	–	10,6
– горен прав мускул	–	–	–	–	–	–	9,8
– долен прав мускул	–	–	–	–	–	–	

Н* – новородено
1 – размерите са в милиметри

Табл. 30.2.1.3. Отстояние на инсерциите на външните прави очни мускули от лимба (Von Noorden, G. K., E. C. Kampos, 2002)

Мускул	Среден размер (mm)	Гранични стойности (mm)
Вътрешен прав мускул		
От предната част на лимба до средата на инсерцията	5.3 ± 0.7	3.6–7
От задната част на лимба до средата на инсерцията	4.7 ± 0.6	3.0–6.4
Долен прав мускул		
От предната част на лимба до средата на инсерцията	6.8 ± 0.8	4.8–8.5
От задната част на лимба до средата на инсерцията	5.9 ± 0.8	3.9–7.6
Външен прав мускул		
От предната част на лимба до средата на инсерцията	5.9 ± 0.8	3.9–7.6
От задната част на лимба до средата на инсерцията	6.3 ± 0.6	4.8–7.9
Горен прав мускул		
От предната част на лимба до средата на инсерцията	7.9 ± 0.6	6.2–9.2
От задната част на лимба до средата на инсерцията	6.7 ± 0.6	5–8



Фиг. 30.2.1.1. Средни размери на инсерциите на правите мускули на окото и отстоянията им от лимба в милиметри (Von Noorden, G. K., E. C. Kampos, 2002)

Табл. 30.2.1.4. Сравнителни резултати между средните размери* на външния и вътрешния прав мускул при новородено (Н) с тези на възрастен (В) (Von Noorden, G. K., E. C. Kampos, 2002)

Параметри	Мускули			
	Вътрешен прав		Външен прав	
	Н (mm)	В (mm)	Н (mm)	В (mm)
Дължина	28	37,7	31,6	36,3
Широчина	7,9	10,4	6,9	9,6
Дистанция от лимба**	3,9	5,7	4,8	7,5

* – средни стойности
** – от средата на инсерцията

Табл. 30.2.1.5. Средни размери и референтни стойности на външните прави очни мускули, в милиметри (mm) (Von Noorden, G. K., E. C. Kampos, 2002)

Параметри	MRMed.	MRInf.	RLat.	MRSup
Дължина на мускула	37.7 (32–44.5)	37.0 (33–42.5)	36.3 (27–42)	37.3 (31–45)
Дължина на сухожилието	3.0 (1–7)	4.7 (3–7)	7.2 (4–11)	4.3 (2–6)
Широчина на сухожилието	10.4 (8–13)	8.6 (7–12)	9.6 (8–13)	10.4 (7–12)

MRMed. (m. rectus medialis) MRLat. (m. rectus lateralis)
MRInf. (m. rectus inferior) MRSup. (m. rectus superioris)

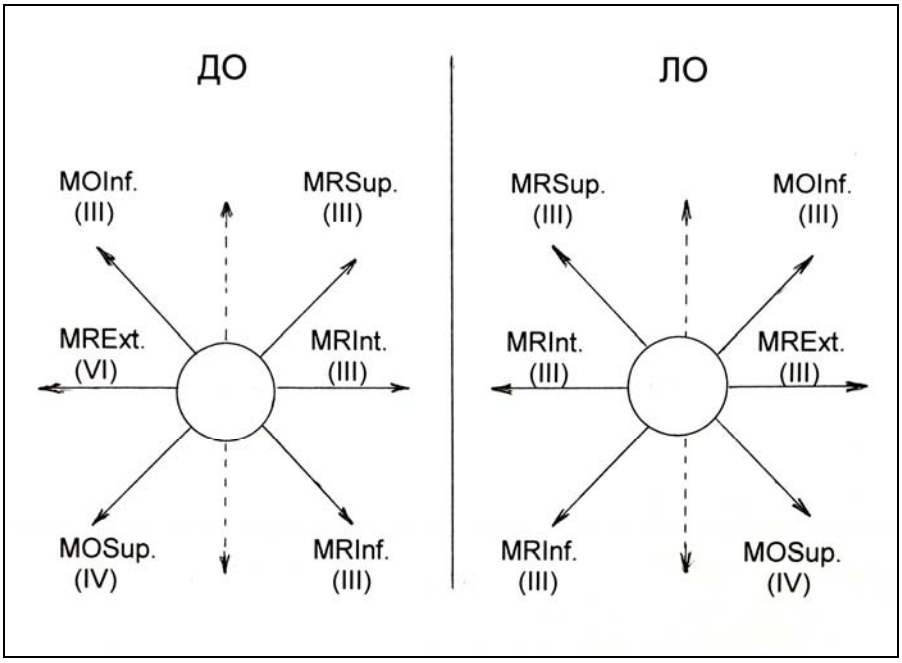
9. Външните очни мускули се инервират от 3 черепномозъчни нерва (ч.м.н.), но всеки очен мускул се инервира от един конкретен ч.м.н.

10. Горният, вътрешният, долният прав мускул и долният кос мускул се инервират от един и същ нерв – окуломоторния (n. oculomotorius – III ч.м.н.).

11. Външният прав мускул се инервира от нервус абдуценс (n. abducens – VI ч.м.н.).
12. Горният кос мускул се инервира от трохлеарния нерв (n. trochlearis – IV ч.м.н.).

Функционални особености на външните очни мускули

1. Очното движение е преместване чрез завъртане на всяка очна ябълка около центъра ù на въртене. Параметрите на очните движения включват: латентен период (0,15–0,30 s), амплитуда (от няколко ъглови секунди до десетки градуси), продължителност (50–60 ms), скорост, направление, честота и др.
2. Едно очно движение [един скок (сакада)] е коров процес, който включва последователно протичащи действия (оценка на новата точка на фиксация по направление, отдалеченост от старата точка, скорост на движението).
3. Всеки външен очен мускул има строго определена посока на действие, виж Фиг. 30.2.1.2.



Фиг. 30.2.1.2. Схема за посоката на действие на външните очни мускули и тяхната инервация: ДО – дясно око; ЛО – ляво око; MRSup. (m. rectus superior) – горен прав мускул; MRInt. (m. rectus internus) – вътрешен прав мускул; MRInf. (m. rectus inferior) – долен прав мускул ; MOSup. (m. obliquus sup.) – горен кос мускул; MRExt. (m. rectus externus) – външен прав мускул; MOInf (m. obliquus inferior) – долен кос мускул; III – n. oculomotorius; IV – n. trochlearis; VI – n. abducens

4. Погледът нагоре е резултантна от едновременното действие на горния прав и долния кос мускул в двете очи.
5. Погледът надолу е резултантна от едновременното действие на долния прав и горния кос мускул в двете очи.
6. Нормално движенията на двете очни ябълки са едновременно и равностойно синхронни, съгласувани, в непрестанен синергизъм и антагонизъм, виж Табл. 30.2.1.6.
7. Функционално мускулната синхронност е свързана със сложен морфологичен зрително-нервен субстрат от мускулните синапси до кората на главния мозък, както и с други, извъночни анализатори. На Фиг. 30.2.1.3 е представен оптомоторният път на зрителната система при човека.

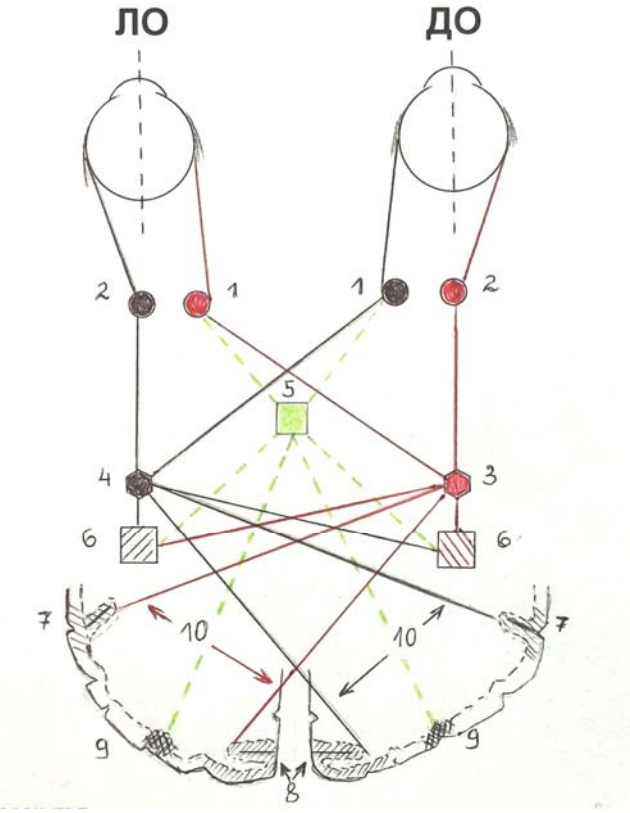
Табл. 30.2.1.6. Синергизъм и антагонизъм на външните очни мускули – хомолатерално и контралатерално

Мускули	Посока	Хомолатерално (монолатерално, едноочно, монокулярно: дясно око (ДО), ляво око (ЛО), мускул (М)	Контралатерално (билатерално хетеролатерално, двуочно, бинокулярно: ДО и ЛО
Синергисти	За хоризонтално действие	**Аддуктори:** Вътрешен прав мускул (MRInt.) Горен прав мускул (MRSup.) Долен прав мускул (MRInf.) **Абдуктори:** Външен прав мускул (MRLat.) Горен кос мускул (MOSup.) Долен кос мускул (MOInf.)	**За декстроверзия:** MRLat. на ДО с MRInt. на ЛО **За левоверзия:** MRLat. на ЛО с MRInt. на ДО
	За вертикално действие	**Супрадуктори:** Горен прав мускул (MRSup.) Долен кос мускул (MOInf.) **Инфрадуктори:** Долен прав мускул (MRInf.) Горен кос мускул (MOSup.)	**Супрадуктори:** MRSup. на ДО с MOInf. на ЛО MOInf. на ДО с MRSup. на ЛО **Инфрадуктори**: MRInf. на ДО с MOSup. на ЛО MOSup. на ДО с MRInf. на ЛО
	За ротаторно действие	**Назални ротатори:** Горен прав мускул (MRSup.) Горен кос мускул (MOSup.) **Темпорални ротатори:** Долен прав мускул (MRInf.) Долен кос мускул (MOInf.)	**Десни ротатори:** MRInf.+ MOInf. на ДО с MRSup.+ MOSup. на ЛО **Леви ротатори:** MRSup. + MOSup. на ДО с MRInf. + MOInf. на ЛО
Антагонисти	За хоризонтално действие	MRLat. с MRInt. MRSup.+ MRInf. с MOSup.+ MOInf.	MRLat. (ДО) с MRLat. (ЛО) MRInf. (ДО) с MRInf. (ЛО)
	За вертикално действие	MRSup. с MRInf MOSup. с MOInf. MRSup. + MOInf. с MRInf. + MOSup.	MRSup.(ДО) с MOSup. (ЛО) MRInf. (ДО) с MOInf. (ЛО) MOSup. (ДО) с MRSup. (ЛО) MOInf. (ДО) с MRInf. (ЛО)
	За ротаторно действие	MRSup. + MOSup. с MRInf. + MOInf.	(MRSup. + MOSup.) ДО с (MRSup. + MOSup.) ЛО (MRInf. + MOInf.) ДО с (MRInf. + MOInf.) ЛО

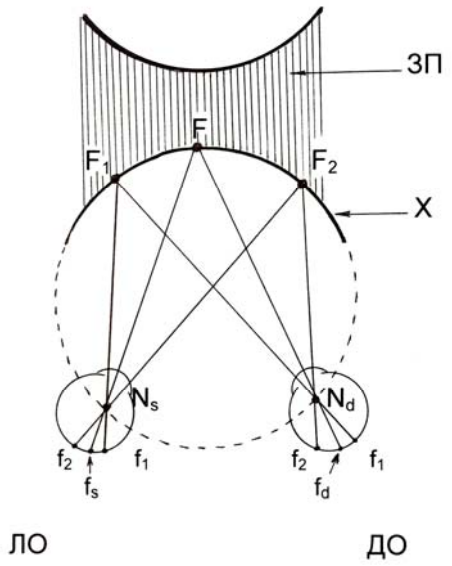
8. Всеки външен очен мускул осъществява своето действие чрез инервация на съответен черепномозъчен нерв.

9. Вътрешният и външният прав мускул имат чисто хоризонтално действие.

10. Нормално външните очни мускули поддържат необходимия мускулен тонус и равновесие непрекъснато и устойчиво във всяка погледна позиция така, че да се осъществява равностойна бификсация на наблюдавания обект, виж Фиг. 30.2.1.4, без да предизвикват зрителен дискомфорт.



Фиг. 30.2.1.3. Оптомоторен път: ДО – дясно око; ЛО – ляво око; Ядра на n. oculomotorius; 2. n. abducens; 3. Супрануклеарен център на ДО за поглед надясно; 4. Супрануклеарен център на ЛО за поглед наляво; 5. Единен център за конвергенция; 6. Corpora quadrigemina anteriora; 7. Предни сетивно-двигателни корови центрове на погледа за ДО и за ЛО; 8. Задни зрително-двигателни корови центрове на погледа; 9. Корови центрове на конвергенцията; 10. Tractus corticobulbaris (по Ив. Иванов, 1983)



Фиг. 30.2.1.4. Хороптер (Х) и зона на Панум (ЗП). ДО – дясно око; ЛО – ляво око; F, F_1, F_2 – фиксирани обекти; N – нодални точки на ДО (N_d) и на ЛО (N_s); fd, fs, – главни кореспондиращи точки за F; f_1, f_1 – главни кореспондиращи точки за F_1; f_2, f_2 – главни кореспондиращи точки за F_2

30.2.2. Очедвигателни външни мускули и двуочно зрение

Двуочните (бинокулярните) движения се осъществяват от същите външни очни мускули, които осъществяват едноочната (монокулярната) подвижност. Това са четирите прави и двата коси външни очни мускула на всяко око. Съществуват различия в процеса на гледане и виждане с едно око от този на гледане и виждане с две очи. Двуочните макродвижения придвижват двете очни ябълки едновременно, така че образът от наблюдавания обект да попада в централните ямки на всяка ретина. Това се осъществява чрез два типа едновременно при-

движване на очните ябълки в съответна погледна посока – съдружни (верзии) и несъдружни (вергенции). В реалния живот нормално верзиите и вергенциите се комбинират и действат непрекъснато заедно – в едновременен синергизъм и антагонизъм [13, 26, 28, 39, 40].

30.2.2.1. Съдружни двуочни движения (верзии)

Синоними: едновременни, паралелни, успоредни, еднозначни, едноименни

Нормално двете очни ябълки се движат едновременно във всички посоки на пространството. Това позволява изображенията на всеки фокусиран обект да попадат винаги в главните кореспондиращи точки (фовеята на всяко око). По този начин фиксираният обект се възприема единно и дълбочинно (релефно, стерео, пространствено). Необходимо условие е да липсват сензорни, моторни или рефрактивни нарушения. Състоянието на видима паралелност, успоредност на очните оси, се нарича *ортотропия*. Едновременните очни движения могат да бъдат волеви, рефлексни и рефлексоподобни. Осъществяват се по механизма на бързите сакадични (скокове) очни макродвижения. Чрез едновременното преместване на двете очни ябълки в конкретна посока се постига бинокулярност (стереозрение), ако всички необходими условия за това са налице. Основните погледни посоки са 9: напред, надясно, наляво, нагоре, надолу, надясно и нагоре, надясно и надолу, наляво и нагоре, наляво и надолу.

Посоката на *едновременно двуочно движение (versio)* може да е *хоризонтална* – надясно (dextroversio) или наляво (levoversio), *вертикална* – нагоре (supraversio) или надолу (infraversio), *ротационна* – надясно (dextrocyloversio) или наляво (levocycloversio).

Координацията на паралелните двуочни движения е изключително сложен интегрален процес, който се осъществява от *кортикални погледни центрове* [волеви (8-о,18-о,19-о бродманово поле) и рефлекторни (горна теменна и първа теменна извивка на теменния мозъчен дял)] и от *субкортикални (супрануклеарни) погледни центрове* – волеви и рефлекторни [за хоризонтални движения (разположени до ядрата на окуломоторните нерви) и за вертикални движения (разположени в четирихълмието)] [13, 26, 28, 39, 40].

30.2.2.2. Несъдружни двуочни движения (вергенции)

Синоними: конвергенционно-дивергенционни, дивергенционно-конвергенционни, несиметрични, разнозначни, разноименни, фузионни

В естествените условия на живот в будно състояние човек нормално гледа с две очи непрекъснато, в различни посоки, на различно разстояние, разположени един от друг и в различна дълбочина обекти – подвижни, с участието на най-различни вътрешни и/или външни въздействия. Когато обектът се приближава, очите извършват конвергенционни движения (преместване на зрителната ос от темпорално към назално), а когато се отдалечава – дивергенционни движения (преместване на зрителната ос от назално към темпорално). Синергизмът и антагонизмът на външните очни мускули – хомолатерално и контралатерално, се проявяват при погледа (фиксацията) на двете очи, във всички посоки (виж Табл. 30.2.1.6). Конвергенционно-дивергенционните движения могат да са волеви и рефлексни. Стимулът за конвергенция е фузионният рефлекс, който се включва при определена диспаратност на ретинните изображения. Координацията се осъществява от супрануклеарен център на конвергенция (ядрото на Perlia), който се разполага в близост до ядрата на окуломоторните нерви (nn. oculomotiriae) в мезенцефалона. Посоката на конвергенционно-дивергенционните движения (vergentio) може да е *по хоризонтала* – зрителните оси се пресичат в точката на фиксация едновременно, както за гледане отдалече наблизо се осъществява *конвергенция (convergentio),* а за гледане отблизо надалече се осъществява *дивергенция (divergentio), по вертикала (supravergentio-infravergentio), ротаторна (incyclovergentio-excyclovergentio)* [13, 26, 28, 39, 40].

Конвергенция при бификсация

Този вид фиксация се осъществява благодарение на фузията – синхронната двуочна фиксация и коровата координация. При преместване на погледа отдалеч наблизо с двете очи нормално двете очни ябълки извършват едновременно придвижване към срединната за двете очи осева линия (конвергират), зрителните оси се фокусират едновременно и нормално се пресичат в точката на фиксация. Колкото по-близо до очите е разположен разглежданият обект, толкова по-изявена е конвергенцията (събирането) на двете зрителни оси в точката на фиксация и толкова повече се напряга акомодацията.

Дивергенция при бификсация

При преместване на погледа отблизо надалеч с двете очи нормално двете очни ябълки извършват едновременно движение в темпорална посока и се раздалечават (дивергират) от срединната за двете очи осева линия. Колкото по-далеч от очите е разглежданият обект, толкова повече зрителните оси се раздалечават и същевременно стават успоредни. Състоянието на видима успоредност на очните (зрителните) оси се нарича *ортотропия.*

30.2.3. Двуочна фиксация (бификсация) и фиксационни движения

Бификсацията на неподвижен обект е най-елементарната фиксация. Тя е резултат на микро- и макрофиксационни движения на двете очни ябълки в зависимост от това дали зрението е монокулярно, или бинокулярно, и протича с участието на мозъчната кора. Микрофиксационните движения спомагат ретиналните образи непрекъснато да се местят върху рецепторите във фовеите на монокулярните системи. Макрофиксационните движения спомагат за гледане във всички погледни посоки. При гледане наблизо се включва рефлексът за моно- или бификсация наблизо, при гледане надалече – рефлексът за моно- или бификсация надалече. *Рефлексът за гледане наблизо* с двете очи включва три едновременно протичащи действия – на акомодация, конвергенция и свиване на зениците. *Рефлексът за гледане надалече* с двете очи включва също три едновременно протичащи действия – на акомодация, дивергенция и разширяване на зениците. Координацията на тези рефлекси се осъществява от супрануклеарни центрове в главния мозък. И най-малките нарушения в акомодацията, дивергенцията и подвижността на зениците при гледане с две очи водят до астенопични оплаквания. Минималната скорост на движение, която предизвиква проследяващо движение, е 5 ъглови минути в секунда, а максималната – 30–40º в секунда.

Най-сложната форма на бификсация е фиксация на обекти, които се движат едновременно във фронтална равнина и дълбочина. Тя е свързана едновременно с паралелните погледни движения и конвергенционно-дивергенционните движения, които извършват двете очи едновременно в реалния живот [13, 26, 28, 34, 39, 40].

30.2.4. Двуочен синергизъм и антагонизъм. Фория

По силата на своето генетично, анатомично и функционално устройство очедвигателните мускули на двете монокулярни системи нормално действат синхронно, в синергизъм и антагонизъм, като нито един очен мускул не действа самостоятелно, изолирано. С това се постига *мускулно двуочно равновесие* (*мускулен баланс*), наречено още *фория.* Без фория не може да се осъществи идеално двуочно зрение. Нормалното мускулно равновесие се нарича *ортофория (налице е успоредност на зрителните оси).* Синергизмът и антагонизмът биват едноочен (хомолатерален) и двуочен (контралатерален) (виж Табл. 30.2.1.6). Всеки очен мускул е подпомогнат от мускул синергист и от мускул антагонист едновременно както едноочно, така и

двуочно. Когато даден мускул в едното око е инервиран, неговият антагонист е съответно потиснат (инхибиран). Когато даден мускул в едното око е инервиран, към неговия синергист нормално се изпраща еднаква инервационна енергия в другото око. Координацията на мускулните движения се осъществява от мозъчната кора, субкортекса и системата на fasciculus longitudinalis posterior [13, 26, 28, 34, 39, 40].

Мускули синергисти за хоризонтално двустранно действие са:

- Външния прав мускул на дясното око (ДО) заедно с вътрешния прав мускул на лявото око (ЛО) – осъществяват погледа на двете очи *в посока надясно.*
- Външния прав мускул на ЛО заедно с вътрешния прав мускул на ДО – осъществяват погледа на двете очи *в посока наляво.*

Мускули синергисти за вертикално действие са:

- Горния прав мускул на ДО заедно с долния кос мускул на ЛО, едновременно с горния прав мускул на ЛО заедно с долния кос мускул на ДО – осъществяват погледа на двете очи *в посока нагоре (супрадуктори).*
- Долният прав мускул на ДО заедно с горния кос на ЛО, едновременно с долния прав мускул на ЛО заедно с горния кос на ДО – осъществяват погледа на двете очи *в посока надолу (инфрадуктори).*

Мускули синергисти за ротаторно действие са:

- Долният прав и долният кос мускул на ДО, съвместно с горния прав и горния кос мускул на ЛО – ротират едновременно двете очни ябълки *надясно* (*десни ротатори*).
- Горният прав и горният кос мускул на ДО, съвместно с долния прав и долния кос мускул на ЛО – ротират двете очни ябълки *наляво (леви ротатори).*

Мускули антагонисти за хоризонтално двустранно действие са:

- Външният прав мускул на ДО с външния прав мускул на ЛО – синхронна двуочна дивергенция
- Вътрешният прав мускул на ДО с вътрешния прав мускул на ЛО – синхронна двуочна конвергенция.

30.2.5. Особености на окуломоториката в детска възраст

Към момента на раждането нормално очедвигателният апарат е анатомично напълно сформиран, но мускулите на новороденото все още не са напълно развити. Очите осъществяват всички възможни движения, но централномозъчната им координация не е усъвършенствана, зрителната острота (сензориката) е ниска, поради което моториката на очите (окуломоториката) е нестабилна. Това е причина при някои деца в кърмаческия период да се констатира кривогледство. Освен това в бебешка възраст липсва стереозрение (така се предполага). В първите два–шест месеца нормално настъпва бързо развитие на сензорната, на моторната система и на фузията (корова функция) – необходими условия за нормално функционално развитие на двуочното зрение (стереозрение). С естествения растеж на очната ябълка, особено на задния очен сегмент, мускулите на окото увеличават своя обем, а сухожилията укрепват към едногодишна възраст. Променя се отстоянието на инсерцията им от лимба. Едва след двегодишна възраст нормално външните очни мускули приличат на тези при възрастен индивид (виж Табл. 30.2.1.2). Процесът на растеж и развитие на очедвигателните функции следва естественото развитие на зрителната система (до 13-годишната възраст на индивида),

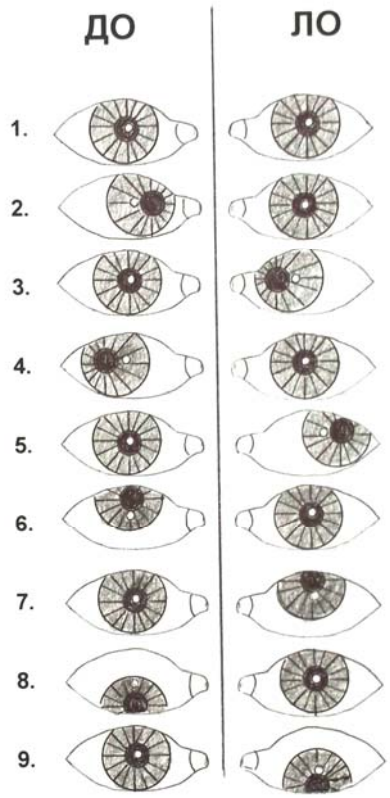
а също и естественото развитие на организма. Причини от различно естество могат да възпрепятстват естественото развитие на очедвигателните функции и да са причина за проява на някоя от многобройните клинични форми на страбизъм [13, 26, 28, 30, 39, 40].

30.2.6. Критерии за нормална ортоптика

Критериите за нормална ортоптика включват наличието на нормална моторика и нормална бинокулярна сензорика.

Критериите за нормална моторика включват нормални верзии, вергенции и дукции, нормална амплитуда на фузионната вергенция, нормална скорост на сакадите, видима ортотропия.

Абнормните стойности на ъгъл "гама" (нормално 3–4º) или на ъгъл "капа", както и наличието на епикант, хипер- или хипотелуризъм, или ектопия на макулата, могат да са причина за псевдострабизъм. В тези случаи централният светлинен роговичен рефлекс се измества назално или темпорално, което имитира есо- или екзотропия. На Фиг. 30.2.6 схематично е представено положението на светлинния рефлекс върху роговиците спрямо зеницата в норма и при различните клинични форми на явно кривогледство.



Фиг. 30.2.6. Положение на светлинния рефлекс върху роговиците спрямо зеницата в норма (1.) и при различните клинични форми на видимо (явно) кривогледство (2.–9.); ДО – дясно око; ЛО – ляво око; 1. Норма (двустранно централно разположен светлинен рефлекс), видима ортотропия; 2. Есотропия на ДО; 3. Есотропия на ЛО; 4. Екзотропия на ДО; 6. Елевация (хипертропия) на ДО; 7. Елевация (хипертропия) на ЛО; Депресия (хипотропия) на ДО; 9. Депресия (хипотропия) на ЛО.

Критериите за нормална сензорика включват нормална бификсация (за далече и за близо), нормална зрителна острота на всяко око (за далече и за близо, с необходимата оптична корекция, ако такава е препоръчана), липса на явен страбизъм, липса на диплопия при две отворени очи, нормална ретинна кореспонденция, нормални фузионна вергенция, нормално стереозрение [28].

30.2.7. Класификации на нарушенията в окуломоториката

В достъпната литература съществува огромен брой класификации на нарушенията в очедвигателната функция, съставяни по различни критерии за ежедневни и научни цели. В отделните страни се използват различни класификации на нарушенията в окуломоториката [1, 4, 7, 10, 13, 28, 34, 37, 38].

До края на миналия век за уточняване на нарушенията в очедвигателните функции у нас се ползваше класификацията на К. Пашев (Ив. Иванов, 1983). Според нея нарушенията на очния мотилитет се деляха на две основни групи – I. Функционални (координационни) и II. Органични (паралитични). Към функционалните нарушения на очния мотилитет се отнасяха статичните координационни нарушения (хетерофориите и съдружното кривогледство) и динамичните координационни нарушения (нистагъм, хипус, контрактура, спазъм и инхибиция). Групата на органичните включваше единичните очни парези, груповите парези (офталмоплегиите), кръстосаните парези (усложнени парализи) и съдружните погледни парези.

От началото на XXI век досега в ежедневната практика у нас се прилага класифицирането на очедвигателните нарушения съгласно 10-та ревизия на МКБ (превод на български). В нея страбизмът е класифициран в две основни групи – I. Паралитичен (H49), включващ пет основни нозологични единици и две допълнителни (други и неуточнени) и II. Други форми на страбизъм (H50), с подгрупи конкомитентна есотропия, конкомитентна екзотропия, вертикален страбизъм, интермитираща хетеротропия, други и неуточнени хетеротропии, хетерофория, механичен страбизъм, други уточнени страбизми и неуточнен страбизъм.

През 2001 г. Комитетът (в състав от 22 членове) по класифициране на абнормните очни движения и страбизма предлага нова Класификация на абнормните очни движения и страбизма [Classification of Eye Movement Abnormalities and Strabismus (CEMAS)]. Тя е съставена въз основа на научното обяснение на патогенезата за нормална окуломоторика и причините за възникването на абнормни очни движения. В CEMAS се разглеждат много подробно хоризонталните девиации (хетеротропии и хетерофории), вертикалните девиации (цикловертикалните хетеротропии и особените форми на страбизъм, цикловертикалните хетерофории, акомодативните заболявания), нистагмът и други очедвигателни микродвижения. Класификацията е представена в Табл. 30.2.7.

Табл. 30.2.7. Класификация на нарушенията в очедвигателната дейност и страбизма (CEMAS, 2001)

I. ХОРИЗОНТАЛНИ ХЕТЕРОТРОПИИ

А. Конкомитентни есодевиации

1. Инфантилна есотропия синдром
2. Акомодативна есотропия: а. Чисто рефрактивна; б. Нерефрактивна; в. Смесена
3. Монофиксационен есотропия синдром
4. Основна неакомодативна есотропия
5. Есотропия и сензорни или неврологични аномалии (сензорна есотропия)
6. Интермитентна есотропия
7. Есотропия при инсуфициенция на дивергенцията (пареза, парализа)
8. Смесена (частично акомодативна) есотропия

Б. Инкомитентни есодевиации

1. Краниални нервни заболявания (парализи/парези, вродени аномалии на развитието, тумори, съдови, възпалителни и др.): а) Ядрена локализация; б. Фасцикуларна локализация; в. Субарахноидна локализация; г. Локализация в синус кавернозус; д. Орбитна локализация
2. Невромускулни заболявания (Myasthenia, др.).
3. Заболявания на мускулите (вродени/на развитието, ментални нарушения, тумори, съдови, травми, имунни и др.)
4. Заболявания на орбитата (pulley, вродени/на развитието, тумори, съдови, възпалителни, травми, имунни и др.)

В. Комитентни екзодевиации

1. Инфантилна екзотропия синдром
2. Интермитентна екзотропия: а. Недостатъчна акомодативна конвергенция; б. Нормална акомодативна конвергенция; в. Висока акомодативна конвергенция
3. Монофиксационна екзотропия синдром
4. Основна екзотропия
5. Екзотропия, асоциирана със зрителни или неврологични аномалии (сензорна екзотропия)
6. Екзотропия при инсуфициенция на конвергенцията

Г. Инкомитентни екзодевиации

1. Черепномозъчни (парализи/парези, вродени/аномалии на развитието, тумори, съдови, възпалителни, травми, имунни и др.): а. Ядрена локализация; б. Фасцикуларна локализация; в. Субарахноидна локализация; г. Локализация в синус кавернозус; д. Локализация в орбитата;
2. Невромускулни заболявания (Myasthenia, др.).
3. Заболявания на мускулите (вродени/на развитието, ментални нарушения, тумори, съдови, травми, имунни и др.)
4. Заболявания на орбитата (pulley, вродени/на развитието, тумори, съдови, възпалителни, травми, имунни и др.)

II. ХОРИЗОНТАЛНИ ХЕТЕРОФОРИИ

1. Есофория: а. Инсуфициенция на дивергенцията; б. Ексцес на конвергенцията; в. Основна
2. Екзофория: а. Ексцес на дивергенцията; в. Инсуфициенция на конвергенцията; в. Основна
3. Дисфункция на фузионната вергенция

III. ЦИКЛОВЕРТИКАЛНИ ХЕТЕРОТРОПИИ И ОСОБЕНИ ФОРМИ НА СТРАБИЗЪМ

А. Видима дисфункция на кос мускул

1. Хиперелевация в аддукция (стара терминология – хиперфункция на долен кос мускул): а. Първична; б. Вторична
2. Хипоелевация (невъзможна елевация) в аддукция (стара терминология – хипофункция на долен кос мускул): а. Първична; б. Вторична
3. Хипердепресия (силно понижение) в аддукция (стара терминология – хиперфункция на горен кос мускул): а. Първична; б. Вторична
4. Хиподепресия (невъзможно понижение) в аддукция (стара терминология – хипофункция на горен кос мускул)

Б. Цикловертикални отклонения при парези

1. Едностранна пареза на горен кос мускул (вродена/декомпенсация)
2. Пареза на горен кос мускул (невродена) (стара терминология – придобит)
3. Двустранна пареза на горни коси мускули
4. Едностранен дефицит за елевация (стара терминология – двустранна парализа на елеваторите)
5. Едностранен дефицит за депресия (понижаване) (стара терминология – двустранна пареза на понижителите)

В. Дисоциирани страбизми, цикловертикални отклонения

1. Дисоциирано цикловертикално отклонение

Г. Рестриктивни/Механични страбизми

1. Вторични цикловертикални девиации при заболявания на мускулите
2. Цикловертикални девиации, асоциирани със заболявания на костите на орбитата
3. Ятрогенни цикловертикални девиации (“индуцирани адхезивни синдроми”)

Д. Невромиогенни страбизми

1. Миастения гравис
2. Хронична прогресивна външна офталмоплегия
3. Интернуклеарна офталмоплегия
4. Коси отклонения

Е. Особени форми на страбизъм

1. Ретракционни синдроми (CCRS, Types 1-3) [стара терминология – синдром на Duane]
2. Ретракционен синдром с краниална невропатия (CCRS, Type 4) (стара терминология – синдром на Moebius)
3. Ретракционен синдром в асоциация с челюстно-очна синкинезия (CCRS, Type5) (стара терминология, синдром на Marcus Gunn)
4. Ретракция с екзотропия: а [“Y” Exotropia] (CCRS Type 6)
5. Рестриктивна хипотропия в аддукция (стара терминология – Brown Syndrome)
6. Вродена фиброза на външните очни мускули (CFEOM)

IV. ЦИКЛОВЕРТИКАЛНИ ХЕТЕРОФОРИИ

1. Хиперфория
2. Вертикално фиксационно несъответствие
3. Латентна хиперфория
4. Чиста циклофория

V. УВРЕЖДАНИЯ НА АКОМОДАЦИЯТА

1. Парализа
2. Infacility
3. Инсуфициенция
4. Ексцес

VI. НИСТАГЪМ И ДРУГИ ОСЦИЛАЦИИ (ТРЕПТЕНИЯ)

А. Физиологични фиксационни движения

1. Микротремор
2. Бавни отклонения (дрейфове)
3. Микросакади

Б. Физиологичен нистагъм

1. Вестибуларен нистагъм
2. Оптокинетичен нистагъм
3. Ексцентричен нистагъм

В. Патологичен нистагъм

1. Детски нистагъм синдром (INS)
2. Нистагъм синдром с фузионни нарушения (FMNS)
3. Спазмус нутанс синдром (SNS)
4. Вестибуларен нистагъм: а. Периферен вестибуларен дисбаланс; б. Централен вестибуларен дисбаланс; с. Вестибуларна нестабилност от централен произход
5. Gaze-Holding Deficiency Nystagmus: a. Eccentric Gaze Nystagmus; б. Rebound Nystagmus; в. Gaze-Instability Nystagmus (“Run-Away”)
6. Нистагъм при загуба на зрение: а. Предхиазмален; б. Хиазмален; в. Постхиазмален
7. Друг нистагъм (Pendular Nystagmus и Nystagmus Associated with Disease of Central Myelin: а. Мултиплена склероза, Peliazaeus-Merzbacher, Cockayne’s Perioxisomal disorders, Toluene abuse; б. Pendular Nystagmus Associated with Tremor of the Palate; в. Pendular Vergence Nystagmus Associated with Whipple’s Disease
8. Очни потрепвания (типични и атипични)
9. Lid Nystagmus

Г. Смущения на сакадите и осцилациите на окото

1. Square-Wave Jerks and Oscillations
2. Square-Wave Pulses
3. Saccadic Pulses (Single and Double)
4. Induced Convergence-Retraction
5. Dissociated Ocular Oscillations
6. Hypermetric Saccades
7. Macrosaccadic Oscillations
8. Ocular Flutter
9. Flutter Dysmetria
10. Opsoclonus
11. Psychogenic (Voluntary) Flutter
12. Superior Oblique Myokymia

Д. Генерализирани нарушения на очните сакади

Е. Генерализирани нарушения на плавните очни движения

Ж. Генерализирани вестибуларни нарушения

З. Генерализирани нарушения на оптокинетичните очни движения

Редица моногенни синдроми, свързани с нарушения в окуломоториката, са проучени и на молекулярно ниво (*OMIM*), като отделните нозологични единици имат код, различен от този в *ICD-10*.

Междуочни дискорелации при дисморфизъм на очедвигателния апарат

Израз на междуочна дискорелация основно са всички вродени форми на едностранно кривогледство, двустранно кривогледство с различен ъгъл и посока на отклонение между двете очи, едностранен нистагъм, едностранни осцилации на очната ябълка.

30.3. Клинични прояви за дисморфизъм на очедвигателния апарат

Основни и допълнителни симптоми за нарушения в окуломоториката

Основни клинични симптоми за дисморфизъм на очедвигателния апарат са явното кривене на очите (хетеротропия) и нистагъм. Отклоненото око може да е във всяка от погледните посоки. Най-бързо ориентиране за посоката на кривене е според положението на светлинния роговичен рефлекс в първа позиция на главата (виж Фиг. 30.2.6). Причините за поява на кривогледство са различни. Те могат да доведат до съдружно (конкомитентно) кривене или до паралитично (инкомитентно) кривене. При някои пациенти кривенето включва едновременно съдружен и паретичен компонент. Диференциалната диагноза между съдружното и паралитичното кривогледство е представена на Табл. 30.3.

Табл. 30.3. Диференциална диагноза между съдружното и паралитичното кривогледство

Симптоми	Съдружно кривогледство	Паралитично кривогледство
Начало на изява	Детска възраст	Всяка възраст, предимно възрастни
Подвижност на очите	Запазена във всички посоки	Ограничена в зоната на засегнатия мускул
Диплопия	Липсва	Първи симптом
Световъртеж	Липсва	Има в началото на заболяването
Виciозно положение на главата	Липсва	Съществува
Първичен и вторичен ъгъл	Вторичният = На първичния	Вторичния > Първичния
Лъжлива локализация на предметите	Липсва	Съществува

И най-финото нарушение на нормалния двуочен синергизъм и антагонизъм може да е причина за различни форми на страбизъм, а също така да води до поява на зрителен дискомфорт – замъглено зрение, зрителна умора, диплопия, главоболие и др. Причините за зрителен дискомфорт са много и с най-различен произход.

Допълнителните симптоми, които насочват за нарушения в окуломоториката, дори когато липсва видима хетеротропия, са избирателно (компенсаторно) положение на главата при фиксация, смутена фиксация, притваряне на едното око при фиксация, диплопия, главоболие, смущение в бинокулярните функции.

Всяка една от изброените прояви има свои характеристики (анатомични, физиологични, клинични), параметри, а функционално е свързана и зависи от редица други очни и общи фактори.

Клиничните форми на кривогледството, на нистагма и очните осцилации са много на брой, представени са в различни класификации на окуломоторните нарушения [4, 13, 19, 20, 25, 28]. Причините за дисморфизъм на окуломоториката са различни очни, централно-

мозъчни и общи увреждания. Диференциалната диагноза на всяка от проявите за дисморфизъм на очедвигателния апарат е много богата [26]. Достъпната литература изобилства с информация за вродените нарушения в окуломоториката при човека, разглеждана от различните автори в различен аспект [1, 8, 10–13, 15–17, 19, 21–23, 25–29, 35–38, 41, 42].

30.3.1. Хоризонтални хетеротропии

***ICD-10**:* H50.0; H50.1; H50.3

Хоризонтална хетеротропия (Horisontal Heterotropias) – наличие на явно отклонение назално (конвергентен страбизъм) или темпорално (дивергентен страбизъм), на едното или на двете очи (едновременно или алтернираще), е най-честата клинична форма на страбизъм в детска възраст. Съотношението на конвергентния към дивергентния страбизъм е 5:1 (R. Hugonier, 1965). У нас конвергентният страбизъм в детска възраст е 92,5%, а дивергентният – 7,5% [34].

При изолираните хоризонтални хетеротропии липсва кривене (хипер- или хипофункция) при поглед в останалите 8 погледни посоки, както и при наклон на главата към лявото или дясното рамо. У нас изолираният конвергентен страбизъм при деца е 72,8% от конвергентните страбизми в детска възраст.

В зависимост от посоката, в която е кривенето на окото, хоризонталните хетеротропии биват *есотропии* (отклонение назално) и *екзотропии* (отклонение темпорално). Според причината за отклонение на окото есотропиите и екзотропиите се делят на *конкомитентни* и *инкомитентни* (паралитични). Познаването на критериите за диференциране на конкомитентните от паралитичните форми (виж Табл. 30.3) позволява бърза диференциална диагноза. Според началото на клиничната изява хетеротропиите могат да са вродени (новородено – до 6-ия месец) или по-късно проявени. Според времетраенето на кривене хоризонталните хетеротропии биват постоянни или интермитентни (с различно времетраене, цикличност).

Хоризонталните хетеротропии трябва да се диференцират от псевдострабизма (лъжливо кривогледство), който се наблюдава при абнормен (положителен или отрицателен) ъгъл гама (нормално е до 3-4º), или ъгъл капа, хипертелоризъм, епикантуси [4, 13, 28, 33–39, 42].

30.3.1.1. Конкомитентни хетеротропии

30.3.1.1.1. Конкомитентни есотропии

ICD-10: H50.0; H50.3

Конкомитентните есотропии – конвергентни страбизми (Concomitans Esodeviations) са група фенотипно сходни тропии, които се отличават помежду си според началото на клиничната изява, участието на акомодацията, фиксацията, асоциацията с други очни или общи увреждания. Отделните клинични форми на конкомитентна есотропия включват: а) вродена и инфантилна есотропия синдром; б) акомодативна; в) монофиксационна; г) неакомодативна; д) есотропии, асоциирани с очни и/или извъночни заболявания; е) интермитентна; ж) инсуфициенция на дивергенцията; з) смесена (частично акомодативна) (виж Табл. 30.2.7) [4]. Конкомитентните есотропии (изолирани или съчетани с вертикален компонент) се проявяват в ранно детство, по-често при есофория. Появата им след 4-5-годишна възраст е по-рядка. При конкомитентните есотропии липсва или е нарушено бинокулярното зрение.

30.3.1.1.1.1. Вродена и инфантилна есотропия синдром

Клиничната характеристика на *вродената и инфантилната есотропия синдром (Infantile Esotropia Syndrome)*, неакомодационно кривогледство, включва:

- Голям и постоянен ъгъл на отклонение в първа позиция

- Липса или ниска степен на хиперметропия
- Кръстосана фиксация
- Свободна монокулярна подвижност.

При някои деца след едногодишна възраст може се констатира дисоциирано вертикално отклонение, което не изчезва и след хирургично лечение. При по-големи деца с вродена есотропия се констатира първична хиперфункция на долните коси мускули и съчетан с нея буквен синдром (най-често V-есотропия).

Рядка форма на вродена есотропия синдром е есотропия при вродена миопия. Миопията не е характерна рефракция за детската възраст. Тази есотропия се среща при около 2–3% от конкомитентните есотропии.

Уточняването на всяка една от останалите клинични форми на конкомитентна есотропия, отбелязани по-горе, изисква насочена анамнеза, оценка на възрастта на изследвания, пълен офталмологичен статус и вземане под внимание на рефракцията (вид, степен, астигматизъм), ортоптичен статус, общото състояние на изследвания, динамично проследяване поне в рамките на шест месеца.

30.3.1.1.2. Конкомитентни екзотропии

ICD-10: H50.1; H50.3;

Конкомитентните екзотропии (Concomitant Exodeviations) са група от фенотипно сходни тропии, които се отличават помежду си според началото на клиничната изява, участието на рефракцията, акомодацията, фиксацията, асоциацията с други очни или общи увреждания. Отделните клинични форми на конкомитентна екзотропия включват: а) инфантилна екзотропия синдром; б) интермитентна екзотропия; в) монофиксационна екзотропия синдром; в) основна екзотропия; г) екзотропия и зрителни или неврологични заболявания (виж Табл. 30.2.7). Конкомитентната екзотропия се развива по-често при наличие на екзофория [4].

30.3.1.1.2.1. Инфантилна конкомитентна екзотропия синдром

ICD-10: H50.1

Конкомитентните екзотропии (Infantile Exotropia Syndrome) – дивергентни страбизми в детска възраст, се срещат около 5 пъти по-рядко в сравнение с конкомитентните есотропии в детска възраст. Конкомитентната екзотропия най-често се проявява след 2-3-годишна възраст на детето, но има и вродена форма (много рядка). По-често се засяга женският пол. Кореспонденцията на ретините по-често е нормална. С повишаване на възрастта на детето степента на екзотропията нараства. При инфантилната екзотропия кривенето може да е постоянно (със стабилен или нестабилен ъгъл) или непостоянно (акомодационно и ексцес на дивергенцията).

Характерно за вродената конкомитентна екзотропия, макар и много рядка очна патология, е стабилният (непроменлив) ъгъл (еднакъв е за далече и за близо), който не е свързан с вида на рефракцията, липсва конвергенция (или има инсуфициенция на конвергенцията), често е съчетан с амблиопия.

Акомодационната конкомитентна екзотропия се среща при некоригирана или недостатъчно коригирана миопия. При едностранна екзотропия, съчетана с миопия в детска възраст, често е налице и амблиопия.

Когато екзотропията е налице само при поглед надалеч, съществува запазена конвергенция и при поглед наблизо има бинокулярност, се говори за ексцес на дивергенцията. При нея

се наблюдава есофория за близо и екзотропия за далече поради повишен импулс към раздалечаване на зрителните оси.

Уточняването на всяка от клинични форми на конкомитентната екзотропия, отбелязани по-горе, изисква насочена анамнеза, оценка на възрастта на изследвания, пълен офталмологичен статус и вземане под внимание на рефракцията (вид, степен, астигматизъм), ортоптичен статус, общото състояние на изследвания, по преценка – консултация с неврофталмолог или невролог, динамично проследяване поне в рамките на шест месеца [4].

30.3.1.2. Инкомитентни хетеротопии

30.3.1.2.1. Инкомитентни есотропии

ICD-10: H49.8

Клиничните форми на *инкомитентните* (*паралитични*) *есотропии (Non-Concomitant Esodeviations)* включват: а) краниални невропатии; б) невромускулни заболявания; в) заболявания на очните мускули; заболявания на орбитата (виж Табл. 30.2.7).

Вродените парализи на външен очен мускул(и) с хоризонтално действие са много рядка изолирана очна патология. В диференциалнодиагностичен план трябва да се имат предвид синдромите на Дюан и на Мьобиус.

Уточняването на всяка от клиничните форми на инконкомитентна есотропия изисква насочена анамнеза, оценка на възрастта на изследвания, пълен офталмологичен статус, ортоптичен статус, общото състояние на изследвания, консултация с неврофталмолог и невролог, динамично проследяване поне в рамките на няколко месеца [4].

30.3.1.2.2. Инкомитентни екзотропии

ICD-10: H49.8

Клиничните форми на *инкомитентните* (*паралитични*) *екзотропии (Non-Concomitant Exodeviations)* включват: а) краниални невропатии; б) невромускулни заболявания; в) заболявания на очните мускули; г) заболявания на орбитата (виж Табл. 30.2.7).

Вродените изолирани парализи на външен очен мускул/и с хоризонтално действие са много рядка очна патология. Най-често са резултат на краниални дисморфични увреждания или неврологични заболявания.

Уточняването на всяка от клиничните форми на инконкомитентна екзотропия изисква насочена анамнеза, оценка на възрастта на изследвания, пълен офталмологичен статус, ортоптичен статус, общото състояние на изследвания, консултация с неврофталмолог и невролог, динамично проследяване поне в рамките на няколко месеца [4].

30.3.2. Хоризонтални хетерофории

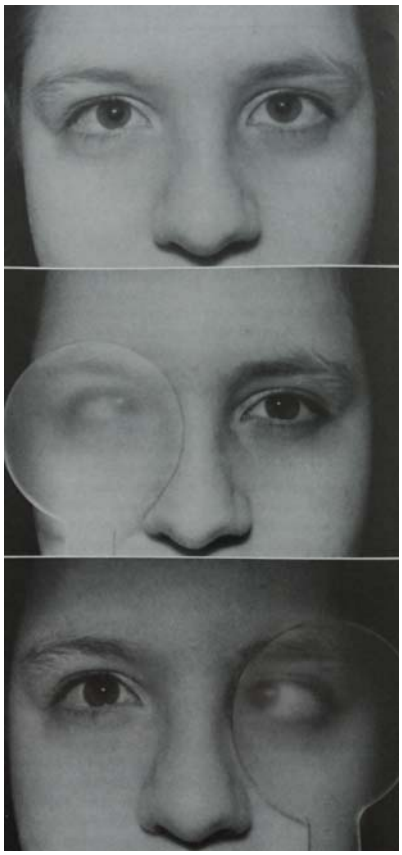
ICD-10: H50.5

Хетерофория (*скрито, латентно, потенциално кривогледство*) е нарушение в мускулния баланс, но със запазване на двуочното зрение и липса на видими патологични очни прояви. Видимо зрителните оси са успоредни. Хетерофорията се проявява, когато се изключи от зрителния акт едното око чрез прикриването му с ръка или оклудор (закриване), с което се нарушава фузията. При откриване на закритото око очните оси отново стават видимо успоредни (ортотропия).

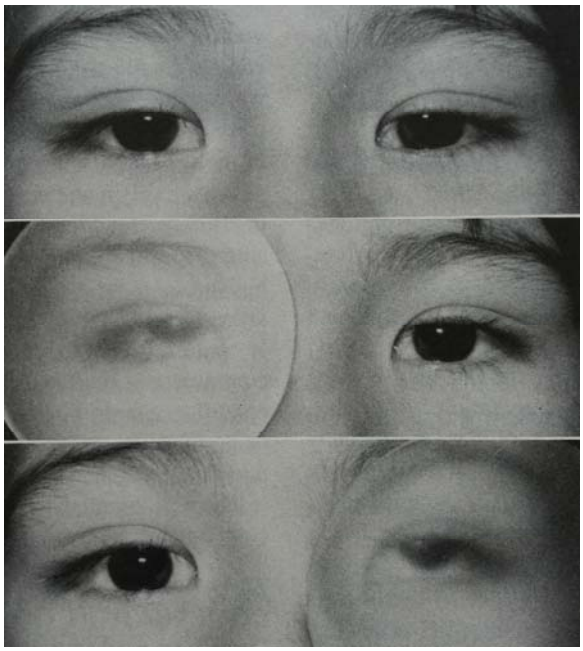
Клиничните форми на *хоризонталните хетерофории (Horisontal Heterophorias)* включват: 1. Есофория; 2. Екзофория; 3. Инсуфициенция за фузия (виж Табл. 30.2.7).

Оставено без стимул за сливане, закритото око може да извършва *движение (установъчно движение)* – назално (навътре, към носа, т.нар. esophoria), или темпорално (навън, т.нар. exophoria), или нагоре (hyperphoria), или надолу (hypophoria), или в косо ротационно положение (cyclophoria). Величината на установъчното движение зависи от това дали се наблюдава близък предмет – *хетерофория за близо,* или отдалечен предмет – *хетерофория за далече*. Разликата във величината на отклонението при наблюдаване на близък и на далечен обект се нарича *anisophoria*. Хетерофорията може да се констатира само при едното око или при двете, в една и съща или в различна степен. Есофорията е 2 пъти по-често срещана от екзофорията. Хетерофорията е честа причина за астенопия (замъгляване на зрението, лесна зрителна умора, главоболие, двойно виждане и др.). Лечението на астенопичните проблеми изисква изследване на рефракцията и отстраняване на рефрактивните грешки (късогледство, далекогледство, анизометропия и др.), ако такива съществуват, спазване на изискванията за зрително натоварване, общо засилване на организма и други [4, 13, 28, 33–39, 42].

На Фиг. 30.3.2.1 е представен случай на пациент с хоризонтална двустранна хетерофория („скрито, лъжливо кривогледство“). При последователна оклузия на всяко око с полупрозрачен оклудор закритото око е в есодевиация. На Фиг. 30.3.2.2 е представен случай на двустранна вертикална хетерофория (хиперфория) [28].



Фиг. 30.3.2.1. Двустранна хоризонтална хетерофория – есофория: При закриване на всяко от очите закритото око се отклонява назално [28]



Фиг. 30.3.2.2. Двустранна вертикална хетерофория – хиперфория: При закриване на всяко от очите закритото око извършва вертикално отклонение нагоре [28]

30.3.3. Цикловертикални хетеротропии и особени форми на страбизъм

ICD-10: H50.2

Дисфункцията на косите мускули включва хиперелевация или депресия на единия или и на двата булба в аддукция и хиперелевация или депресия на единия или и на двата булба в аддукция. На Фиг. 30.3.3.1 е представено първичното избирателно положение на главата (ПИП) към дясното рамо, при изолирана парализа на външен очен мускул с вертикално действие. На Фиг. 30.3.3.2 е представено ПИП към лявото рамо, при изолирана парализа на външен очен мускул с вертикално действие. На Фиг. 30.3.3.3 е представен случай на дете с двустранен сурзоаддукторен синдром (собствено наблюдение).

Пареза/парализа на m. rectus superior oc. sinistri



1. Първично отклонение на засегнатото око – хипотропия и леко темпорално положение
2. Ограничение на очните движения – нагоре и навън
3. ПИП на главата – наклонена към здравото око – надясно
4. Брада – нагоре
5. Лице – към увреденото око
6. Вторично отклонение на здравото око – в хипертропия
7. Диплопия – вертикална, в горната половина на погледното поле, кръстосана

Пареза/парализа на m. rectus inferior oc. dextri



1. Първично отклонение на засегнатото око – нагоре и навън
2. Ограничение на очните движения – надолу и навън
3. ПИП на главата – наклонена към увреденото око – надясно
4. Брада – надолу
5. Лице – към засегнатото око
6. Вторично отклонение на здравото око – надолу и навън
7. Диплопия – вертикална, в долната половина на погледното поле, кръстосана

Пареза/парализа на m. obliquus superior oc. sinistri



1. Първично отклонение на засегнатото око – нагоре и навътре
2. Ограничение на очните движения – надолу и навътре
3. ПИП на главата – наклонена към здравото око – надясно
4. Брада – надолу
5. Лице – към здравото око
6. Вторично отклонение – надолу и навътре
7. Диплопия – вертикална, в долната половина на погледното поле, хомонимна

Пареза/парализа на m. obliquus inferior oc. dextri



1. Първично отклонение на засегнатото око – надолу и навътре
2. Ограничение на очните движения – нагоре и навътре
3. ПИП на главата – наклонена към увреденото око – надясно
4. Брада – нагоре
5. Лице – към здравото око
6. Вторично отклонение – нагоре и навътре
7. Диплопия – вертикална, в горната половина на погледното поле, хомонимна

Фиг. 30.3.3.1. Първично избирателно положение (ПИП) на главата – с наклон към дясното рамо при изолирана пареза или парализа на външен очен мускул

	Пареза/парализа на m. rectus superior oc. dextri
	1. Първично отклонение на засегнатото око – хипотропия и леко темпорално положение 2. Ограничение на очните движения – нагоре и навън 3. ПИП на главата – наклонена към здравото око – наляво 4. Брада – нагоре 5. Лице – към увреденото око 6. Вторично отклонение – хипертропия на здравото око 7. Диплопия – вертикална, в горната половина на погледното поле, кръстосана
	Пареза/парализа на m. rectus inferior oc. sinistri
	1. Първично отклонение на засегнатото око – нагоре и навън 2. Ограничение на очните движения – надолу и навън 3. ПИП на главата – наклонена към увреденото око – наляво 4. Брада – надолу 5. Лице – към засегнатото око 6. Вторично отклонение – надолу и навън 7. Диплопия – вертикална, в долната половина на погледното поле, кръстосана
	Пареза/парализа на m. obliquus superior oc. dextri
	1. Първично отклонение на засегнатото око – нагоре и навътре 2. Ограничение на очните движения – надолу и навътре 3. ПИП на главата – наклонена към здравото око – наляво 4. Брада – надолу 5. Лице – към здравото око 6. Вторично отклонение – надолу и навътре 7. Диплопия – вертикална, в долната половина на погледното поле, хомонимна
	Пареза/парализа на m. obliquus inferior oc. sinistri
	1. Първично отклонение на засегнатото око – надолу и навътре 2. Ограничение на очните движения – нагоре и навътре 3. ПИП на главата – наклонена към увреденото око – наляво 4. Брада – нагоре и навътре 5. Лице – към здравото око 6. Вторично отклонение – нагоре и навътре 7. Диплопия – вертикална, в горната половина на погледното поле, хомонимна

Фиг. 30.3.3.2. Първично избирателно положение (ПИП) на главата – с наклон към лявото рамо при изолирана пареза или парализа на външен очен мускул



а) б) в)

Фиг. 30.3.3.3. Дете с двустранен сурзоаддукторен синдром (с леко по-тясна очна цепка на лявото око: а) първа погледна позиция – ортотропия; б) поглед надясно – сурзоаддукция на лявото око; в) поглед наляво сурзоаддукция на дясното око (собствено наблюдение)

Цикловертикалните паретични нарушения включват едностранна трохлеарна пареза (вродена; декомпенсирана), придобита пареза на горния кос мускул, двустранна пареза на горните коси мускули [1–25, 27–29, 31, 32, 36].

30.3.3.1. Вродена трохлеарна пареза

ICD-9-CM: 378.53; ***ICD-10:*** H49.1; ***OMIM:*** 136480; ***ORPHA***: 98686

Синоними: Superior oblique familial oculomotor palsy; Strabismus from superior oblique palsy

Вродената изолирана трохлеарна пареза (Congenital fourth cranial nerv palsy) е най-често срещаната форма на паретичен страбизъм в детска възраст (39,5%). Тя е най-честата причина за първично избирателно положение (ПИП) на главата (очен тортиколис). Когато ПИП е към дясното рамо, причина може да е вродената трохлеарна пареза на лявото око (ЛО), като диференциална диагноза се прави с пареза на долния прав мускул на ЛО, пареза на долния кос мускул на дясното око (ДО), пареза на горния прав мускул на ДО. Когато ПИП е към лявото рамо, причина може да е вродена трохлеарна пареза на ДО, като диференциална диагноза се прави с пареза на долния прав мускул на ДО, пареза на долния кос мускул на ЛО, пареза на горния прав мускул на ЛО.

Вродената трохлеарна пареза се отличава от придобитата въз основа на следните клинични прояви:

- Проява в ранно детство
- Вициозно (избирателно) положение на главата (за бинокулярност)
- Главата е наклонена в посока към здравото око
- Фузионната амплитуда е над 15 до 20 призмени диоптъра (широка)
- Диплопия: вертикална (влошава се при наклон на главата в посока на засегнатото око или при поглед, насочен към незасегнатото, поради хиперфункция на долния кос мускул), торзионна (по-изразена при поглед надолу, в посока на действие на горния кос мускул)

30.3.3.2. Вродена комбинирана пареза на черепномозъчни нерви

ICD-10: H49***; OMIM:*** 218100

Thomas (1898) описва вродена лицева пареза и малформация на ушите при двама братя. Stark (1940) констатира вродена пареза на III, IV и VII черепномозъчен нерв при две сестри и техния брат от кръвнородствен брак. Cadwalader (1922) съобщава за увредени деца от родители, които са били първи братовчеди.

30.3.3.3. Механични цикловертикални окуломоторни нарушения

ICD-10: H50.2

Клиничните форми на цикловертикалните окуломоторни нарушения включват: а) вторични цикловертикални нарушения при заболявания/увреждания на мускулите; б) вторични цикловертикални нарушения при фрактура на орбитата; в) вторични адхезивни синдроми.

30.3.3.4. Невромиогенни страбизми

ICD-10: H49.8

Клиничните форми на невромиогенните страбизми включват**:** а) миастения гравис; б) хронична прогресивна външна офталмоплегия; в) интернуклеарна офталмоплегия; г) коси страбизми.

30.3.3.5. Вродени краниални дисинервационни заболявания

30.3.3.5.1. Вродена фиброза на външните очни мускули

ICD-10: H50.6

Макар и рядка патология *вродената фиброза на външните очни мускули [Congenital Fibrosis of the Extraocular Muscles (CFEOM)]* е отдавна позната и дискутирана. Първото описание на CFEOM прави Baumgarten (1840). Heuck (1879) пръв описва фамилен случай. Терминът "генерализиран фиброзис синдром" е даден от Браун (1950). Laughlin (1956) официално представя CFEOM (1956) [1, 4, 5, 8, 28].

През 2002 CFEOM е отнесен към групата на вродените мозъчни дезинервационни заболявания [Congenital Cranial Dysinnervation Disorders (CCDDs)] [6, 7, 9–11, 14, 16–20, 27, 29, 31, 32]. CFEOM е група от фенотипно сходни наследствени страбизмени синдроми, които се характеризират с вродена офталмоплегия на външните очни мускули, инервирани от окуломоторния и/или трохлеарния нерв. Патологията се отличава с широко клинично многообразие по отношение на степента на изява на отделните симптоми. Мутации в различни гени и различен тип на унаследяване (АД, АР) са причина за различни КГ форми и варианти. В литературата са описани следните КГ форми на CFEOM:

30.3.3.5.1.1. CFEOM 1

CFEOM 1 е най-често срещаният субтип, макар че патологията е рядка (1 на 230 000). Характерно за него е вродената непрогресивна, ограничаваща погледа нагоре, офталмоплегия, асоциирана с птоза на горния клепач. Пациентите са с избирателно положение на главата (назад), за да компенсират птозата и затруднения поглед нагоре. Индивидите с CFEOM 1 нямат бинокуларна функция, често се констатира астигматизъм, в някои случаи амблиопия, асиметрия и хипоплазия на папилите. Заболяването е АД. CFEOM 1 е хетерогенна патология и включва две КГ форми (CFEOM 1A и CFEOM 1B):

CFEOM 1A, се дължи на мутации в гена KIF21A, локализиран в хромозома 12 (12q12), описан през 2003 г.

CFEOM 1B е КГ вариант на CFEOM 1A, клиничната картина е сходна. При отделните индивиди съществува различна степен на клинична изява на всеки от основните симптоми (вродената непрогресивна, ограничаваща погледа нагоре, офталмоплегия, асоциирана с птоза на горния клепач). През 2010 бе идентифициран генът TUBB3, локализиран в хромозома 16 (16q24), мутации в който причиняват CFEOM 1B. Унаследяването е АД.

30.3.3.5.1.2. CFEOM2

CFEOM2 е с клинична картина (фенотип), сходна с този на вече представения CFEOM 1 (вродена непрогресивна офталмоплегия, ограничаваща погледа нагоре, асоциирана с птоза на горния клепач). При CFEOM2 е ограничен и погледът надолу. Зениците са тесни и с мудни реакции. Липсата на бинокулярна функция и амблиопията са чести находки. Причина за патологията са мутации в гена PHOX2A локализиран в хромозома 11 (11q13.3-q13.4.), и в гена ARIX (OMIM: 602753), локализиран в хромозома 11 (11q13). Унаследяването е АР (Engle et al., 1997).

30.3.3.5.1.3. CFEOM3

CFEOM3 е хетерогенна клиникогенетична група. Тя включва CFEOM3A [OMIM: 600638, резултат на хетерозиготни мутации в гена TUBB3, картиран на хромозома 16 (16q24.3)], CFEOM3B (мутациите са в гена KIF21A) и CFEOM3C (OMIM: 609384, картиран на хромозома 13q). Унаследяването е АД, с непълна или пълна пенетрантност и вариабилна клинична експресивност.

Мутации в гена TUBB3 са причина и за комплексна кортикална дисплазия, съчетана с други мозъчни малформации, както и за други тежки заболявания, свързани с аберентна невронална миграция и водещи до изоставане в психомоторното развитие.

В клиничната картина на пациентите с CFEOM3 е характерно, че патологията може да е едностранна, подвижността на очите при поглед нагоре и надолу не е така силно ограничена (може да преминава средната линия), може да липсва блефароптоза (Yamada et al., 2004; Heidary et al., 2008). Yamada et al. (2003) заключават, че CFEOM3 е много рядка форма на CFEOM.

30.3.3.5.1.4. CFEOM4

Синоними: Congenital Fibrosis of extraocular muscles with ulnar hand anomalies (CFEOM-U); Congenital Fibrosis of extraocular muscles with ulnar hand anomalies 4 (CFEOM4)

CFEOM4 (OMIM: 609428), наречен *синдром на Тукел (Tukel syndrome),* е КГ вариант на CFEOM. Описан е от Тукел (2005) в турска фамилия, при кръвнородствен брак. Клиничният фенотип включва вродена непрогресивна офталмоплегия с блефароптоза на дясното око, асоциирана с олигодактилия/синдактилия на ръцете (по-силно изявена в дясната) при засегнатите индивиди. Патологичният ген е картиран върху 21-ва хромозома (21q22). Тукел предполага АР начин на унаследяване.

30.3.3.5.2. Синдром на Дюан

Синоними: DR syndrome; Duane radial ray syndrome (DRRS); Duane's retraction syndrome; eye retraction syndrome; retraction syndrome; Stilling–Turk–Duane syndrome

ICD-10: H 50.8

Синдромът на Дюан [Duane retraction syndrome (DURS)] е една от вродените форми на генетично детерминирано кривогледство. Днес този синдром се отнася към групата на вродените краниални дисинервационни заболявания [Congenital Cranial Dysinnervation Disorders (CCDDs)] [4, 19].

Болшинството от индивидите със синдрома на Дюан (СД) биват диагностицирани преди 10-годишна възраст.

Първи описания на този синдром правят Stilling (1887), Sinclair (1895), Bahr (1896), Turk (1899), Wolff (1900). Въз основа на лично проучени 54 пациенти с липсваща абдукция Duane (1905) обобщава натрупания дотогава опит. В някои литературни източници синдромът е представен като синдром на Стилинг–Тюрк–Дюан.

Първа клинична класификация на СД прави *Brown* (1958). Въз основа на клиничната находка той класифицира синдрома на Дюан в три подтипа (А; Б; В). Подтип А включва пациенти с липсваща или ограничена абдукция и ограничена аддукция на засегнатото око. Подтип Б включва пациенти с ограничена абдукция и нормална аддукция на засегнатото око. Подтип В включва пациенти с ограничена аддукция, дивергенция на засегнатото око в първа позиция и вициозно положение на главата (към засегнатото око).

През 1974 Huber класифицира синдрома на Дюан в три основни типа (Дюан 1, Дюан 2 и Дюан 3) въз основа на електромиографско проучване на пациенти с този синдром. *Дюан 1*: липса на абдукция (отговаря на подтип Б от класификацията на Браун), *Дюан 2:* ограничена аддукция (отговаря от подтип В от класификацията на Браун), *Дюан 3:* ограничена абдукция и аддукция (отговаря на подтип А от класификацията на Браун).

Съвременното подразделение на синдрома на Дюан включва: Duane syndrome Type 2A, 2B, 2C; Duane syndrome Type 3A, 3B, 3C; Duane syndrome Type IA, 1B, 1C [19].

Клинични проучвания на пациенти със синдрома на Дюан

Клиничната картина на пациентите със СД е изключително вариабилна при всяка една от клиничните му форми. Около 80% от засегнатите деца са с едностранен СД, като 60–72% от тях са със засягане на ЛО. В засегнатото око може да липсва основно абдукция, аддукция или едновременно и двете. Kirkham констатира амблиопия в 10–21% и в 14–50% анизометропия. Maruo и съавт. Установяват амблиопия при 3.6% от 220 пациенти с ДС. Tredici и von Noorden – 3% амблиопия от 72 пациенти с ДС. Около 40% са с есотропия, но компенсират ъгъла на изкривяване с вициозно положение на главата (първично избирателно) и са с анормална ретинална кореспонденция и супресия. При около 30% от пациентите с ДС компенсаторното положение е необходимо за развитие на двуочно зрение. На Фиг. 30.3.3.5.2.1 е представен случай на дете (момче) с десностранен синдром на Дюан – тип 1. На Фиг. 30.3.3.5.2.2 – при момиче с левостранен синдром на Дюан, лявото око е в асоциация с микрокорнея. При декстроверзио засегнатото око (ЛО) извършва елевация (заради нарушение на аддукцията), характерна за синдром на Дюан тип 2. В този случай може да се обсъжда клиничен вариант на синдрома на Дюан тип 2.



а) б) в)

Фиг. 30.3.3.5.2.1. Дете със синдром на Дюан (тип I) в дясното око: а) първа погледна позиция (видима ортотропия); б) при поглед надясно – липса на абдукция на засегнатото око; в) при поглед наляво – клепачната цепка на засегнатото око се стеснява, окото се ретрахира (енофталм), а клепачната цепка на здравото му око се разширява (собствено наблюдение)



а) б)



в) г)

Фиг. 30.3.3.5.2.2. Дете със синдрома на Дюан (тип II) в лявото око, асоцииран с микрокорнея на лявото око: а) избирателно положение на главата; б) първа погледна позиция – едва забележима екзодевиация (която липсва в избирателното положение на главата); в) при поглед надясно – клепачната цепка на засегнатото око се стеснява, булбът се ретрахира, а нарушението на аддукцията му е причина той да се измести нагоре; в) поглед наляво (собствено наблюдение)

Преди да се пристъпи към оперативно лечение на пациентите със синдрома на Дюан, е необходимо да се уточни дали съществува рефрактивен проблем и да се проведе необходимото лечение при наличие на аметропия.

Въз основа на проучване на 441 случая, Kekunnaya и сътр. (2011) правят заключението, че между едностранните и двустранните случаи на пациентите със синдрома на Дюан (включително близначни двойки) съществуват значителни различия в разпределението по пол, величината на очното отклонение, съпътстващите очни и системни увреждания.

Синдромът на Дюан е изолирана очна патология, но в литературата са описани случаи на съчетанието му с други очни или извъночни абнормности (скелетни, ушни, бъбречни, на нервната система и др., съгласно The Human Phenotype Ontology, 2017 [http:humanphenotype-ontology.github.io/].

Патофизиологичният механизъм при синдрома на Дюан е проучен въз основа на невропатологични, неврорадиологични и неврофизиологични изследвания. Патологията се свързва с антенатално нарушение на участъци в мозъчния ствол (около III-VI г.с.), отговорни за развитието на бъдещите черепномозъчни нерви и на външните очни мускули. В повечето проучени хистологични резултати (на починали пациенти със синдрома на Дюан) е констатирана липса или за хипоплазия на ядрото на н. абдуценс или на самия нерв с наличие на клончета от н. окуломоториус във външния прав мускул.

Честотата на СД в общата популация на индивиди с кривогледство е 1–5%. С ДС тип 1 са 70–80%, с тип 2 са 7%, с тип 3 са 15%. Appukuttan и съавт. (1999) отбелязват честота 0.1% в цялата популация и при 5% от децата с кривогледство.

В 10% от случаите на пациенти със СД е налице фамилност. Според повечето автори типът на унаследяване при фамилните случаи е АД: Cooper (1910), Waardenburg (1923), Zentmayer

(1935), Laughlin (1937), Appukuttan et al., (1999), Gutowski (2000) и др. Днес се приема, че спорадичните случаи с доказана клинична диагноза, независимо от клиничната форма на СД, са резултат на нововъзникнала АД мутация, с риск за потомството на боледуващия 50%.

Съотношението по пол – момчета : момичета е 2:3.

Съвременна клинико-генетична класификация на синдрома на Дюан

В достъпната литература има голям брой публикациии, в които се обсъждат клинико-генетичните проучвания на синдрома на Дюан. Представяме някои съвременни аспекти на тази очна, генетично детерминирана патология [19, 20].

- ***Синдром на Дюан тип 1***

OMIM: 126800

Синоними: DRS; Duane syndrome (DUS); Duane anomaly retraction syndrome

Очни прояви: Основна находка е вродената липса на абдукция в засегнатото око, а в аддукция при същото око се наблюдава стеснение на клепачната цепка, ретракция на булба (енофталм) и вертикално отклонение (нагоре или надолу), проявено в различна степен при отделните болни. *Придружаващи очни промени,* като есотропия в първа позиция (с различна величина на ъгъла на отклонение), вициозно положение на главата (противоположно на засегнатото око), рефрактивни грешки, се констатират при някои пациенти.

Етиология: Мутации в ген, с хромозомна локализация в дългото рамо на хромозома 8 (8q13). Геномна координация (GRCh38): 8:65,100,000-72,000,000. Типът на унаследяване е АД.

- ***Синдром на Дюан тип 2***

OMIM: 604356

Очни прояви: Основна находка е вродената липса или нарушение на аддукцията.

Придружаващи очни промени, като екзотропия в първа позиция (с различна величина на ъгъла на отклонение), вициозно положение на главата (към засегнатото око), рефрактивни грешки, се констатират при някои пациенти.

Етиология: Мутации в гена CHN1 (118423), картиран на хромозома 2 (2q31).

- ***Синдром на Дюан тип 3***

OMIM: 617041

Очни прояви: Основна находка е вродената липса или ограничение едновременно на абдукцията и аддукцията.

Етиология: Мутации в гена MAFB (608968), картиран на хромозома 20 (20q12).

В достъпната литература са описани редица асоциации на синдрома на Дюан с извъночни аномалии. Касае се за синдроми с полиорганна изява, в чийто фенотип присъства и нарушена абдукция:

- *Okihiro syndrome* (малформации на горния крайник и тежки увреждания на слуха).
- *Wildervanck syndrome* (сливане на прешлените на врата и загуба на слуха).
- *Holt–Oram syndrome* (142900) (аномалии на горните крайници и сърцето).
- *Morning-glory syndrome* (аномалии в диска на зрителния нерв).
- *Goldenhar syndrome* (малформация на челюстта, бузата, ухото, обикновено едностранно).
- *Дюан синдром, асоциран с* деформация на горните крайници Crisp (1918) Mennerich (1923), Gifford (1926).

В Табл. 30.3.3.5.2 са представени симптомите, находките и процентните им съотношения, констатирани при пациенти със синдрома на Дюан (The Human Phenotype Ontology, 2017).

Табл. 30.3.3.5.2. Симптоми и находки при синдрома на Дюан (The Human Phenotype Ontology, 2017)

№ Симптоми/Находки	Честота
1. Oculomotor nerve palsy*:	80–99%
2. Short palpebral fissure*:	80–99%
3. Strabismus*:	80–99%
4. Abnormal vertebral segmentation and fusion*:	30–79%
5. Anverted nares*:	30–79%
6. Blepharophimosis*:	30–79%
7. Deeply set eye*:	30–79%
8. Low posterior hairline*:	30–79%
9. Sensorineural hearing Impairment*:	30–79%
10. Abnormal form of the vertebral bodies*:	5–29%
11. Abnormality of cardiovascular system morphology:	5–29%
12. Abnormality of the pupil:	5–29%
13. Absent radius:	5–29%
14. Amblyopia:	5–29%
15. Aniridia:	5–29%
16. Anorectal anomaly:	5–29%
17. Aplasia/Hypoplasia of the thumb:	5–29%
18. Blepharospasm:	5–29%
19. Brachydactyly:	5–29%
20. Camptodactyly:	5–29%
21. Central heterochromia:	5–29%
22. Chorioretinal coloboma:	5–29%
23. Ectopic kidney:	5–29%
24. Everted lower lip vermilion:	5–29%

№ Симптоми/Находки	Честота
25. External ear malformation:	5–29%
26. Facial asymmetry:	5–29%
27. Hypopigmented skin patches:	5–29%
28. Hypoplasia of the radius:	5–29%
29. Hypoplastic iris stroma:	5–29%
30. Iris coloboma:	5–29%
31. Irregular hyperpigmentation:	5–29%
32. Microcephaly:	5–29%
33. Microcornea:	5–29%
34. Micrognathia:	5–29%
35. Narrow internal auditory canal:	5–29%
36. Nystagmus:	5–29%
37. Optic disc hypoplasia:	5–29%
38. Patchy hypopigmentation of hair:	5–29%
39. Plagiocephaly:	5–29%
40. Preauricular skin tag:	5–29%
41. Ptosis:	5–29%
42. Seizures:	5–29%
43. Short neck:	5–29%
44. Skeletal muscle atrophy:	5–29%
45. Spina bifida occulta:	5–29%
46. Stenosis of the external auditory canal:	5–29%
47. Talipes equinovarus:	5–29%
48. Triphalangeal thumb:	5–29%
49. Webbed neck:	5–29%
50. Wide nasal bridge:	5–29%

*– по-често срещани

30.3.3.5.3. Синдром на Браун

ICD-9-CM: 378.61; ***ICD-10:*** H50.6

Синдромът на Браун (Brown's syndrome) е рядка форма на страбизъм, който може да е вроден или придобит (поствъзпалителен). Описан е за първи път от Харолд Браун (1950 г.) и първоначално се е наричал "синдром на сухожилието на горния кос мускул" [13, 19, 20, 28].

Клиничните прояви включват ограничена подвижност на очната ябълка нагоре и назално в засегнатото око – в първа позиция, дивергенция при поглед нагоре, разширяване на клепачната цепка в аддукция, избирателно компенсаторно положение на главата (назад), за да се избегне двойното виждане, почти нормална позиция на окото в абдукция (отвеждане). Около 90% от засегнатите са с едностранна изява, при някои от тях, ако липсва избирателно поло-

жение на главата, е нарушено бинокулярното зрение, наблюдава се амблиопия. Съотношението жени:мъже е 3:2 Болшинството от случаите са спорадични, а при фамилна изява е доказан АР тип на унаследяване.

Диференциална диагноза се прави с пареза на долния кос мускул и с комбинираната пареза на повдигачите. При теста "пасивна тракция", който се провежда под локална анестезия, пасивното придвижване на булба нагоре и назално е невъзможно при наличие на СБ.

30.3.3.5.4. Синдром на Мьобиус

ICD-9-CM: 352.6; ***ICD-10:*** Q87.0; ***OMIM:*** 157900; 13q12.2-q13

Синдромът на Мьобиус (Möbius syndrome) е много рядко вродено неврологично заболяване. Характеризира се с лицева парализа ("масковидно лице") и невъзможност за движение на очите в хоризонтална посока. Честа находка са аномалии в горните крайници и гръдния кош. В повечето случаи индивидите са с нормално психомоторно развитие. Заболяването носи името на невролога Paul Julius Möbius, който е описал патологията пръв през 1888 г. [13, 19, 20, 28].

Симптоматиката включва лицева парализа от рождение. Често горната устна е ретрахирана. Понякога е увредена функцията на V и VIII черепномозъчен нерв, увреден е слухът.

Други увреждания, които съпътстват синдрома на Мьобиус, са:

- Новороденото трудно затваря устата си и трудно преглъща
- Мускулна хипотония
- Аномалии на горните крайници с липса на пръсти
- Аномалии на гръдния кош (Poland Syndrome)
- Кривогледство
- Увреждане на роговиците заради нарушено мигане
- Затруднено дишане и преглъщане
- Затруднен говор заради пареза на мускулите на устните
- Децата със синдрома на Мьобиус са с повишен риск за аутизъм.

Зъбни аномалии

Патогенезата не е достатъчно изяснена. Предполага се интрапартална хипоксия, която е причина за недоразвитие на функцията на VI и VII черепномозъчен нерв. Много от случаите не са генетично причинени. В по-голяма част от генетичните случаи се доказва АД унаследяване.

Липсва ефективно лечение.

30.3.4. Нистагъм

ICD-10: H50.00; H81.4

С термина *нистагъм (Nistagmus)* се означават неволевите ритмични движения на очните ябълки. Нистагмът се отнася към динамичните (координационни) нарушения в очния мотилитет. Неволевите ритмични осцилации на двете очни ябълки могат да се проявят видимо или невидимо (латентно). В движенията на очните ябълки при нистагъм се наблюдават бърз и бавен компонент. *Посоката на нистагма* се определя от бързия компонент. *Според бързината (скоростта)* на нистагмените движения се различават бърз и бавен нистагъм, при което трептенето на очните ябълки може да е с еднаква скорост във всяка посока (махаловиден, pendular nystagmus) или с различна скорост (jerk nystagmus). *Според амплитудата* на нистагмените движения се различават едър и дребен нистагъм. *Според посоката на движение на очните ябълки* се различават хоризонтален, вертикален, ротаторен (инциклоротация или

ексциклоротация), диагонален, ретракционен (пулсиращ). Най-често нистагмът засяга едновременно двете очни ябълки (бинокулярен), но може да засегне само едната (монокулярен). *Едноочният нистагъм* най-често е вертикален, среща се при деца и често се съпътства с кимащи движения на главата (spasmus nutans). *Според причината за възникване* съществуват физиологичен и патологичен нистагъм, с разнообразни вариации при всеки от тях [13, 28, 39].

Физиологичният нистагъм се наблюдава като нормална очедвигателна реакция при физиологични условия. Съществуват следните видове физиологичен нистагъм*:*

- *Нистагъм при крайно отвеждане на очните ябълки.* Касае се за нистагмоподобни потрепвания на очните ябълки при хоризонтално максимално отклоние със задържане на погледа в съответната посока.
- *Оптокинетичен (оптичен, оптомоторен) нистагъм.* Този нистагъм се получава при наблюдение на бързо движещ се влак, кола, предмети. Касае се за нормален коров рефлекс, който липсва при процеси в челния мозък, мозъчния ствол, girus angularis. Получаването на физиологичен оптокинетичен нистагъм е заложено в апаратите за обективна визуметрия.
- *Вестибуларен нистагъм.* Този вид нистагъм се получава при дразнене на вестибуларния апарат с топла или хладка вода (калоричен нистагъм), въртене (в хоризонтална и/или вертикална посока), галваничен ток.

Патологичният нистъгъм се наблюдава при:

I. Засягане на вестибуло-церебралната система

- Поражения на вестибуларния апарат, в ядрата или ствола на n. vestibularis
- Поражения в системата на fasciculus longitudinalis posterior (тумор, възпаление и др.)
- Заболявания на малкия мозък и неговата система
- Засягане на втората челна извивка
- Поражения на corpora quadrigemina
- Пораженията в средния мозък
- При отравяния и интоксикации (Alcohol intoxication; Amphetamines; Barbiturates; Benzodiazepines; Ketamine; Lithium; MDMA; Other anticonvulsants или sedatives; Phencyclidine (PCP); Phenytoin (Dilantin); Salicylates; SSRIs; Thiamine deficiency; Wernicke's encephalopathy и др.).

II. От очен произход: при хипоплазия или аплазия на ретината, на макулите, на зрителните нерви, при високостепенно далекогледство (> 6 диоптъра), тотален или очен албинизъм, при аниридия, при фини централни мътнини в оптичните среди на очите, при пръчицевия монохроматизъм, при вродени нарушения на микроокуломоториката, идиопатичен и др.

III. Нистагъм на миньорите

IV. Хистеричен нистагъм

V. Миоклоничен нистагъм

V. Вроден нистагъм: Тази форма е истинско диагностично предизвикателство. Консултациите с офталмолог и невролог са задължителни, за да не се пропуснат спешните случаи, които застрашават както естественото функционално развитие на зрителната система, така също и процесите, заемащи вътречерепното пространство и др. Вроденият нистагъм е с ранно начало. Към тази група спадат инфантилният нистагъм, латентният нистагъм, нистагмът при синдрома на Noonan и нистагменият блокажен синдром.

Диагностична ценност за клиничната практика е както констатирането на патологичен нистагъм, така и констатирането на загуба на физиологичен нистагъм.

ОБОБЩЕНО

На какво трябва да обърне внимание всеки лекар:

Насочващи симптоми за нарушения на двуочния синергизъм са видимото в първа позиция или в някоя от основните погледни позиции кривогледство, нистагъм, виционото положение на лицето или главата, притваряне на едното око при опит за двуочна фиксация. Тези симптоми трябва насочено да се търсят в основните погледни позиции. Когато се изследва дете в невербална възраст, важни за своевременната диагноза – очедвигателно/бинокулярно нарушение са фамилната анамнеза, наличието на рефрактивен или очедвигателен проблем при някой от двамата родители или техни кръвни родственици.

Окото в детска възраст боледува от всички заболявания, от които боледува окото на възрастния индивид, но заболяванията в детска възраст могат да са причина за нарушения в очедвигателния синергизъм и оттам за двуочното зрение (стереозрението). Особеност е, че очите могат да бъдат с различни увреждания още в антенаталния период, а да не могат да бъдат диагностицирани към момента на раждането, както и в невербалната възраст, поради липса на видими с просто око симптоми, или такива да се изявяват по-късно, в различно време за всеки индивид (по различни причини). Затова симптомите за нарушено двуочно зрение, респективно за очедвигателно нарушение трябва да се познават и насочено да се търсят още в ранно детство. Увреждането на зрителните функции или тяхната загуба, особено в ранна детска възраст, може да остави тежки последици върху психомоторното, образователното, интелектуалното и емоционалното развитието на индивида за цял живот.

Литература

1. Abeloos, M.-C., Cordonnier, M., van Nechel, C., et al. Fibrose congenitale des muscles oculaires: un diagnostic pour plusieurs tableaux cliniques. Bull. Soc. Belge Ophtalmol. 239: 61–74, 1990.
2. Astle, W. F., Rosenbaum, A. L. Familial congenital fourth cranial nerve palsy. Arch. Ophthal. 103: 532-535, 1985.
3. Cadwalader, W. B. Two cases of agenesis (congenital paralysis) of the cranial nerves. Am. J. Med. Sci. 163: 744–748, 1922.
4. Classification of Eye Movement Abnormalities and Strabismus (CEMAS) at the National Eye Institute, National Institutes of Health Campus, Bethesda, USA, 2001.
5. Di Fabio R, Comanducci G, Piccolo F, et al. Cerebellar Atrophy in Congenital Fibrosis of the Extraocular Muscles Type 1. Cerebellum. 2012 Jun 15.
6. Demer JL, Clark RA, Engle EC. Magnetic resonance imaging evidence for widespread orbital dysinnervation in congenital fibrosis of extraocular muscles due to mutations in KIF21A. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005 Feb;46(2):530-9.
7. Doherty, E. J., Macy, M. E., Wang, S. M., et al. CFEOM3: a new extraocular congenital fibrosis syndrome that maps to 16q24.2-q24.3. Invest. Ophthal. Vis. Sci. 40: 1687–1694, 1999.
8. Engle EC, Goumnerov BC, McKeown CA, et al. Oculomotor nerve and muscle abnormalities in congenital fibrosis of the extraocular muscles. Ann Neurol. 1997 Mar; 41(3):314–25.
9. Engle, E. C., Wang, S. M., Zwaan, J. T., et al. Linkage and homozygosity mapping of a variant of congenital fibrosis of the extraocular muscles to chromosome 11q13.1. (Abstract) Am. J. Hum. Genet. 61 (suppl.): A30 only, 1997.
10. Gillies, W. E., Harris, A. J., Brooks, A. M. V. et al. Congenital fibrosis of the vertically acting extraocular muscles: a new group of dominantly inherited ocular fibrosis with radiologic findings. Ophthalmology 102: 607–612, 1995.
11. Heidary, G., Engle, E. C., Hunter, D. G. Congenital fibrosis of the extraocular muscles. Semin. Ophthal. 23: 3–8, 2008.
12. Henderson, J. L. The congenital facial diplegia syndrome: clinical features, pathology and aetiology. A review of 61 cases. Brain 62: 381–403, 1939.

13. Kanski J., B. Bowling. Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach. 7th Edition (2011). Elsevier/Saunders.
14. Khan AO, Shinwari J, Omar A, et al. The Optic Nerve Head in Congenital Fibrosis of the Extraocular Muscles. Ophthalmic Genet. 2011 Mar 31.
15. Khodadoust, A. A., von Noorden, G. K. Bilateral vertical retraction syndrome: a family study. Arch. Ophthal. 78: 606–612, 1967.
16. Luk HM, Lo IFM, Lai CWS et al. Congenital fibrosis of extraocular muscle type 1A due to KIF21A mutation: first case report from Hong Kong. Hong Kong Med J 2013;19:182–5.
17. Mackey, D. A., Chan, W.-M., Chan, C. et al. Congenital fibrosis of the vertically acting extraocular muscles maps to the FEOM3 locus. Hum. Genet. 110: 510–512, 2002.
18. Nakano M, Yamada K, Fain J. et al. Homozygous mutations in ARIX(PHOX2A) result in congenital fibrosis of the extraocular muscles type 2. Nat Genet. 2001 Nov;29(3):315-20.
19. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim), Last updated, 07.11.2017.
20. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Orphanet version 4.23.0 – Last updated: 2017-02-12 (www.orpha.net).
21. Sheik, Z. A., K. A. Hutcheson, Trochlear Nerve Palsy, eMedicine.com; August 4, 2005, accessed Jan 10 2006.
22. Stark, T. Ueber kongenitale und progressive Ophthalmoplegien (unter Beruecksichtigung des 'infantilen Moebiusschen Kernschwunds'). Zbl. Ges. Ophthal. 43: 148–149, 1940.
23. Thomas, H. M. Congenital facial paralysis. J. Nerv. Ment. Dis. 25: 571–593, 1898.
24. Tischfield, M. A., Baris, H. N., Wu, C. et al. Human TUBB3 mutations perturb microtubule dynamics, kinesin interactions, and axon guidance. Cell 140: 74–87, 2010.
25. Traboulsi, E.I. Genetic Diseases of the Eye. Second Edition, Oxford, 2011, 994.
26. Traboulsi, E. I., Shomoukh, A. Shamekh, Natario L. Couser. The Eye. Chapter 12 (12.1–12.15) in Human Malformations and Related Anomalies. By Stevenson, R.E., J.G., Hall, D.B., Everman, B.D., Solomon. Third Edition, 2015, 1000 pages. Oxford Monographs on Medical Genetics Hardcover.
27. Tukel, T., Uzumcu, A., Gezer, A. et al. A new syndrome, congenital extraocular muscle fibrosis with ulnar hand anomalies, maps to chromosome 21qter. J. Med. Genet. 42: 408-415, 2005. Note: Erratum: J. Med. Genet. 42: 862 only, 2005.
28. Von Noorden G. K., E. C. Kampos. Binocular vision and Ocular Motility. Theory and Management of Strabismus. Sixth Edition. Mosby, 2002.
29. Wang SM, Zwaan J, Mullaney PB et al. Congenital fibrosis of the extraocular muscles type 2, an inherited exotropic strabismus fixus, maps to distal 11q13. Am J Hum Genet. 1998 Aug; 63(2):517–25.
30. WHO (2013): 66th World Health Assembly. Universal eye health: a global action plan 2014–2019. http://www.who.int/blindness/actionplan/en/index1.html
31. Yamada, K., Andrews, C., Chan, W.-M. et al. Heterozygous mutations of the kinesin KIF21A in congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1 (CFEOM1). Nature Genet. 35: 318–321, 2003.
32. Yamada, K., Chan, W.-M., Andrews, C. et al. Identification of KIF21A mutations as a rare cause of congenital fibrosis of the extraocular muscles type 3 (CFEOM3). Invest. Ophthal. Vis. Sci. 45: 2218–2223, 2004.
33. Алексиева, Г. Конкомитентен конвергентен страбизъм с вертикално отклонение – клиника и хирургично лечение. Дисертация. София, 1989.
34. Василева, В. В. Маркова, А. Захариев, Ив. Константинов. Кривогледство в детска възраст. В Детска офталмология. В.Василева, Ив. Иванов и кол., 180-233. Мед. и физк. София, 1987.
35. Димитрова, Г. Ефект от симетричните операции при есотропия и следоперативно поведение. Дисерт. София, 2015.
36. Димитрова, Г. Очен тортиколис. Диагноза, клиника, лечение. Изд. Симелпрес, София, 2016.
37. Димитрова, Г. Комитентен страбизъм. Диагностичен и терапевтичен алгоритъм. Ръководство. Изд. Симелпрес, София, 2017.
38. Лолова, Р. Клинично значение на инструменталните методи за диагностика и проследяване на страбизма. Дисертационен труд, София, 2014.
39. Иванов, Ив. Клинична физиология на окото. МФ, София, 1983, 252.
40. Иванов, Ив. Диагностични методи в офталмологията. МФ, София, 1985, 339.
41. Пашев, К. Офталмологични изследвания върху наследствеността у нас. Държ. Печатница, София, 1943.
42. Попова, А. Клинико-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота. Канд. Дис., 1994, София.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В тази монография споделям личния си опит, получен и грижливо съхраняван като богатство в продължение на повече от три десетилетия насочено изучаване на вродената и наследствена очна патология, включително в Училището за деца с нарушено зрение у нас (София), както и литературни данни за някои клинико-генетични аспекти на различни очни заболявания, водещи до слепота и/или нарушено зрение. Освен това дългогодишната ми практическа, научна и преподавателска дейност в Детско очно отделение към Университетска очна клиника в УМБАЛ "Александровска" – София, преподаването по очни болести на студенти по хуманна и по дентална медицина, както и на лекари офталмолози, а също и на специализиращи очни болести лекари, на педиатри, на общопрактикуващи, както и на студентите от факултета по Педагогика на зрително затруднени към СУ "Св. Климент Охридски" – София, оказаха неоценима помощ в израстването ми и утвърждаването ми на офталмолог. Непосредственото ми, няколкодесетилетно, сътрудничество с колеги – офталмолози и от различни специалности, най-вече с колеги от Клиниките по педиатрия и Катедрата по медицинска генетика в УМБАЛ "Александровска" – София, а също и с колеги от страната, подпомагаха диагностичния процес и разширяваха непрестанно диференциалнодиагностичното ми мислене в годините при решаване на диагнозата на пациенти с различни вродени и/или наследствени заболявания.

Снимковият материал се публикува със съгласието на пациентите и/или техните родители.

ДИСМОРФИЧНИ СИНДРОМИ В ОФТАЛМОЛОГИЯТА

© Доц. д-р Анна Попова, дм, автор

Първо издание
Българска

Централна медицинска библиотека, МУ – София
ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, тел. 02 952-23-93, 02 952-05-16
www.medun.acad.bg/cmb_htm/

Езикова редакция: И. Митева
Страниране: М. Александрова

ISBN 978-954-9318-95-1