

## СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ И ОЧНИ ПРОЯВИ ПРИ СИНДРОМА НА GOLDENHAR

Кр. Коев

Клиника по офталмология, Катедра по спешна медицина, Медицински университет – София

## CONTEMPORARY ASPECTS AND OCULAR MANIFESTATIONS IN GOLDENHAR SYNDROME

Кр. Коев

Clinic of Ophthalmology, Department of Emergenci Medicine, Medical University – Sofia

<p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>В обзора е представен синдромът на Goldenhar, за който са характерни асиметричните малформации на лицето, очите и ушите, а също така и прешленни аномалии. Данните сочат честота между 1 на 3000 и 1 на 25 000 живородени деца. Представени са малформациите от страна на очите, епibuлбарен дермоид, колобома, микрофтальм. По-рядко се наблюдават сърдечни, бъбречни, неврологични, анални, гръбначни дефекти. В 85% от случаите малформациите на лицето, очите и ушите се едностранни, но и при пациентите с двустранни аномалии тяхната тежест е отчетливо асиметрична. Етиологията на този синдром остава неясна и е спорадична. Лечението налага индивидуален подход към всеки отделен пациент и включване на екип от различни специалисти.</p> <p>епibuлбарен дермоид, колобома, аномалии на ушите, аномалии на лицето, аномалии на прешлените</p> <p><i>Доц. д-р Красимир Коев д.м., Катедра по спешна медицина, Медицински университет, ул. "Бяло море" № 8, 1527 София, тел. 0896291020, e-mail: k00007@abv.bg</i></p>
<p><b>Abstract:</b></p> <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>The review presents the Goldenhar syndrome, which features asymmetric malformations of the face, eyes and ears, as well as vertebral anomalies. Data refer to a frequency between 1 in 3000 and 1 in 25 000 live births. Eye malformations, epibulbar dermoid, coloboma, microphthalmia are presented. Heartburn, renal, neurological, anal, spinal defects are observed in patients with Goldenhar syndrome. In 85% of cases, face, eye and ear malformations are unilateral, but in patients with bilateral anomalies, their severity is clearly asymmetric. The etiology of this syndrome remains obscure and appears sporadic. Treatment requires an individual approach to each individual patient and the involvement of a team of different scientists.</p> <p>epibulbar dermoid, coloboma, eye malformations, ear anomalies, facial abnormalities, vertebral anomalies</p> <p><i>Assoc. Prof. Kr. Koev, MD, Department of Emergenci Medicine, Medical University, 8, Bialo more St., Bg – 1527 Sofia, tel. +359 896291020, e-mail: k00007@abv.bg</i></p>

Счита се, че характерните асиметрични малформации на лицето, очите и ушите са били описани за пръв път през XIX в. от немския лекар Карл Фердинанд фон Арлт, но през 1952 г. френският офталмолог Морис Голденхар поставил на преден план трите основни клинични белега на този синдром [1]:

- 1) Епibuлбарни дермоиди на окоето;
- 2) Преаурикуларни кожни гънки
- 3) Прешленни аномалии.

Другото име на синдрома на Goldenhar е окуло-аурикуло-вертебрална дисплазия.

Аномалиите на гръбначния стълб, окоето и ухото се различават по своята тежест. В допълнение на това при някои пациенти могат да се наблюдават и малформации на сърцето, другите вътрешни органи, както и останалата част от опорно-двигателния апарат. Точната честота на синдрома на Голденхар не е известна, данните сочат честота между 1 на 3000 и 1 на 25 000 живородени деца [2]. В 85% от случаите малформациите на лицето, очите и ушите се едностранни, но и при пациентите с двустранни аномалии тяхната тежест е отчетливо асиметрична [3].

Класическата очна патология включва дермоид на конюнктивата. Известен като епibuлбарен дермоид, той представлява жълтеникаво до млечнобяло възелче, обикновено локализирано във външния долен квадрант на очната ябълка [4]. Почти със същата честота се среща и липсата на част от горния клепач (колобома), което представлява потенциална опасност за незащитената от външни въздействия роговица [5]. Описана е и микрофталмия. Ушната мида е с абнормни размери или форма, като може изцяло да липсва или да бъде само леко деформирана. Различни малформации на външния слухов проход, както и на структурите на средното или вътрешното ухо могат да доведат до различни степени на глухота, срещаща се при почти половината пациенти [6]. Преаурикуларни кожни гънки на практика се срещат при всички пациенти със синдрома на Голденхар, често двустранно. Налице е отчетлива лицева асиметрия. От едната страна подлежащите кости са хипопластични. Установява се специфично и неизменно недоразвитие на възходящото рамо на мандибулата [6]. Надлежащите мускули и други меки тъкани също са атрофични, което още повече засилва лицевата асиметрия. Възможно е максилата и ябълчната кост също да са недоразвити.

При някои пациенти се среща хоризонтална цепка, която се простира от ъгъла на устата към бузата [7]. Нарушеният гълтателен механизъм може да доведе до нарушения в храненето в кърмаческа възраст. По правило съзъбието е недоразвито. Конфигурацията на лицето донякъде напомня Тречър Колинс – мандибулофациална дизостоза. Този автозомно-доминантен синдром обаче засяга симетрично и двете страни на лицето и при него не се срещат очните дермоиди и прешленните аномалии.

Прешленните аномалии са най-значимият компонент на синдрома на Голденхар [8]. Те може да са локализирани навсякъде по дължината на гръбначния стълб, но има изразена склонност към концентриране в долните шийни и горните гръдни прешлени. Преобладават полупрешлените; те могат да са единични или множествени, да са балансирани или небалансирани, да показват увеличен или намален брой на сегментите. Често се срещат надлъжно сцепени по средата прешлени, като дефектът засяга задните елементи или самото тяло на прешлена. Далеч по-рядко се наблюдава сливане на прешлени или блокови прешлени, предимно в шийния отдел на гръбначния стълб. Аномалиите при този синдром са по-скоро конфигурационни, отколкото основани на неуспешна сегментация,

което е полезно от рентгенологична гледна точка при разграничаване на синдрома на Голденхар от синдрома на Клипел-Файл [9]. Поне половината от болните имат клинично установима сколиоза. Най-често тя е локализирана в цервикоторакалния преход на гръбначния стълб, но се срещат и чисто торакални, тораколумбални, както и големи двойно компенсаторни кривини по протежение на целия гръбначен стълб. След като изкривяването започне да прогресира, лечението става все по-трудно. Наблюдавано е, че при обща инхалационна анестезия интубирането може да създаде затруднения поради комбинацията от малка, асиметрична долна челюст, ограничена подвижност на шията и изкривяване на трахеята вследствие от цервикално-торакалната сколиоза [10]. Асиметричното лице трябва да се приема като сигурно указание за потенциални затруднения при обдишването, което налага готовност за трахеостомия.

В допълнение към по-често срещаните полупрешлени и надлъжно сцепени прешлени се срещат и различен брой други прешленни малформации. Те включват краниално окципитализация на атласа и удължен зъб на втория прешлен, а каудално – лумбализация на първия сакрален прешлен [11]. Изключително честа находка са дефекти на невралната тръба в основата на черепа или в горната половина на цервикалния отдел на гръбнака. Може да се наблюдава енцефалоцеле или миелоцеле [12].

Установени са сливания на ребра, шийни ребра и нееднакъв брой ребра отляво и отдясно поради добавъчни или липсващи ребра. В допълнение на това при някои болни могат да се срещнат шпренгелова деформация, липсваща клавикула, липса на стерноклейдомастоидния и трапецовидния мускул, като тези аномалии допълнително допринасят за деформирането на ъгъла между главата, шията и рамото [13].

Точните взаимоотношения между синдрома на Голденхар и синдрома VATER (вертебрални, анални, трахеоезофагеални, радиални и бъбречни аномалии) и дисплазия на радиуса, се уточняват. Описани са пациенти, които показват всички характерни черти на синдрома VATER, а в същото време притежават отличителните лицеви, очни и ушни аномалии на синдрома на Голденхар [13]. Описани са също пациенти, притежаващи всички белези на синдрома на Голденхар и в допълнение на това – и радиалната дисплазия, и гастроинтестиналните и сърдечните малформации на синдрома VATER [12,13,14]. Така може да се установи, че пациенти с един от двата синдрома притежават белези и на другия. Намерено е, че при болните със синдрома на Голденхар

онези деца, които имат и дисплазия на радиуса, са с по-тежки малформации, отколкото типично дете с окуло-аурикуло-вертебрална дисплазия. Поясните им прешлени често са деформирани, във вътрешните им органи се открива изобилие от структурни дефекти, а при някои хромозомният анализ открива аберации.

Други ортопедични малформации, срещани при синдрома на Голденхар, са деформациите на стъпалата, вродените дислокации на тазобедрените стави и полидактилията [15].

Сърдечните аномалии са често срещани, като в повечето случаи се касае за дефект на междукламерната преграда или тетралогия на Фало [16]. Белодробните малформации като непълното лобулиране и цялостна хипоплазия на дроба, също са чести и неизменно се откриват от същата страна, от която е и лицевият дисморфизъм [17].

В зависимост от изследователските серии честотата на пациентите с умствено изоставане също варира между 10% и 25%. От практическа гледна точка децата с енцефалоцеле, с тежка микрофталмия или с малформации, които не се срещат традиционно при синдрома на Голденхар, са със силно повишен риск от умствено изоставане [18].

По данни на Human Phenotype Ontology (HPO) и Orphanet – Европейската база данни за редки заболявания, честотата на най-честите симптоми при синдрома на Goldenhar е следната [19, 20]:

- Асиметрия на лицето – много често (80-99% от случаите)
- Слухово увреждане – много често (80-99% от случаите)
- Хипоплазия на максилата – много често (80-99% от случаите)
- Малък сплескан нос – много често (80-99% от случаите)
- Кожен маркер за предразположение – много често (80-99% от случаите)
- Аномалия на вътрешното ухо – често срещан (30-79% от случаите)
- Анормалност на средното ухо – често срещан (30-79% от случаите)
- Атрезия на външния слухов канал – често срещан (30-79% от случаите)
- Блокиране на прешлени – често срещан (30-79% от случаите)
- Epibulbar dermoid – често срещан (30-79% от случаите).

**Етиологията** на синдрома на Голденхар остава неизвестна [21]. Най-вероятно се касае за съдов инцидент по време на вътреутробното развитие. Прекъсва се кръвоснабдяването и се образуват съсиреци в областта на тъканите, от

които по-късно ще се развият ухото и мандибулата. Пораженията, нанесени от такъв съдов инцидент, се намират в пряка зависимост както от периода на вътреутробното развитие, в който той настъпва, така и от произтичащата степен на тъканно засягане. Синдромът на Голденхар не е генетично обусловен, повечето случаи са спорадични, а рискът увреден индивид да има увредено дете, е минимален [22, 23]. Макар някога да се е смятало, че заболяването е изцяло спорадично и без риск от повтаряне, сега са известни случаи на раждане на деца с подобни, но по-леки аномалии в семейства със засегнати деца, което предполага възможно генетично участие [23]. Въпреки че повечето случаи на окуло-аурикулогръбначен спектър са спорадични, съобщава се за автозомно-доминантно и автозомно-рецесивно унаследяване. Освен това в литературата са описани тризомия 7, 22 и други хромозомни аномалии, свързани със синдрома на Goldenhar.

Поради забавения растеж и развитие на засегнатите области, последствията от този синдром стават все по-явни с израстването на детето. Липсата на развитие на долната и горната челюст могат да доведат до дихателни затруднения, както и до зъбни нарушения, които трябва да се коригират хирургично и ортодонтски [14].

## ЛЕЧЕНИЕ

Изисква намесата на опитни хирурзи и ортоданти. Ако мандибуларната хипоплазия причинява дихателни затруднения, корекцията на челюстната деформация може да започне още от тригодишна възраст [15]. Челюстната реконструкция се извършва с присадка от ребро или с устройство за удължаване на костта. Най-подходящият подход за реконструкция на челюстта се определя от хирурга и е специфичен за всеки пациент. Ако се налага, се извършва реконструкция на ухото (обикновено на четири етапа), която започва към шестата година [16]. През целия си живот тези пациенти трябва да поддържат продължително ортодонтско лечение. Когато се оценява дете с вродена сколиоза, е задължителен внимателният оглед на лицето, очите и ушите. Диагнозата синдром на Голденхар изисква оценка на целия гръбначен стълб, тъй като вродените аномалии може да се намират извън шийната и гръдната област.

## Библиография

1. Goldenhar M. Associations malformatives de l'oeil et de l'oreille, en particulier le syndrome dermoïde epibulbaire-appendices auriculaires-fistula auris congenita et ses relations avec la dysostose mandibulo-faciale. Journal de génétique humaine, Genève, 1952, 1:243-282.

2. Hartsfield JK. Review of the etiologic heterogeneity of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (hemifacial microsomia). *Orthod Craniofac Res*, 2007; 10:121-8.
3. Mahore A, Dange N, Nama S, Goel A. Facio-auriculo-vertebro-cephalic spectrum of Goldenhar syndrome. *Neurol India*, 2010; 58:141-4.
4. Vendramini S, Richieri-Costa A, Guion-Almeida ML. Oculo-auriculo-vertebral spectrum with radial defects: A new syndrome or an extension of the oculoauriculo-vertebral spectrum? Report of fourteen Brazilian cases and review of the literature. *Eur J Hum Genet*, 2007; 15:411-21.
5. Beck AE, Hudgins L, Hoyme HE. Autosomal dominant microtia and ocular coloboma: new syndrome or an extension of the Oculo-auriculo-vertebral spectrum? *Am J Med Genet A*, 2005; 134:359-62.
6. Nijhawan N, Morad Y, Seigel-Bartelt J. Abnormalities in the oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Am J Med Genet Levin AV. Caruncle*, 2002; 113(4):320-5. Erratum in: *Am J Med Genet*, 2003; 118A(3):304.
7. Beleza-Meireles A, Hart R, Clayton-Smith J, Oliveira R. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: clinical and molecular analysis of 51 patients. *Eur J Med Genet*, 2015; 58(9):455-65.
8. Stromland K, Miller M, Sjogreen L, Johansson M. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: associated anomalies, functional deficits and possible developmental risk factors. *Am J Med Genet A*, 2007; 143A(12):1317-25.
9. Bogusiak K, Puch A, Arkuszewski P. Goldenhar syndrome: current perspectives. *World J Pediatr*, 2017, 56-62.
10. Pinheiro AL, Araújo LC, Oliveira SB, et al. Goldenhar's syndrome – case report. *Braz Dent J*, 2003; 14:67-70.
11. Paixão MP, Miot HA. Você conhece esta síndrome? Síndrome oculoauriculo-vertebral (Síndrome de Goldenhar). *An Bras Dermatol*, 2007; 82:273-6.
12. Digilio MC, et al. Congenital heart defects in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *AJMG*, 2008; 146A(14):1815-1819.
13. Schneider A. Goldenhar Syndrome. In: *NORD Guide to Rare Disorders*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA, 2003:716-17.
14. Gorlin RJ, Cohen MMJr, Hennekam RCM, eds. *Syndromes of the Head and Neck*. 4th ed. Oxford University Press, New York, NY; 2001:790-98.
15. Jones KL, ed. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 5th ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, PA, 1997:642-45.
16. Tasse C, Bohringer S, Fischer S, et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS): clinical evaluation and severity scoring of 53 patients and proposal for a new classification. *Eur J Med Genet*, 2005; 48:397-411.
17. Hirschfelder U, Piechot E, Schulte M, Leher A. Abnormalities of the TMJ and the musculature in the oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAV). A CT study. *J Orofac Orthop*, 2004; 65:204-16.
18. Rosa RF, Graziadio C, Lenhardt R. Central nervous system abnormalities in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Arq Neuropsiquiatr*, 2010; 68:98-102.
19. Goldenhar syndrome. *Orphanet*. March 2014; [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Ing=EN&Expert=374](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=374).
20. Tewfik TL. Manifestations of Craniofacial Syndromes. *Medscape Reference*. April 2015; <http://emedicine.medscape.com/article/844209-overview#a6>.
21. Miller TD, Metry D. Multiple accessory tragus as a clue to the diagnosis of the oculo-auriculo-vertebral (Goldenhar) syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50(2 Suppl):S11-13.
22. Castori M, Brancati F, Rinaldi R, Adami L. Antenatal presentation of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS). *Am J Med Genet A*, 2006; 140:1573-79.
23. Fischer S, Ludecke HJ, Wiczorek D, Bohringer S. Histone acetylation dependent allelic expression imbalance of BAPX1 in patients with the oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Hum Mol Genet*, 2006; 15:581-87.

*Постъпил за печат на 8 септември 2017 г.*

#### **ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:**

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:

- на корица – 720 лв.;
- в книжното тяло – 600 лв.

2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.

3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.20 лв./брой.

*При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.*

*По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.*

*Всеки рекламодател получава книжки от списанието.*