

(28)

Objawy okulistyczne w przebiegu zespołu Nijmegen

Ocular findings in Nijmegen Breakage Syndrome

Mirosława Gralek¹, Krystyna H. Chrzanowska², Krystyna Kanigowska¹, Beata Kocyla-Karczmarewicz¹

¹ Z Kliniki Okulistyki Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Mirosława Gralek

² Z Zakładu Genetyki Medycznej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Krajewska-Walasek

Streszczenie: Zespół Nijmegen jest rzadką wrodzoną chorobą, dziedziczącą się autosomalnie recesywnie, spowodowaną dziedzicznymi mutacjami w genie NBN/NBS1. Typowe objawy kliniczne to pierwotne małowłowie, charakterystyczny wygląd twarzy, nawracające infekcje układu oddechowego spowodowane niedoborami odporności. Osoby dotknięte tą chorobą są narażone na niezwykle wysokie ryzyko zachorowania na nowotwory w młodym wieku. Celem pracy jest ocena narządu wzroku w przebiegu zespołu Nijmegen.

Materiał i metody: u 10 pacjentów z rozpoznaniem zespołu Nijmegen wykonano badania okulistyczne obejmujące ocenę ostrości wzroku, refrakcji, przedniego i tylnego odcinka, pomiary tonometryczne i biometryczne.

Wyniki: u badanych pacjentów w narządzie wzroku zaobserwowano odchylenia od stanu prawidłowego: ustawienie szpar powiekowych skośnie ku górze, obniżoną ostrość widzenia, małe gałki oczne, małe rogówki, zmiany przezroczystości soczewek, wady refrakcji.

Wnioski: u pacjentów z zespołem Nijmegen występują istotne nieprawidłowości w narządzie wzroku, które wymagają specjalistycznej opieki okulistycznej.

Słowa kluczowe: szpara powiekowa, mała rogówka, zmętnienie soczewki, długość osiowa gałki, wady refrakcji.

Summary: Nijmegen Breakage Syndrome (NBS) is a genomic instability disease caused by inherited mutations in the NBN/NBS1 gene. The clinical symptoms of NBS are: primary microcephaly, characteristic facial appearance, recurring respiratory tract infections caused by immune deficiency and extremely high risk of cancer development at early age.

Purpose: The aim of the study was to assess the vision organ in patients with NBS.

Material and methods: Ophthalmological examination of 10 NBS patients was performed. The visual acuity, refractive errors, anterior and posterior segment of the eye ball test, tonometry and biometry were assessed.

Results: Serious pathology of the sight organ in the study group were found, including upward slanting of the palpebral fissures, reduced visual acuity, small eyes, small cornea diameter, lens opacity, refractive errors.

Conclusions: The patients with Nijmegen breakage syndrome have significant sight organ abnormalities. These pathologies require long-term ophthalmologic care.

Key words: palpebral fissure, microcornea, lens opacity, axial length of eyeball, refractive errors.

Wstęp

Zespół Nijmegen (ang. Nijmegen Breakage Syndrome; NBS) (MIM #251260) opisano po raz pierwszy w 1981 roku u pacjentów mieszkających w Nijmegen w Holandii. Należy do rzadko spotykanych chorób wrodzonych, które dziedziczą się autosomalnie recesywnie (1). Za jej powstanie jest odpowiedzialna mutacja genu *NBN* (wcześniej znanego jako gen *NBS1*) zmapowanego w prążku 8q21. Gen *NBN* produkuje białko nibrynę (NBN), które odgrywa kluczową rolę w regulacji aktywności kompleksu złożonego z trzech białek hMre11-hRad50-NBN (M/R/N) (2). Ten kompleks jest zaangażowany w proces naprawy dwuniciowych pęknięć (ang. double-strand break – DSBs) DNA, które powstają zarówno w wyniku funkcjonowania mechanizmów fizjologicznej rekombinacji, jak i na skutek działania czynników mutagenicznych. Nibryna jest jednym z głównych czyn-

ników odpowiedzialnych za utrzymanie integralności genomu, w tym także stabilności chromosomowej. Defekt naprawy jednego z podstawowych mechanizmów dwuniciowych pęknięć (DSBs) DNA jest przyczyną występowania w zespole Nijmegen spontanicznych złamań chromosomów i zmiany ich struktury, które skutkują potencjalnie onkogennymi translokacjami i występowaniem nowotworów, zwłaszcza takich jak chłoniaki i białaczki limfoblastyczne, a także nadwrażliwością chromosomów na promieniowanie jonizujące, które nasila łamliwość chromosomów. Z tego powodu zaleca się ograniczenie do niezbędnego minimum stosowania u chorych z NBS badań z wykorzystaniem promieniowania rentgenowskiego (3).

Z pracy Ehlera i wsp. (4) wynika, że stopień ekspresji genu *NBS1* może być prognostycznym wyznacznikiem pierwotnego czerniaka błony naczyniowej, znajdującym zastosowanie

w praktyce klinicznej. Sześćoletnie przeżycie z tym nowotworem obserwowano u 100% osób z niską immunohistochemiczną wartością Nbs1 i u 22% osób z wysoką ekspresją Nbs1.

Obserwacje poczynione w kolejnych latach wskazały, że zespół Nijmegen występuje przeważnie w populacjach Europy Środkowej i Wschodniej. Ponad połowa zarejestrowanych chorych pochodzi z Polski – do czerwca 2010 roku zidentyfikowano w kraju 110 pacjentów. Ustalono, że u ponad 90% pacjentów na świecie, w tym u wszystkich polskich pacjentów, przyczyną choroby jest ta sama dziedziczna mutacja w genie *NBN*, c.657del5, zwana także słowiańską (tzw. efekt założyciela). Heterozygotyczne nosicielstwo tej mutacji w populacji polskiej zostało oszacowane na 0,6% (5).

Obraz kliniczny zespołu Nijmegen charakteryzuje się małowagiem skutkującym zmianami w obrębie twarzy, takimi jak pochyle czoło, mała broda, skośne ustawienie powiek do góry, niskorosłość i zaburzeniami endokrynnymi (1,3,6). Stałym objawem są złożone niedobory immunologiczne, humoralne i komórkowe, które są przyczyną zakażeń bakteryjnych i wirusowych, a także jedną z przyczyn bardzo wysokiej zapadalności na nowotwory w młodym wieku, w szczególności na chłoniaki i białaczki limfoblastyczne (1-3,7). Rozwój intelektualny chorych początkowo mieści się w granicach ustalonej normy, wraz z wiekiem niepełnosprawność intelektualna postępuje, osiągając stopnie lekki lub umiarkowany (8). Żadna z publikacji dotyczących zespołu Nijmegen nie odnosi się do tematu klinicznej oceny zmian okulistycznych. Zwraca się w nich uwagę jedynie na nieprawidłowe skośne górne ustawienie szpar powiekowych (ang. slightly upward-slanting palpebral fissures) (1,3).

Cel

Celem pracy jest próba określenia, czy u chorych z zespołem Nijmegen występują zmiany w narządzie wzroku, a jeśli występują, to jakie.

Materiał i metody

Badaniami okulistycznymi objęto 10 pacjentów z rozpoznaniem zespołem Nijmegen (6 dziewcząt i 4 chłopców w wieku 3-28 lat, średni wiek 17,3 roku \pm 10,53 roku), pacjenci ci nadal pozostają pod opieką Poradni Genetycznej IPCZD. U wszystkich badanych określano ostrość wzroku, stan refrakcji, oceniono przedni odcinek, dno oczu, ciśnienie wewnątrzgałkowe i długość gałki ocznej. U części pacjentów ostrość wzroku badano za pomocą tablic Snellena do dali i do bliży, u dzieci najmłodszych i osób, z którymi kontakt werbalny był utrudniony, za pomocą innych optotypów dopasowanych do możliwości intelektualnych badanych. Refrakcję określano za pomocą autokefatorefraktometru po porażeniu akomodacji 1% Tropicamidem. Przedni odcinek badano w lampie szczelinowej, do oceny dna oka stosowano oftalmoskopię bezpośrednią lub pośrednią. Ciśnienie wewnątrzgałkowe mierzono za pomocą tonometru aplnacyjnego, nie stwierdzono jego nieprawidłowych wartości. Do pomiarów długości gałek ocznych stosowano biometrię ultradźwiękową w projekcji A. Badanie dotyczyło obojga oczu.

Wyniki

Ostrość wzroku była pełna do dali i do bliży u 4 badanych, u 5 badanych była mniejsza niż 1,0 i mieściła się w granicach

0,3-0,8 (śr. $0,51 \pm 0,20$), u 3-letniego dziecka nie udało się jej dokładnie ocenić. Refrakcja, po uwzględnieniu ekwiwalentu sferycznego niezborności, wynosiła od +6,00 D do -1,25 D, średnio dla oka prawego $0,75 D \pm 0,53 D$, dla oka lewego $0,75 D \pm 0,43 D$. U 4 osób rozpoznano nadwzroczność, u 1 osoby – krótkowzroczność, u 1 osoby – niezborność krótkowzroczną, u 2 osób – niezborność mieszaną, u 2 osób – normowzroczność. Stwierdzono poprzez oglądanie, że u 4 osób szpary powiekowe są ustawione skośnie ku górze. Przedni odcinek był prawidłowy, poza małymi rogówkami występującymi u większości badanych. Średnica pozioma rogówek wahała się od 9 mm do 11 mm, średnia wartość pomiaru równała się $10,4 \text{ mm} \pm 0,60 \text{ mm}$. U 3 badanych osób średnica rogówek mierzyła 11 mm, u 7 pozostałych mieściła się w granicach 9-10 mm (średnio $9,7 \text{ mm} \pm 0,36 \text{ mm}$). W obrębie soczewek u 6 badanych istniały obustronnie różnego rodzaju zmiany jej przezroczystości, o różnej morfologii i różnym stopniu wysycenia w każdym oku. Wyraźne, grube szwy zarodkowe w kształcie litery Y były widoczne w soczewkach obojga oczu u 2 pacjentów, u jednego z nich ze współistniejącymi okołojądrowymi, korowymi, punktowatymi zmętnieniami soczewki. Podobne drobne zmętnienia w korze soczewki i pod torbą tylną występowały u 2 innych chorych. U kolejnego pacjenta w jednym oku widoczne były dyskretne, centralne, pierścieniowate przymglenia soczewki pod torbą tylną, w drugim oku zaś – pojedyncze, linijne, smużaste zmętnienia korowe soczewki. Ponadto u 2 pacjentów soczewki intensywnie opalizowały. Zagęszczoną strukturę ciała szklistego oraz woalowane, ruchome męty obserwowano u 2 pacjentów ze zmętnieniami w soczewkach. Na dnie oczu jedynie u jednego pacjenta widoczne były przegrupowania barwnika na obwodzie siatkówki i u jednego zaobserwowano wąskie naczynia krwionośne. U pozostałych badanych dno oczu było prawidłowe.

Wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiła od 10 mmHg do 17 mmHg (średnio $13,5 \text{ mmHg} \pm 1,63 \text{ mmHg}$), bez istotnych różnic między obojgiem oczu.

Pomiary biometryczne długości gałek ocznych mieściły się w granicach od 19,3 mm do 23,5 mm (średnio $20,86 \text{ mm} \pm 0,08 \text{ mm}$), u 9 badanych wymiar podłużny gałek nie przekraczał 21,5 mm, u jednego wynosił on 23,5 mm. Prawa gałka oczna miała średnią długość $20,94 \text{ mm} \pm 1,35 \text{ mm}$, lewa – $20,78 \text{ mm} \pm 1,46 \text{ mm}$. W oczach nadwzrocznych długość gałek wynosiła odpowiednio dla oczu prawego i lewego $20,94 \text{ mm} \pm 1,35 \text{ mm}$ i $20,78 \text{ mm} \pm 1,46 \text{ mm}$, w oczach krótkowzrocznych – $22,50 \text{ mm} \pm 1,00 \text{ mm}$ w każdej gałce.

Omówienie wyników i dyskusja

U badanych przez nas pacjentów zaobserwowano w narządzie wzroku odchylenia od stanu prawidłowego. U części badanych istniało nieprawidłowe, skośne ustawienie szpar powiekowych, co opisują także inni autorzy. Stwierdzono też różnice w wielkości rogówek i długości gałek ocznych. U 70% badanych rogówki były małe – o średnicy nieprzekraczającej 10 mm, u 30% badanych średnica rogówek mieściła się w normie. Pomiary biometryczne wskazały na występowanie mniejszej niż prawidłowa długości badanych gałek, u 90% pacjentów nie przekraczała ona 21,5 mm. Wykładnikiem mniejszej długości gałek jest rozpoznana u części badanych nadwzroczność, z reguły związana z tym rodzajem wady refrakcji. Warto odnotowania są zmiany przezroczystości soczewek występujące obustronnie

u 60% pacjentów, niezależnie od wieku badanych. Zmętnienia soczewek były obecne u 3-letniego dziecka i u pacjentów dorosłych. Nasze obserwacje dotyczące mniejszych wartości pomiarów rogówek i długości gałek ocznych, a także zmętnienia soczewek są zgodne z wynikami badań doświadczalnych innych autorów. Yang i wsp. (9) w badaniach na zwierzętach w modelu *in vivo* raportują, że delecja genu *NBN* u myszy powoduje małowocze i zaćmę w wyniku redukcji proliferacji komórek nabłonka soczewki i różnicowania włókien soczewki. Wszystkie *NBN* deficyty rozwinęły u starszych zwierząt zaćmę, która jest związana ze zmianami w różnicujących się włóknach soczewki łącznie z dezorganizacją prawidłowego epitelium soczewki i architektury włókien i niecałkowitą denukleacją komórek włókien soczewki. Ponadto niedobór *NBN* w soczewce powodował dysregulację transkrypcji różnych jej krystalin. Uzyskane wyniki skłaniają badaczy do potwierdzenia roli *NBS1* w rozwoju soczewki i wskazują na istotne znaczenie zaćmowórcze defektu w naprawie cząstek DNA. Inna eksperymentalna praca (10) nt. wpływu inaktywacji genu *NBS1* na centralny układ wzrokowy zwraca uwagę na dysfunkcję morfologiczną i czynnościową komórek siatkówki i nerwów wzrokowych, skutkującą uszkodzeniem układu wzrokowego. Inaktywacja wpływa wyraźnie na morfologię i organizację komórek glijowych. U badanych przez nas pacjentów nie obserwowano istotnych zmian w siatkówce i w nerwie wzrokowym, zasadniczo dno oczu było prawidłowe.

Podsumowując, możemy stwierdzić, że u pacjentów z zespołem Nijmegen występują zmiany w narządzie wzroku, które kwalifikują się do specjalistycznej opieki okulistyckiej. Dotyczy to zwłaszcza utraty przezroczystości soczewki i kontroli rozwoju zaćmy, która może wymagać leczenia operacyjnego, oraz wad refrakcji, które koniecznie należy skorygować.

Piśmiennictwo:

- van der Burgt I, Chrzanowska KH, Smeets D, Weemaes C: *Nijmegen breakage syndrome*. J Med Genet 1996, 33, 153-156.
- Demuth I, Digweed M: *The clinical manifestation of a defective response to DNA double-strand break as exemplified by Nijmegen breakage syndrome*. Oncogene 2007, 26, 7792-7798.
- Chrzanowska KH: *Zespół Nijmegen – pierwotne małowocze z wysokim ryzykiem rozwoju nowotworu. Postępy w wyjaśnianiu molekularnego podłoża choroby*. Pediatr Pol 2001, LXXVI (5), 327-338.
- Ehler JP, Harbour JW: *NBS1 expression as a prognostic marker in uveal melanoma*. Clin Cancer Res 2005, 11, 1849-1853.
- Varon R, Seemanova E, Chrzanowska KH, Hnateyko O, Piekutowska-Abramczuk D, Krajewska-Walasek M, Sykut-Cegielska J, Sperling K, Reis A: *Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three Slav populations*. Eur J Hum Genet 2000, 8, 900-902.
- Chrzanowska KH, Szarras-Czapnik M, Gajdulewicz M, Kalina MA, Gajtko-Metera M, Walewska-Wolf M, Szufładowicz-Woźniak J, Rysiewski H, Gregorek H, Cukrowska B, Syczewska M, Piekutowska-Abramczuk D, Janas R, Krajewska-Walasek M: *High prevalence of primary ovarian insufficiency in girls and young women with Nijmegen breakage syndrome: Evidence from a Longitudinal Study*. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95, 3133-3140.
- Gregorek H, Chrzanowska KH, Michałkiewicz J, Syczewska M, Madaliński K: *Heterogeneity of humoral immune abnormalities in children with Nijmegen breakage syndrome: an 8-year follow-up study in a single centre*. Clin Exp Immunol 2002, 130, 319-324.
- Korzeniewska J, Chrzanowska K, Dembowska-Bagińska B: *Funkcjonowanie poznawcze i emocjonalno-społeczne pacjentów z zespołem Nijmegen w kontekście koncepcji fenotypu behawioralnego*. Standardy Med 2007, 4, 216-219.
- Yang YG, Frappart PO, Frappart L, Wang ZQ, Tong WM: *A novel function of DNA repair molecule Nbs1 in terminal differentiation of the lens fibre cells and cataractogenesis*. DNA Repair (Amst) 2006, 13, 885-893.
- Baranes K, Raz-Prag D, Nitzan A, Gairon R, Ashry-Padan R, Rotenstreich Y, Assaf Y, Shiloh Y, Wang ZO, Barzilai A, Solomon AS: *Conditional inactivation of the NBS1 gene in the mouse central nervous system leads to neurodegeneration and disorganization of the visual system*. Exp Neurol 2009, 218, 24-32.

Praca wpłynęła do Redakcji 05.10.2010 r. (1251)
Zakwalifikowano do druku 30.03.2011 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
prof. dr hab. n. med. Mirosława Gralek
Klinika Okulistyki Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
al. Dzieci Polskich 20
04-730 Warszawa
e-mail: m.gralek@czd.pl