

KÖVRƏK BUYNUZ QIŞA SİNDROMU (ƏDƏBİYYAT İCMALI)

Akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı şəh., Azərbaycan

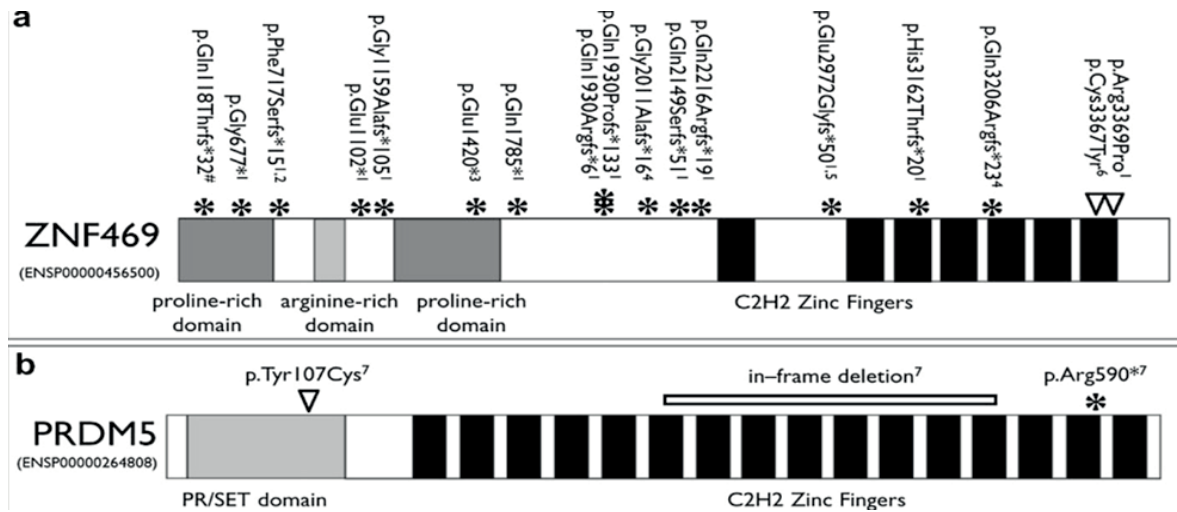
Açar sözlər: kövrək buynuz qişa sindromu, buynuz qişanın yırtığı, ZNF469 və PRDM5 genləri

Kövrək buynuz qişa sindromu autosom-recessiv yolla ötürülən, buynuz qişanın nazıqlaşması və kövrəkləşməsi ilə xarakterizə olunan multisistem birləşdirici toxuma anomaliyası olan genetik xəstəlikdir [1, 2].

Xəstəliyin sinonimləri Ehlers Danlos sindromu 6B tipi, oynaq hiperelastikliyi ilə kövrək göz, kövrək buynuz qişa, keratoqlobus, mavi sklera, hiperelastik oynaq, buynuz qişa və sklera mesodermal disgenezi [3-7].

Aparılan molekulyar diaqnostika nəticəsində məlum olmuşdur ki, xəstəliyin əsas etiologiyasını ZNF469 və PRDM5 genlərinin mutasiyası və autosom-recessiv ötürülməsi təşkil edir [8-11].

Kövrək buynuz qişa sindromunun patogenezi xəstələrin buynuz qişasının mərkəzi hissəsinin çox nazik olması və nəticədə ya spontan şəkildə ya da minimal travma nəticəsində buynuz qişada yırtıqlar əmələ gəlməsi ilə xarakterizə olunur [12]. Bu adətən 2 və ya 3 yaşlarında və hətta daha erkən rast gəlinə bilər. Buynuz qişanın nazik olmasının səbəbi stroma hüceyrələri arasındakı lifləri birləşdirən körpü rolunu oynayan maddələrin sintezində iştirak edən genlərin mutasiyasıdır (şəkil 1). Genetik müayinələrə əsasən ZNF469 geni 3953 aminturşu qalıqından sintez olunan tək ekzonlu 413 kDa zülaldır. Funksional göstəriciləri azdır və ön seqment inkişafında böyük rolu vardır. PRDM5 isə 16 ekzonlu 630 aminturşu qalıqından sintez olunmuş 73 kDa zülaldır. Əsas funksiyası ekstraselulyar matriks rolunu oynamasıdır. I kollagen və proteoqlikanlar arasında açar rolunu oynayan dekorin və murin körpülərinin sintezində böyük rolu var [13-15].



Şəkil 1. Kövrək buynuz qişa sindromu olan xəstələrdə rast gəlinən mutasiya: a) ZNF469 genində baş vermiş mutasiya (Rohrbach et al. [1]); b) PRDM5 genində baş vermiş mutasiya (Burkitt et al. [8])

Kliniki olaraq xəstələrin gözlərində buynuz qişada nazıqlaşma (xüsusən mərkəzi hissəsi), yüksək dərəcəli miopiya, mavi sklera, keratotokonus və ya keratoqlobus, torlu qişanın qopmaları müşahidə olunur (cədvəl 1) [16]. Kövrək buynuz qişa sindromu bəzi xəstələrdə yalnız fenotipik olaraq göz əlamətləri ilə təzahür edir [17]. Bir çox hallarda ümumi multisistem şəkildə təzahür edir. Bu zaman xəstələrdə eşitmə orqanında olan eşitmə yollarının və hissi-sinir yollarının patologiyası nəticəsində karlıq yaranır. Sümük-əzələ sistemində qalça sümüyünün displaziyası, əzələ hipotoniyası, skolioz, araxnodaktiliya, kiçik oynaqların hiper mobilizasiyası, yastı ayaqlılıq, əl barmaqlarında (xüsusən də V barmaq) kontrakturalar müşahidə olunur [18] (şəkil 2). Bu xəstələrin dərisi yumşaq, yağlı, hiperelastik və anormal çapıqlaşan olur [1].

Kövrək buynuz qişa sindromu zamanı rast gəlinən klinik əlamətlərin göstəriciləri (Abu A. et al.)[2]

Əlamətlər və Simptomlar	Xəstələrdə rastgəlmə tezliyi
Buynuz qişa ditrofiyası	Çox tez-tez (80%-99% hallarda mövcuddur)
Hiperelastik dəri	Çox tez-tez (80%-99% hallarda mövcuddur)
Keratoqlobus	Çox tez-tez (80%-99% hallarda mövcuddur)
Yüksək dərəcəli miopiya	Çox tez-tez (80%-99% hallarda mövcuddur)
Yumşaq dəri	Çox tez-tez (80%-99% hallarda mövcuddur)
Anormal saç pıqmentasiyası	Tez-tez (30%-79% hallarda mövcuddur)
Mavi sklera	Tez-tez (30%-79% hallarda mövcuddur)
Dəridə göyərmələr	Tez-tez (30%-79% hallarda mövcuddur)
Eşitmə yollarının patologiyası	Tez-tez (30%-79% hallarda mövcuddur)
Buynuz qişa çapıqlaşması	Tez-tez (30%-79% hallarda mövcuddur)

Kövrək buynuz qişa sindromu olan xəstələrdə korluğun əsas əmələgəlmə səbəbi buynuz qişa yırtıqları və nəticədə çapıqlaşmasıdır. Digər səbəblərə yüksək miopiya, progressiv keratokonus və ya keratoqlobus və torlu qişanın qopmaları aiddir. Kövrək buynuz qişa sindromu zamanı xəstələrdə buynuz qişa istənilən travmalar və normal biokimyəvi stresslərə qarşı davamsızdır, bundan qaynaqlanaraq öz strukturunu və quruluşunu saxlaya bilmir.

Erkən diaqnostika üçün buynuz qişanın mərkəzi hissəsinin qalınlığı ölçülməlidir. Bunu paximetriya və ön seqmentin optik koherrent tomoqrafiyası ilə ölçmək olar [19]. Adətən buynuz qişanın mərkəzi hissəsinin qalınlığı 400 mkm-dən az olur (normada 515-575 mkm).

Mavi sklera hər zaman rast gəlinməyə bilər və olsa belə sonradan keçib gedə bilər. Xüsusən heteroziqot kövrək buynuz qişa sindromu olan şəxslərdə rast gəlinir. Həmçinin normal insanlarda da rast gəlinə bilər. Bunun səbəbi isə skleranın qalınlığının 1/3-nin olmamasıdır [20-23].

Kövrək buynuz qişa sindromu olan xəstələrdə bəzən buynuz qişa yırtıqlarından qaynaqlanan II-li qaukomaya və ön-arxa oxun normadan artıq olmasından isə torlu qişa qopmalarına da rast gəlinə bilər [24, 25].

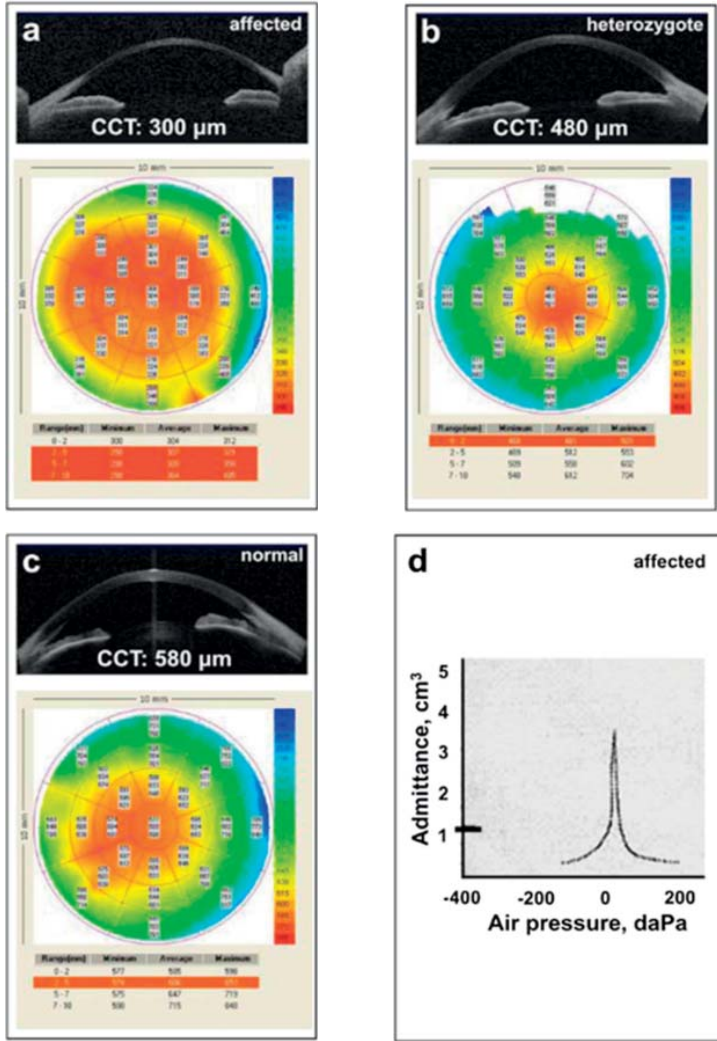
Kövrək buynuz qişa sindromu zamanı karlıq az hallarda rast gəlinir. Bunun səbəbi yuxarıda qeyd etdiyimiz kimi əsasən eşitmə yollarının patologiyasıdır. Bəzən, qarışıq etiologiyalı olaraq həm eşitmə yollarının patologiyası, həm də hissi-sinir yollarının patologiyası nəticəsində də yarana bilər. Sümüklərdə mineral çatışmazlığı nəticəsində tez-tez sınıqlar baş verə bilər. Bu xəstələrdə vitamin D statusu normal qeyd olunur. Bəzi xəstələrdə mitral qapaq çatışmazlığı kimi kardiovaskulyar problemər də yarana bilər [1].

Oftalmoloji diaqnostikada ilk öncə paximetriya və ön optik koherrent tomoqrafiya müayinəsi ilə buynuz qişa qalınlığı müəyyən edilir (şəkil 3). Eşitmə orqanının funksiyasının müəyyənləşdirmək üçün timpanometriya və ton audiometriyası müayinələr aparılmalıdır. Sümük əzələ sisteminin diaqnostikası üçün xəstədə klinik əlamətlərə baxılmalı xəstədə ultrasəs müayinə və rentgen müayinəsi aparılmalıdır. Göz deşilməsi zamanı ailə anamnezində ailənin digər üzvlərində rast gəlinib-sə xəstəni genetik analiz etmək lazımdır.

Xəstəliyin differensial diaqnostikası Ehler Danlos sindromunun tipləri və Marfan sindromu ilə aparılmalıdır [26-29]. Xəstəliklərin əsas fərqi hansı gendə mutasiya olmasıdır. Marfan sindromu Kövrək buynuz qişa sindromundan fərqli olaraq autosom-dominant yolla ötürülür, aortada anomaliyalar olur və büllurun sublüksasiyası olur. Bu xəstəlikləri əsasən genetik diaqnostika ilə differensiasiya etmək olar.



Şək.2. Kövrək buynuz qişa sindromu zamanı klinik təzahürlər (Fukada T. Et al.) [13] Şəkildəki 18 yaşlı xəstədə homoziqot ZNF469 c.6444delG mutasiyası var: a) üzündə, b) əllərində və c) ayaqlarında. Xəstədə buynuz qişa çapıqlaşması və mavi sklera hər iki gözdə görünür. Xəstənin dərisində çapıqlar, əllər və ayaqlarında sümük deformasiyaları görünür



Şək.3. Kövrək buynuz qişa sindromu zamanı müayinə nəticələri (Aldahmesh M.A. et al.) [9]: a) 32 yaşlı PRDM5 geninin homoziqot mutasiyası olan xəstənin paximetriyası və optik koherrent tomoqrafiyası. Buynuz qişanın mərkəzi hissəsində kəskin nazımla qeyd olunur (300 mkm) lakin periferiyasında qalınlıq 330-380 mkm təşkil edir; b) 31 yaşlı PRDM5 genində heteroziqot mutasiyası olan xəstənin paximetriya və optik koherrent tomoqrafiyası. Buynuz qişanın mərkəzi hissəsinin qalınlığı 480mkm,periferiyasında isə 580-620 mkm təşkil edir; c) normal gözlərdə paximetriya və optik koherrent tomoqrafiya göstəriciləri. Buynuz qişanın mərkəz hissəsi qalınlığı 580 mkm, periferiyası 650-750 mkm təşkil edir; d) Kövrək buynuz qişa sindromu olan xəstənin timpanoqram müayinəsi

Bu xəstələr daima kliniki müşahidə altında olmalıdırlar. Xəstələrə oftalmoloji olaraq necə həyat tərzini keçirmələri üçün məsləhətlər verilməlidir. Qoruyucu eynəklərdən istifadə etməlidirlər. Buynuz qişanın qalınlığı tez-tez ölçülməlidir.

Eşitmə orqanının funksiyasının nəzarətdə saxlanması üçün daima ton audiometriyası və timpanoqrafiya olunmalıdır. Sümük-əzələ sisteminə nəzarət, skoliozun monitorinqi aparılmalıdır. Xəstələrdə exokardioqrafiya müayinəsi aparılmalıdır.

Erkən diaqnostika çox vacibdir. Bu xəstəliyin diaqnostikası bir qədər çətin ola bilər. Ona görə də zədələnmiş buynuz qişası olan və ailəvi anamnezdə risk qrupunda olan şəxsləri genetik analiz etmək məsləhətdir.

Erkən diaqnostika və xəstələri travmalardan qorumaq buynuz qişa yırtıqlarının qarşısının alınmasında böyük rolunu var. Travmaların qarşısını almaq üçün xəstələrə qoruyucu polikarbonat eynəklərdən istifadə etmək məsləhət oluna bilər. Onlara necə həyat tərzini keçirmələri üçün dərslər keçirilməli və məktəb təhlükəsizlikləri təmin olunmalıdır. Görmə funksiyasının optimallaşdırılması da bu xəstələrdə əsas problemlərdəndir. Xüsusən də həm görmə qabiliyyəti zəif həm də karlıq müşahidə olunursa bu zaman maksimal görmə potensialı yaratmaq əsas şərt olur. Erkən yaşlardan yaranan yüksək miopiya, keratokonus və ya keratoqlabus görmə funksiyasının azalmasına gətirib çıxarır. Buynuz qişanın maksimal nazik olması linzalardan istifadə etməyi məhdudlaşdırır.

Buynuz qişa yırtıqlarının qarşısının alınmasında epikeratoplastika cərrahiyyə əməliyyatının böyük rolu vardır [30-32]. Kollagen krosslinkinq ola bilər ki, uşaq və böyüklərdə keratokonusu müalicə etsin. Bu əməliyyatın texnikasında riboflavinin (B2 vitamini) aplikasiyası ilə uzun UBŞ A şüalar ilə (370 nm) kimyəvi reaksiyalar

induksiya olunur və molekullar, kollagen liflər, mikofibrillər arasında kovalent körpülər əmələ gəlir. Bu əməliyyat nəticəsində buynuz qişada qismən də olsa möhkəmlənmə müşahidə olunur. Bəzi uşaqlarda görmə funksiyasında da artma müşahidə olunur. 1 həftə ərzində görmə 0,05 dən 0,16 ya artma olmuşdur [33-35].

Buynuz qişada yırtıqların müalicəsi çox çətinlik yaradır. Çünki müalicə olunsa belə çox vaxt çapıqlaşma ilə nəticələnir. Birincili müalicə mümkün olmadıqda və ya uğursuz olduqda isə bunun sonu evisserasiya ilə nəticələnir.

Son nəticədə belə düşünülür ki, kövrək buynuz qişa sindromu kifayət qədər öyrənilməmiş xəstəlik sayılır. Bu xəstələrdə əsas məqsəd buynuz qişa deşilmələri zamanı kövrək buynuz qişa sindromu nəticəsində və ya travmatik səbəblərdən olğunu müəyyənləşdirməkdir. Differensasiya etmək üçün genetik analizlər aparılmalıdır.

ƏDƏBİYYAT:

1. Rohrbach M., Spencer H.L. et al. ZNF469, Frequently Mutated in the Brittle Cornea Syndrome (BCS), is a Single Exon Gene Possibly Regulating the Expression of Several Extracellular Matrix Components // *Mol. Genet. Metab.*, 2013, v.109(3), p.289-295.
2. Abu A., Frydman M., Marek D. et al: Mapping of a gene causing brittle cornea syndrome in Tunisian Jews to 16q24 // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2006, v.47, p.5283-527.
3. Cameron J.A. Corneal abnormalities in Ehlers-Danlos syndrome type VI // *Cornea*, 1993, v.12, p.54-59.
4. Malfait F., Syx D., Vlumens P. et al. Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome (former EDS type VIB) and adducted thumb clubfoot syndrome (ATCS) represent a single clinical entity caused by mutations in the dermatan-4 -sulfotransferase 1 encoding CHST14 gene // *Hum. Mutat.* 2010, v.31, p.1233-1239.
5. Baumann M., Giunta C., Krabichler B. et al. Mutations in FKBP14 cause a variant of Ehlers-Danlos syndrome with progressive kyphoscoliosis, myopathy, and hearing loss // *Am. J. Hum. Genet.*, 2012, v.90, p.201-216.
6. Cameron J.A. Corneal abnormalities in Ehlers-Danlos syndrome type VI // *Cornea*, 1993, v.12, p.54-59.
7. Beighton P. Serious ophthalmological complications in the Ehlers-Danlos syndrome // *Br. J. Ophthalmol.*, 1970, v.54, p.263-268.
8. Burkitt Wright E.M., Spencer H.L. et al. Mutations in PRDM5 in brittle cornea syndrome identify a pathway regulating extracellular matrix development and maintenance // *Am. J. Hum. Genet.*, 2011, v.88, p.767-777.
9. Aldahmesh M.A., Mohamed J.Y., Alkuraya F.S. A novel mutation in PRDM5 in brittle cornea syndrome // *Clin. Genet.* 2012, v.81, p.198-199.
10. Christensen A.E., Knappskog P.M., Midtbo M. et al. Brittle cornea syndrome associated with a missense mutation in the zinc-finger 469 gene // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010, v.51, p.47-52.
11. Abu A., Frydman M., Marek D. et al. Deleterious mutations in the Zinc-Finger 469 gene cause brittle cornea syndrome // *Am. J. Hum. Genet.*, 2008, v.82, v.1217-1222.
12. Izquierdo L. Jr., Mannis M.J., Marsh P.B. et al. Bilateral spontaneous corneal rupture in brittle cornea syndrome: a case report // *Cornea*, 1999, v.18, p.621-624.
13. Fukada T., Civic N., Furuichi T. et al. The zinc transporter SLC39A13/ZIP13 is required for connective tissue development; its involvement in BMP/TGF-beta signaling pathways // *PLoS One*, 2008, v.3, p.e3642.
14. Duan Z., Person R.E., Lee H.H. et al. Epigenetic regulation of protein-coding and microRNA genes by the Gfi1-interacting tumor suppressor PRDM5 // *Mol. Cell. Biol.*, 2007, v.27, p.6889-6902.
15. Khan A.O., Aldahmesh M.A., Mohamed J.N. et al. Blue sclera with and without corneal fragility (brittle cornea syndrome) in a consanguineous family harboring ZNF469 mutation (p.E1392X) // *Arch. Ophthalmol.* 2010, v.128, p.1376-1379.
16. Gregoratos N.D., Bartsocas C.S., Papas K. Blue sclerae with keratoglobus and brittle cornea // *Br. J. Ophthalmol.*, 1971, v.55, p.424-426.
17. Khan A.O., Aldahmesh M.A., Alkuraya F.S. Brittle cornea without clinically evident extraocular findings in an adult harboring a novel homozygous ZNF469 mutation // *Ophthalm. Genet.*, 2012, v.33, p.257-259.

18. Galli G.G., Honnens de Lichtenberg K., Carrara M. et al. PRDM5 regulates collagen gene transcription by association with RNA polymerase II in developing bone // *PLoS Genet.*, 2012, v.8, p.e1002711.
19. Jahadi Hosseini H.R., Katbab A. et al: Comparison of corneal thickness measurements using Galilei, HR Pentacam, and ultrasound // *Cornea*, 2010, v.29, p.1091-1095.
20. Stein R., Lazar M., Adam A. Brittle cornea. A familial trait associated with blue sclera // *Am. J. Ophthalmol.*, 1968, v.66, p.67–69.
21. Khan A.O., Aldahmesh M.A., Mohamed J.N. et al. Blue sclera with and without corneal fragility (brittle cornea syndrome) in a consanguineous family harboring ZNF469 mutation (p.E1392X) // *Arch. Ophthalmol.*, 2010, v.128, p.1376–1379.
22. Zlotogora J., BenEzra D., Cohen T. Syndrome of brittle cornea, blue sclera, and joint hyperextensibility // *Am. J. Med. Genet.*, 1990, v.36, p.269–272.
23. Biglan A.W., Brown S.I., Johnson B.L. Keratoglobus and blue sclera // *Am. J. Ophthalmol.*, 1977, v.83, p.225–233.
24. Vitart V., Bencić G., Hayward C. et al: Collagen-related genes influence the glaucoma risk factor, central corneal thickness // *Hum. Mol. Genet.*, 2010, v.19, p.4304–4311.
25. Ulmer M., Li J., Yaspan B.L. et al. Genome-wide analysis of central corneal thickness in primary open-angle glaucoma cases in the NEIGHBOR and GLAUGEN consortia // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2012, v.38, p.4468–4474.
26. Al-Hussain H., Zeisberger S.M., Huber P.R. et al. Brittle cornea syndrome and its delineation from the kyphoscoliotic type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS VI): report on 23 patients and review of the literature // *Am. J. Med. Genet.*, 2004, v.124, p.28–34.
27. Rohrbach M., Vandersteen A., Yiş U. et al. Phenotypic variability of the kyphoscoliotic type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS VIA): clinical, molecular and biochemical delineation // *Orphanet. J.Rare. Dis.*, 2011, v.6, p.46.
28. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK) // *Am. J. Med. Genet.*, 1998, v.77, p.31–37.
29. Giunta C., Elcioglu N.H., Albrecht B. et al. Spondylocheiro dysplastic form of the Ehlers-Danlos syndrome – an autosomal recessive entity caused by mutations in the zinc transporter gene SLC39A13 // *Am. J. Hum. Genet.*, 2008, v.82, p.1290–1305.
30. Javadi M.A., Kanavi M.R., Ahmadi M. Outcomes of epikeratoplasty for advanced keratoglobus // *Cornea*, 2007, v.26, p.154–157.
31. Jones D.H., Kirkness C.M. A new surgical technique for keratoglobus – tectonic lamellar keratoplasty followed by secondary penetrating keratoplasty // *Cornea*, 2001, v.20, p.885–887.
32. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope // *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 2006, v.17, p.356–360.
33. Caporossi A., Mazzotta C., Baiocchi S. et al. Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients // *Cornea*, 2012, v.31, p.227.
34. Caporossi A., Mazzotta C., Baiocchi S. et al. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study // *Am. J. Ophthalmol.* 2010, v.149, p.585–593.
35. Kanellopoulos A.J., Pe L.H. An alternative surgical procedure for the management of keratoglobus // *Cornea*, 2005, v.24, p.1024–1026.

Касимов Э.М., Байрамова Х.О., Мамедова Л.Ш.

СИНДРОМ ХРУПКОЙ РОГОВИЦЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Национальный Центр Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой, г.Баку, Азербайджан

Ключевые слова: синдром хрупкой роговицы, разрыв роговицы, гены ZNF469 и PRDM5

РЕЗЮМЕ

Синдром хрупкой роговицы – это генетическое заболевание, которое передается аутосомно-рецессивным путем и представляет собой мультисистемную аномалию соединительной ткани, характеризующееся истончением и разрывом роговицы. Заболевание вызвано мутацией генов ZNF469 и PRDM5. У пациентов с синдромом хрупкой роговицы центральная часть роговицы очень тонкая, что спонтанно или при минимальной травме приводит к ее разрыву. Обычно это происходит в первые годы жизни ребенка. Среди других причин синдрома хрупкой роговицы могут быть близорукость, прогрессирующий кератоконус или кератоглобус и отслойка сетчатки. Для проведения дифференциальной диагностики между синдромом хрупкой роговицы и травматическими повреждениями необходимо провести клинико-генетический анализ.

Kasimov E.M., Bayramova H.O., Mammadova L.Sh.

FRAGILE CORNEA SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

National Ophthalmology Centre named after acad. Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan

Key words: *fragile cornea syndrome, cornea rupture, ZNF469 and PRDM5 genes*

SUMMARY

The fragile cornea syndrome is a genetic disease that is transmitted through the autosomal recessive pathway and is a multisystem anomaly of connective tissue characterized by thinning and rupturing of the cornea. The disease is caused by a mutation of the ZNF469 and PRDM5 genes. In patients with fragile cornea syndrome, the central part of the cornea is very fragile which leads to the rupture of the cornea spontaneously or with minimal trauma. Usually it takes place during the first years of child's life. Other causes include myopia, progressive keratoconus or keratoglobus and retinal detachment. For the differential diagnosis between the fragile cornea syndrome and traumatic damages it's necessary to make the clinico-genetic analysis.

Korrespondensiya üçün:

Bayramova Humay Oqtay qızı, akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzinin okuloplastik və rekonstruktiv cərrahiyyə şöbəsinin həkim-oftalmoloqu

Məmmədova Lalə Şahin qızı akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzinin rezidenti

Ünvan: AZ 1114, Bakı şəh., Cavadxan küç., 32/15

Tel: (+99412) 569-09-07; (+99412) 569-09-47

E-mail: administrator@eye.az; www.eye.az