



**ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΟΠΤΙΚΗΣ & ΟΠΤΟΜΕΤΡΙΑΣ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

# **Κληρονομικές παθήσεις του οφθαλμού**

**Σπουδάστρια: ΧΡΥΣΑΝΘΗ ΒΡΥΩΝΗ**

**Εποπτεύων Καθηγήτρια: Δρ Παναγιώτα Ξαπλαντέρη, Μικροβιολόγος, M.D., PhD**

**ΑΙΓΙΟ - 2015**

## Πρόλογος

Η όραση είναι η θεμελιωδέστερη από όλες τις αισθήσεις μας και είναι ίσως η μεγαλύτερη τραγωδία όλων, όταν η τύφλωση μας στερεί αυτό το πολύτιμο αγαθό. Αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι οι άνθρωποι είναι πολύ «οπτικά όντα» καθώς διαρκώς χρησιμοποιούν τα μάτια τους για να αντλήσουν πληροφορίες για το περιβάλλον στο οποίο ζούνε.

Τα μάτια είναι αυτά που επιτρέπουν στον άνθρωπο να εκτιμήσει όλη την ομορφιά του κόσμου στον οποίο ζει, να ασκεί διάφορες δραστηριότητες, οι οποίες είναι αλληλένδετες με την όραση, όπως για παράδειγμα το διάβασμα, καθώς και να επικοινωνούν με τους υπόλοιπους ανθρώπους μέσω της οπτικής επαφής και έκφρασης.

Παρόλα αυτά, δεν έχουν όλοι οι άνθρωποι αυτή τη δυνατότητα να απολαύσουν τα οπτικά ερεθίσματα του περιβάλλοντος εξαιτίας κάποιων ασθενειών. Οι οφθαλμολογικές ασθένειες που προσβάλλουν τον άνθρωπο μπορεί να είναι επίκτητες, δηλαδή αποκτήθηκαν κατά την πάροδο του χρόνου ή κληρονομικές.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να γίνει αναφορά και ανάλυση των κληρονομικών παθήσεων του οφθαλμού, να γίνει παράθεση τρόπων πρόληψης και αντιμετώπισης.

## Περίληψη

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση και εμβάθυνση σε κληρονομικά νοσήματα που αφορούν τον ανθρώπινο οφθαλμό. Με τη σωστή ενημέρωση, την πρόληψη και την πρόγνωση μπορούν τη σήμερον ημέρα, να διαγνωστούν έγκαιρα. Σε άτομα που πάσχουν ή που ξέρουν πως έχουν στο γονιδίωμά τους υπολειπόμενο γονίδιο μιας τέτοιας πάθησης, οφείλουν να συμβουλευούνται τους ειδικούς κάνοντας προγεννητικό έλεγχο.

Από τη στιγμή, όμως, που ένας ασθενής διαγνωσθεί, είτε αμέσως μετά τη γέννησή του είτε κατά την πάροδο του χρόνου, ότι έχει μία οφθαλμική πάθηση, είναι επιβεβλημένο να συμβουλευέται σε συχνά χρονικά διαστήματα τον οπτικό του και τον οφθαλμίατρό του.

## **Abstract**

The aim of this study is to present hereditary diseases that cause ocular disease. Prevention combined with broad information of the population about these diseases can help prognosis and early diagnosis. Those who carry the culpable genes should consult experts if to bear children.

A patient diagnosed with hereditary disease that involves the human eye, should be under thorough ophthalmological care.

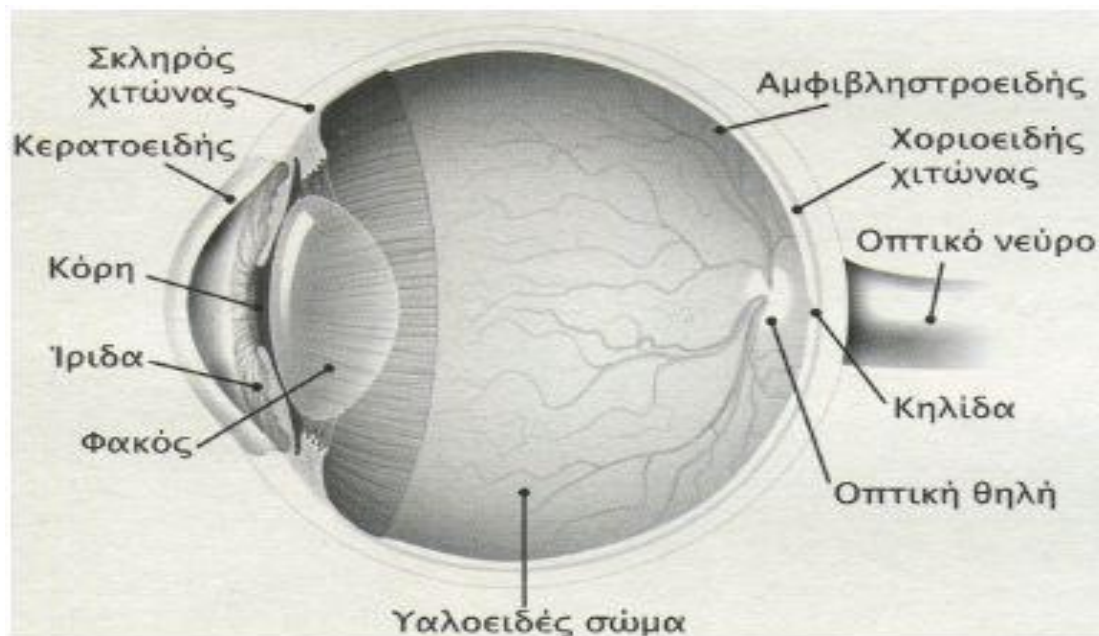
## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος.....	i
Περίληψη.....	ii
Abstract.....	iii
<b>Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup> : Οφθαλμός.....</b>	<b>1</b>
1.1 Βασική ανατομία των ματιών.....	1
1.2 Ανατομικές δομές του οφθαλμού.....	1
1.3 Λειτουργίες των οφθαλμικών δομών.....	6
1.4 Το φως στο μάτι.....	7
<b>Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup> : Παράγοντες που επηρεάζουν την κληρονομικότητα των οφθαλμικών παθήσεων και πρόληψη.....</b>	<b>10</b>
2.1 Κρίσιμα σημεία προληπτικού ελέγχου για νόσο των οφθαλμών.....	10
2.2 Οφθαλμολογικός έλεγχος ρουτίνας για όλα τα παιδιά.....	11
2.2.1 Ερυθρή αντανάκλαση κατά τη γέννηση (από τον παιδίατρο ή τον ιατρό του νοσοκομείου).....	11
2.2.2 Έλεγχος πριν το σχολείο ή κατά τις πρώτες τάξεις του για ανίχνευση.....	11
2.2.3 Στα πρόωρα βρέφη.....	12
2.2.4 Στις λοιμώξεις της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης.....	13
2.3 Οικογενειακό ιστορικό οφθαλμικής νόσου στην παιδική ηλικία.....	13
2.3.1 Παιδιά με κλίση της κεφαλής.....	13
2.3.2 Παιδιά με αρθρίτιδα .....	13
2.3.3 Σύνδρομο Down.....	14
2.3.4 Νευροϊνωμάτωση.....	15
2.3.5 HIV.....	15
2.3.6 Παιδιά με καθυστέρηση της ανάπτυξης ή προβλήματα εκπαίδευσης.....	16
<b>Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup> : Κληρονομικές παθήσεις του οφθαλμού.....</b>	<b>17</b>
3.1 Ορισμός.....	17
3.2 Αχρωματοψία.....	17

3.3	Γλαύκωμα.....	18
3.4	Νυσταγμός.....	18
3.5	Κληρονομικές διαταραχές του συνδετικού ιστού με οφθαλμικές διαταραχές.....	19
3.5.1	Σύνδρομο Ehlers Danlos ( EDS ).....	19
3.6	Καταρράκτης.....	25
3.7	Συγγενής καταρράκτης.....	27
3.8	Το Σύνδρομο Marfan.....	29
3.9	Ατελής οστεογένεση ή εμβρυική οστεοπόρωση.....	31
3.10	Διαταραχές του μεταβολισμού του χαλκού.....	37
3.10.1	Νόσος Wilson ( Ηπατοφακική εκφύλιση ).....	37
3.11	Αλφισμός.....	41
3.12	Ομοκυστινουρία.....	43
3.13	Σύνδρομο Lowe.....	44
3.14	Νόσος Fabry .....	49
	<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>52</b>



Ο χοριοειδής χιτώνας αποτελεί μέρος της έσω στιβάδας του οφθαλμικού βολβού. Είναι μια εξαιρετικά αγγειώδης στιβάδα που περιέχει φαιά χρωστική και εντοπίζεται ανάμεσα στο σκληρό και τον αμφιβληστροειδή (Snell, 2006).



Εικόνα 1.2: Ο χοριοειδής χιτώνας και η ίριδα του ματιού

Πηγή: [www.healthyliving.gr](http://www.healthyliving.gr)

Η ίριδα αποτελεί το τρίτο μέρος της μέσης στιβάδας του οφθαλμικού και είναι ένα διάφραγμα σε σχήμα «ντόνατ», με την κόρη να αποτελεί το κεντρικό του άνοιγμα. Η ίριδα περιέχει δύο ομάδες λείων μυών που συσπών και διαστέλλουν την κόρη για να ρυθμίσουν την είσοδο του φωτός στον οφθαλμό (Snell, 2006; Rohen, 2011).

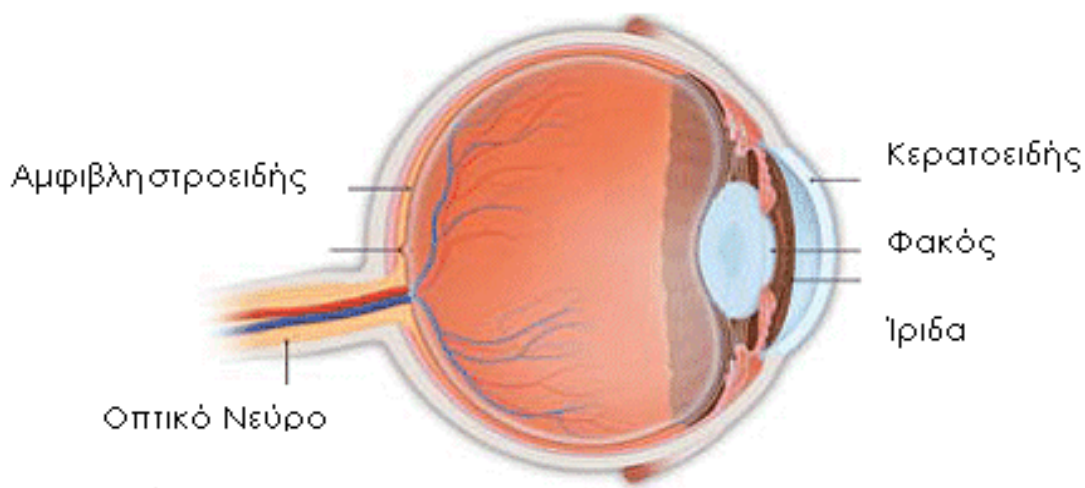
Το ακτινωτό σώμα αποτελεί μέρος της μέσης στιβάδας του οφθαλμικού βολβού και περιέχει ακτινωτές αποφύσεις που παράγουν το υδατοειδές υγρό. Το ακτινωτό σώμα βοηθά στη προσαρμογή του οφθαλμού στην κοντινή και στη μακρινή όραση.

Ο αμφίκυρτος, διάφανος φακός, μαζί με τους υποστηρικτικούς συνδέσμους και το ακτινωτό σώμα, δημιουργεί μια διαμερισματοποίηση που χωρίζει το εσωτερικό του οφθαλμικού βολβού σε δύο θαλάμους. Ο πρόσθιος θάλαμος, ανάμεσα στο φακό και το κερατοειδή, είναι γεμάτος από υδατοειδές υγρό. Ο οπίσθιος θάλαμος, ανάμεσα



στο φακό και τον αμφιβληστροειδή, περιέχει το υαλώδες σώμα. Οι υποστηρικτικοί σύνδεσμοι συνδέουν το ακτινωτό σώμα με το φακό (Snell, 2006).

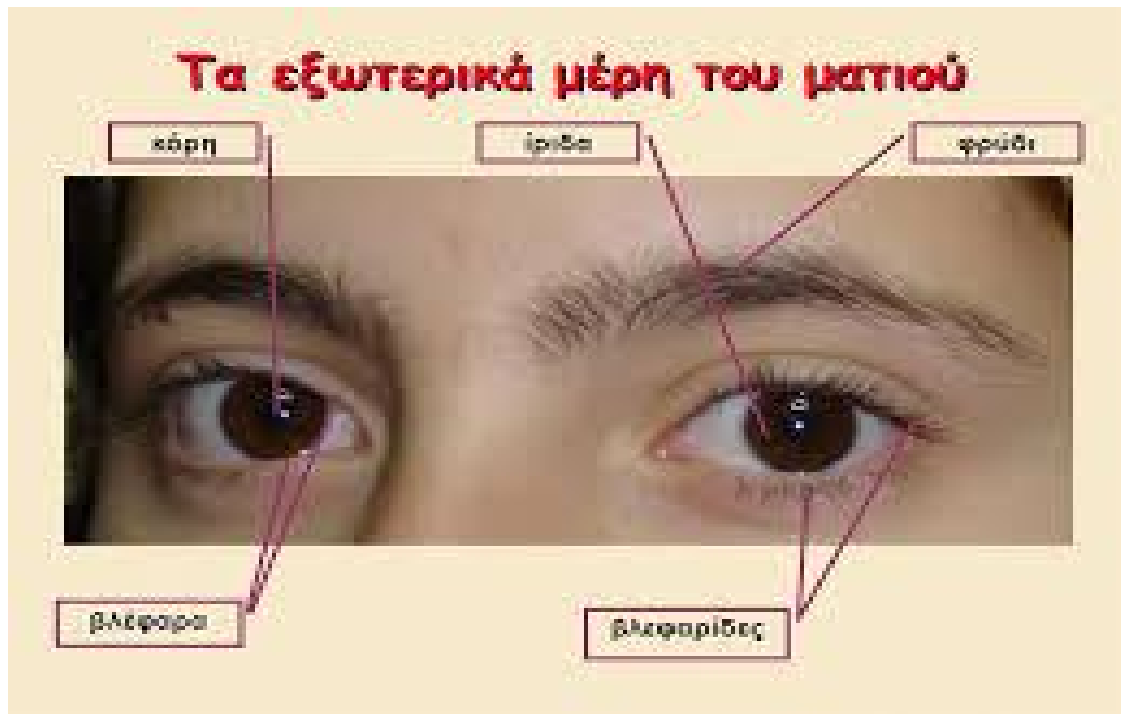
Ο αμφιβληστροειδής είναι ο εσωτερικός χιτώνας του οφθαλμού και απαντάται στο οπίσθιο τμήμα του. Ο αμφιβληστροειδής απαρτίζεται από πολλές στιβάδες. Η στοιβάδα με τα ραβδία και τα κωνία λειτουργεί ως υποδοχέας για τις εικόνες φωτός. Το οπτικό νεύρο μεταφέρει τα μηνύματα από τα νευρικά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς στον εγκέφαλο. Ο οπτικός δίσκος σχηματίζεται από τους άξονες των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς. Η ωχρά κηλίδα είναι μια υποκίτρινη κηλίδα ακριβώς δίπλα από τον οπτικό δίσκο που επιτρέπει την όραση με υψηλές λεπτομέρειες. Το κεντρικό βοθρίο είναι η περιοχή του αμφιβληστροειδούς που παράγει την ακριβέστερη εικόνα (Snell, 2006; Rohenl, 2011).



Εικόνα 1.3: Ο αμφιβληστροειδής χιτώνας

<https://www.google.gr/search>

Τα βλέφαρα αποτελούνται από δέρμα, συνδετικό ιστό και επιπεφυκότα. Είναι μια λεπτή βλενώδης μεμβράνη που επικαλύπτει το βλέφαρο και το πρόσθιο τμήμα του οφθαλμικού βολβού, με εξαίρεση τον κερατοειδή. Οι βλεφαρίδες περιγράφουν το άκρο του βλεφάρου και περιέχουν σημηματογόνους αδένες (Snell, 2006; Rohenl, 2011).

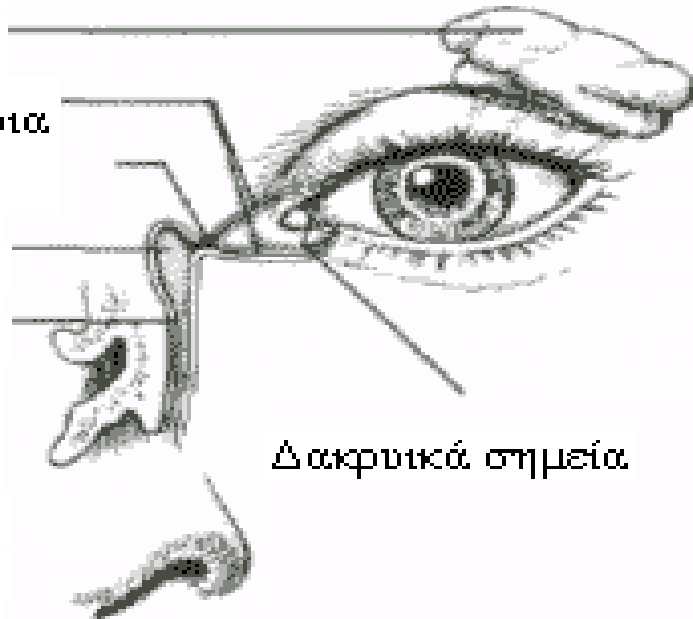


Εικόνα 1.4: Τα εξωτερικά μέρη του ματιού

Πηγή: <https://www.google.gr/search>

Οι δακρυϊκοί αδένες εντοπίζονται στο άνω και έξω τμήμα της περιοχής πάνω από τους οφθαλμούς. Ο δακρυϊκός πόρος και το δακρυϊκό σωληνάριο μεταφέρουν τα δάκρυα από τον οφθαλμό στη ρίνα (Rohen, 2011) .

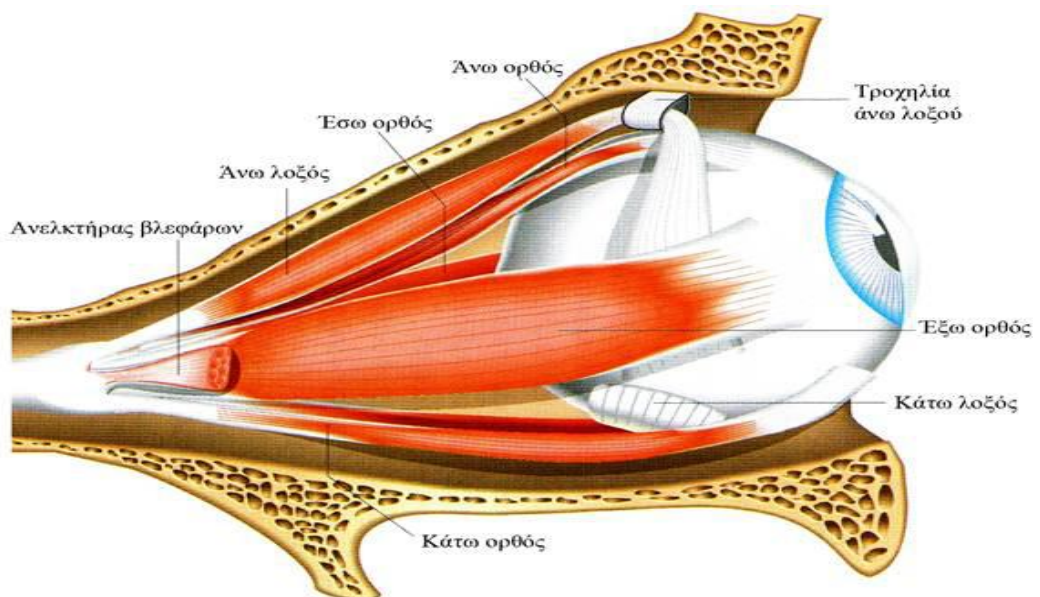
Δακρυϊκός αδένας  
 Δακρυϊκά σωληνάκια  
 Κοινό σωληνάριο  
 Δακρυϊκός σάκος  
 Ρινοδακρυϊκός  
 πόρος



Εικόνα 1.5: Δακρυϊκοί πόροι και αδένες

Πηγή: [www.karageorgopoulos.gr](http://www.karageorgopoulos.gr)

Έξι μύες προσκολλώνται στον οφθαλμικό βολβό και επιτρέπουν την κίνησή του. Οι μύες εκφύονται από τα οστά του κόγχου και απολήγουν στην εξωτερική στιβάδα του οφθαλμικού βολβού (Snell, 2006) .



Εικόνα 1.6: Μύες του οφθαλμού

Πηγή: <https://www.google.gr/search>

### 1.3 Λειτουργίες των οφθαλμικών δομών.

Ο οστέινος κόγχος προστατεύει τον οφθαλμικό βολβό. Οι βλεφαρίδες παγιδεύουν τα ξένα σωματίδια, εμποδίζοντας τα να φθάσουν στον οφθαλμικό βολβό. Οι βλεφαρίδες προστατεύουν τους οφθαλμούς από ξένα υλικά και βοηθούν στην κατανομή της υγρασίας στην επιφάνειά του.

Οι σμηγματογόνοι αδένες εκκρίνουν ένα ελαιώδες υγρό που λιπαίνει τα βλέφαρα. Ο ανοιγοκλείσιμο των βλεφάρων, 6 έως 30 φορές το λεπτό, διεγείρει τους δακρυϊκούς αδένες σε παραγωγή δακρύων. Ο δακρυϊκός αδένας εκκρίνει δάκρυα που υγραίνουν, λιπαίνουν και καθαρίζουν την επιφάνεια του οφθαλμού. Τα δάκρυα περιέχουν ένα ένζυμο που βοηθά στην καταστροφή των βακτηρίων και προλαμβάνει τις λοιμώξεις (Mulroney, 2010).

Ο διάφανος κερατοειδής επιτρέπει στο φως να προσπίπτει στο φακό. Βοηθά στη γωνίωση των ακτίνων του φωτός (διάθλαση), έτσι ώστε οι ακτίνες να πέφτουν στον αμφιβληστροειδή των εικόνων στον εγκέφαλο. Η φαιά χρωστική του χοριοειδούς χιτώνα απορροφά την περίσσεια των ακτίνων φωτός που θα μπορούσαν να εμποδίσουν την όραση. Οι ακτινωτές αποφύσεις εκκρίνουν το υδατοειδές υγρό που βοηθά στη διατήρηση του σχήματος του προσθίου θαλάμου. Επίσης, θρέφει τις ανατομικές δομές σε αυτό το τμήμα του οφθαλμού.

Το υδατοειδές υγρό βοηθά στην αντανάκλαση του φωτός στον αμφιβληστροειδή και η ποσότητά του καθορίζει την εσωτερική πίεση του οφθαλμού. Το υδατοειδές υγρό επαναρροφάται από τα αιμοφόρα αγγεία που βρίσκονται στο όριο μεταξύ σκληρού και κερατοειδούς (Σοφιάδης, 2005; Mulroney, 2010).

Οι μύες της ίριδας ελέγχουν τη διαστολή και τη συστολή της κόρης (μυδρίαση και μύση). Οι βοηθητικοί σύνδεσμοι συνδέουν το ακτινωτό σώμα με το φακό και επιτρέπουν τη εστίαση του φωτός στο φακό και τον αμφιβληστροειδή, γεγονός απαραίτητο για την εγγύς όραση (Mulroney, 2010).

Τα ραβδία και κωνία του αμφιβληστροειδούς είναι φωτοϋποδοχείς για το φως και το χρώμα. Τα νεύρα του αμφιβληστροειδούς μεταδίδουν τις εικόνες στον εγκέφαλο. Το οπτικό νεύρο μεταφέρει νευρικές ώσεις από τον αμφιβληστροειδή στον εγκέφαλο.

Η εικόνα του οπτικού δίσκου παρέχει πληροφορίες για την πίεση στο εσωτερικό του οφθαλμού και στο εσωτερικό του κρανίου. Όταν η ενδοκράνια πίεση αυξάνει, ο οπτικός δίσκος εμφανίζει οίδημα ή συμφόρηση (Σοφιάδης, 2005).

Οι οπτικές ώσεις ταξιδεύουν κατά μήκος του οπτικού νεύρου μέχρι το οπτικό χίασμα, ακριβώς μπροστά από την υπόφυση. Στο σημείο αυτό κάποιοι από τους άξονες χιάζονται και περνούν στην αντίθετη πλευρά. Οι εικόνες από το έσω τμήμα του αριστερού οφθαλμού και από το έξω τμήμα του δεξιού οφθαλμού μεταφέρονται από το δεξιό οπτικό δεμάτιο.

Οι εικόνες από το έσω τμήμα του δεξιού οφθαλμού και από το έξω τμήμα του αριστερού οφθαλμού μεταφέρονται στο αριστερό οπτικό δεμάτιο. Οι εικόνες μεταφέρονται στον οπτικό φλοιό, στον ινιακό λοβό του εγκεφάλου. Έξι μύες ελέγχουν την κίνηση του οφθαλμικού βολβού (Σοφιάδης, 2005; Mulroney, 2010).

#### **1.4 Το φως στο μάτι**

Το φως εισέρχεται στο μάτι μέσω της κόρης και εστιάζεται μέσω του κερατοειδή χιτώνα και του φακού, στον αμφιβληστροειδή, στο πίσω μέρος του ματιού. Η κόρη περιβάλλεται από τη χρωμοφόρο ίριδα που μπορεί να διαστέλλεται ή να συστέλλεται, κάνοντας την κόρη μεγαλύτερη ή μικρότερη καθώς αλλάζουν τα επίπεδα του φωτός. Είναι λογικό να υποθέσουμε ότι το μάτι λειτουργεί σα φωτογραφική μηχανή, που σχηματίζει μία «εικόνα» του κόσμου, αλλά αυτό από πολλές απόψεις είναι μία παραπλανητική μεταφορά (Mulroney, 2010).

Πρώτον, ποτέ δεν υπάρχει μία στατική εικόνα καθώς τα μάτια κινούνται διαρκώς. Δεύτερον, ακόμη και αν μια εικόνα στον αμφιβληστροειδή έστειλε μία άλλη εικόνα στον εγκέφαλο, για να δούμε αυτή τη δεύτερη εικόνα, θα χρειαζόμασταν έναν άλλο άνθρωπο για να την κοιτάξει – έναν άνθρωπο μέσα στον εγκέφαλο! Για να αποφύγουμε μία ατελείωτη παλινδρόμηση χωρίς καμία πραγματική ερμηνεία, προσπαθούμε να αντιμετωπίσουμε το πραγματικά μεγάλο πρόβλημα που ο οπτικός εγκέφαλος πρέπει να λύσει – πώς δηλαδή, χρησιμοποιεί τα κωδικοποιημένα μηνύματα από τα μάτια, για να τα ερμηνεύσει και να λάβει αποφάσεις σχετικά με τον οπτικό κόσμο (Σοφιάδης, 2005; Mulroney, 2010).

Από τη στιγμή που το φως θα εστιαστεί στον αμφιβληστροειδή, τα 125 εκατομμύρια φωτοϋποδοχέων στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδή αντιδρούν στο

φως που τους χτυπάει, παράγοντας μικροσκοπικά ηλεκτρικά δυναμικά. Αυτά τα σήματα περνούν μέσω συνάψεων σε ένα δίκτυο κυττάρων στον αμφιβληστροειδή και στη συνέχεια ενεργοποιούν γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδή, οι άξονες των οποίων συγκεντρώνονται και σχηματίζουν το οπτικό νεύρο.

Οι ίνες αυτές εισέρχονται στον εγκέφαλο, όπου μεταδίδουν δυναμικά ενέργειας σε διαφορετικές οπτικές περιοχές με διακριτές λειτουργίες. Τα τελευταία 25 χρόνια, έγιναν σημαντικές ανακαλύψεις σχετικά με τη διαδικασία της φωτομετατροπής (η μετατροπή του φωτός σε ηλεκτρικά σήματα στα ραβδία και στα κωνία), το γενετικό υπόβαθρο της αχρωματοψίας που οφείλεται στην απουσία συγκεκριμένων οπτικών χρωστικών, τη λειτουργία του δικτύου του αμφιβληστροειδούς και την παρουσία δύο διαφορετικών τύπων γαγγλιακών κυττάρων. Περίπου το 90% αυτών των κυττάρων είναι πολύ μικρά, ενώ ένα άλλο 5% είναι μεγάλα κύτταρα, τα κύτταρα τύπου-M ή μεγαλοκύτταρα (Σοφιάδης, 2005).

Το οπτικό νεύρο κάθε ματιού προβάλλει στον εγκέφαλο. Οι νευρικές ίνες διασταυρώνονται σε μία δομή, που λέγεται οπτικό χίασμα. Οι μισές από αυτές «περνούν» στην άλλη πλευρά, όπου συνδέονται με τις άλλες μισές που δε «διέσχισαν το δρόμο» από το άλλο οπτικό νεύρο. Αυτές οι δεσμίδες ινών μαζί σχηματίζουν τις οπτικές ταινίες, που τώρα περιέχουν ίνες και από τα δύο μάτια και προβάλλουν (μέσω συνάψεων σε μία δομή που λέγεται έξω γονατώδης πυρήνας) στον εγκεφαλικό φλοιό.

Αυτό είναι το σημείο που δημιουργούνται οι εσωτερικές «αναπαραστάσεις» του οπτικού χώρου γύρω μας. Όπως και με την αφή, η αριστερή πλευρά του οπτικού κόσμου εντοπίζεται στο δεξί ημισφαίριο και η δεξιά πλευρά στο αριστερό. Αυτή η νευρωνική αναπαράσταση δέχεται πληροφορίες και από τα δύο μάτια και έτσι τα κύτταρα στις οπτικές περιοχές στο πίσω μέρος του εγκεφάλου (οι επονομαζόμενες περιοχές V1, V2 κλπ.) μπορούν να ενεργοποιηθούν ως απάντηση σε μία εικόνα από οποιοδήποτε μάτι. Η κατάσταση αυτή ονομάζεται διόφθαλμη όραση.

Ο οπτικός φλοιός αποτελείται από έναν αριθμό περιοχών, που ασχολούνται με διάφορα γνωρίσματα του οπτικού κόσμου, όπως το σχήμα, το χρώμα, η κίνηση, η απόσταση, κλπ. Τα κύτταρα στις περιοχές αυτές οργανώνονται σε στήλες. Μία σημαντική έννοια για τα οπτικά ενεργά κύτταρα είναι το υποδεκτικό πεδίο – η περιοχή του αμφιβληστροειδή στην οποία τα κύτταρα θα αποκριθούν καλύτερα σε ένα συγκεκριμένο είδος ερεθίσματος (Σοφιάδης, 2005; Mulrone, 2010).

Στην περιοχή V1, περιοχή του φλοιού που διενεργείται το πρώτο στάδιο της επεξεργασίας, οι νευρώνες απαντούν καλύτερα σε γραμμές ή γωνίες με συγκεκριμένο προσανατολισμό. Μία ενδιαφέρουσα μελέτη έδειξε ότι όλοι οι νευρώνες μιας στήλης πυροδοτούν απαντώντας σε γραμμές ή γωνίες με τον ίδιο προσανατολισμό, ενώ η γειτονική στήλη απαντά καλύτερα σε ελαφρώς διαφορετικό προσανατολισμό, κ.ο.κ. σε όλη την επιφάνεια της V1. Αυτό σημαίνει ότι τα οπτικά κύτταρα του φλοιού έχουν μία εγγενή οργάνωση για την ερμηνεία του κόσμου, αλλά δεν πρόκειται για οργάνωση που δεν επιδέχεται αλλαγές.

Ο βαθμός στον οποίο ένα κύτταρο μπορεί να ενεργοποιηθεί από δραστηριότητα στο αριστερό ή στο δεξί μάτι αλλάζει ανάλογα με την εμπειρία. Όπως όλα τα αισθητηριακά συστήματα, ο οπτικός φλοιός εμφανίζει αυτό που ονομάζουμε πλαστικότητα. Διαφορετικά είδη νευρώνων διατάσσονται στις έξι στιβάδες του φλοιού και συνδέονται μεταξύ τους με τοπικά δίκτυα μεγάλης ακρίβειας που μόλις τώρα αρχίζει να γίνεται κατανοητό (Σοφιάδης, 2005).

Κάποιες από τις συνδέσεις τους είναι διεγερτικές και κάποιες ανασταλτικές. Μερικοί νευροεπιστήμονες θεωρούν ότι υπάρχει ένα κανονικό φλοιϊκό μικροδίκτυο – όπως τα τσιπάκια του υπολογιστή. Όμως δε συμφωνούν όλοι. Σήμερα θεωρείται ότι το κύκλωμα μιας οπτικής περιοχής έχει πολλές ομοιότητες με αυτό μιας άλλης, αλλά μπορεί να υπάρχουν λεπτές διαφορές που αντανακλούν τους διαφορετικούς τρόπους με τους οποίους κάθε τμήμα του οπτικού εγκεφάλου ερμηνεύει τα διαφορετικά γνωρίσματα του οπτικού κόσμου. Η έρευνα σχετικά με τις οπτικές πλάνες μας έδωσε πολλές πληροφορίες για το είδος της επεξεργασίας που μπορεί να συμβαίνει στα διαφορετικά στάδια της οπτικής ανάλυσης (Σοφιάδης, 2005; Mulroney, 2010).

## **Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup> : Παράγοντες που επηρεάζουν την κληρονομικότητα των οφθαλμικών παθήσεων**

Πολλά άτομα της κοινότητας χρειάζονται τακτικές οφθαλμολογικές εξετάσεις ακόμα και αν η όρασή τους είναι εντελώς φυσιολογική.

Αυτό μπορεί να συμβαίνει γιατί:

▼ Η οφθαλμική νόσος, της οποίας τον κίνδυνο διατρέχουν, μπορεί να βλάψει σημαντικά την περιφερική τους όραση πριν αυτοί το αντιληφθούν (π.χ. γλαύκωμα).

▼ Η νόσος αντιμετωπίζεται καλύτερα και με μεγαλύτερη ασφάλεια αν ανακαλυφθεί σε πρώιμο (προσυμπτωματικό) στάδιο (π.χ. διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια).

▼ Οι ασθενείς σε κίνδυνο είναι παιδιά που δε μιλούν και επομένως δεν μπορούν να γνωστοποιήσουν τη μείωση της όρασής τους στα άτομα γύρω τους (Θεοδοσιάδη Γεώργιου, 1996). Επιπρόσθετα, όλα τα παιδιά χρειάζονται τουλάχιστον μία εξέταση της ερυθρής αντανάκλασης κατά τη γέννηση και έναν έλεγχο της όρασης πριν το σχολείο ή κατά τις πρώτες τάξεις του (Παπαδόπουλος, 2000).

### **2.1 Κρίσιμα σημεία προληπτικού ελέγχου για νόσο των οφθαλμών**

Όλοι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη χρειάζονται μία προσεκτική εξέταση του αμφιβληστροειδούς κατά τη στιγμή της διάγνωσης και κατόπιν μία φορά ετησίως καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Η εξέταση με το άμεσο οφθαλμοσκόπιο δεν είναι επαρκής, καθώς μπορεί να διαφύγει η πρώιμη ή μέτρια διαβητική ωχροπάθεια.

Όλοι οι ενήλικες άνω των 40 ετών θα πρέπει να ελέγχονται προληπτικά για γλαύκωμα (μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης και εξέταση οπτικών δίσκων) από τον οπτομέτρη τους κάθε 2 χρόνια για όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Οι ασθενείς που έχουν στενούς συγγενείς με γλαύκωμα θα πρέπει να συμβουλευούνται από τον οφθαλμίατρό τους για την ηλικία στην οποία θα πρέπει να ξεκινήσει ο έλεγχος.

Κάποιοι άλλοι συγκεκριμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από τον προληπτικό έλεγχο ρουτίνας (Στάγκος, 2002).

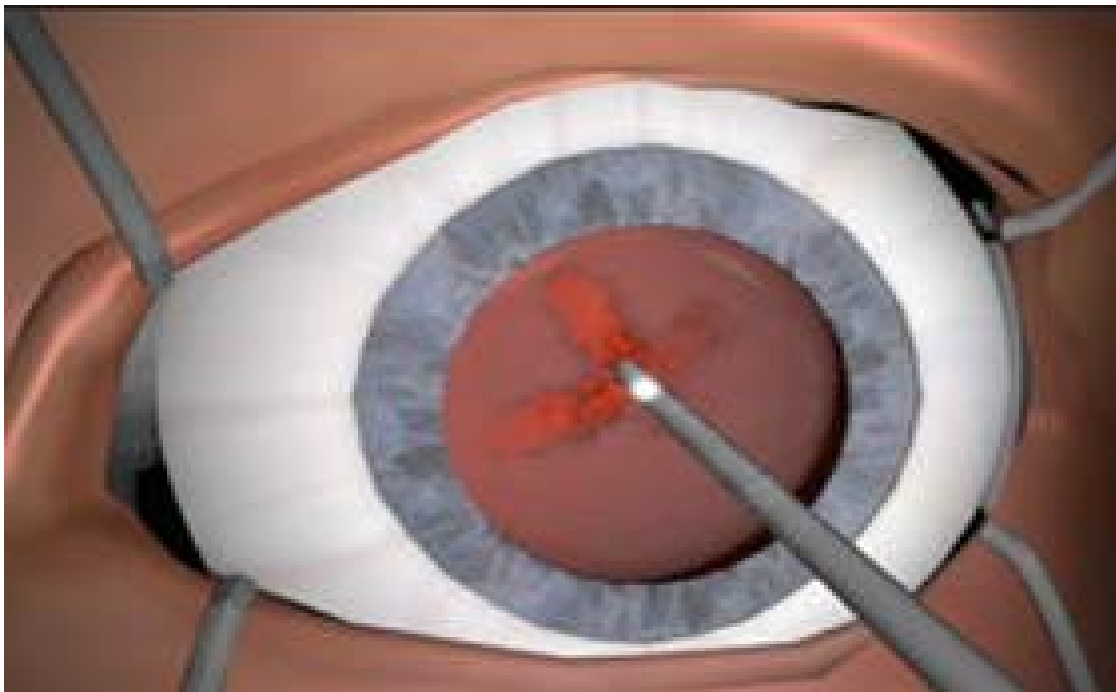


## 2.2 Οφθαλμολογικός έλεγχος ρουτίνας για όλα τα παιδιά

### 2.2.1 Ερυθρή αντανάκλαση κατά τη γέννηση (από τον παιδίατρο ή τον ιατρό του νοσοκομείου)

a. Έλεγχος για συγγενή καταρράκτη ή άλλο μείζον συγγενές οφθαλμικό πρόβλημα.

Αν διαπιστωθούν καταρράκτες και υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες ζωής, το παιδί μπορεί να αποφύγει μια βαριά αμφοτερόπλευρη απώλεια όρασης λόγω αμβλυωπίας (Ψύλλας, 2005).

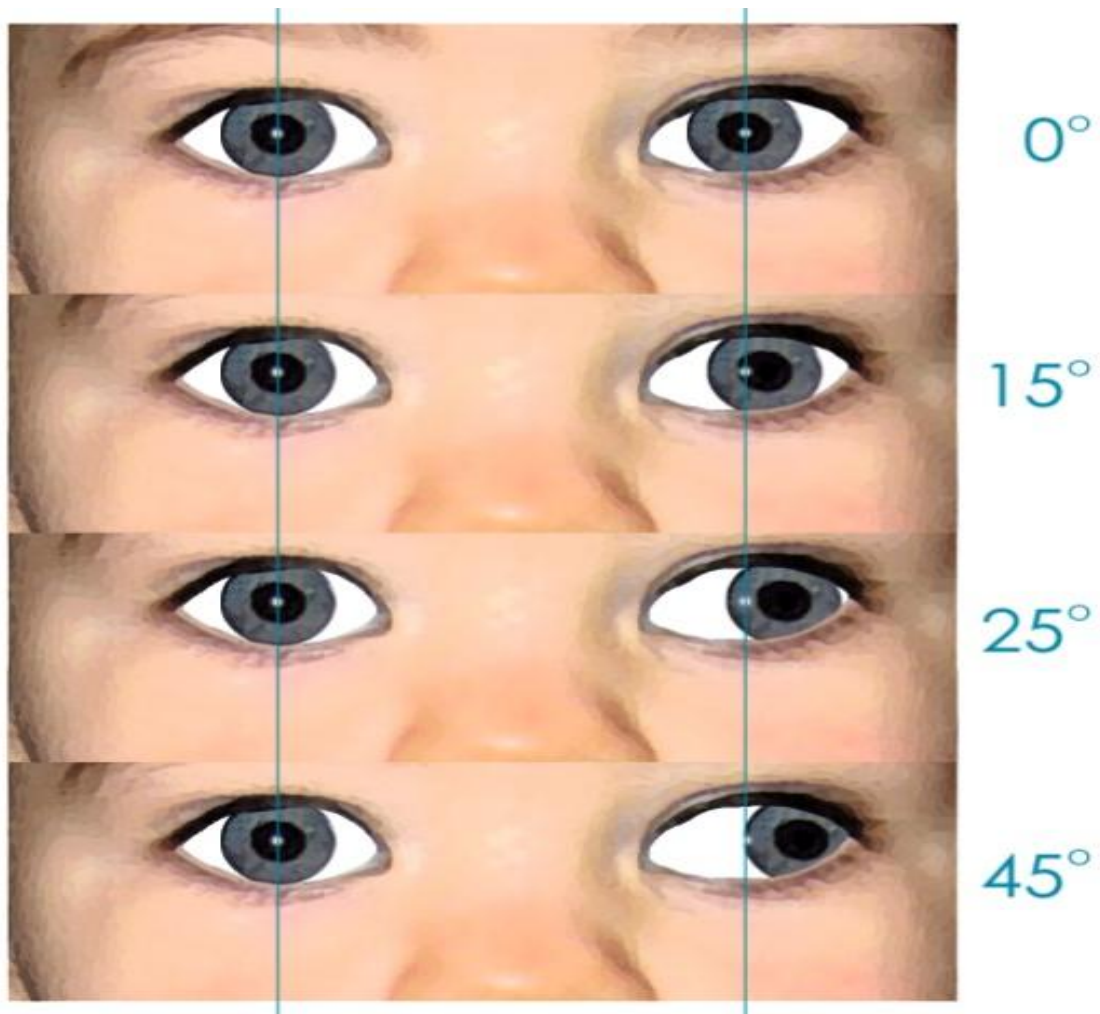


Εικόνα 2.1: Καταρράκτης στην παιδική ηλικία

Πηγή: [www.opthalmica.gr](http://www.opthalmica.gr)

### 2.2.2 Έλεγχος πριν το σχολείο ή κατά τις πρώτες τάξεις του για ανίχνευση:

a. Στραβισμού: αν δεν αντιμετωπιστεί νωρίς, μπορεί να προκαλέσει αμβλυωπία.



Εικόνα 2.2: Γωνίες στραβισμού

Πηγή: [www.athenseyehospital.gr](http://www.athenseyehospital.gr)

b. Διαθλαστικής ανωμαλίας : χωρίς τα σωστά γυαλιά, το παιδί μπορεί να αντιμετωπίζει δυσκολίες στο σχολείο και/ή να αναπτύξει αμβλυωπία (Ψύλλας, 2005).

### 2.2.3 Στα πρόωρα βρέφη

a. Ορισμένα επιλεγμένα πρόωρα βρέφη ελέγχονται προληπτικά από οφθαλμίατρο του νοσοκομείου για αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, η οποία μπορεί να αντιμετωπιστεί με laser αν ανιχνευθεί νωρίς.

b. Όσο πιο μικρή η ηλικία κύησης και πιο χαμηλό το βάρος κύησης, τόσο πιο μεγάλος ο κίνδυνος (Ψύλλας, 2005).

#### **2.2.4 Στις λοιμώξεις της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης:**

Λοιμώξεις της μητέρας όπως ερυθρά, κυτταρομεγαλοϊός (CMV), τοξοπλάσμωση και σύφιλη κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να έχουν σημαντικές επιδράσεις στο αναπτυσσόμενο οπτικό σύστημα του εμβρύου. Για παράδειγμα, η συγγενής ερυθρά προκαλεί συχνά βρεφικούς καταρράκτες και, αν αυτοί αφαιρεθούν νωρίς στη ζωή, μπορεί να διασωθεί η όραση (Παπαδόπουλος, 2000; Ψύλλας, 2005 ).

### **2.3 Οικογενειακό ιστορικό οφθαλμικής νόσου στην παιδική ηλικία.**

Μερικά οφθαλμικά νοσήματα, όπως οι υψηλές διαθλαστικές ανωμαλίες, οι συγγενείς καταρράκτες, το ρετινοβλάστωμα και ο ιδιοπαθής στραβισμός εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα σε κάποιες οικογένειες. Για αυτόν το λόγο, τα παιδιά ενός γονέα με ιστορικό συγγενούς ή παιδικής οφθαλμικής νόσου θα πρέπει να υποβάλλονται στις κατάλληλες προληπτικές εξετάσεις ( Παπαδόπουλος, 2000).

#### **2.3.1 Παιδιά με κλίση της κεφαλής**

Η συγγενής ή επίκτητη παράλυση του τέταρτου κρανιακού νεύρου είναι μία συχνή αιτία κλίσης της κεφαλής στην παιδική ηλικία. Αν αυτή δεν ανιχνευθεί νωρίς, η κλίση μπορεί να καταστεί μακροχρόνια και να προκαλέσει ακόμα και δευτερογενείς αλλοιώσεις των οστών στον αυχένα και το πρόσωπο. Επομένως, κάθε παιδί με επίμονη κλίση ή στροφή της κεφαλής χρειάζεται οφθαλμολογική εξέταση για αποκλεισμό παράλυσης του τέταρτου κρανιακού νεύρου (Θεοδοσιάδη, 1996).

#### **2.3.2 Παιδιά με αρθρίτιδα**

Η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (παλαιότερα καλούμενη νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα) συνοδεύεται συχνά από ιρίτιδα. Σε αντίθεση με την ιρίτιδα των ενηλίκων,

αυτή η μορφή ιρίτιδων στα παιδιά δεν προκαλεί ερυθρότητα των οφθαλμών, ενώ επιπλέον τα μικρά παιδιά δεν είναι αξιόπιστα στο να αναφέρουν απώλεια όρασης. Έτσι, μπορεί να ανιχνευθεί μόνο μέσω προγραμματισμένων προληπτικών ελέγχων από οφθαλμίατρο (Παπαδόπουλος, 2000).

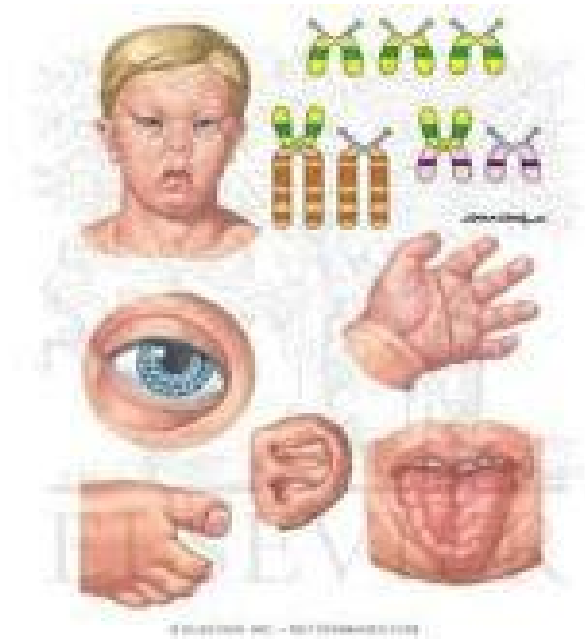


Εικόνα 2.3: Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Πηγή: [www.e-rheumatology.gr](http://www.e-rheumatology.gr)

### 2.3.3 Σύνδρομο Down

Τα παιδιά με σύνδρομο Down έχουν αυξημένο κίνδυνο για πολλές οφθαλμικές παθήσεις, που περιλαμβάνουν καταρράκτη, στραβισμό, οφθαλμικές ανωμαλίες και κερατόκωνο. Το παιδί μπορεί να ωφεληθεί σημαντικά αν αυτές αντιμετωπιστούν νωρίς στη ζωή. Οι ενήλικες με σύνδρομο Down μπορεί να αναπτύξουν καταρράκτη πολύ νωρίτερα από τους υπόλοιπους ενήλικες (Ψύλλας, 2005).



Εικόνα 2.4: Χαρακτηριστικά συνδρόμου Down.

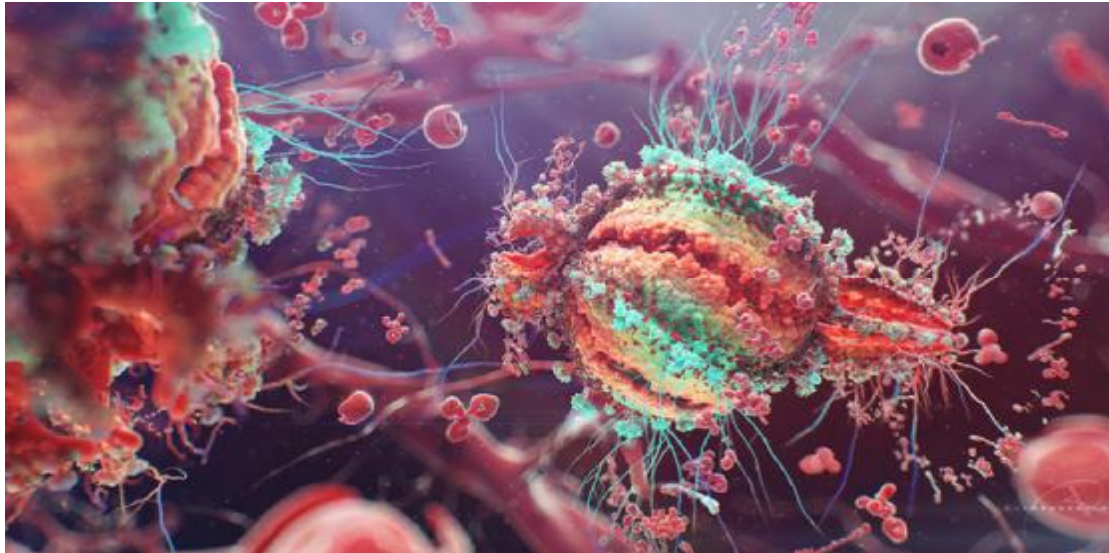
Πηγή: <http://downsyndromes1.blogspot.gr>

#### 2.3.4 Νευροϊνωμάτωση

Αυτή η πάθηση έχει σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για όγκους του οπτικού νεύρου και του κόγχου και τα προσβεβλημένα παιδιά χρειάζονται προληπτικό οφθαλμολογικό έλεγχο. Τα παιδιά που έχουν ένα γονέα με νευροϊνωμάτωση χρειάζονται επίσης προληπτικό έλεγχο, καθώς η νόσος εμφανίζει αυτοσωματική επικρατική κληρονομικότητα (Παπαδόπουλος, 2000).

#### 2.3.5 Λοίμωξη με τον ιό HIV

Όπως και με τους ενήλικες, τα παιδιά με HIV χρειάζονται προληπτικό έλεγχο για αμφιβληστροειδοπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) όταν έχει αναπτυχθεί σημαντική ανοσοανεπάρκεια (Παπαδόπουλος, 2000).



Εικόνα 2.5: Ο ιός του AIDS

Πηγή: <http://sparkonit.com/2014/07/23/researchers-eliminate-hiv-virus-using-genome-editing-technique/>

### **2.3.6 Παιδιά με καθυστέρηση της ανάπτυξης ή προβλήματα εκπαίδευσης**

Ο στραβισμός και οι διαθλαστικές ανωμαλίες θεωρούνται συχνά αδίκως ως υπεύθυνα για τις δυσκολίες μάθησης και την κακή επίδοση των παιδιών στο σχολείο.

Παρ' όλα αυτά, παιδιά με προβλήματα ανάπτυξης χρειάζονται τουλάχιστον έναν οφθαλμολογικό έλεγχο προκειμένου να διαπιστωθεί αν μία χαμηλή όραση αποτελεί συνιστώσα του προβλήματος (Θεοδωσιάδη, 1996; Παπαδόπουλος, 2000).

## **Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup> : Κληρονομικές παθήσεις του οφθαλμού**

### **3.1 Ορισμός**

Μία διαταραχή του ματιού μπορεί να προκληθεί από μόλυνση, τραυματισμό ή επιπλοκές από ασθένειες άλλων οργάνων, όπως ο εγκέφαλος ή τα αιμοφόρα αγγεία. Εκτός από αυτές τις επιδράσεις, η γενετική παίζει καταλυτικό ρόλο στον προκαθορισμό της προδιάθεσης ενός ατόμου σε ασθένεια των ματιών. Ο πόνος και οι διαταραχές της όρασης είναι κοινές συνέπειες των ασθενειών των ματιών.

Τα άτομα με οικογενή προδιάθεση για την οποιαδήποτε ασθένεια των ματιών καλά θα κάνουν να ενημερωθούν σχετικά με τις επιπτώσεις της κατάστασής τους και τις επιλογές για τη θεραπεία τους (Pavan - Langston, 2006).

### **3.2 Αχρωματοψία**

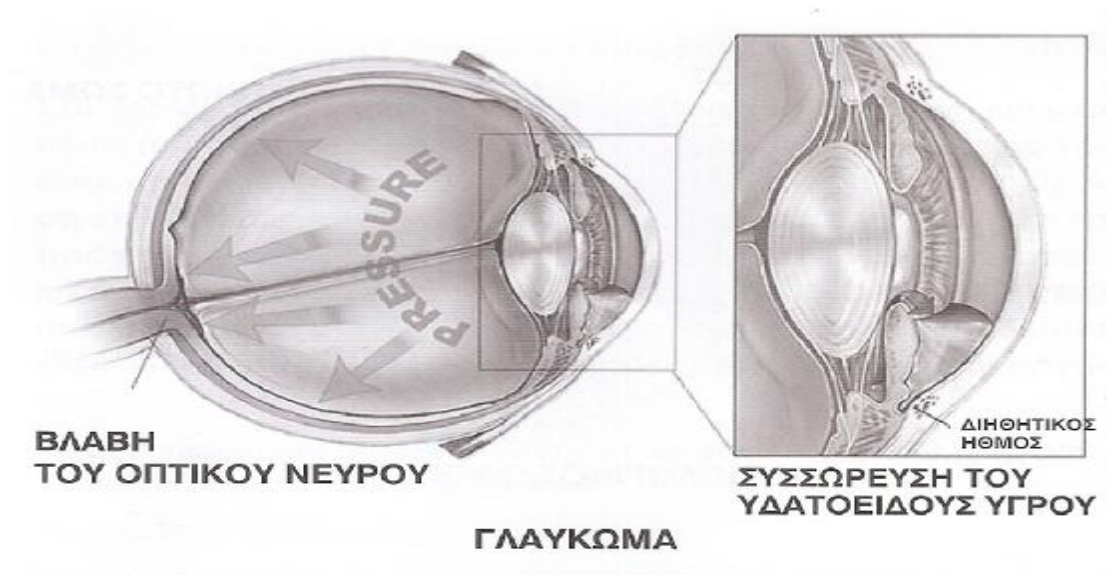
Ο όρος αναφέρεται συνήθως ως χρωματική τύφλωση, δηλαδή δεν εκδηλώνεται ως πραγματική τύφλωση, αλλά ως αδυναμία να διακρίνει ο ασθενής τις διαφορές μεταξύ ορισμένων χρωμάτων. Η κληρονομική αχρωματοψία είναι πιο συχνή στους άνδρες, όπου τις περισσότερες φορές επηρεάζει την ικανότητα του ασθενούς να ανιχνεύσει τα χρώματα και να διακρίνει το κόκκινο και το πράσινο.

Οι χαρακτηριστικές οπτικές διαφορές της αχρωματοψίας προκύπτουν από ελάττωμα των κυττάρων του αμφιβληστροειδούς που ανιχνεύουν ορισμένα μήκη κύματος φωτός. Πειραματική γονιδιακή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να θεραπεύσει αχρωματοψία σε πιθήκους, αλλά μια ανθρώπινη εκδοχή της διαδικασίας αυτής δεν υπάρχει. Η αχρωματοψία είναι μια διαχειρίσιμη κατάσταση, αλλά μπορεί να έχει επιπτώσεις για εκείνους, των οποίων η επαγγελματική σταδιοδρομία εξαρτάται από την οπτική αντίληψη, όπως για παράδειγμα τους οδηγούς (φανάρι κόκκινο – πράσινο). Ο Bailey σημειώνει ότι ορισμένα άτομα με αχρωματοψία μπορούν να επιλέξουν και να χρησιμοποιήσουν ειδικά γυαλιά που ενισχύουν το χρώμα ή φακούς επαφής για να μειωθεί η οπτική παραμόρφωση (Ψύλλας, 2005).



### 3.3 Γλαύκωμα

Το γλαύκωμα είναι μία ασθένεια, η οποία μπορεί να κληρονομηθεί. Συγγενές γλαύκωμα υπάρχει όταν μια γενετική παραλλαγή παρεμποδίζει τους ρευστούς αγωγούς του ματιού να αναπτυχθούν κανονικά. Ένα παιδί που γεννιέται με συγγενές γλαύκωμα εκδηλώνει συμπτώματα μέσα σε λίγους μήνες μετά τη γέννησή του.



Εικόνα 3.1: Απεικόνιση Γλαυκώματος

Πηγή: [www.retina.gr](http://www.retina.gr)

Συμπτώματα όπως η θόλωση, η ευαισθησία στο φως, η δακρύρροια και η διόγκωση μπορεί να επηρεάσουν το ένα ή και τα δύο μάτια. Ευτυχώς, η χειρουργική επέμβαση ανοίγοντας και απελευθερώνοντας τους ρευστούς αγωγούς μπορεί να αποτρέψει μελλοντικά προβλήματα όρασης σε πολλούς ασθενείς με συγγενές γλαύκωμα. Η επέμβαση αυτή γίνεται ενώ ο ασθενής είναι υπό νάρκωση (Στάγκος, 2002).

### 3.4 Νυσταγμός

Τα άτομα με νυσταγμό δεν μπορούν να ελέγξουν την κίνηση των ματιών τους, οι οποίες σαρώνουν γρήγορα σε μια κίνηση side – to – side. Ο νυσταγμός μπορεί να είναι συγγενής, και τα αποτελέσματά του μπορεί να επηρεάσει τόσο τον τρόπο που



κάποιος βλέπει, όσο και τον τρόπο που οι άλλοι βλέπουν το συγκεκριμένο άτομο. Ο τρόπος που εμφανίζονται οι επιπτώσεις αυτής της κατάστασης μπορεί να οδηγήσουν σε θέματα αυτοεκτίμησης και κοινωνικού άγχους. Άτομα με νυσταγμό μπορεί κάπως να ελέγξουν τις κινήσεις των ματιών τους, στρέφοντας το κεφάλι τους σε μια θέση που ονομάζεται « μηδενικό σημείο », όπου η κίνηση των ματιών είναι κλειδωμένη και η εικόνα σταθεροποιείται. Το Botox και άλλα φάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί για την επίτευξη μιας προσωρινής μείωσης των συμπτωμάτων του νυσταγμού (Μόσχος, 2003).

### **3.5 Κληρονομικές διαταραχές του συνδετικού ιστού με οφθαλμικές διαταραχές**

Το ανθρώπινο μάτι κατά κύριο λόγο αποτελείται από συνδετικό ιστό. Ο σκληρός χιτώνας (ο ιστός που αποτελεί το λευκό του ματιού) είναι το κολλαγόνο και αντιπροσωπεύει το 80% του οφθαλμού. Ο κερατοειδής είναι ως επί το πλείστον από κολλαγόνο (Pavan - Langston, 2006).

#### **3.5.1 Σύνδρομο Ehlers Danlos (EDS)**

Το σύνδρομο Ehlers Danlos είναι μια ομάδα από κληρονομικές διαταραχές του συνδετικού ιστού που χαρακτηρίζονται από υπερεκτασιμότητα του δέρματος και ευθραυστότητα του συνδετικού ιστού.



### Εικόνα 3.2: Χαρακτηριστικά του συνδρόμου EDS

Πηγή: <http://moodle.dearbornschools.org>

Αυτά τα συμπτώματα πιστεύεται ότι είναι το αποτέλεσμα της γονιδιακής μετάλλαξης που επηρεάζουν τη δομή ή τη συναρμολόγηση διαφορετικών τύπων κολλαγόνου. Το μάτι αποτελείται από 80% κολλαγόνο. Ως εκ τούτου, συνιστάται ότι τα άτομα με EDS οφείλουν να δουν τουλάχιστον μία φορά ετησίως τον οπτομέτρη ή τον οφθαλμίατρο τους για μια πλήρη αξιολόγηση της υγείας των ματιών τους (Maumenee, 1981).

Η πρώτη εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα πλήρες ιστορικό και την εξέταση όλων των μερών του ματιού. Η διαστολή της κόρης του οφθαλμού θα επιτρέψει την διεξοδική εξέταση των εσωτερικών τμημάτων του ματιού (Pyeritz, 2000). Με ετήσιες εξετάσεις παρακολούθησης, ένας οφθαλμίατρος πρέπει να είναι σε θέση να εντοπίσει οποιαδήποτε οφθαλμική αλλοίωση. Η παρουσία και η φύση του κάθε πόνου, η ερυθρότητα ή οι αλλαγές στην οπτική οξύτητα απαιτούν περαιτέρω αξιολόγηση. Οποιαδήποτε διαταραχή στην όραση απαιτεί και μια εξήγηση. Εάν προκύψουν αλλαγές του αμφιβληστροειδούς, η συχνότητα παρακολούθησης πρέπει να γίνεται τουλάχιστον κάθε έξι μήνες. Για πλωτήρες (κυμαινόμενα σημεία πίσω από το φακό του ματιού, συνήθως ακίνδυνους και αόρατους κατά τη διάρκεια των συνήθων οπτικών δραστηριοτήτων) προτείνεται η συχνότητα παρακολούθησης να είναι κάθε τρεις μήνες. Οι ασθενείς που εμφανίζουν λάμψεις φωτός θα πρέπει να το αναφέρουν αμέσως στον οφθαλμίατρο τους (Maumenee, 1981; Pyeritz, 2000).

Τα ευρήματα που προσδιορίζουν το συγκεκριμένο σύνδρομο, ύστερα από πολυάριθμες μελέτες είναι τα εξής:

- Επικάνθιες πτυχές
- Κερατόκωνος
- Υψηλή μυωπία
- Μπλε σκληρός χιτώνας
- Υπεξάρθρημα φακού
- Αποκολλήσεις του αμφιβληστροειδούς
- Αγγειώδεις λωρίδες

- Στραβισμός
- Καρωτιδο – σηραγγώδη συρίγγια
- Φωτοφοβία
- Οπίσθιο σταφύλωμα
- Γλαύκωμα
- Καταρράκτης της ωχράς κηλίδας
- Εκφυλισμός
- Ξηροφθαλμία



Εικόνα 3.3: Παιδί με σύνδρομο EDS

Πηγή: <http://www.annabelschallenge.org>

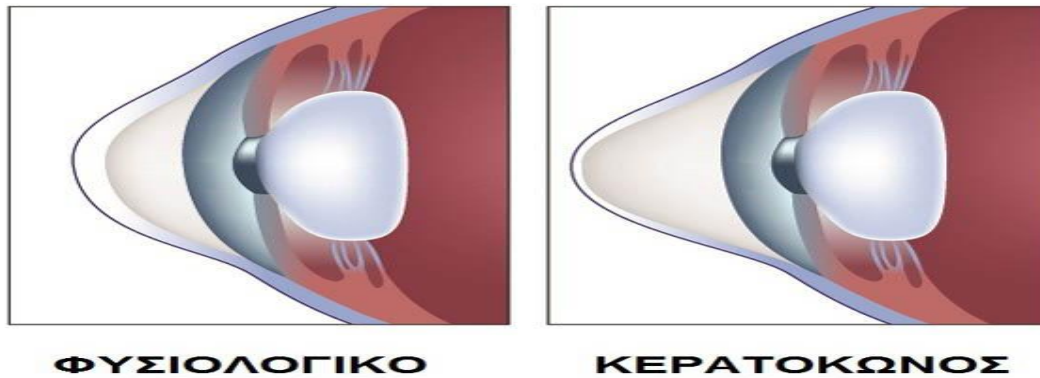
Να σημειωθεί ότι αυτά τα ευρήματα εμφανίζονται επίσης και στο φυσιολογικό πληθυσμό και ότι καμία έρευνα μέχρι σήμερα δεν έχει συγκρίνει την εμφάνισή τους εντός του γενικού πληθυσμού με εκείνη των ατόμων με EDS. Σημαντικά διαγνωστικά κριτήρια για το σύνδρομο περιλαμβάνουν την αστάθεια του σκληρού χιτώνα και την οφθαλμική ρήξη (Malfait, 2012) .

#### Επικάνθιες πτυχές

Η επικάνθια πτυχή είναι μια επιπλέον πτυχή του δέρματος που καλύπτει την εσωτερική γωνία του ματιού. Προκαλείται από την υπέρ επεκτασιμότητα ή

περίσσειας του δέρματος των βλεφάρων. Η περίσσεια του δέρματος προκαλεί μια πτυχή στην περιοχή που βρίσκεται πλησιέστερα της μύτης. Οι επικάνθιες πτυχές βρίσκονται συνήθως στην κλασικού τύπου EDS4 και στους ανθρώπους της ασιατικής καταγωγής (Beighton, 1997).

#### Κερατόκωνος



Εικόνα 3.4: Ανατομία κερατόκωνου

Πηγή: [www.ofthalmiatroimyopia.gr](http://www.ofthalmiatroimyopia.gr)

Ο κερατοειδής είναι η σαφής μεμβράνη στο μπροστινό μέρος του βολβού του ματιού. Ο κερατόκωνος είναι ένα είδος ανώμαλης καμπυλότητας του κερατοειδούς που εμφανίζεται όταν ο κερατοειδής παίρνει σχήμα κώνου. Συμβαίνει συνήθως κατά την δεύτερη ή τρίτη δεκαετία της ζωής του ασθενούς και αυτό που προκαλεί είναι να παραμορφώνει τις εικόνες. Πιστεύεται ότι είναι πιο συχνή μεταξύ των ανθρώπων με πολλές αλλεργίες (ατοπική). Οι φακοί επαφής που είναι διαπερατοί από αέρα είναι χρήσιμοι. Ως τελευταία λύση, προτείνεται η μεταμόσχευση κερατοειδούς, η οποία είναι απαραίτητη. Ο κερατόκωνος μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση (Lawrence, 2005).

#### Υψηλή μυωπία

Ως υψηλή μυωπία χαρακτηρίζεται από την όραση, η οποία γίνεται θολή σε αντικείμενα απόστασης. Το σημείο εστίασης των φωτεινών ακτινών που εισέρχονται στο μάτι είναι μπροστά από τον αμφιβληστροειδή. Οι διορθωτικοί φακοί επαφής είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για την υψηλή μυωπία (Beighton, 1997).

## Αγγειώδεις λωρίδες

Οι αγγειώδεις ραβδώσεις είναι ρωγμές στην μεμβράνη του Bruch. Οι «ραβδώσεις» συνήθως ακτινοβολούν από τον οπτικό δίσκο και εμφανίζονται ως αλλαγές στο χρώμα του αμφιβληστροειδούς. Μέσω της γήρανσης, η μεμβράνη του Bruch πυκνώνει, αλλά εάν υπάρχει ένα ελάττωμα σε οποιοδήποτε από τα στρώματα κολλαγόνου της μεμβράνης, εμφανίζονται ραβδώσεις. Είναι σαν κάποιος να βυθίζει ένα ξεφούσκωτο μπαλόνι στο χρώμα και να το αφήσει να στεγνώσει. Καθώς το μπαλόνι διογκώνεται, ρωγμές εμφανίζονται στο χρώμα. Οι αγγειώδεις ραβδώσεις είναι κοινές σε πολλές συστημικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, της επιληψίας, του σύνδρομο Marfan, της νόσου του Paget, και EDS (Malfait, 2012).

## Στραβισμός

Ο στραβισμός εμφανίζεται όταν το μάτι σε φάση ηρεμίας είναι σε θέση τέτοια που είναι εκτός από το κέντρο. Μια ομάδα έξι μυών μπορεί να κρατήσει το μάτι στη θέση του και να μπορέσει να κινηθεί περιστροφικά. Και τα δύο μάτια κανονικά κινούνται σε συνεννόηση το ένα με το άλλο. Αν κάποιος από τους μυς είναι ασθενέστερος από ό, τι οι υπόλοιποι, το μάτι θα παρασύρεται.

Υπάρχουν τα εξής είδη στραβισμού:

- ✓ Εσοτροπία: Παρουσιάζεται με τη γέννηση ή μέχρι 3 ετών
- ✓ Εξοτροπία: Σπάνια με τη γέννηση, συνήθως αναπτύσσεται αργότερα.
- ✓ Κατακόρυφος στραβισμός

Οι επιπτώσεις του στραβισμού είναι η μείωση της όρασης και πρόβλημα στην τρισδιάστατη όραση.

Ο στραβισμός άλλοτε είναι μόνιμος, και άλλοτε εμφανίζεται κατά διαστήματα, όπως:

- Û όταν το παιδί δεν φορά τα γυαλιά του,
- Û όταν κοιτάζει σε ορισμένη απόσταση ή
- Û όταν είναι κουρασμένο.

Πολλά είδη του υπάρχουν εκ γενετής και η αγωγή συνήθως αρχίζει πριν πάει το παιδί στο σχολείο. Η συνηθέστερη ηλικία για την εμφάνιση είναι από το 1ο έτος μέχρι το 4ο . Αν συνυπάρχει με άλλη πάθηση των ματιών (όπως π.χ, ο καταρράκτης), τότε πρέπει να γίνει μια προσεκτική αξιολόγηση της οπτικής λειτουργίας του παιδιού, καθώς ο στραβισμός προσθέτει μεγάλες δυσκολίες στο υπάρχον πρόβλημα.

Επιπτώσεις τον στραβισμού στην εκπαίδευση:

✚ η δυσκολία σε παιχνίδια και δραστηριότητες που απαιτούν γρήγορο οπτικοκινητικό συντονισμό

✚ απαιτείται στενή επίβλεψη σε μαθήματα με πρακτική άσκηση, όπως π.χ σε πειράματα.

✚ στα μικρά παιδιά ίσως χρειαστεί να σκεπαστεί με επίδεσμο το «καλό» μάτι, μειώνοντας έτσι την οπτική οξύτητα και καθιστώντας ενδεχομένως το παιδί αντικείμενο πειράγματος από τα άλλα παιδιά

✚ όταν το μάτι δεν είναι σκεπασμένο με επίδεσμο, μπορεί να υπάρχει διπλωπία

✚ πρέπει να δίνεται προσοχή στη θέση του παιδιού στην τάξη, για να μεγιστοποιείται η χρησιμοποίηση του «καλού» ματιού (Malfait, 2012).

Καρωτιδο – σηραγγώδη συρίγγια

Ένα καρωτιδο – σηραγγώδες συρίγγιο κόλπων μοιάζει πολύ σε ένα ανεύρυσμα. Είναι η ρήξη του αιμοφόρου αγγείου που αιμορραγεί σε μία κοιλότητα κόλπων και/ ή κάποιου μέρους του ματιού. Η ροή του αίματος μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δομικές βλάβες στα μάτια. Χρήζει βοήθειας καθότι είναι επείγουσα κατάσταση όταν ένα άτομο αναφέρει ότι ακούει τον παλμό του στο μάτι του και έχει μετωπικό πονοκέφαλο στη μία ή την άλλη πλευρά. Ένα καρωτιδο – σηραγγώδες συρίγγιο βρίσκεται συνήθως στον τύπο IV EDS (Malfait, 2012).

Φωτοφοβία

Η φωτοφοβία είναι μια δυσανεξία στο φως ή το έντονο φως. Μπορούν να απαλλαγούν από τη δυσμενή θέση που έρχονται λόγω αυτής της ασθένειας χρησιμοποιώντας γυαλιά ηλίου με φιμέ τζάμια, τα οποία είναι ανθεκτικά αντηλιά ή έχουν σκούρο UV προστασίας. Η ξαφνική φωτοφοβία, πρέπει να αναφερθεί αμέσως στον οφθαλμίατρο ή στον οπτικό (Lawrence, 2005).

#### Οπίσθιο σταφύλωμα (Rear staphyloma)

Το οπίσθιο σταφύλωμα είναι χαρακτηριστικό εύρημα στην εκφυλιστική μυωπία και οφείλεται στην προοδευτική αύξηση των διαστάσεων του βολβού. Ο σχηματισμός σταφυλωμάτων στον ισημερινό με συνοδό λέπτυνση του σκληρού δεν είναι σπάνιος, αλλά τα σταφυλώματα που εντοπίζονται στον οπίσθιο πόλο είναι αυτά που απειλούν άμεσα την όραση του ασθενή. Το οπίσθιο σταφύλωμα είναι ένα τέντωμα ή παραμόρφωση στο πίσω μέρος του ματιού. Στον σκληρό χιτώνα ιστό δημιουργούνται "φούσκες", οι οποίες οδηγούν σε σημαντική μυωπική μετατόπιση (αυξημένη μυωπία) (Lawrence, 2005).

#### Γλαύκωμα

Το γλαύκωμα είναι η αύξηση ή η αλλαγή στην ενδοφθάλμια πίεση η οποία οδηγεί σε μείωση της όρασης που κυμαίνεται από ελαφριές αλλαγές μέχρι και την τύφλωση, καθώς και μια προοδευτική απώλεια της περιφερικής όρασης. Το γλαύκωμα είναι μη αναστρέψιμη οφθαλμική νόσος, ειδικά εάν προσδιορίζεται πολύ αργά στην εξέλιξη των συμπτωμάτων.

Πιστεύεται ότι προκαλείται από μυωπία, η κληρονομικότητα, από τραυματισμό, από το διαβήτη ή αγγειακές και μηχανικές ανωμαλίες (Lawrence, 2005).

### **3.6 Καταρράκτης**

Ορίζεται ως καταρράκτης οποιοδήποτε αδιαφάνεια του κρυσταλλικού φακού. Ο καταρράκτης είναι μια θόλωση του φακού. Ο ιστός στο φακό αποχρωματίζεται

φυσικά και έχει ως αποτέλεσμα τη σκλήρυνση του. Γίνεται πιο χρυσός στο χρώμα καθώς πυκνώνει, το οποίο μειώνει επίσης την όραση. Πρόωρος καταρράκτης μπορεί να συμβεί από την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, τον διαβήτη ή τους διατροφικούς παράγοντες (Malfait, 2012).



Εικόνα 3.5: Καταρράκτης οφθαλμού

Πηγή: <http://blog.doctoranytime.gr>

Προκύπτει όταν ο δείκτης διάθλασης του φακού διαφέρει σημαντικά σε αποστάσεις που προσεγγίζει το μήκος κύματος του εκπεμπόμενου φωτός. Αυτή η μεταβολή του δείκτη διάθλασης μπορεί να προκύψει από μεταβολές στη δομή των κυττάρων του φακού, αλλαγές στα συστατικά της πρωτεΐνης του φακού, ή και τα δύο.

Ο σχηματισμός κενотоπίων μπορεί να προκαλέσει μεγάλες διακυμάνσεις στην οπτική πυκνότητα, με αποτέλεσμα τη σκέδαση του φωτός. Η σκέδαση του φωτός και της αδιαφάνειας επίσης προκύπτει εάν υπάρχουν σημαντικές συγκεντρώσεις υψηλού μοριακού βάρους σε πρωτεϊνικά συσσωματώματα, περίπου 0,1 nm ή μεγαλύτερα σε μέγεθος.

Ο συγγενής ή βρεφικός καταρράκτης είναι ορατός κατά το πρώτο έτος της ζωής. Ο νεανικός καταρράκτης εμφανίζεται μέσα στην πρώτη δεκαετία της ζωής. Ο προγεροντικός καταρράκτης εμφανίζεται πριν την ηλικία των 45 χρόνων και ο γεροντικός ή σχετιζόμενος με την ηλικία καταρράκτης, στη συνέχεια. Τα όρια μεταξύ των διαφόρων τύπων καταρράκτη είναι κατά προσέγγιση. Για παράδειγμα, ερευνητές εξετάζουν ακόμα εάν είναι το ίδιο πιθανή η εμφάνιση του νεανικού καταρράκτη να



συμβαίνει πριν από την ηλικία των 20 ετών με τον καταρράκτη που είναι πιθανός να συμβεί μετά τα 60 χρόνια.

Η ηλικία κατά την έναρξη του καταρράκτη δεν υποδεικνύει απαραίτητα την αιτιολογία του. Ο συγγενής καταρράκτης μπορεί να είναι κληρονομική ή δευτερεύουσα επιβλαβής ενδομήτρια βλάβη (π.χ. συγγενής ερυθρά). (Pavan - Langston, 2006).

Φαίνεται πιθανό ότι μεταλλάξεις σε πρωτεΐνες του φακού είναι ικανές από μόνες τους για να προκαλέσουν συσσωμάτωση της πρωτεΐνης που συνήθως οδηγεί σε συγγενή καταρράκτη. Ο κληρονομικός συγγενής καταρράκτης τείνει να κληρονομείται σύμφωνα με τους νόμους του Μέντελ με επικρατές γονίδιο, ενώ ο καταρράκτης που σχετίζονται με την ηλικία τείνει να είναι πολυπαραγοντικός, τόσο με πολλαπλά γονίδια και περιβαλλοντικούς παράγοντες που επηρεάζουν τον φαινότυπο. (Ψύλλας, 2005).

### **3.7 Συγγενής καταρράκτης**

Όταν ο καταρράκτης είναι παρών κατά τη γέννηση ή όταν εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της ζωής του ατόμου, ονομάζεται συγγενής καταρράκτης. Έχει βρεθεί ότι το 0,4% των νεογνών εμφανίζουν κάποια μορφή θόλωσης του φακού. Στο 35% των ασθενών με συγγενή καταρράκτη συνυπάρχει κάποια άλλη οφθαλμική βλάβη.

Ο συγγενής καταρράκτης είναι μία από τις κύριες αιτίες εμφάνισης λευκοκορίας κατά τους πρώτους μήνες ή έτη της ζωής του ατόμου. Το 60% των περιπτώσεων συγγενούς καταρράκτη είναι άγνωστης αιτιολογίας. Η κληρονομικότητα αποτελεί την αιτία στο 25% των περιπτώσεων.

Άλλα αίτια που είναι δυνατόν να προκαλέσουν συγγενή καταρράκτη είναι:

α) λοιμώξεις του εμβρύου, ιογενείς λοιμώξεις: Ο συχνότερος ιός που προσβάλλει το έμβρυο είναι ο ιός της ερυθράς, όταν η μητέρα προσβληθεί κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Συνήθως, εκτός από τον καταρράκτη, παρατηρούνται και άλλες βλάβες, όπως μικροφθαλμία, κώφωση και καρδιακές διαμαρτίες περί τη διάπλαση κ.α.

β) λήψη φαρμάκων από τη μητέρα κατά το πρώτο 3μηνο της κύησης, Τα κορτικοστεροειδή, συστηματικά χορηγούμενα, είναι το κυριότερο φάρμακο που προκαλεί καταρράκτη στο έμβρυο.

γ) ακτινοβολία με ακτίνες X

δ) διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης π.χ. διαβήτη και υποσιτισμός

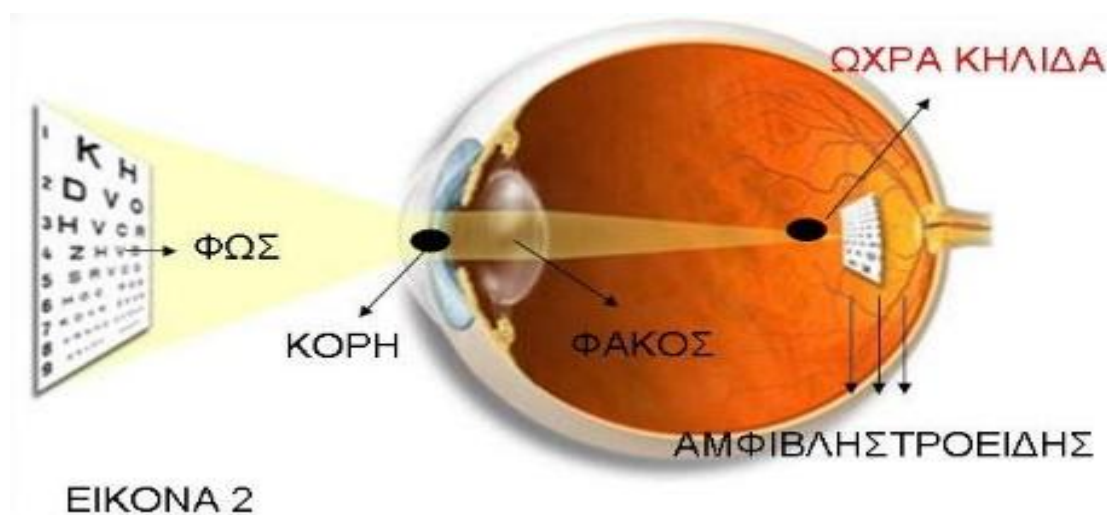
ε) μεταβολικές διαταραχές του νεογνού

στ) οφθαλμικές διαμαρτίες κατά τη διάπλαση, τέτοιες διαμαρτίες που συνοδεύονται από καταρράκτη είναι η μικροφθαλμία, η ανιριδία, η εκτοπία του φακού κ.α.

ζ) συστηματικά κληρονομικά σύνδρομα και χρωμοσωμικές διαταραχές, η θόλωση του φακού συνοδεύει συχνά διάφορα κληρονομικά σύνδρομα όπως το σύνδρομο Crouzon, και το σύνδρομο Down στο οποίο ο καταρράκτης εμφανίζεται στο 15% των περιπτώσεων (Kanski, 2009).

#### Εκφύλιση της ωχράς κηλίδας

Η εκφύλιση της ωχράς κηλίδας συμβαίνει όταν η ωχρά κηλίδα ατροφεί και προκαλεί αλλαγές στη χρωστική ουσία με αποτέλεσμα την έντονη μείωση της όρασης. Η ωχρά κηλίδα, το ισχυρότερο τμήμα του αμφιβληστροειδούς, περιέχει την υψηλότερη συγκέντρωση των υποδοχέων της όρασης. Υπάρχουν δύο είδη εκφύλισης της ωχράς κηλίδας: η υγρή και η ξηρή. Στην υγρή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας τα αιμοφόρα αγγεία του αμφιβληστροειδούς σπάνε ή υπόκεινται σε διαρροή.



Εικόνα 3.6: Ωχρά κηλίδα

Πηγή: [www.iatropedia.gr](http://www.iatropedia.gr)

Η ξηρή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας είναι μια επιδείνωση ή "φθορά" του αμφιβληστροειδούς. Υψηλοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την έκθεση στη χρόνια υπεριώδη ακτινοβολία, το κάπνισμα και την ανεπαρκή σε θρεπτικά συστατικά διατροφή (Malfait, 2012).

Η ξηροφθαλμία

Η ξηροφθαλμία προκύπτει όταν η κανονική επίστρωση των δακρύων στο μάτι είναι μειωμένη. Τα ξηρά μάτια δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με οφθαλμικές σταγόνες που περιέχουν συντηρητικά . Αντί αυτού, ο ασθενής πρέπει να πίνει άφθονο νερό, να ανοιγοκλείνει συχνά τα μάτια του, να χρησιμοποιεί μια ζεστή κομπρέσα στα μάτια ή / και οφθαλμικές σταγόνες χωρίς συντηρητικά (Malfait, 2012).

### **3.8 Το Σύνδρομο Marfan**

Το σύνδρομο Marfan είναι μια γενετική διαταραχή που επηρεάζει τον συνδετικό ιστό του σώματος. Ο συνδετικός ιστός κατέχει όλα τα κύτταρα του σώματος, των οργάνων και των κοινών ιστών. Επίσης, παίζει σημαντικό ρόλο στο να βοηθήσει το σώμα να μεγαλώσει και να αναπτυχθεί σωστά.

## 1. Χαρακτηριστικός ασθενής με σύνδρομο Marfan, με μακριά και λεπτά χέρια και πόδια



Εικόνα 3.7: Χαρακτηριστικά συνδρόμου Marfan

Πηγή: [www.iatropedia.gr](http://www.iatropedia.gr)

Ο συνδετικός ιστός αποτελείται από πρωτεΐνες. Η πρωτεΐνη που παίζει ένα ρόλο στο σύνδρομο Marfan ονομάζεται fibrillin-1. Το Marfan σύνδρομο προκαλείται από ένα ελάττωμα (ή μετάλλαξη) στο γονίδιο που λέει στο σώμα πώς να «κατασκευάσει» τη fibrillin-1.

Αυτή η μετάλλαξη έχει ως αποτέλεσμα μία αύξηση σε μία πρωτεΐνη που ονομάζεται αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού βήτα, ή TGF-β. Η αύξηση του TGF-β προκαλεί προβλήματα σε συνδετικούς ιστούς σε όλο το σώμα, το οποίο με τη σειρά του δημιουργεί τα χαρακτηριστικά και τα ιατρικά προβλήματα που συνδέονται με το σύνδρομο Marfan καθώς και ορισμένες συναφείς διαταραχές.

Επειδή ο συνδετικός ιστός βρίσκεται σε όλο το σώμα, το σύνδρομο Marfan μπορεί να επηρεάσει πολλά διαφορετικά μέρη του σώματος, καθώς και, πιο συχνά στην καρδιά, τα αιμοφόρα αγγεία, τα οστά, τις αρθρώσεις και τα μάτια. Μερικά χαρακτηριστικά Marfan - για παράδειγμα, το ανεύρυσμα ανιούσας της αορτής - μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

Οι πνεύμονες, το δέρμα και το νευρικό σύστημα μπορεί επίσης να επηρεαστούν. Το σύνδρομο Marfan δεν επηρεάζει την ευφυΐα (Pavan - Langston, 2006).

Περίπου 1 στα 5000 άτομα έχουν το σύνδρομο Marfan, συμπεριλαμβανομένων των ανδρών και των γυναικών όλων των φυλών και εθνικοτήτων. Περίπου 3 στα 4 άτομα με σύνδρομο Marfan θα το κληρονομήσουν, που σημαίνει ότι έχει κληρονομήσει την γενετική μετάλλαξη από ένα γονέα που την έχει. Αλλά, μερικοί άνθρωποι με σύνδρομο Marfan είναι οι πρώτοι στην οικογένειά τους που το έχουν. Όταν συμβαίνει αυτό, ονομάζεται αυθόρμητη μετάλλαξη.

Τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου Marfan και συναφείς διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε ηλικία και είναι τα παρακάτω:

- Μακριά τα χέρια, τα πόδια και τα δάχτυλα
- Ψηλός και λεπτός τύπος σώματος
- Κυρτή σπονδυλική στήλη
- Στήθος βυθισμένο ή προεξέχον
- Ευέλικτες αρθρώσεις
- Η πλατυποδία
- Συνωστισμός δοντιών
- Ραγάδες στο δέρμα, που δεν έχουν σχέση με την αύξηση ή την απώλεια βάρους

Στα μάτια προκαλεί σοβαρή μυωπία, εξαρθρωμένο φακό, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, εμφάνιση πρόωρου γλαυκώματος, καταρράκτη. Οι ειδικές εξετάσεις συχνά χρειάζονται για την ανίχνευση αυτών των χαρακτηριστικών (Ψύλλας, 2005).

### **3.9 Ατελής οστεογένεση ή εμβρυική οστεοπόρωση**

Η Ατελής οστεογένεση (OI) είναι μια γενετική διαταραχή γνωστή ως ασθένεια των εύθραυστων οστών.

Προσβάλλει συνήθως συμμετρικά τις μικρές αρθρώσεις χεριών και ποδιών, αλλά και οποιαδήποτε άλλη άρθρωση, συχνά όμως έχει και εξωαρθρικές εντοπίσεις σε άλλα όργανα (καρδιαγγειακό σύστημα, δέρμα, οφθαλμός κ.ά.).

Στην ακτινολογική εξέταση της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης είναι δυνατόν να παρατηρηθεί πλατυβασία (αύξηση των ορίων της βάσης του κρανίου) που μπορεί να οδηγήσει σε συμπίεση του στελέχους και να εκδηλωθεί με κεφαλαλγίες, αταξία, δυσλειτουργία των κρανιακών νεύρων, κώφωση και παραπάρεση.

Υπάρχει γενικευμένη υπερελαστικότητα των αρθρώσεων που μπορεί να προκαλέσει καθέξιν εξarthρήματα διαφόρων αρθρώσεων. Οι μύες είναι υποτονικοί. Το δέρμα είναι λεπτό και ευπαθές. Άλλα χαρακτηριστικά της πάθησης είναι η ατελής οδοντογένεση, το μπλε χρώμα των σκληρών χιτώνων των οφθαλμών και οι εκσεσημασμένοι ιδρώτες λόγω δυσανεξίας στη ζέστη.

Οι περισσότεροι γιατροί θα δουν πολύ λίγους ανθρώπους με αυτή τη διαταραχή κατά τη διάρκεια της σταδιοδρομίας τους. Ο οδηγός αυτός είναι, επομένως, μια εισαγωγή στην ΟΙ και μια αναφορά για να βοηθήσει με τη λήψη κλινικών αποφάσεων.



Εικόνα 3.8: Ατελής οστεογένεση στους οφθαλμούς

Πηγή: <http://el.wikipedia.org>

Η ατελής οστεογένεση είναι μια κληρονομική κατάσταση του συνδετικού ιστού. Στις περισσότερες περιπτώσεις προκαλείται από μια κυρίαρχη μετάλλαξη στο COL1A1 ή COL1A2, τα γονίδια που κωδικοποιούν το κολλαγόνο τύπου I. Οι άνθρωποι με ατελή οστεογένεση έχουν λιγότερο από το κανονικό κολλαγόνο ή φτωχότερη ποιότητα από το κανονικό. Λιγότερο από το 10 τοις εκατό των περιπτώσεων ΟΙ πιστεύεται ότι προκαλούνται από υπολειπόμενες μεταλλάξεις σε

άλλα γονίδια στο μονοπάτι του κολλαγόνου. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια προλυλυδροξυλάσης 3 και χόνδρου σχετίζονται με την πρωτεΐνη (CRTAP) (Rauch, 2004).

Τα άτομα με ατελή οστεογένεση Τύποι V και VI δεν έχουν αποδεικτικά στοιχεία στα γονίδια για μεταλλάξεις στο κολλαγόνο τύπου I. Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΟΙ είναι τα εύθραυστα οστά που σπάνε εύκολα. Η ΟΙ επηρεάζει τόσο την ποιότητα των οστών όσο και της οστικής μάζας. Σε μερικούς ανθρώπους, το ύψος, η ακοή, το δέρμα, τα αιμοφόρα αγγεία, μύες, τένοντες, και τα δόντια μπορεί επίσης να επηρεαστούν. Η ΟΙ είναι εξαιρετικά μεταβλητή, που κυμαίνεται από μια ήπια μορφή χωρίς παραμόρφωση, κανονικό ανάστημα, και μερικά κατάγματα σε μια μορφή που είναι θανατηφόρα κατά την περιγεννητική περίοδο. Τα άτομα με ατελή οστεογένεση έχουν δια βίου ιατρικά θέματα, αλλά συχνά βιώνουν υγιή και παραγωγική ζωή (Horwitz et al, 2001).

Εκτιμάται ότι 25.000 έως 50.000 άνθρωποι στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν ατελή οστεογένεση και ότι η ΟΙ συμβαίνει μία φορά κάθε 12.000 έως 15.000 γεννήσεις. Η ΟΙ εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα στους άνδρες και τις γυναίκες.

Η διάρκεια ζωής ποικίλλει ανάλογα με το είδος της ΟΙ.

• Οι ήπιες μορφές ΟΙ δεν επηρεάζουν το προσδόκιμο ζωής.

• Η ΟΙ τύπου III ατελής οστεογένεση παραμορφώνει σταδιακά και μπορεί να μειώσει τη διάρκεια ζωής λόγω της ευαισθησίας σε λοιμώξεις του αναπνευστικού και της καρδιαγγειακού συστήματος.

• Η πιο σοβαρή μορφή της ΟΙ, είναι η ΟΙ τύπου II, η οποία είναι επίσης και η σπανιότερη. Είναι συχνά μοιραία η κατάληξη κατά τη νεογνική περίοδο. Οι σοβαρές μορφές υπολειπόμενης κληρονομικής ΟΙ είναι επίσης συχνά θανατηφόρες.

Οι θεραπείες που μελετώνται περιλαμβάνουν την αναπνευστική υποστήριξη, και τη χρήση των διφωσφονικών. Μερικά βρέφη που αρχικά θεωρήθηκαν ότι έχουν ΟΙ τύπου II αργότερα χαρακτηρίστηκαν ως έχοντες σοβαρή ατελή οστεογένεση τύπου III (Glorieux, 1998; Rauch, 2004).

Γενετική

• Η πλειοψηφία των ατόμων με ατελή οστεογένεση έχουν μια μετάλλαξη σε ένα από τα δύο γονίδια, ή COL1A1, COL1A2, αυτός ο τύπος κωδικοποιεί το κολλαγόνο I.

• Περισσότερες από 800 μεταλλάξεις έχουν ανακαλυφθεί στα COL1A1 και COL1A2 γονίδια, τα οποία βρίσκονται στα χρωμοσώματα 7 και 17.

Ø Οι λιγότερο συχνές, από μέτρια έως σοβαρή μορφή της ΟΙ, τύποι V και VI, δεν φαίνεται να συνδέονται με μεταλλάξεις σε ένα γονίδιο τύπου 1 κολλαγόνο. Συγκεκριμένες μεταλλάξεις που προκαλούν αυτά τα είδη δεν έχουν ακόμη ταυτοποιηθεί. Υποψήφια γονίδια περιλαμβάνουν εκείνα που βοηθούν στον έλεγχο της ανάπτυξης των οστών και την οργάνωση τους.

Ø Λιγότεροι από το 10 τοις εκατό των περιπτώσεων ΟΙ πιστεύεται ότι προκαλούνται από υπολειπόμενες μεταλλάξεις στα γονίδια στο μονοπάτι κολλαγόνου. Μεταλλάξεις στα γονίδια για προλυλ 3-υδροξυλάση (LEPRE1) και για χόνδρου που σχετίζεται με πρωτεΐνη (CRTAP) έχουν ταυτοποιηθεί.

Υπάρχουν ορισμένες σπάνιες μορφές ΟΙ για τις οποίες η γενετική αιτία είναι ακόμη άγνωστη (Sillence, 1981; Horwitz, 2001).

#### Κληρονομικότητα

Στις περισσότερες οικογένειες, η ατελής οστεογένεση κληρονομείται με αυτοσωματικό κυρίαρχο μοτίβο. Η μετάλλαξη θα είναι συνήθως ταυτόσημη μέσα στις οικογένειες, αλλά η έκφραση της (δηλαδή, ο βαθμός της σοβαρότητας και του αριθμού των καταγμάτων) μπορεί να διαφέρει μεταξύ των μελών της οικογένειας.

Αυτόματες νέες μεταλλάξεις ευθύνονται για τις περισσότερες περιπτώσεις ΟΙ σε παιδιά που γεννήθηκαν από γονείς χωρίς ιστορικό της νόσου. Οι νέες μεταλλάξεις μπορούν να προκαλέσουν κάθε είδους ΟΙ, όχι μόνο ΟΙ τύπου II ή III. Η κακή διατροφή, η έκθεση σε τοξίνες στο περιβάλλον, και η κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν φαίνεται να προκαλεί αυτές τις νέες μεταλλάξεις (Rauch, 2004).

Γενετική συμβουλευτική γίνεται σε όσους έχουν υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας στην ατελή οστεογένεση. Συνδέονται με μεταλλάξεις στα γονίδια LEPRE1 και CRTAP. Μία από τις μεταλλάξεις στο LEPRE1 έχει βρεθεί να εμφανίζονται ειδικά σε Αφροαμερικάνους και ανθρώπους που ζουν σε περιοχές της Δυτικής Αφρικής (Sillence, 1981).

Η γενετική συμβουλευτική συνιστάται σε ασυμπτωματικούς γονείς ενός παιδιού με ατελή οστεογένεση πριν από οποιοδήποτε μελλοντικές εγκυμοσύνες. Όταν η ΟΙ ενός παιδιού προκαλείται από μια κυρίαρχη μετάλλαξη υπάρχει 2-5% πιθανότητα με κάθε μελλοντική εγκυμοσύνη το παιδί να πάσχει από ατελή οστεογένεση (Horwitz, 2001).



Ο γενετικός έλεγχος είναι διαθέσιμος για να καθορίσει, ενδεχομένως, κατά πόσον ή όχι:

- Ένας γονέας έχει προηγουμένως αδιάγνωστη περίπτωση ατελούς οστεογένεσης.
- Ένας γονέας είναι φορέας μιας μετάλλαξης για μια κυρίαρχη μορφή ατελούς οστεογένεσης ΟΙ.
- Οι γονείς ή τα αδέρφια είναι φορείς μιας υπολειπόμενης μορφής ατελούς οστεογένεσης (Glorieux, 1998).

Διάγνωση, κλινικά χαρακτηριστικά και ταξινόμηση της νόσου

Διάγνωση

Η διάγνωση βασίζεται κυρίως σε κλινικά στοιχεία και είναι δύσκολη στις ηπιότερες μορφές της νόσου κατά την πρώιμη παιδική ηλικία. Η παραπομπή σε έναν ειδικό, όπως γενετιστή, ορθοπεδικό, ή ενδοκρινολόγο, ο οποίος έχει κλινική εμπειρία στην αντιμετώπιση ατελούς οστεογένεσης ΟΙ σε όλο το φάσμα των ΟΙ τύπους, μπορεί να είναι απαραίτητη. Οι μελέτες στο εργαστήριο μπορεί να αποκλείσουν άλλες συνθήκες, να παρέχουν πληροφορίες που είναι χρήσιμες στην ιατρική διαχείριση, και, στις περισσότερες περιπτώσεις, να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση μέσω του προσδιορισμού της μετάλλαξης (Rauch, 2004).

Η διαγνωστική διαδικασία θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βήματα:

- ιατρικό ιστορικό, συμπεριλαμβανομένης της εγκυμοσύνης και του τοκετού πληροφορίες
- οικογενειακό ιστορικό
- μια φυσική εξέταση.
- Ακτίνες Χ: Τα ακτινολογικά ευρήματα μπορεί να περιλαμβάνουν οστεοπενία (χαμηλή οστική πυκνότητα), κατάγματα, κύρτωση των μακρών οστών, σπονδυλική συμπίεση.

Η εργαστηριακή διάγνωση της νόσου περιλαμβάνει την ανίχνευση των υπεύθυνων γονιδίων για τη νόσο με μοριακές τεχνικές, στο αίμα, τη σίελο, με βιοψία δέρματος ή οστού (Horwitz, 2001; Rauch, 2004).

#### Κλινικά χαρακτηριστικά- Τι προκαλεί στο μάτι

Ο σκληρός χιτώνας μπορεί να φαίνεται πιο σκούρος από το κανονικό, με μπλε ή γκρι απόχρωση. Σημεία που προσανατολίζουν τον οφθαλμίατρο και υποψιάζουν για τη νόσο είναι τα εξής (Rauch, 2004):

- Η περιφέρεια της κεφαλής μπορεί να είναι μεγαλύτερη από το μέσο όρο, ή η κεφαλή μπορεί να φαίνεται μεγάλη σε σχέση με το μικρό σώμα του ατόμου.
- Τα μαλακά σημεία του κρανίου μπορεί να κλείσουν αργότερα από το συνηθισμένο.
- Ένα τριγωνικό σχήμα του προσώπου είναι χαρακτηριστικό στις πιο σοβαρές μορφές.
- Η απώλεια της ακοής μπορεί να αρχίσει στα νεαρά ενήλικα χρόνια. Σπάνια συμβαίνει νωρίτερα.
- Το σώμα μπορεί να είναι δυσανάλογο. Το μήκος των βραχιόνων ή / και των ποδιών, ή το συνολικό ύψος του παιδιού, μπορεί να είναι μικρότερα από το αναμενόμενο, σε σύγκριση με ανεπηρέαστα παιδιά. Ο κορμός του παιδιού μπορεί να είναι μικρότερος σε σύγκριση με τα χέρια και τα πόδια λόγω της σπονδυλικής συμπίεσης
- Τα βρέφη μπορεί να έχουν χαμηλό σωματικό βάρος για την ηλικία τους. Τα μεγαλύτερα παιδιά είναι συχνά υπέρβαρα για το μέγεθός τους.
- Το δέρμα μπορεί να είναι μαλακό και να δημιουργούνται μώλωπες εύκολα.
- Οι αρθρώσεις μπορεί να είναι χαλαρές και ασταθής και τα πόδια μπορεί να είναι επίπεδα.
- Τα περισσότερα παιδιά με ατελή οστεογένεση έχουν μειωμένη μυϊκή μάζα και συνδέονται με μυϊκή αδυναμία.
- Η ευαισθησία στη ζέστη και το κρύο, με αυξημένη εφίδρωση, μπορεί να εμφανιστούν σε ορισμένα άτομα με ατελή οστεογένεση.

- Μικτή κινητική ανάπτυξη μπορεί να καθυστερήσει λόγω καταγμάτων ή / και λόγω υποτονίας.

- Η διάνοια είναι φυσιολογική.

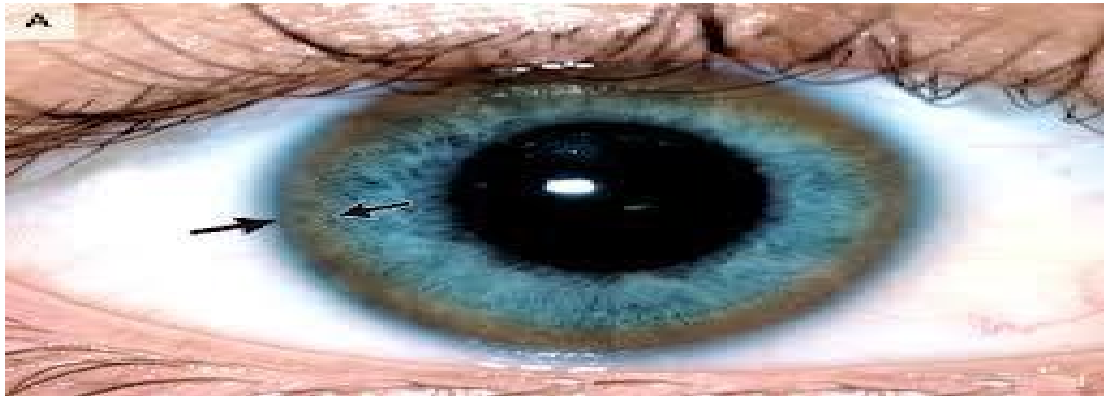
- Σε περίπου 5 τοις εκατό του συνόλου των περιπτώσεων ΟΙ, ο σχηματισμός πολλών κάλων - που συνήθως ακολουθούν ένα κάταγμα ή χειρουργική επέμβαση - δείχνει η ΟΙ τύπου ΙΙ.

### Ταξινόμηση

Από το 1979 η ΟΙ ταξινομείται με βάση συγκεκριμένο σύστημα αξιολόγησης που αναπτύχθηκε από τον David Sillence. Βασίζεται στον τρόπο κληρονομικότητας, στη κλινική εικόνα, και την ακτινολογική εμφάνιση. Είναι επίσης σημαντικό να σημειωθεί ότι η σοβαρότητα των ΟΙ κυμαίνεται σε μεγάλο βαθμό. Ως αποτέλεσμα, η σοβαρότητα της διαταραχής μπορεί να ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ατόμων που έχουν τον ίδιο τύπο (Horwitz, 2001; Rauch, 2004).

### 3.10 Διαταραχές του μεταβολισμού του χαλκού

#### 3.10.1 Νόσος Wilson ( Ηπατοφακική εκφύλιση )



Εικόνα 3.9: Οφθαλμός ατόμου που πάσχει από τη νόσο του Wilson

Πηγή: [www.healthpress.gr](http://www.healthpress.gr)

Η νόσος Wilson ή ηπατοφακοειδής εκφύλιση παρουσιάζει στα μάτια το δακτύλιο Kayser-Fleischer, ένα παθογνωμονικό σημείο, που μπορεί να είναι ορατό στον κερατοειδή χιτώνα των οφθαλμών με εξέταση με λάμπα ως εναπόθεση του χαλκού σε ένα δακτύλιο γύρω από τον κερατοειδή χιτώνα στη μεμβράνη Descemet. Η

νόσος του Wilson συνδέεται, επίσης, με καταρράκτη δίκην ηλιολούλουδου από καφέ ή πράσινη χρωστική στην πρόσθια και οπίσθια κάψα του φακού.

Κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο πρότυπο και έχει επιπολασμό 3 ασθενείς/100.000 πληθυσμού. Παρουσιάζει ηπατικές, νευρολογικές, ψυχιατρικές εκδηλώσεις και υψηλή θνητότητα.

Περιγράφηκε πρώτη φορά το 1912 από τον Kinnear Wilson, το όνομα και του οποίου έλαβε, ως οικογενής θανατηφόρος νευρολογική νόσος, συνοδευόμενη από χρόνια ηπατοπάθεια που εξελίσσεται σε κίρρωση. Αργότερα βρέθηκε ο ρόλος της συσσώρευσης χαλκού στην παθογένεια της νόσου. Ο χαλκός είναι ένα σημαντικό ιχνοστοιχείο, που περιέχεται σε πλήθος τροφών και συμμετέχει στη σύνθεση πολλών σημαντικών ενζύμων. Με τη συνήθη διατροφή, λαμβάνουμε 2-5 mg την ημέρα, ενώ η συνιστώμενη ημερήσια προσλαμβανόμενη ποσότητα είναι 0,9 mg. Το ισοζύγιο του οργανισμού για το χαλκό είναι θετικό, απορροφάται από τα εντεροκύτταρα στο δωδεκαδάκτυλο και στο εγγύς λεπτό έντερο, μέσω της πυλαίας φθάνει στο ήπαρ, το οποίο χρησιμοποιεί χαλκό για μεταβολικές ανάγκες και συντίθεται και εκκρίνεται σερουλοπλασμίνη, μια πρωτεΐνη που περιέχει χαλκό, και η περίσσεια χαλκού αποβάλλεται με τη χολή. Στη νόσο του Wilson, ο πλεονάζων χαλκός δεν αποβάλλεται, αλλά συσσωρεύεται στο ήπαρ, αρχικά, και στη συνέχεια και σε άλλους ιστούς (κεντρικό νευρικό σύστημα, νεφροί, κερατοειδής) (Θεοδοσιάδη, 1996).

Το 1993 εντοπίστηκε στο χρωμόσωμα 13 το γονίδιο ATP7B που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη ATP7B-ATPase. Η μετάλλαξη του γονιδίου οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή της κωδικοποιημένης διαμεμβρανικής πρωτεΐνης μεταφοράς χαλκού στα ηπατοκύτταρα. Η διαταραχή αυτή προκαλεί απορρύθμιση της μεταφοράς και απόδοσης χαλκού στη θέση σύνθεσης της σερουλοπλασμίνης, με αποτέλεσμα ελαττωμένη απέκκριση χαλκού στη χοληφόρο οδό και υπολειπόμενη σύνθεση σερουλοπλασμίνης.

Η τοξικότητα του χαλκού στα κύτταρα οφείλεται: στη γένεση ελευθέρων ριζών - οξειδωτικό stress μιτοχονδρίων, υπεροξείδωση των λιπιδίων των μεμβρανών και του DNA και σε αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης. Ως συνέπεια της επαγόμενης από το χαλκό κυτταρικής βλάβης, ενεργοποιούνται οι μηχανισμοί της ηπατοκυτταρικής νέκρωσης και της απόπτωσης. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι συνέπειες της συσσώρευσης χαλκού στο ήπαρ, στα βασικά γάγγλια, στους νεφρούς και τον κερατοειδή χιτώνα (Παπαδόπουλος,2000; Pavan - Langston, 2006). Η διάγνωση της νόσου Wilson σε νεαρά άτομα ηλικίας 5-35 ετών με ηπατική ή νευρολογική ή ψυχιατρική εκδήλωση, τίθεται όταν ισχύουν όλα τα κάτωθι κριτήρια:

1. Χαμηλές τιμές σερουλοπλασμίνης στον ορό αίματος < 20 mg/dl
2. Αύξηση αποβαλλόμενου χαλκού στα ούρα 24ωρου > 40 mg/24h
3. Αύξηση του περιεχόμενου χαλκού στον ηπατικό ιστό > 250 mg/gr
4. Παρουσία δακτυλίων Kayser-Fleischer στον κερατοειδή χιτώνα (Μόσχος, 2003).

Η μέτρηση του περιεχόμενου χαλκού στον ηπατικό ιστό μετά από βιοψία ήπατος γίνεται με τις ιστοχημικές χρώσεις και ηλεκτρονική μικροανάλυση, έχει όμως πολλούς τεχνικούς περιορισμούς. Σε κάθε ασθενή που γίνεται διάγνωση Wilson θα πρέπει να γίνεται έλεγχος (screening) σε όλους τους πρώτου βαθμού συγγενείς του. Έλεγχος για την νόσο Wilson πρέπει να γίνεται σε όλα τα άτομα ηλικίας από 3 έως 55 ετών που εμφανίζουν ηπατοπάθεια, νευρολογικές και ψυχιατρικές εκδηλώσεις και να αποτελεί πάντα μέρος της διαφορικής διάγνωσης. Για τη διάγνωση χρησιμοποιείται και μοριακός γενετικός έλεγχος, ανάλυσης των μεταλλάξεων του γονίδιου ATP7B.

Ο τύπος και η βαρύτητα των ηπατικών εκδηλώσεων είναι ποικίλος. Εμφανίζονται κυρίως σε παιδιά και νεαρά άτομα. Μπορούν να οδηγήσουν σε τελικού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια και μεταμόσχευση ήπατος.

Οι ηπατικές εκδηλώσεις της νόσου Wilson μπορεί να είναι οι ακόλουθες:

- ασυμπτωματική ηπατομεγαλία
- σπληνομεγαλία
- εμμένουσα τρανσαμινασαιμία
- λιπώδες ήπαρ
- οξεία ηπατίτιδα
- εικόνα παρόμοια με αυτοάνοση ηπατίτιδα
- κίρρωση ήπατος (αντιρροπούμενη ή μη αντιρροπούμενη)
- οξεία κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια

- ίκτερος και Coombs αρνητική αιμολυτική αναιμία

Η οξεία ηπατική ανεπάρκεια της νόσου Wilson είναι μια νόσος με βαρύτατη εμφάνιση, που οδηγεί σε μεταμόσχευση ήπατος και χαρακτηρίζεται από: τιμές αμινοτρανσφεράσων, αναλογία γυναικών/ανδρών=2:1, χαμηλή αλκαλική φωσφατάση, ταχεία εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια, διαταραχές πήκτικότητας μη ανταποκρινόμενες σε παρεντερική χορήγηση βιταμίνης K, αιμολυτική αναιμία Coombs αρνητική με ευρήματα οξείας ενδαγγειακής πήξης.

#### Νευρολογικές εκδηλώσεις της νόσου Wilson

Οφείλονται στη συσσώρευση χαλκού στα βασικά γάγγλια του εγκεφάλου, μια περιοχή που ανήκει στο εξωπυραμιδικό σύστημα και ελέγχει τις αυτόματες και επαναληπτικές κινήσεις. Εμφανίζονται συχνότερα μετά τις ηπατικές, κατά την τρίτη δεκαετία ζωής. Μπορούν να εμφανιστούν και σε παιδική ηλικία ως διαταραχές συμπεριφοράς και μαθητικής επίδοσης.

Οι νευρολογικές εκδηλώσεις της ν. Wilson μπορεί να είναι οι ακόλουθες:

- διαταραχές γραφής (μικρογραφία)
- διαταραχές κινητικότητας (τρόμος, ακούσιες κινήσεις)
- δυσαρθρία
- σπαστική δυστονία
- ψευδοβολβική πάρεση
- επιληπτικές κρίσεις
- ημικρανιακές κρίσεις κεφαλαλγίας
- αϋπνία

#### Ψυχιατρικές εκδηλώσεις της νόσου Wilson

Οι ψυχιατρικές εκδηλώσεις της νόσου Wilson μπορεί να είναι οι ακόλουθες:

- διαταραχές προσωπικότητας
- κατάθλιψη
- νευρωσικές εκδηλώσεις
- ψυχωσικές εκδηλώσεις
- αγχώδεις διαταραχές

Λοιπές εκδηλώσεις

Η νόσος Wilson μπορεί να εμφανίσει επίσης τις ακόλουθες εκδηλώσεις:

- οξεία νεφρική ανεπάρκεια
- αμινοξυουρία και νεφρολιθίαση
- πρόωρη οστεοπόρωση και αρθρίτιδα
- μυοκαρδιοπάθεια, αρρυθμίες
- παγκρεατίτιδα
- υποπαραθυρεοειδισμός
- διαταραχές έμμηνου κύκλου ( Σιαλεύρης , 2008 ) .

### **3.11 Αλφισμός**

Ο αλφισμός ή αλμπινισμός ή λευκοπάθεια είναι πάθηση που εμφανίζεται εκ γενετής σ' ένα άτομο και σαν κύρια συνέπεια έχει το λευκό χρώμα στο δέρμα και στις τρίχες των μαλλιών και ολόκληρου του σώματος, ενώ η ίριδα των ματιών είναι ρόδινη.

Οι πάσχοντες από αλφισμό έχουν λεπτό δέρμα που παρουσιάζει μεγάλη ευπάθεια στις λοιμώξεις, καθώς και σοβαρά προβλήματα όρασης η οποία είναι ελαττωματική και μπορούν να προκαλέσουν αχρωματοψία ή καταρράκτη, ενώ εμφανίζουν και φωτοφοβία. Στις βαρύτερες μορφές του, οι δύο κυριότερες επιπλοκές του αλφισμού είναι η τύφλωση και η εμφάνιση καρκινωμάτων του δέρματος.

Αντίθετα, στον μερικό αλφισμό, η πάθηση χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένες περιοχές του δέρματος και του τριχωτού στις οποίες λείπει η χρωστική και η μοναδική εκδήλωση μπορεί να είναι μία λευκή τούφα τριχών σε κάποιο άλλο σημείο του σώματος (Μόσχος, 2003).

Ο αλφισμός προκαλείται από την έλλειψη χρωστικής και οφείλεται σε βλάβη των γονιδίων που καθορίζουν τη σύνθεση της μελανίνης. Η έλλειψη αυτή μπορεί να είναι κληρονομική, μπορεί όμως να είναι και αποτέλεσμα του γενετικού φαινομένου της μεταλλαγής. Για την εμφάνισή του δεν παίζει ρόλο ούτε η φυλή (παρουσιάζεται σε όλες τις φυλές του κόσμου), ούτε το περιβάλλον και οι κλιματολογικές συνθήκες.

Παρ' όλα αυτά, ενώ ο παγκόσμιος μέσος όρος εμφάνισης του αλφισμού είναι 1 στις 20.000 γεννήσεις, σε κάποιους τόπους τα ποσοστά αυξάνονται (στην Αφρική

είναι 1 στις 5.000 γεννήσεις), ενώ σε άλλους μειώνονται (στη Δανία είναι 1 στις 60.000 γεννήσεις). Για τα άτομα που πάσχουν από αλφισμό ισχύει διεθνώς ο χαρακτηρισμός albino από τη λατινική λέξη albus που σημαίνει λευκό.

#### Επιπτώσεις στην ανάπτυξη των ματιών

Τα ευρήματα από τους οφθαλμούς είναι παθολογικά και αφορούν σε όλες τις μορφές του αλφισμού. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικό εύρημα είναι η διαφάνεια της ίριδος, εύρημα το οποίο υπάρχει πάντα στους ασθενείς με αλφισμό και δίνει τη δυνατότητα για διάγνωση. Η διαφάνεια στην ίριδα καταδεικνύεται καλύτερα σε σκοτεινό δωμάτιο με φωτισμό του οφθαλμού με φακό.



Εικόνα 3.10: Παιδί που πάσχει από αλφισμό

Πηγή: <http://ygeiasdromoi.blogspot.gr>

Άλλα ευρήματα από τους οφθαλμούς περιλαμβάνουν τη φωτοφοβία, το στραβισμό, τη μείωση της οπτικής οξύτητας και το νυσταγμό. Η βυθοσκόπηση συχνά αναδεικνύει ελάττωση της χρωστικής του αμφιβληστροειδούς και υποπλασία του κεντρικού βορίου.

Μείωση της όρασης παρατηρείται στον αλφισμό που προκαλείται από ακανόνιστη ανάπτυξη της οπτικής οδού και ανώμαλη ανάπτυξη του αμφιβληστροειδούς (Ψύλλας, 2005).



### 3.12 Ομοκυστινουρία

Η ομοκυστινουρία που προκαλείται από βλάβη του μεταβολισμού του φυλλικού οξέος χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης τόσο στο αίμα όσο και στα ούρα χωρίς αύξηση των επιπέδων μεθειονίνης και κυστίνης. Η ομοκυστινουρία που προκαλείται από δυσαπορρόφηση ή ανεπάρκεια βιταμίνης B12 χαρακτηρίζεται από απέκκριση στα ούρα ομοκυστίνης και μεθυλομαλονικού οξέος.

Τα νεογνά δεν εμφανίζουν συμπτώματα αλλά με την πάροδο της ηλικίας παρατηρούνται συμπτώματα από το αγγειακό και το σκελετικό σύστημα καθώς και τους οφθαλμούς. Αρχικά παρατηρείται παρεκτόπιση των οφθαλμικών φακών ακολουθούμενη από μυωπία, γλαύκωμα και αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς.

Από το σκελετικό σύστημα παρατηρείται οστεοπόρωση, λέπτυνση και επιμήκυνση των οστών και δυσμορφία σπονδύλων, θώρακος και άκρου ποδός. Τα πιο σοβαρά συμπτώματα προκαλούνται από θρομβώσεις αρτηριών και φλεβών που μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο.

Η ομοκυστεΐνη (HCY) είναι ένα αμινοξύ που περιέχει θειόλη, το οποίο παράγεται από την ενδοκυτταρική απομεθυλίωση της μεθειονίνης. Η ομοκυστεΐνη εξάγεται στο πλάσμα όπου κυκλοφορεί, κυρίως στην οξειδωμένη της μορφή, δεσμευμένη με πρωτεΐνες πλάσματος ως μικτό δισουλφίδιο πρωτεΐνης-HCY με λευκωματίνη (πρωτεΐνη- SS-HCY). Είναι παρούσες μικρότερες ποσότητες αναχθείσας ομοκυστεΐνης και η δισουλφιδική ομοκυστεΐνη (HCY-SS-HCY). Η ολική ομοκυστεΐνη (tHCY) αντιπροσωπεύει το άθροισμα όλων των ειδών HCY που απαντώνται στον ορό ή στο πλάσμα (ελεύθερη συν δεσμευμένη με πρωτεΐνη) (Ψύλλας, 2005) .

Η ομοκυστεΐνη μεταβολίζεται είτε σε κυστεΐνη είτε σε μεθειονίνη. Στην οδό διαθεΐωσης της βιταμίνης B6, η ομοκυστεΐνη καταβολίζεται μη αναστρέψιμα σε κυστεΐνη. Ένα μεγάλο μέρος της ομοκυστεΐνης επαναμεθυλιώνεται σε μεθειονίνη, κυρίως από το φολικό οξύ και το εξαρτώμενο από την κοβαλαμίνη ένζυμο συνθάση της μεθειονίνης.

Η ομοκυστεΐνη συσσωρεύεται και απεκκρίνεται στο αίμα όταν αυτές οι αντιδράσεις έχουν επηρεαστεί. Σοβαρά αυξημένες συγκεντρώσεις ολικής ομοκυστεΐνης απαντώνται σε άτομα με ομοκυστινουρία, μια σπάνια γενετική διαταραχή των ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης.

Ασθενείς με ομοκυστινουρία παρουσιάζουν νοητική υστέρηση, πρόωμη αρτηριοσκλήρωση και αρτηριακή και φλεβική θρομβοεμβολή. Απαντώνται επίσης άλλα λιγότερο σοβαρά γενετικά ελλείμματα, τα οποία οδηγούν σε μετρίως αυξημένα επίπεδα ολικής ομοκυστεΐνης (Pavan - Langston, 2006).

Η μεθειονίνη μεταβολίζεται σε ομοκυστεΐνη με τη βοήθεια του ενζύμου αδενυλοτρανεφεράση της μεθειονίνης και η ομοκυστεΐνη μεταβολίζεται παρά πέρα σε κυσταθειονίνη από τη συνθετάση της κυσταθειονίνης. Επί ελλείψεως αυτού του ενζύμου αυξάνεται υπερβολικά η συγκέντρωση ομοκυστεΐνης και μεθειονίνης στο αίμα, καθώς και η απέκκρισή τους στα ούρα.

Η ομοκυστινουρία είναι αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή του μεταβολισμού της μεθειονίνης. Ομοκυστινουρία μπορεί να προκύψει επίσης κατά τη μεθυλίωση της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη λόγω έλλειψης βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος. Σε αυτή την περίπτωση η ομονουστινουρία συνδυάζεται με χαμηλές τιμές μεθειονίνης. Η ομοκυστεΐνη όταν βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις οξυδώνεται σε ομοκυστίνη ( Pavan - Langston, 2006; Παπαδόπουλος, 2000 ) .

### **3.13 Σύνδρομο Lowe**

Η κύρια παθοφυσιολογική διαταραχή στο σύνδρομο Lowe συνίσταται σε μεγάλη μείωση της πρωτεΐνης OCRL1 (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 5-phosphatase) οφειλόμενη σε μεταλλάξεις του γονιδίου OCRL1, το οποίο έχει χαρτογραφηθεί στο χρωμόσωμα Xq 26.1. Το ένζυμο αυτό υπάρχει στην trans συσκευή του Golgi (Dressman , 2000) και παίζει σημαντικό ρόλο στις διαδικασίες του μεταβολισμού των κυττάρων (Στάγκος, 2002).

Μεταλλάξεις του γονιδίου OCRL με ανωμαλίες της νεφρικής σωληναριακής επαναρρόφησης έχουν ανευρεθεί και σε ασθενείς με νόσο Dent, η οποία χαρακτηρίζεται από πρωτεϊνουρία LMW, υπερασβεστιουρία και νεφρασβέστωση.

Η επίπτωση του συνδρόμου Lowe ανέρχεται σε 1:200.000-1:500.000 γεννήσεις. Στις ΗΠΑ, μέχρι το έτος 2.000 είχαν αναφερθεί 190 άρρενες με σύνδρομο Lowe. Ο αριθμός αυτός αντιπροσωπεύει το 50% περίπου όλων των περιπτώσεων που έχουν αναφερθεί μέχρι τώρα. Το σύνδρομο Lowe, ως X-φυλοσύνδετο νόσημα, απαντάται συνήθως σε άρρενες και σπάνια σε θήλειες.

Τα παιδιά με σύνδρομο Lowe γεννιούνται με φυσιολογικό βάρος και μήκος, αλλά παρουσιάζουν ελάττωση της γραμμικής ανάπτυξης και, κατά το 1<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας, βραχυσωμία. Κατά το 1<sup>ο</sup>-3<sup>ο</sup> έτος όμως της ηλικίας, η ανάπτυξή τους περιορίζεται <3<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση. Ο μέσος όρος του ύψους των ενηλίκων είναι περίπου 155 cm. Στη βραχυσωμία συμβάλλουν η χρόνια νεφρική νόσος και η οξειδωση σε συνδυασμό με ραχίτιδα ( Παπαδόπουλος, 2000 ) .

### **Γαστρεντερικές διαταραχές**

Δυσκοιλιότητα μπορεί να είναι πολύ σοβαρή, αλλά περιορίζεται με την πάροδο της ηλικίας. Γαστροοισοφαγική ανάρροια παρατηρείται σε οποιαδήποτε ηλικία, συχνότερα όμως στη βρεφική. Η αναρρόφηση των τροφών, σε συνδυασμό με ελάττωση του αντανακλαστικού του βήχα μπορεί να οδηγήσει σε ατελεκτασία, πνευμονία ή χρόνια πνευμονοπάθεια. Λόγω της ανεπαρκούς πρόσληψης θερμίδων, οι ασθενείς με σύνδρομο Lowe εμφανίζουν μειωμένη ανάπτυξη. Η έναρξη της εφηβείας μπορεί να καθυστερήσει (Ψύλλας, 2005).

### **Νευρολογικές ανωμαλίες**

Νεογνική γενικευμένη υποτονία οφειλόμενη σε δυσλειτουργία του ΚΝΣ είναι σταθερή εκδήλωση του συνδρόμου Lowe και δημιουργεί τα εξής προβλήματα :

- Αυξημένο κίνδυνο χρόνιας δυσκοιλιότητας και ανάπτυξης κηλών (κυρίως βουβωνοκηλών) λόγω της ελάττωσης του τόνου των κοιλιακών μυών
- Αυξημένο κίνδυνο δημιουργίας σκολίωσης, η οποία παρατηρείται στο 50% των πασχόντων αγοριών, λόγω ελάττωσης του μυϊκού τόνου του κορμού ( Παπαδόπουλος, 2000 ) .
- Καθυστέρηση των κινητικών ορόσημων, για αυτό και μερικά παιδιά αδυνατούν να βαδίσουν και χρειάζονται αναπηρικά αμαξίδια για τις μετακινήσεις τους
- Δυσκολία στη σίτιση, θηλασμό και κατάποση
- Τα εν τω βάθει αντανακλαστικά συνήθως απουσιάζουν.
- Σπασμοί. Το 50% περίπου των προσβληθέντων αγοριών με σύνδρομο Lowe παρουσιάζει σπασμούς, συνήθως πριν από το 6<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας. Οι σπασμοί

είναι μυοκλονικοί, γενικευμένοι τονικοί-κλονικοί. Οι εμπύρετοι σπασμοί είναι συχνότεροι σε ασθενείς με σύνδρομο Lowe, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό (9% vs 1%) (Παπαδόπουλος, 2000; Pavan - Langston, 2006).

#### Διαταραχές συμπεριφοράς - Διανοητική καθυστέρηση

Αν και οι περισσότεροι ασθενείς με σύνδρομο Lowe είναι φιλικοί και κοινωνικοί, συχνά παρουσιάζουν διαταραχές της συμπεριφοράς, όπως παράφορη οργή, επιθετικότητα, ασυνήθιστες επαναλαμβανόμενες κινήσεις, ευερεθιστότητα και ακαμψία. Συχνά ακόμα έχουν ασυνήθιστες ασχολίες ή εμμονές και αυτοκαταστροφική συμπεριφορά. Το 10% των αγοριών με σύνδρομο Lowe έχουν φυσιολογική έως οριακή νοημοσύνη, αλλά τα περισσότερα έχουν σοβαρή νοητική υστέρηση. Η καθυστέρηση της γλωσσικής ανάπτυξης παρουσιάζεται στην πρώιμη παιδική ηλικία. Οι περισσότεροι ασθενείς μαθαίνουν να επικοινωνούν λεκτικά κατά το 7<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας, αν και μερικοί είναι αρκετά ομιλητικοί. Πολλοί επίσης αγαπούν τον ρυθμό και την μουσική.

#### Στις απεικονιστικές μελέτες

Έχουν ανευρεθεί κύστες στους νεφρούς και τον εγκέφαλο, ένδειξη ότι στην παθογένεση της νόσου συμμετέχουν ανωμαλίες του συνδετικού ιστού (Ψύλλας, 2005; Kanski, 2009)

#### Μυοσκελετικές εκδηλώσεις

Ραχιτικές αλλοιώσεις: Στα πάσχοντα αγόρια, η οστική νόσος μπορεί να σχετίζεται με σύνδρομο Fanconi, με φωσφατουρία, ανεπαρκή νεφρική παραγωγή 1,25- διϋδροξυβιταμίνης D και χρόνια οξείδωση και εκδηλώνεται με κλασικές ακτινολογικές αλλοιώσεις ραχίτιδας.

Κατάγματα: Κατάγματα είναι συχνά στα παιδιά με σύνδρομο Lowe και συμβαίνουν συνήθως όταν αυτά αρχίζουν να βαδίζουν, ιδιαίτερα στο μηριαίο. Περίπου 1/3 των ασθενών με σύνδρομο Lowe έχουν περισσότερα του ενός κατάγματα. Η επιρρέπεια στα κατάγματα μπορεί να οφείλεται σε οστεοπενία ή οστεοπόρωση.

Αρθρικές εκδηλώσεις: Διόγκωση των αρθρώσεων, αρθρίτιδα, τενοντοελυτρίτιδα και υποδόρια καλοήγη ινώματα, συνήθως στα χέρια και τα πόδια

και ιδιαίτερα σε περιοχές επανειλημμένων κακώσεων, παρουσιάζονται συχνά στην όψιμη εφηβική ηλικία και στην πρώιμη ενήλικη ζωή.

**Σκολίωση:** Παρατηρείται συχνά σε πάσχοντες από σύνδρομο Lowe και μπορεί να εξελιχθεί μετά την εφηβεία.

**Προσωπείο:** Οι ασθενείς με σύνδρομο Lowe έχουν τυπικό προσωπείο, με «βαθουλωμένα» μικρά μάτια, μετωπιαίο ύβο και επιμήκυνση του προσώπου ( Kanski, 2009 ).

### **Νεφρική προσβολή**

Η προσβολή των νεφρών χαρακτηρίζεται από σπειραματοσκλήρυνση. Συνδέεται με χρόνια σωληναριακή βλάβη και είναι πιθανώς αποτέλεσμα προοδευτικής βλάβης των νεφρικών σωληναρίων, η οποία, μεταξύ 2<sup>ης</sup>-4<sup>ης</sup> δεκαετίας της ζωής, μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Η νεφρική δυσλειτουργία γίνεται συνήθως αντιληπτή κατά το 1<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας. Τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού και η κάθαρση της κρεατινίνης είναι σε φυσιολογικά επίπεδα στη διάρκεια της 1<sup>ης</sup> δεκαετίας της ζωής, αλλά, κατά την 2<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής, μερικοί ασθενείς αναπτύσσουν χρόνια νεφρική νόσο με βαθμιαία αύξηση της κρεατινίνης του ορού. Τα αγόρια με σύνδρομο Lowe έχουν διάφορου βαθμού δυσλειτουργία των εγγύς νεφρικών σωληναρίων τύπου Fanconi.

Οι περισσότεροι άρρενες με σύνδρομο Lowe δεν επιζούν πέραν του 40<sup>ου</sup> έτους της ηλικίας. Στα μεγαλύτερα άτομα ο θάνατος σχετίζεται με προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια ή σκολίωση. Όλοι οι ασθενείς με σύνδρομο Lowe, οποιασδήποτε ηλικίας, μπορεί να καταλήξουν από αφυδάτωση, πνευμονία και λοιμώξεις (Στάγκος, 2002; Ψύλλας, 2005; Kanski, 2009).

### **Οδοντικές ανωμαλίες:**

- Ανωμαλίες της οδοντοστοιχίας οφειλόμενες σε αύξηση του κάθετου μήκους του προσώπου
- Αυξημένες εναποθέσεις ασβεστίου στους οδόντες
- Καθυστέρηση της ανατολής των μονίμων οδόντων
- Μικρή υπερώα
- Οδοντικές κύστεις

- Συνωστισμός των οδόντων
- Τερηδόνα
- Υποπλασία αδαμαντίνης
- Φλεγμονή των ούλων

### **Δερματικές αλλοιώσεις**

Επιφανειακές κύστεις δέρματος και βλεννογόνων μπορεί να παρατηρηθούν σε πολλαπλές περιοχές (στόμα, οδόντες, γλουτοί, κατώτερο τμήμα ράχης), να είναι επώδυνες και να επιμολυνθούν.

### **Οφθαλμολογικές ανωμαλίες:**

Ανωμαλίες φακών. Έχουν περιγραφεί σε έμβρυα με σύνδρομο Lowe ηλικίας 20 και 24 εβδομάδων.

Γλαύκωμα παρουσιάζεται τον 1<sup>ο</sup> χρόνο της ζωής, αλλά και σε οποιαδήποτε ηλικία, στο 50-60% των αγοριών με σύνδρομο Lowe. Είναι συνήθως αμφοτερόπλευρο και συχνά οδηγεί σε βούφθαλμο και προοδευτική απώλεια της όρασης (Στάγκος, 2002).

Εξασθένηση όρασης. Όλα τα αγόρια με σύνδρομο Lowe έχουν εξασθένηση της όρασης. Λόγω της μείωσης της οπτικής οξύτητας αναπτύσσουν πρόωρα νυσταγμό.

Η εξασθένηση της όρασης, συχνά σοβαρή, μπορεί να δημιουργηθεί από την ανάπτυξη χηλοειδών στον κερατοειδή ή τον επιπεφυκότα. Τα χηλοειδή του κερατοειδούς παρουσιάζονται στο 25% των ασθενών, ιδιαίτερα >5<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας, και είναι αμφοτερόπλευρα στο 50% περίπου των περιπτώσεων.

Η όραση μπορεί ακόμα να επιδεινωθεί και από άλλες οφθαλμικές ανωμαλίες που αναπτύσσουν οι ασθενείς με σύνδρομο Lowe (στραβισμός, δυστροφία του αμφιβληστροειδούς, δευτεροπαθής ουλοποίηση του σκληρού, ασβεστοποιός ζωνοειδής κερατοπάθεια με σχηματισμό χηλοειδούς).

Καταρράκτης. Όλα επίσης τα πάσχοντα αγόρια παρουσιάζουν συγγενή καταρράκτη, σαν αποτέλεσμα διαταραχής του μεταβολισμού ή μετανάστευσης του εμβρυικού επιθηλίου των φακών. Οι καταρράκτες, αν και υπάρχουν στη γέννηση, γίνονται αντιληπτοί μερικές εβδομάδες μετά τον τοκετό.

Μικροφθalmία και ενόφθαλμος μπορεί να παρατηρηθούν σε μερικές περιπτώσεις και σχετίζονται με τις ανωμαλίες των φακών (Στάγκος, 2002; Ψύλλας, 2005).

### 3.14 Νόσος Fabry

Η νόσος Anderson - Fabry (Anderson-Fabry Disease) είναι μια κληρονομικά μεταδιδόμενη (με γενετικό τόπο στο χρωμόσωμα Xq22) διαταραχή του μεταβολισμού των λυσοσωμάτων. Πλέον θεωρείται ότι η νόσος ακολουθεί τον επικρατή φυλοσύνδετο τρόπο μετάδοσης και όχι τον υπολειπόμενο, όπως υποδηλώνεται από το γεγονός ότι η συχνότητα καρδιακής συμμετοχής είναι πολύ υψηλή στις γυναίκες ετεροζυγώτες, πιθανόν το ίδιο υψηλή με αυτή των ανδρών.

Αποτελεί μια 'θησαυρίσμωση', που οφείλεται στην ενζυμική ανεπάρκεια της λυσοσωματικής υδρολάσης α-γαλακτοσιδάσηΑ (α-GalA). Η πλήρης ή μερική ανεπάρκεια της δραστηριότητας του ενζύμου αυτού αναστέλλει το μεταβολισμό των γλυκοσφιγγολιπιδίων (κυρίως του globotriosylceramide, Gb3) σε lactosylceramide, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση σημαντικών ποσοτήτων Gb3 στο εσωτερικό των λυσοσωμάτων ποικίλων ιστών, κύρια των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Η βιοχημική αυτή διαταραχή και η επακόλουθη λυσοσωματική συσσώρευση Gb3 στα ενδοθηλιακά κύτταρα οδηγεί με τη σειρά της σε περιοχική ισχαιμία και έμφρακτα, ιδιαίτερα στους νεφρούς, το μυοκάρδιο και τον εγκέφαλο. Τα αγγεία της μικροκυκλοφορίας του δέρματος υφίστανται διάταση και υπερπλασία με αποτέλεσμα το σχηματισμό των χαρακτηριστικών αγγειοκερατωμάτων (Παπαδόπουλος, 2000; Ψύλλας, 2005; Μόσχος, 2003).

Οι δερματικές αυτές αλλοιώσεις είναι συσσωρευμένες κατά ομάδες τηλαγγειεκτασίες, με απόχρωση σκουροκόκκινη ή κυανή, χωρίς αλλαγή κατά την εφαρμογή πίεσης, μεγέθους από κεφαλή καρφίτσας μέχρι μερικά mm και οι οποίες εντοπίζονται κυρίως περιομφαλικά, στη μηριαία και περιγεννητική χώρα ή την παλαμιαία επιφάνεια των άνω άκρων. Η πρόιμη και σημαντική εναπόθεση των γλυκοσφιγγολιπιδίων στα «ποδοκύτταρα» των νεφρικών σπειραμάτων, είναι υπεύθυνη για τη λευκωματουρία.

Η επίπτωση του κλασσικού φαινοτύπου της νόσου στους άνδρες εκτιμάται περίπου σε 1 προς 50.000. Όμως η πραγματική επίπτωση της νόσου πιθανόν να είναι

αρκετά μεγαλύτερη, λόγω της ύπαρξης μετριότερων, όψιμης εμφάνισης ποικιλιών της νόσου όπως αναγνωρίζονται από τα προγράμματα περί-γεννητικού ελέγχου.

Φαίνεται πως ο λόγος μεταξύ μορφών όψιμης εμφάνισης και κλασικών μορφών μπορεί να φτάνει ως και 11:1 ανεβάζοντας την επίπτωση της νόσου σε 1-3,000 ή ακόμα και 1~1,250/ συνολικές ανδρικές γεννήσεις. Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου δημιουργείται η υπερτροφία και η ίνωση στη καρδιά δεν είναι πλήρως κατανοητός.

Η λυσοσωματική συσσώρευση gb3 στο μυοκάρδιο ευθύνεται μόνο για το 1-3% της μάζας στην υπερτροφική καρδιά ενδεικτικό ότι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας δεν είναι άμεσο αποτέλεσμα της διήθησης gb3. Είναι όμως αυτή η πρωταρχική συσσώρευση gb3 που κινεί τις υπόλοιπες παθολογικές διεργασίες. Διάφοροι αυξητικοί παράγοντες όπως ο μεταβολίτης του gb3, lyso-gb3 ή μηχανισμοί οξειδωτικού stress επαγόμενοι από τη περίσσεια ενδοκυτταρικού gb3, με αποτέλεσμα την απορρύθμιση κυτταρικών μορίων προσκόλλησης στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη της υπερτροφίας και της ίνωσης στο μυοκάρδιο.

Μηχανισμοί οξειδωτικού stress πιθανόν οφείλονται και για τις μικροαγγειακές βλάβες στα στεφανιαία αγγεία με αποτέλεσμα μυοκαρδιακή νέκρωση και μείωση της καρδιακής εφεδρείας. Παρόμοιες διαφορές στον μιτοχονδριακό μεταβολισμό που έχουν παρατηρηθεί στα τοιχώματα της αριστερή κοιλίας ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια με επιβεβαιωμένη μετάλλαξη σε πρωτεΐνη του σαρκομερίου όσο και σε δερματικούς ινοβλάστες ασθενών με νόσο Anderson - Fabry οδήγησαν στην υπόθεση ότι η συσσώρευση gb3 πιθανόν καταστρέφει το μιτοχονδριακό ενεργειακό μεταβολισμό.

Περαιτέρω ερευνητικά δεδομένα είναι αναγκαία για τη πλήρη κατανόηση της παθοφυσιολογικής διεργασίας στη νόσο. Η αντίστοιχη συσσώρευση gb3 στις βαλβίδες και στο κολποκοιλιακό κόμβο προκαλούν βαλβιδοπάθειες και διαταραχές ηλεκτρικής αγωγής. Η μυοκαρδιακή ίνωση προδιαθέτει σε κοιλιακές αρρυθμίες ενώ η εναπόθεση gb3 στον κόλπο και η δευτερογενής διάταση του λόγω αυξημένων κοιλιακών πιέσεων πλήρωσης οδηγούν σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κολπικών αρρυθμιών (Μόσχος, 2003; Ψύλλας, 2005).



## **Κλινική Εικόνα**

Τα πρώιμα συμπτώματα κατά μέσο όρο εμφανίζονται στους άνδρες στην ηλικία των 9 ετών και στις γυναίκες στην ηλικία των 13 ετών. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν διαλείποντα επεισόδια έντονου πόνου των άκρων.

Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν αδιαφάνεια (θολερότητα) του κερατοειδούς κατά την μικροσκοπική εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία, που δεν επηρεάζει την όραση, καθώς και αδιαφάνεια του φακού.

Τέλος, χαρακτηριστικές είναι οι δερματικές αλλοιώσεις (αγγειοκεράτωμα, υποϊδρωσία), οι εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό (επιγαστρικά συσφικτικά άλγη, ναυτία, διάρροια), ενώ παρατηρούνται και μη ειδικές εκδηλώσεις από την ψυχική σφαίρα (π.χ. κατάθλιψη) (Ψύλλας, 2005).

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

### **Ελληνική βιβλιογραφία**

Θεοδωσιάδη, Γ.(1996) Επίτομη οφθαλμολογία. *Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας*.  
224-229 .

Μόσχος, Μ.(2003) Εισαγωγή στην οφθαλμολογία. *Ζήτα Ιατρικές Εκδόσεις*.  
387 – 400.

Παπαδόπουλος, Ν.(2000) *Οφθαλμικές εκδηλώσεις σε άτομα με HIV νόσο*.  
Παρισιάνου Α.Ε. 59 – 71.

Σιαλεύρης, Κ.(2008) *Νόσος Wilson – Ανασκόπηση*. InfoGastroEnterology. 9 –  
10 .

Σοφιάδης, Ν.(2005) *Βασικές αρχές φυσιολογίας του ανθρώπου*. Τελέθριον.248  
– 263.

Στάγκος, Ν.(2002) *Κλινική οφθαλμολογία*. University Studio Press.823 – 852.

Ψύλλας, Κ.(2005) *Εισαγωγή στην οφθαλμολογία και στη νευροοφθαλμολογία*.  
University Studio Press. 267 – 275.

#### **Ξενόγλωσση βιβλιογραφία**

Beighton, P.(1998) et all. Ehlers-Danlos Syndromes: Revised Nosology, Villefranche, *American Journal of Medical Genetics*. **77** : 31 – 37.

Glorieux, F.H.,Bishop, N.J., Plotkin, H.,Chabot, G., & Lanoue, G.(1998) *The New England Journal of Medicine*. **339**, 947 – 952.

Horwitz, E.M., Prockop, D.J., Gordon, P.L., Koo,W.W.K., Fitzpatrick, L.A., Neel, M.D., McCarville, M.E., Orchard, P.J., Pyeritz, R.E., & Brenner, M.K.(2001) Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. *Blood*. **97** (5) : 1227 – 1231.

Kanski, J.J.(2009) Κλινική διαγνωστική οφθαλμολογία. *Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης*.387 – 392.

Lawrence, E.(2005) The clinical presentation of Ehlers – Danlos syndrome. *National Association of Neonatal Nurses*. **5** ( 6 ) : 301 – 314.

Malfait, P., & F.(2012) The Ehlers–Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clinical Genetics*. **82** ( 1 ) : 1 – 11.

Maumenee, H.(1981) The eye in the Marfan syndrome. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. **79** : 684 – 733.

Mulroney, S.E.(2010) Βασικές αρχές φυσιολογίας του ανθρώπου. *Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης*.169 – 182.

Pavan - Langston, D.(2006) Εγχειρίδιο διάγνωσης και θεραπείας παθήσεων οφθαλμού. *Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης*. 726 – 743.

Pyeritz, R.E.(2000) The Marfan Syndrome. *Annual Review of Medicine*. **51** : 481 – 510.

Rauch, F., & Glorieux, F.H.(2004) Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*. **363** ( 9418 ) : 1377 – 1385.

Rohen, J.W., Yokochi, C., Lutjen - Drecoll, E.(2011) Έγχρωμος άτλας ανατομικής του ανθρώπου. *Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης*. 267 – 281.

Sillence, D.(1981) Osteogenesis Imperfecta: An Expanding Panorama of Variants. *Symposium Osteogenesis Imperfecta*. **159** : 11 – 25.

Snell, R.S., Lemp, M.(2006) Κλινική ανατομία του οφθαλμού. *Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης*. 372 – 389.