

# Nadir Bir Doğumsal Anomali Anoftalmi/Mikroftalmi

İhsan Kafadar \*, Burcu Tufan \*\*, Begüm Zeren \*\*

\* İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Birimi, \*\* İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

## ÖZET

Nadir görülen anomalilerinden biri olan anoftalmi/mikroftalmi gözün tek veya çift taraflı olarak karşılaşılan önemli konjenital patolojilerinden bir tanesidir. Etiyolojisinde genetik, çevresel ve yapısal faktörler olmak üzere birçok faktör suçlanmaktadır. Anoftalmi/mikroftalmi oluşumuna neden olan etiyolojik faktör veya faktörlere bağlı olarak birçok organ sisteminin etkilenebilme olasılığı vardır. Ayrıca anoftalmi/mikroftalmi tablosu çocukluk çağı sendromlarından birinin komponenti olarak da karşımıza çıkabilir. Mikroftalmi tespit ettiğimiz olgumuzu sunarken anoftalmi/mikroftalmi kliniği ile başvuran hastaların, sistemik hastalıklar ve çocukluk çağı sendromları açısından da genetik danışmanlık amacıyla araştırılması gerektiğini vurgulamayı amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** Anoftalmi, çocukluk çağı, genetik sendrom, konjenital anomali, mikroftalmi

## SUMMARY

### **A Rarely Seen Congenital Anomaly: Anophthalmia/Microphthalmia**

Anophthalmia and microphthalmia are rare and important congenital developmental defects of the orbit. They can be unilateral or bilateral. Anophthalmia and microphthalmia are heterogenous conditions with various etiologies such as genetic defects, environmental factors or structural factors which effect multiple organ systems. Anophthalmia and microphthalmia can be isolated or can occur with other anomalies or as a part of a well-defined syndrome in childhood. In this case report, we aimed to emphasize that all children born with congenital anophthalmias or microphthalmias require a detailed clinical examination by an experienced ophthalmologist to rule out any ocular pathology, and by a paediatrician to screen for any associated systemic anomalies.

**Key words:** Anophthalmia, childhood, congenital malformation, genetic syndrome, microphthalmia

## GİRİŞ

Çocukluk çağının nadir karşılaşılan anomalilerinden biri olan konjenital anoftalmi ve mikroftalminin görülme sıklığı 1-20/100.000 dir<sup>(1)</sup>. Gözün önemli konjenital anomalilerinden biri olan bu klinik tablo tek taraflı veya iki taraflı olabilmektedir. Anoftalmi; gözkapığı, konjonktiva ve lakrimal yapıların bulunmasına rağmen, globun tamamen olmaması, mikroftalmi ise globun total aksiyel uzunluğunun yaşa göre ortalama iki standart deviasyonun altında olması şeklinde tanımlanmaktadır<sup>(2)</sup>.

Anoftalmi/mikroftalmi oluşumunda genetik

yapı, çevresel etmenler ve kromozom anomalileri gibi birçok etiyolojik faktör rol oynamaktadır<sup>(3)</sup>. Bu konjenital anomali, sistemik tutulum olmadan tek başına görülebilmekte ya da sistemik bir hastalığın komponenti veya bir sendromun parçası olarak da karşımıza çıkabilmektedir<sup>(4)</sup>. Klinik olarak hastalarda; ekstremiteler, kas-iskelet, genital ve üriner sistem anomalileri, holoprozensefali, hidrosefali, mikrocefali, katarakt, büyük arter transpozisyonu, ventriküler septal defekt, endokardiyal yastık defekti, ve yarık dudak/damak klinik tabloya eşlik edebilmektedir.

Olgu sunumumuzla anoftalmi/mikroftalmi kliniği ile başvuran hastalarda, sistemik bir

**Alındığı Tarih:** 16.01.2011

**Kabul Tarihi:** 08.02.2011

**Yazışma adresi:** Dr. İhsan Kafadar, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları Kliniği, İstanbul

**e-posta:** drkafadar@yahoo.com

yaklaşım ile olası diğer sistem tutulumlarını ve sendromik hastalıkları düşünmemiz gerektiğini vurgulamak istedik.

## OLGU

Olgu, miadında sezeryanla 2090 g olarak, aralarında akrabalık olmayan 29 yaşında hipertiroidi nedeniyle takipli ve bu nedenle ilaç kullanan anne ile, 29 yaşında sağlıklı babanın ikinci çocuğu olarak doğmuş ve başvuruda onüç aylık erkek çocuğu idi. Dört yaşında kız kardeşinin sağlıklı olduğu öğrenildi. Antenatal dönemde takipli olan annenin, gebelik döneminde hastalık öyküsü, ilaç

ve alkol alım öyküsü yoktu. Doğum sonrası solunum sıkıntısı nedeniyle onbeş gün yoğun bakımda takip edilmiş olan hastanın takiplerinde solunum sorunu olmadığı öğrenildi. Hasta nöromotor gelişiminin geri olması ve sol gözünde doğumdan itibaren fark edilen küçüklük olması nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın aile öyküsünde doğumsal göz anomalisi olan kimsenin olmadığı öğrenildi. Fizik bakıda sol gözde mikroftalmi, alt ekstremitelerde bilateral pes ekinovarus mevcuttu. Hastanın nöromotor gelişimi yaşına göre geri idi; desteksiz oturabilmekte, ancak cümle kuramamakta ve yürüyememekteydi.

Tablo 1. Anoftalmi/Mikroftalmi nedenleri.

### 1. Fetal enfeksiyonlar:

- . Rubella enfeksiyonu
- . Varicella enfeksiyonu
- . Toksoplazma enfeksiyonu
- . CMV enfeksiyonu

### 2. Kromozomal anomaliler ve genetik sendromlar

- . 3q duplikasyon sendromu (3q21-ter dup)
- . 4p- (Wolf-Hirschhorn Sendromu)
- . 4p duplikasyon sendromu
- . 7p15.1-p21.1 delesyonu
- . 14q22.1-q23.2 delesyonu
- . 14q22.1-q23.2 delesyonu
- . Trisomy 9 mosaic delesyonu
- . 10q duplikasyon sendromu
- . Trisomy 13 (Patau Sendromu)
- . Trisomy 18 (Edwards sendromu)
- . Aicardi sendromu
- . Serebro-Okülo-Fasial sendrom
- . Triploidi sendromu
- . Meckel-Gruber sendromu
- . Fraser sendromu
- . Hallermann Streiff sendromu
- . Walker-Warburg sendromu
- . Goltz sendromu
- . Goldenhar sendromu
- . Neu-Lexova sendromu
- . CHARGE sendromu

### 3. Gen mutasyonları:

- . SOX2 3q26.3-q27 (AD)
- . PAXd 11p13 (AD)
- . OTX2 14q22 (AD)
- . RAX 18q21.3 (AR)
- . CHX10 14q24.3 (AR)
- . FOXE3 1p32
- . CRYBA4 22q11.2-q13.1 (AD)

### 4. Diğer nedenler:

Annenin gebelik döneminde

1. Talidomide maruz kalması
2. Alkol kullanımı
3. X-ray maruziyeti
4. Hidantoin kullanımı
5. Vitamin A eksikliği olması



Şekil 1. Anoftalmi/mikroftalmi olgusunun yüz görünümü.



Şekil 2. Anoftalmi/mikroftalmi olgusunun yüz görünümü. (Sol gözde mikroftalmi).

Diğer sistem muayeneleri normal sınırlarda bulundu. Laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı, biyokimya, tiroid stimulan hormon, serbest T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> ve kreatin fosfokinaz düzeyleri normal bulundu. TORCH tetkiklerinde bir özellik yoktu. Direkt ekstremitte, telekardiogram ve akciğer grafilerinde özellik yoktu. Batın ve transfontanel ultrasonografisinde özellik saptanmadı. Elektrokardiyogram ve ekokardiyografi tetkiklerinde özellik yoktu. Hastaya uygulanan Denver II gelişim testinde tüm gelişim alanlarında gerilik olduğu görüldü ve gelişim seviyesi beş ay olarak saptandı. Kromozom analizi 46 XY olarak bulundu, sayısal veya gros yapısal kromozom anomalisi gözlenmedi. Yapılan göz muayenesinde sağ göz korneasının saydam olduğu, solda ise mikroftalminin mevcut olduğu görüldü, sağda optik disk nazalinde korioretinal atrofi ve optik retina pigment epitelyum diskinin etrafında değişimler saptandı. Bu bulgular doğrultusunda hastanın nöromotor gelişim geriliğine neden olan sistemik bir hastalığı saptanmadı ve mikroftalmisine yönelik takibe alınarak özel eğitime yönlendirildi.

## TARTIŞMA

Konjenital anoftalmi veya mikroftalmi 1-20/100.000 oranında görülmektedir <sup>(1)</sup>. Ancak, anoftalmi/mikroftalminin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Etiyolojisinde; kromozomal anomaliler (Trizomi 13, Trizomi 18q-), fetal enfeksiyonlar (Rubella, Varicella, Toksoplazma), genetik sendromlar (Fraser sendromu, Goldenhar sendromu, Meckel-Gruber sendromu, Neu-Lexova sendromu, Okulodentodigital sendrom, Walker-Warburg sendromu, Lenz sendromu, CHARGE sendromu, Aicardi sendromu, Goltz sendromu vb.) ve çevresel etmenler (alkol, varfarin, talidomid, retinoik asit, hidantoin kullanımı, röntgen ışınına maruz kalma ve diğer teratojen etkenler) olabilmektedir. İzole olgularda ise 3q26.6 nolu kromozom üzerindeki SOX2, 11p13 nolu kromozom üzerindeki PAX6, 1p32 nolu kromozom üzerindeki FOXE3, 14q22 nolu kromozom üzerindeki OTX2 ve 14q24.3 nolu kromozom üzerindeki CHX10 gibi çeşitli genler sorumlu

tutulmaktadır <sup>(5,6)</sup>. Tüm incelemelere rağmen anoftalmi-mikroftalmi hastalarının yalnızca % 22'sinde etiyolojik neden gösterilebilmiştir <sup>(7)</sup>.

Olgumuzun anamnezinde, gebelik döneminde annenin alkol alması, kimyasal maddelere veya insektisidlere maruz kalması, gebelikte geçirilen enfeksiyon veya maternal hipertermi öyküsü gibi teratojen nedenler saptanmadı. Olgunun yapılan kromozom incelemesinde kromozom anomalisi tespit edilmedi. Hastanın konjenital enfeksiyonlara yönelik yapılan tetkiklerinde özellik saptanmadı. Bunun üzerine olgumuzda literatürde anoftalmi mikroftalminin eşlik ettiği sendromlara yönelik olarak genetik araştırma yapıldı. Bu sendromlardan Trizomi 13 sendromu 1/12.000-29.000 doğumda görülmektedir. Mikroftalmi, yarık damak veya yarık dudak, polidaktili triadı sendrom için karakteristiktir <sup>(8)</sup>. Hastalarda motor ve mental gerilik, mikrosefali, mikroftalmi, holoprozensefali, hipotelorizm, yarık damak veya yarık dudak, kardiyovasküler ya da genitoüriner malformasyonlar görülmektedir. Kesin tanı kromozom analizi ile sağlanmaktadır. Hastamızın kromozom analizi normal olarak bulunduğu için Trizomi 13 sendromu tanısından uzaklaştırıldı. Diğer bir anoftalmi/mikroftalmi nedeni olan Fraser sendromu ise 4/1.000.000 sıklığında görülen otozomal resesif geçiş gösteren kriptoftalmus, sindaktili, anormal genitalya, burun, kulak ve larenks anomalileri, renal agenezi, iskelet anomalileri ve mental retardasyon ile tanımlanmıştır <sup>(9)</sup>. Ayrıca olguların çoğu yaşamın ilk haftasında kaybedilmektedir <sup>(10)</sup>. Ancak, hastamızda tanımlanan bu ek anomaliler yoktu. Walker-Warburg sendromu göz ve beyin bulguları, konjenital müsküler distrofi ve çok yüksek kreatin fosfokinaz düzeyi ile karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren ve letal seyreden bir hastalıktır. Tip II lizensefali, hidrosefali, serebellar hipoplazi, mikroftalmi, gözde iridokorneal anomaliler, katarakt, retinada displastik değişiklikler ve konjenital müsküler distrofi bu sendrom için tanı koydurucu kriterlerdir <sup>(11)</sup>. Hastamızda kranyal görüntüleme beyin patolojilerinin

saptanmaması, kreatin fosfokinaz düzeyinin normal seyretmesi, göz bulgularının ağır düzeyde olmaması nedeniyle bu sendrom tanıdan uzaklaşıldı. Meckel-Gruber sendromu da otozomal resesif geçiş gösteren multipl anomalilerin eşlik ettiği, ender rastlanan bir sendromdur ve 1/13.000-400.000 doğumda görülmektedir. Perinatal veya erken infant döneminde ölümle sonlanan oksipital ensefalosel, polidaktili ve kistik böbrekler triadı ile karakterizedir. Ancak, bu klasik triad dışında konjenital hepatik fibrozis, mesane hipoplazisi, psödohermafroditizm gibi ürogenital sistem anomalileri, mikrosefali, göz ve orbita anomalileri, mikrognati, yarık damak, yarık dudak, kalp defektleri ve hidrosefali de görülebilmektedir <sup>(12)</sup>. Hastamızın batın ve kranyal ultrasonografisinde bir özellik saptanmaması ve hastalığa özgü diğer fenotipik değişikliklerin olmaması bizi bu tanıdan da uzaklaştırdı.

Serebro-Okulo-Fasio-Skeletal sendrom nörojenik artrogripozis, mikrosefali ve mikroftalmi ile karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren bir sendromdur ve prognozu kötüdür. Etkilenen bebekler normal doğum ağırlığında doğarlar, ancak yeterli kalori alımına rağmen doğumdan sonra büyüme olmaz. İntrakranyal kalsifikasyon yerleşim yeri açısından patognomoniktir, lentiküler nukleus ve beyaz cevheri tutar. Göz bulguları arasında katarakt, blefarofimozis, mikroftalmi karakteristiktir <sup>(13)</sup>. Hastamızda intrakranyal kalsifikasyon olmaması ve anamnezde büyümenin normal olması nedeniyle bu sendrom tanıdan uzaklaşıldı.

Hallermann-Streiff sendromunda kuşa benzer yüz görünümü, mandibula ve maksilla hipoplazisi, göz ve diş anomalileri, deri atrofisi ve ufak vücut yapısı olur. Göz bulguları arasında en sık görülenleri katarakt, mikroftalmi, nistagmus, şaşılık, mavi sklera görünümü ve fundus anomalileridir. Çoğu olguda erken dönemde tekrarlayıcı ağır seyreden üst solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle solunum arresti gelişir ve hastalar kaybedilir <sup>(13)</sup>. Hastamızın bu sendroma özgü fenotipik özellikleri

ve göz bulguları yoktu.

Lenz mikroftalmi sendromunda bilateral mikroftalmi, mikrosefali, dış kulak, diş ve ekstremitte anomalileri, hidrosefali ve hipospadiasis görülür. Hastaların % 75'inde mikrosefali ve mental retardasyon vardır <sup>(14)</sup>. Hastamızın genitoüriner sistem anomalisinin olmaması ve tek taraflı mikroftalmisinin olması bizi bu tanıdan uzaklaştırdı. Aicardi Sendromunun tanısı koriyoretinal lakün, nöbet ve korpus kallozum agenezi triadı ile konur. Doğumsal ve nadir görülen ciddi seyirli bir hastalıktır. Genetik orijinine rağmen, görülen olgular sporadiktir. Görülme sıklığı bilinmemekle beraber, tüm dünyada 450'den fazla olgu olduğu düşünülmektedir. Etkilenen olguların tamamına yakını kız çocuklardır. Tek başına kallozal agenezi, hastalığı tanımlamaz. Hafif veya orta derecede mental retardasyon sıklıkla eşlik eder. Fokal nöbet görülmesi daha yaygındır. Eşlik eden diğer sık bulgular oküler kolobom, kostovertebral anomaliler, elektroensefalografik bozukluklar, kognitif bozukluk ve psikomotor gelişme geriliğidir. Bu sendromda intrakraniyal kist birlikteliği sıktır. Hastanın fizik muayene bulguları, cinsiyeti ve anamnezi ile bu sendromdan da uzaklaşıldı.

Herhangi bir sendromla ilişkili olarak değerlendirmediğimiz hastamızı izole olgu olarak değerlendirdik. Ancak, izole olgularda yapılan gen analizlerini mevcut şartlarımız içinde yaptıramadık. Mikroftalmi/anoftalmide mental ve motor gelişim geriliği önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda erken destek tedavisine başlamak gereklidir <sup>(15)</sup>. Biz de tespit edilen gelişim geriliği nedeniyle hastamızı özel eğitime yönlendirdik.

Anoftalmi-mikroftalmi olguları yalnızca sporadik olarak değil aynı zamanda sistemik hastalıklar veya otozomal resesif geçiş gösteren pek çok sendromla birlikte de görülebilmektedir. Bu nedenle mikroftalmi/anoftalmi yakınması ile başvuran hastaların sistemik hastalıklar ve genetik sendromlar açısından

multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmesi ve bunun sonucunda genetik danışmanlık verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

- Schittkowski MP, Guthoff RF. Systemic and ophthalmological anomalies in congenital anophthalmic or microphthalmic patients. *Br J Ophthalmol* 2010; 94(4):487-93.  
<http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2009.163436>  
PMid:19822908
- Bardakjian T, Weiss A, Schneider A. Anophthalmia/Microphthalmia Overview. NCBI. February 15, 2007.
- Forrester MB, Merz RD. Descriptive epidemiology of anophthalmia and microphthalmia, Hawaii, 1986-2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76:187-92.  
<http://dx.doi.org/10.1002/bdra.20237>  
PMid:16498668
- Warburg M. An update on microphthalmos and coloboma. A brief survey of genetic disorders with microphthalmos and coloboma. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1991; 12:57-63.  
<http://dx.doi.org/10.3109/13816819109023675>
- Verma A, FitzPatrick D. Anophthalmia and microphthalmia. *PMC* 2007; 2:47.
- Morrison D, FitzPatrick D, Hanson I, et al. National study of microphthalmia, anophthalmia, and coloboma (MAC) in Scotland: investigation of genetic aetiology. *J Med Genet* 2002; 39:16-22.  
<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.39.1.16>  
PMid:11826019 PMCID:1734963
- Busby A, Dolk H, Collin R, Jones RB, Winter R. Compiling a national register of babies born with anophthalmia/microphthalmia in England 1998; 79:168-73.
- Rios A, Furdon SA, Adams D, Clark DA. Recognizing the clinical features of Trisomy 13 syndrome. *Adv Neonatal Care* 2004; 4:332-43.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.adnc.2004.09.008>  
PMid:15609255
- Fraser Gr. 'our genetical load': review of some aspects of genetical variation. *Ann Hum Genet* 1962; 25:387-415.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-1809.1962.tb01774.x>
- Stavotinek AM, Tift CJ. Fraser syndrome and cryptophthalmos: review of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. *J Med Gen* 2002; 39(9):623-633.  
<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.39.9.623>  
PMid:12205104 PMCID:1735240
- Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D et al. Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet* 1989; 32:195-210.  
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320320213>  
PMid:2494887
- Saylan S, Dicle N, Öner S. Meckel-Gruber sendromu. *Perinatoloji Dergisi* 2004; 12(2):99-101.
- Güven G, Atay E, Bozaykut A, Ceran S. Bir olgu sunumu:Cerebro-Oculo-facio-Scletal Sendrom. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2004; 35:215-217.
- Horn D, Chyrek M, Kleier S, et al. Novel mutations in BCOR in three patients with oculo-facio-cardio-dental syndrome, but none in Lenz microphthalmia syndrome. *Eur J Hum Genet* 2005; 13:563-569.  
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201391>  
PMid:15770227
- Wiltshire E, Moore M, Casey T, et al. "Anophthalmia-Plus" syndrome associated with developmental regression. *Clin Dysmorphol* 2003; 12:41-43.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00019605-200301000-00007>  
PMid:12514364