

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΛΛΗΚΑΡΗΣ.

**ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΥΡΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΚΑΙ
ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΔΑΡΕΙΑΣ Π. ΤΣΑΓΚΑΡΑΚΗ
ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΥ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2004

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΔΑΡΕΙΑΣ Π. ΤΣΑΓΚΑΡΑΚΗ
ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΥ**

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΥΡΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΚΑΙ
ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2004

Η ΜΕΛΕΤΗ ΑΥΤΗ ΑΦΙΕΡΩΝΕΤΑΙ

*Στον γιο μου Γιώργο
και στα παιδιά όλου του κόσμου*

Στους γονείς μου:

Αικατερίνη (+) και Πολύβιο Τσαγκαράκη.

Στον σύζυγό μου

Δημήτρη Γ.Παπαδάκη

Στους αείμνηστους καθηγητές:

Ιωάννη Τσαμπαρλάκη και
Στυλιανό Σμπυράκι.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Καθηγητής Οφθαλμολογίας : Παλλήκαρης Ιωάννης.
Καθηγητής Νευρολογίας : Πλαϊτάκης Ανδρέας.
Επίκουρος καθηγητής Νευρολογίας : Ευαγγελίου Αθανάσιος.

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Καθηγητής Οφθαλμολογίας: Παλλήκαρης Ιωάννης.
Καθηγητής Νευρολογίας: Πλαϊτάκης Ανδρέας.
Καθηγητής Γυναικολογίας: Κουμαντάκης Ευγένιος.
Επίκουρος καθηγητής Οφθαλμολογίας: Τσιλιμπάρης Μιλτιάδης.
Λέκτορας Οφθαλμολογίας: Σιγανός Χαράλαμπος.
Επίκουρος καθηγητής Παιδιατρικής : Γαλανάκης Ιωάννης.
Επίκουρος καθηγητής Νευρολογίας: Ευαγγελίου Αθανάσιος.

**Δεν επιτρέπεται η αναπαραγωγή μέρους ή όλης της παρούσης
διατριβής χωρίς τη γραπτή συγκατάθεση του συγγραφέα..**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ:

- **Στον καθηγητή μου Ιωάννη Παλλήκαρη** για την εμπιστοσύνη του, το ενδιαφέρον του, την υποστήριξή του, την τριετή φιλοξενία που μου προσέφερε στην Οφθαλμολογική κλινική του ΠΑ.Γ.Ν.Η. καθώς και για την πρωτοποριακή και σημαντική προσφορά του στην εξέλιξη της Επιστήμης της Οφθαλμολογίας.
- **Στον αείμνηστο καθηγητή Ιωάννη Τσαμπαρλάκη** που υπήρξε δάσκαλός μου, εμπυχωτής και θερμός υποστηρικτής για το ξεκίνημα αυτής της μελέτης. **Στον αείμνηστο καθηγητή της Παιδιατρικής Στυλιανό Σμπυράκι** που υπήρξε εμπυχωτής και θερμός υποστηρικτής για την διεκπεραίωση αυτής της μελέτης.
- Στον επίκουρο καθηγητή παιδονευρολογίας **Ευαγγελίου Αθανάσιο** και την επιμελήτρια νευρολογίας **Σπηλιώτη Μάρθα** για την φιλία τους, την αμέριστη, γόνιμη και αρμονική συνεργασία 6 ετών.
- **Στους καθηγητές Κουμαντάκη Ευγένιο και Πλαϊτάκη Ανδρέα** καθώς και **στον επίκουρο καθηγητή της Παιδιατρικής Γαλανάκη Ιωάννη** για την υποστήριξή τους.
- **Στους συναδέλφους της παιδιατρικής και νεογνολογικής κλινικής.**
- Στον διευθυντή της **παιδοφθαλμολογικής κλινικής του Νοσοκομείου Παίδων «η Αγία Σοφία»** Πέτρο Πάϊκο, στην υποδιευθύντρια Φωτοπούλου Μαρία, στον επιμελητή Σπυρόπουλο Γρηγόριο, στον Νικόλαο Μανιό (νυν διευθυντή της Παιδοφθαλμολογικής κλινικής του νοσοκομείου παίδων Πεντέλης) για τα δύο χρόνια καλής συνεργασίας και σημαντικής εμπειρίας που μου προσέφεραν.
- **Στην αδελφή μου Τσαγκαράκη Κυριακή** δικηγόρο για την φιλολογική επιμέλεια του κειμένου.
- **Στην κα Σουζάνα Exinger** για την βοήθειά της στην φωτογράφιση των περιστατικών, που σε πολλές περιπτώσεις υπήρξε δύσκολη.
- **Στους συναδέλφους μου** που συνυπήρξαμε ή συμμαθητεύσαμε και **στο προσωπικό του εξωτερικού οφθαλμολογικού ιατρείου και της οφθαλμολογικής κλινικής ΠΑΓΝΗ** για την πολυετή αρμονική συνεργασία τους και την φιλία τους.
- **Στην Οφθαλμολογική Εταιρία Κρήτης** για το επί δεκαετίες έργο που προσφέρει για την διατήρηση του υψηλού επιστημονικού επιπέδου της Οφθαλμολογίας στην Κρήτη.
- **Στη Δήμητρα, Παναγιώτη, Ένη, Μαρία, Μπέλα, Αντώνη & Μαρία, Ιωάννα, Γιώργο & Βιργινία, Κώστα & Γωγώ, Παναγιώτη & Ανίτα, Μαίρη & Κώστα** , για την υποστήριξή τους.
- **Στην αγαπημένη μου μητέρα** που έχασα νωρίς και **στον πατέρα μου** που μου δίδαξαν την αγάπη και την προσφορά στον άνθρωπο.
- **Τους γονείς του συζύγου μου** για την αγάπη τους
- **Στον σύζυγό μου και το παιδί μου** για την αγάπη και την στήριξή τους.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΥ

Δαρείας Π. Τσαγκαράκη-Παπαδάκη

Γεννήθηκα, κατοικώ και εργάζομαι στο Ηράκλειο της Κρήτης. Είμαι παντρεμένη με τον Παπαδάκη Δημήτρη, ιατρό Ωτορινολαρυγγολόγο και έχουμε αποκτήσει ένα αγοράκι (1997).

Φοίτησα στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και αποπεράτωσα τις σπουδές μου την 30η Οκτωβρίου 1989.

Υπηρέτησα για ένα έτος, ως αγροτικός γιατρός και συμπλήρωσα το χρόνο υπηρεσίας υπαίθρου, στο Π. Ι. Γέργερης Ηρακλείου (Κ. Υ. Αγίας Βαρβάρας), από 15/3/1990-14/3/1991.

Η ειδίκευσή μου στην Οφθαλμολογία πραγματοποιήθηκε στις Οφθαλμολογικές Κλινικές των Νοσοκομείων Παίδων “Αγία Σοφία” και ΠΑ.Γ.Ν.Η.

Εργάστηκα **για δύο έτη** (18/6/1992-31/5/1994), ως ειδικευόμενη οφθαλμίατρος στην Οφθαλμολογική Κλινική του Νοσοκομείου Παίδων “Αγία Σοφία” (Δ/ντής Π. Πάϊκος), όπου και συμμετείχα ενεργά στις δραστηριότητες της κλινικής και εκτέλεσα σημαντικό αριθμό παιδοοφθαλμολογικών επεμβάσεων

Για δύο έτη (1/7/1994-10/8/1996) ασκήθηκα στην Οφθαλμολογική Κλινική του ΠΑ.Γ.Ν.Η. (τέως Δ/ντής ο αείμνηστος καθηγητής .Ι. Τσαμπαρλάκης), Συμμετείχα στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα και στις δραστηριότητες της Κλινικής και εκτέλεσα σημαντικό αριθμό χειρουργικών επεμβάσεων. Σ’ αυτό το διάστημα, παράλληλα με την ενασχόλησή μου με την οφθαλμολογία των ενηλίκων, συνέχισα συστηματικά την ενασχόλησή μου με την παιδιατρική οφθαλμολογία.

Από 31/5/1996 εργάζομαι επίσημα για την εκπόνηση διδακτορικής διατριβής με θέμα: *“Οφθαλμολογικά ευρήματα σε ασθενείς με νευρομεταβολικά και νευροεκφυλιστικά νοσήματα”* υπό την εποπτεία του νυν Πρυτάνεως Παν. Κρήτης Παλλήκαρη Ιωάννη.

Απέκτησα **τον τίτλο της ιατρικής ειδικότητας** του Χειρουργού Οφθαλμιάτρου τον Απρίλιο του 1997.

Εκτοτε και **για 3 χρόνια** εργάσθηκα ως **άμισθος επιστημονικός συνεργάτης** της Οφθαλμολογικής Κλινικής του ΠΑ.Γ.Ν.Η στο παιδοοφθαλμολογικό εξωτερικό ιατρείο της Οφθαλμολογικής Κλινικής του ΠΑ.Γ.Ν.Η.. Από τον Φεβρουάριο του 1999 ανέλαβα άμισθα και υπό την εποπτεία του καθηγητού μου Παλλήκαρη Ιωάννη το παιδοοφθαλμολογικό εξωτερικό ιατρείο της Οφθαλμολογικής Κλινικής του ΠΑ.Γ.Ν.Η. , όπου πέραν των εξωτερικών ασθενών αντιμετωπίζονται ασθενείς της παιδιατρικής , παιδοαιματολογικής, νευρολογικής κλινικής καθώς και του νεογνολογικού τμήματος του ΠΑ.Γ.Ν.Η

Επίσης στο πλαίσιο μελέτης και διερεύνησης των παιδονευρολογικών παθήσεων στην Κρήτη εξέτασα οφθαλμολογικά σημαντικό αριθμό ασθενών στα εξωτερικά ιατρεία της Οφθαλμολογικής Κλινικής του ΠΑ.Γ.Ν.Η καθώς και τα παιδιά του Ιδρύματος ΠΙΚΠΑ Πόμπιας Ηρακλείου.

Από τον Αύγουστο του 1999 ασκώ την οφθαλμολογία στο ιδιωτικό μου ιατρείο στο Ηράκλειο της Κρήτης.

Κατά την διάρκεια των ιατρικών μου σπουδών , της ειδίκευσης μου στην Οφθαλμολογία και στη συνέχεια ως Οφθαλμιάτρου συμμετείχα ενεργά σε Συνέδρια, εκπαιδευτικά σεμινάρια, ημερίδες, στην εκπόνηση επιστημονικών εργασιών και ανακοινώσεων καθώς και ως κύριος ομιλητής σε εκπαιδευτικά μαθήματα και επιστημονικές παρουσιάσεις σε γιατρούς της Οφθαλμολογικής και Παιδιατρικής Κλινικής του ΠΑ.Γ.Ν.Η, σε φοιτητές της Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, ενημέρωση γονέων για προβλήματα της παιδικής ηλικίας .

ΔΙΑΤΡΙΒΗ



**ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΥΡΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΚΑΙ
ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.**

**ΥΠΟ ΔΑΡΕΙΑΣ Π. ΤΣΑΓΚΑΡΑΚΗ
ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΥ**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ:

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
A) Ο ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ	4
-Κυτταρόπλασμα	4
-Ενδομεμβρανικό Σύστημα	4
-Μιτοχόνδρια	5
-Υπεροξυσωμάτια	7
-Λυσοσωμάτια	9
B) Ο ΟΦΘΑΛΜΟΣ ΣΤΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	11
-Επιπεφυκώς	11
-Δακρυϊκός Αδένας	12
-Κερατοειδής	12
-Υδατοειδές	15
-Ίριδα και ακτινωτό σώμα	15
-Γλαύκωμα	16

-Φακός	16
-Υαλώδες	18
-Σκληρός	18
-Χοριοειδής	18
-Αμφιβληστροειδής και μελάγχρουν επιθήλιο	19
-Αγγεία	22
-Οπτικό Νεύρο	22
-Στραβισμός	23
-Νυσταγμός.	24

Γ) ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΝΕΥΡΟΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ:

Γενικά	25
1. Διαταραχές Μεταβολισμού και Μεταφοράς Αμινοξέων.	26
2. Διαταραχές Μεταβολισμού Υδατανθράκων.	28
3. Διαταραχές Μεταβολισμού Λυσοσωματίων.	29
4. Διαταραχές Μεταβολισμού Λιπών.	31
5. Οργανικές Οξυουρίες.	33

6. Διαταραχές Μεταβολισμού Μετάλλων.	33
7. Διαταραχές Μεταβολισμού Πουρινών.	33

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ:

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	34
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	36
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	40
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	51
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	87
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	87-112

<u>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</u>	I-X
---------------------------------------	-----

<u>ΠΙΝΑΚΕΣ</u>	XI-XXXIII
-----------------------	-----------

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Τα νευρομεταβολικά και νευροεκφυλιστικά νοσήματα είναι πάνω από 500 σε αριθμό και αποτελούν στην πλειονότητά τους κληρονομούμενα και δύσκολα στην διάγνωσή τους νοσήματα, που προσβάλλουν κυρίως τον νευρικό ιστό αλλά και άλλα συστήματα και όργανα όπως το ήπαρ, τα νεφρά, το κυκλοφορικό σύστημα, το δέρμα και τα μάτια. Η γενετική τους μετάδοση υποδεικνύει ότι αποτελούν το άμεσο ή έμμεσο αποτέλεσμα μιας συγγενούς ενζυμικής ανεπάρκειας.

Η παρουσία αυτών των νοσημάτων χρονολογείται από αρχαιοτάτων χρόνων. Έμμεση τεκμηρίωση της ύπαρξης τους αποτελούν ευρήματα από ανθρώπινους σκελετούς καθώς και αγαλματίδια και κτερίσματα που πιθανά οι αναπαραστάσεις τους σχετίζονται με τέτοια νοσήματα **(1)**.

Η συχνότητα ανίχνευσής τους στις μέρες μας έχει αυξηθεί σημαντικά **(2-7)** και εκτιμάται στην Βόρεια Αμερική και στην Ευρώπη στο 1/5000 όσο δηλαδή και του νεανικού σακχαρώδη διαβήτη. Αυτό οφείλεται κυρίως στην πρόοδο της βιοϊατρικής τεχνολογίας και έρευνας καθώς και της γενετικής που τα τελευταία χρόνια έχουν αναζωπυρώσει το ενδιαφέρον για τη διερεύνηση και αντιμετώπισή τους **(8)**. Το πεδίο της έρευνάς τους δε θα αποτελέσει επιστημονική πρόκληση για την σύγχρονη ιατρική **(9)**.

Η συμπτωματολογία των νοσημάτων αυτών συχνά δεν είναι ειδική, επίσης έχουν πολύπλοκα ονόματα που προέρχονται από τον συνδυασμό ανατομικών, βιοχημικών και ιατροϊστορικών όρων και το φάσμα της κλινικής συμπτωματολογίας τους είναι πολύ ετερογενές. Πολλοί ασθενείς με τέτοιο νόσημα μπορεί να είναι αδιάγνωστοι ή να διαφύγουν της διάγνωσης ή ακόμη να διαγνωσθούν σε ένα πολύ όψιμο στάδιο της νόσου όταν πλέον η βλάβη είναι μη αναστρέψιμη.

Συχνά η διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών αυτών είναι χρονοβόρα και επίπονη, απαιτείται υψηλής τεχνολογίας βιοϊατρικός εξοπλισμός και καλή συνεργασία μεταξύ των ειδικοτήτων και ιατρικών ινστιτούτων για να τεθεί η διάγνωση.

Το 60% των μεταβολικών νοσημάτων στην Γερμανία αναφέρεται ότι παραμένουν αδιάγνωστα συζητείται επίσης η ανάγκη δημιουργίας οργανωμένων ειδικών κλινικών γενετικών κέντρων που να αφορούν πληθυσμό 2-4 εκατομμυρίων **(10)**.

Η έγκαιρη διάγνωση των νοσημάτων αυτών είναι σημαντική για την έγκαιρη θεραπευτική τους αντιμετώπιση (όπου αυτό είναι εφικτό), τη γενετική συμβουλή και την έγκαιρη αντιμετώπιση των πιθανών οφθαλμολογικών επιπτώσεων .

Ένας σημαντικός αριθμός των νευρομεταβολικών και νευροεκφυλιστικών παθήσεων συνοδεύεται από συμπτωματολογία από τους οφθαλμούς **(11-17)**.

Ο οφθαλμός αποτελεί ένα εύκολα προσπελάσιμο όργανο με διαφανή οπτικά μέσα (κερατοειδής, φακός) που προσφέρει άμεση θέαση του νευρικού ιστού και των περισσοτέρων από τις άλλες δομές από τις οποίες αποτελείται. Πολλές από τις λειτουργίες του οφθαλμού βασίζονται σε ένα υγιές νευρικό σύστημα. Επίσης, η ετερογενής εμβρυολογική προέλευση καθώς και οι διαφορές στις μεταβολικές δραστηριότητες της κάθε ιστολογικής δομής του οφθαλμού υποδεικνύει την ποικίλη φαινοτυπική έκφραση που θα μπορούσε να έχει σ' αυτό το όργανο η υποκείμενη νόσος.

Διαφορετικοί παθογενετικοί μηχανισμοί μπορούν να οδηγήσουν στην ίδια μεταβολική οδό και να προκαλέσουν οφθαλμικές βλάβες. Η παρουσία οφθαλμικού ευρήματος στις μεταβολικές νόσους υποδηλώνει ότι αυτό σχετίζεται με άμεση τοξική επίδραση στους ιστούς, με διαταραχή στην συνθετική βιοχημική οδό ή σε ανεπάρκεια ενεργειακού μεταβολισμού του κυττάρου **(18)**.

Η προοδευτική ή όχι εγκατάσταση των οφθαλμολογικών ευρημάτων συχνά σχετίζεται με την εξελικτική ή όχι εγκατάσταση της νόσου. Επίσης το οφθαλμολογικό εύρημα αν και σε πολλές περιπτώσεις είναι μη ειδικό μπορεί να κατευθύνει τον κλινικό ιατρό στο *κυτταρικό διαμέρισμα που πιθανά πάσχει* και στην διερεύνηση κάποιας ομάδας νοσημάτων που προκαλούν ανάλογη συμπτωματολογία από τα μάτια. Σε αρκετές περιπτώσεις επίσης το οφθαλμολογικό εύρημα είναι παθολογικό της νόσου και θέτει τη διάγνωση, όπως π.χ. στην νόσο του Wilson ο δακτύλιος του Kaiser-Fleischer **(19,20)**.

Ο κίνδυνος για την όραση στις μεταβολικές παθήσεις εξαρτάται κυρίως από τη σοβαρότητα της βλάβης του εγκεφαλικού ιστού, της οπτικής οδού και των άλλων δομών του οφθαλμού όπως οι εξοφθάλμιοι μύες, ο κερατοειδής, ο φακός, το υαλοειδές, ο αμφιβληστροειδής κ.ά..

Επίσης κάποιες οφθαλμικές παθήσεις έχουν αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις με αυτές των μεταβολικών παθήσεων και ίσως υπάρξουν στο μέλλον σημαντικές γενετικές συσχετίσεις των νοσημάτων αυτών **(15-16)**.

Η οφθαλμολογική εκτίμηση ασθενών με πιθανό νευρομεταβολικό ή νευροεκφυλιστικό νόσημα κρίνεται αναγκαία.

Στην προσπάθεια κατανόησης και ανάλυσης του πολύπλευρου προβλήματος των νευρογενετικών νοσημάτων και των επιπτώσεών τους στον οφθαλμό και στην λειτουργία της όρασης γενικότερα, γίνεται παρακάτω εν συντομία μία προσπάθεια προσέγγισης με τρεις διαφορετικούς τρόπους:

A. Διαταραχές του κυτταρικού μεταβολισμού κατά ενδοκυτταρικό οργανίδιο και οι επιπτώσεις στην λειτουργία της όρασης .

B. Ιστολογικές δομές του οφθαλμού και ευρήματα που σχετίζονται με τις ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού.

Γ. Βιοχημική κατάταξη των νευρογενετικών νοσημάτων και ευρήματα από τον οφθαλμό.

A. Ο ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ:

Οι διάφορες μεταβολικές δραστηριότητες ενός κυττάρου όπως είναι γνωστό επισυμβαίνουν στα ενδοκυτταρικά οργανίδια και στο κυτταρόπλασμα . Διαταραχή του ενδοκυτταρίου μεταβολισμού μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση αυτών των νοσημάτων και στην εμφάνιση της συμπτωματολογίας και από τον οφθαλμό.

Σε αρκετές περιπτώσεις το οφθαλμολογικό εύρημα σχετίζεται με το κυτταρικό διαμέρισμα που πάσχει και έτσι μπορεί να κατευθύνει τον κλινικό ιατρό σε κάποια ομάδα νοσημάτων προς διερεύνηση και στην πιθανή διάγνωση .

Παρακάτω αναφέρονται εν συντομία τα κυτταρικά διαμερίσματα, τα ενδοκυτταρικά οργανίδια και οι λειτουργίες τους, καθώς και η συσχέτιση των συγγενών διαταραχών του μεταβολισμού τους με τα ευρήματα από τον οφθαλμό.

Κυτταρόπλασμα

Το κυτταρόπλασμα περιβάλλει τα ενδοκυτταρικά οργανίδια και υποστηρίζεται και σταθεροποιείται από τον κυτταρικό σκελετό. Ένας σημαντικός αριθμός μεταβολικών διαδικασιών λαμβάνουν χώρα στο κυτταρόπλασμα όπως ο καταβολισμός των αμινοξέων και των υδατανθράκων.

Για παράδειγμα θα μπορούσαμε να αναφέρουμε την ανεπάρκεια του ενζύμου κυσταθειονίνη-β-συνθετάση που διακόπτει τον κυτταροπλασματικό μεταβολισμό της μεθειονίνης και οδηγεί στην εκδήλωση της *ομοκυστινουρίας* (21), της οποίας χαρακτηριστικό εύρημα από τον οφθαλμό είναι η προοδευτική *παρεκτόπιση του φακού* προς τα κάτω και έσω (22). Η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να αποβεί σημαντική στην εξέλιξη της νόσου (23).

Η βιοχημική διάγνωση νοσημάτων που σχετίζονται με κυτταροπλασματική ανεπάρκεια ενζύμου συνήθως γίνεται με ανίχνευση των διαφόρων μεταβολιτών σε αναλύσεις ούρων 24ώρου και πλάσματος.

Ενδομεμβρανικό σύστημα

Το Ενδομεμβρανικό σύστημα αποτελείται από το ενδοπλασματικό δίκτυο, το σύστημα Golgi και τον πυρηνικό φάκελο.

Εδώ γίνεται η *πρωτεϊνόςύνθεση*, η *γλυκοζυλίωση* των πρωτεϊνών και η *σύνδεση των γλυκοζαμινογλυκανών* (βλεννοπολυσακχαριτών και σφιγγολιπιδίων) καθώς και η *φωσφορυλίωση* της *μαννόζης*.

Το Ενδομεμβρανικό σύστημα ευθύνεται για την μεταφορά μακρομοριακών ενώσεων μέσα και έξω από το κύτταρο.

Μέχρι πριν μερικά χρόνια δεν υπήρχε κάποια γνωστή διαταραχή του ενδομεμβρανικού συστήματος. Η πρώτη διαταραχή περιγράφηκε το 1980 από τον Jaeken με χαρακτηριστική κλινική συμπτωματολογία που έχει και ευρήματα από τον οφθαλμό αυτή είναι το *carbohydrate deficient glycoproteine syndrome* (CDG ή Jaeken syndrome) (24-25).

Πρόκειται για ανεπάρκεια στον αριθμό των υδατανθράκων στο γλυκοπρωτεϊνικό μόριο. Η βασική διαταραχή παραμένει άγνωστη. Το CDG είναι πολυσυστηματική διαταραχή που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Υπάρχει σε τρεις τύπους. Ο *τύπος I CDG* φαίνεται να οφείλεται σε διαταραχή του μεταβολισμού της μαννόζης από ανεπάρκεια της φωσφομαννομουτάσης. Ο *τύπος II & III CDG* φαίνεται να οφείλεται σε ανεπάρκεια του ενζύμου της συσκευής Golgi N-ακετυλογλυκοζαμυλο-τρανσφεράσης.

Κλινικά χαρακτηρίζεται από προσβολή του νευρικού συστήματος (υποπλασία της παρεγκεφαλίδας) και των οφθαλμών (26-28) με χαρακτηριστικά ευρήματα την *μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια* και την *συγγενή εσωτροπία*. Άλλα παθογνωμονικά ευρήματα του τύπου I αποτελούν οι διαταραχές της διατροφής,

αδυναμία της θρέψης, ψυχοκινητική καθυστέρηση, υποτονία, λιποδυστροφία κατά το πρώτο έτος της ζωής.

Μέχρι σήμερα 8 παθήσεις έχουν χαρακτηριστεί που σχετίζονται με ενζυμικές διαταραχές η αδυναμίες μεταφοράς στο κυτταρόπλασμα, στο ενδοπλασματικό δίκτυο ή στο σύστημα Golgi (**24**). Στις παθήσεις αυτές προσβάλλεται κατ'εξοχήν το ΚΝΣ.

Η βιοχημική διάγνωση της νόσου γίνεται με ισοηλεκτρική καθήλωση της τρανσφερίνης του ορού.

Μιτοχόνδρια

Το μιτοχόνδριο, ένα ημιαυτόνομο βιογενετικά οργανίδιο, όπως είναι γνωστό αποτελείται από εξωτερική και εσωτερική αναδιπλούμενη μεμβράνη και διαθέτει *ριβσοσώματα*, κυκλικό *μιτοχονδριακό DNA* (mitDNA), *ενδομιτοχονδριακά κοκκία* (που αποτελούν θέσεις δέσμευσης Ca και Mg), και μικρά σωματίδια, τα *στοιχειώδη σωματίδια*, που συνδέονται στις μιτοχονδριακές ακρολοφίες (που αποτελούν μια ειδική ATPάση, την *F₀F₁ ATPάση*).

Στα ερυθροκύτταρο και στην τελικά διαφοροποιημένη ίνα του φακού τα μιτοχόνδρια απουσιάζουν.

Τα μιτοχόνδρια αποτελούν τα κατ'εξοχήν ενδοκυτταρικά οργανίδια που ευθύνονται για την *ενδοκυττάρια παραγωγή ενέργειας* με την μορφή του ATP και την *καύση των λιπαρών οξέων*.

Τα μιτοχόνδρια περιέχουν τα ένζυμα του κύκλου του Krebs και του κύκλου των λιπαρών οξέων καθώς και τα ενζυμικά συστήματα της αναπνευστικής αλυσίδας.

Το μιτοχόνδριο, επίσης διαθέτει ειδικό σύστημα μεταφοράς *λιπαρών οξέων μακράς αλύσου*, το *σύστημα της καρνιτίνης*.

Στον μηχανισμό της παραγωγής ενέργειας στο μιτοχόνδριο, συμμετέχουν τα 4 ενζυμικά συστήματα μεταφοράς ηλεκτρονίων (I-IV), που βρίσκονται στην εσωτερική αναδιπλούμενη μεμβράνη του μιτοχονδρίου. Το πρηνές πρωτονίων της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης, προμηθεύει τη δύναμη για την παραγωγή ATP χρησιμοποιώντας το σύστημα της ATP συνθετάσης (σύμπλεγμα V).

Τα τέσσερα ενζυμικά συμπλέγματα μεταφοράς ηλεκτρονίων του μιτοχονδρίου, αποτελούνται από υποομάδες των οποίων η πλειονότητα κωδικοποιείται στον πυρήνα (nDNA). Μόνο 13 από τις πάνω από 68 υποομάδες κωδικοποιούνται από το μιτοχονδριακό DNA (mitDNA) (καθώς και η *F₀F₁ ATPάση*).

Η *κληρονομικότητα* του mitDNA είναι *μητρική*. Οι περισσότερες *διαταραχές του mitDNA* οφείλονται σε αναδιπλασιασμούς, μεταλλάξεις και ελλείμματα που παρεμποδίζουν τη σύνθεση των

μιτοχονδριακών πρωτεϊνών και ως εκ τούτου των ενζυμικών συμπλεγμάτων μεταφοράς ηλεκτρονίων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα το ενεργειακό έλλειμμα των κυττάρων του πάσχοντα ιστού.

Χαρακτηριστικό σ' αυτές τις γενετικές αλλαγές είναι η ταυτόχρονη παρουσία του αντίστοιχου μη μεταλλαγμένου τύπου *mitDNA*, που προσφέρει ετεροπλασμία και αντισταθμίζει το αποτέλεσμα των γενετικών διαταραχών του *mitDNA*.

Η φαινοτυπική έκφραση της νόσου εξαρτάται από αυτή τη σχέση της μεταγραφικής ικανότητας του ενός γενώματος έναντι του άλλου και η νόσος μπορεί να παρουσιαστεί σε κάθε ηλικία.. Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει μυϊκή αδυναμία, υποτονία, συμπτωματολογία από το ΚΝΣ, από τη νεφρική λειτουργία, τους οφθαλμούς κλπ.

Οι οφθαλμικοί ιστοί, που καταναλώνουν ενέργεια και εξαρτώνται από οξειδωτική παραγωγή ενέργειας όπως ο αμφιβληστροειδής, το οπτικό νεύρο, το χρωστικό επιθήλιο, καθώς και οι μύες συχνά προσβάλλονται σε μιτοχονδριακές νόσους **(29-33)**. Επειδή συχνά οι πρώτες εκδηλώσεις μιας μιτοχονδριοπάθειας μπορεί να είναι από τους οφθαλμούς ο οφθαλμίατρος δεν θα πρέπει να ξεχνά ότι αυτές οι παθήσεις προσβάλλουν και άλλα συστήματα και όργανα και χρήζουν συστηματικότερης διερεύνησης.

Παράδειγμα χαρακτηριστικών μιτοχονδριοπαθειών που προσβάλλουν τον οφθαλμό είναι η νόσος Leber **(34-38)** και η νόσος Kearns-Sayre **(39-41)** (πτώση βλεφάρου, οφθαλμοπληγία, μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια).

Η διαταραχή στην μιτοχονδριακή β-οξείδωση των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου (LCHAD), λόγω της ανεπάρκειας της 3-hydroxyacyl-CoA δεϋδρογενάσης, έχει σημαντικά οφθαλμολογικά ευρήματα. που πολύ πρόσφατα έχουν σταδιοποιηθεί (4 στάδια εξέλιξης της νόσου για τον οφθαλμό) **(42-43)**.

Σε περίπτωση υποψίας διαταραχής της μιτοχονδριακής λειτουργίας ειδικές βιοχημικές εξετάσεις που περιλαμβάνουν το προσδιορισμό γαλακτικού οξέως στο πλάσμα, στα ούρα 24ώρου και περιστασιακά στο E.N.Y. πρέπει να γίνονται. Απαραίτητες είναι μετρήσεις πυρουβικού, γαλακτικού και κετονών μετά από λήψη γεύματος καθώς επίσης και έλεγχος σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μετά από βιοψία μυός για παρουσία ενδομιτοχονδριακών κυστιδίων (εγκλείστων) και τη διαμόρφωση των μιτοχονδριακών ακρολοφιών.

Υπεροξυσωμάτια

Τα υπεροξυσωμάτια αποτελούν ενδοκυτταρικά οργανίδια, σφαιρικά ή ωοειδή, τα οποία αποτελούνται από μια απλή μεμβράνη και διαθέτουν ένζυμα όπως η καταλάση (καταλύει την αντίδραση

μετατροπής ($\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$), τα ένζυμα της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων, τη φλαβινοοξειδάση (FAD → FADH₂) και τα ένζυμα του γλυοξυλικού κύκλου.

Τα ένζυμα των υπεροξυσωματίων παράγονται από τα κυτταροπλασματικά ριβοσωμάτια και στη συνέχεια εισέρχονται στα υπεροξυσωμάτια. Στα υπεροξυσωμάτια η ενέργεια που παράγεται απελευθερώνεται με τη μορφή θερμότητας.

Οι αντιδράσεις που αφορούν το μεταβολισμό λιπαρών οξέων μακράς αλύσου C12 – C22 (Very Long Chain Fatty Acid C12-C22) γίνονται πολύ πιο γρήγορα στα υπεροξυσωμάτια από ότι στην ενδομιτοχονδριακή αποδόμησή τους.

Τα υπεροξυσωμάτια έχουν και αναβολική δραστηριότητα παράγοντας πλασμαλογόνο και χολικά.

Οι διαταραχές των υπεροξυσωματίων αποτελούν μια πρόσφατα αναγνωρισμένη ομάδα πιθανά πάνω από 21 διαφορετικών παθήσεων που προσβάλλουν τον άνθρωπο (44). Αυτές οι παθήσεις κατατάσσονται σε 3 μεγάλες κατηγορίες (46):

- 1) αυτές που προκύπτουν από ατελή βιογένεση των υπεροξυσωματίων (*Zellweger syndrome, neonatal adrenoleukodystrophy, and infantile Refsum's disease*);
- 2) αυτές που προκύπτουν από πολλαπλές ενζυμικές ανεπάρκειες (*rhizomelic chondrodysplasia punctata*) και
- 3) αυτές που προκύπτουν από την ανεπάρκεια ενός μόνο ενζύμου (*X-linked adrenoleukodystrophy, primary hyperoxaluria type 1, ακαταλασαιμία*).

Ο οφθαλμός συμμετέχει σημαντικά στις παθήσεις αυτές (45). Οι οφθαλμολογικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν θόλωση του κερατοειδούς, καταρράκτη, γλαύκωμα, μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια και ατροφία του οπτικού νεύρου διαταραχές ΗΑΓ και ΠΔΙΛ. (47-51)

Ο προσδιορισμός και οι αναλύσεις πλάσματος για λιπαρά οξέα πολύ μακράς αλύσου (VLCFA C12 – C22) είναι καθοριστική για τον προσδιορισμό μίας τέτοιου είδους πάθησης. Επίσης ο προσδιορισμός χολικών οξέων, φυτανικού οξέος, πριτανικού οξέος και πιπεκολικού οξέος πλάσματος, είναι απαραίτητος σε κάθε ασθενή με υποψία τέτοιας διαταραχής που έχει φυσιολογικά VLCFAs καθώς επίσης και προσδιορισμός πλασμαλογόνων των ερυθροκυττάρων και οργανικών οξέων των ούρων. (44,46)

Λυσοσωμάτια

Τα Λυσοσωμάτια αποτελούν ενδοκυτταρικά οργανίδια που περιέχουν υδρολυτικά ένζυμα (φωσφατάσες, νουκλεάσες, πρωτεάσες, πολύ- και βλέννοπολυσακχαριδάσες και λιπάσες) και η κύρια λειτουργία τους είναι η πέψη βιολογικών μεγαλομορίων. Το μεγαλύτερο ποσοστό των προϊόντων της πέψης επαναχρησιμοποιούνται στις διάφορες μεταβολικές διαδικασίες των κυττάρων.

Τα λυσοσωμάτια απουσιάζουν από τον φακό και το ώριμο ερυθροκύτταρο.

Διαταραχές στην παραγωγή των λυσοσωμιακών ενζύμων καθώς και σπανιότερα στις ιδιότητες της λυσοσωμιακής μεμβράνης οδηγεί στην εκδήλωση *ασθενειών των Λυσοσωματίων* στις οποίες παρατηρείται συσσώρευση στους ιστούς των ουσιών που δεν αποικοδομούνται.

Πάνω από 30 αποθηκευτικές ασθένειες είναι γνωστές (βλ.σελ.31 παρούσας διατριβής).

Οι περισσότερες από αυτές τις ασθένειες έχουν εκδηλώσεις Ψ.Κ.Κ. και υποστροφής, οργανομεγαλία με ή χωρίς σκελετικές ανωμαλίες κ.ά.

Οι οφθαλμολογικές εκδηλώσεις δεν είναι σπάνιες (αφού λυσοσωμιακά ένζυμα είναι ευρέως καταναμημένα στους οφθαλμικούς ιστούς) **(52)**. Αυτές αφορούν σχεδόν στο σύνολό τους τις λυσοσωμιακές παθήσεις, και ποικίλουν (μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια , κερασόχρωη ωχρά (Tay's spot) , ελίκωση αγγείων, πάρεση συζυγών οφθαλμικών κινήσεων , καταρράκτης , θόλωση κερατοειδούς, κ.α.). **(53-59)**. Σε κάποιες από αυτές τις παθήσεις, το οφθαλμολογικό εύρημα είναι παθολογικό της υποκείμενης νόσου και ενζυμικής διαταραχής, κατευθύνοντας στον έλεγχο και στην διάγνωση.

Παράγοντες που πιθανά συντελούν στην παρουσία ή όχι οφθαλμοσκοπικού ευρήματος **(61)** στα νοσήματα εναποθέσεων είναι οι εξής:

- 1) Η έκταση της διαδικασίας εναπόθεσης του παθολογικού προϊόντος,
- 2) Τα οπτικά χαρακτηριστικά της εναποτεθείσας ουσίας και
- 3) Μηχανική ή βιοχημική διαταραχή του κυτταρικού μεταβολισμού.

Από ιστοπαθολογικές μελέτες οφθαλμικών ιστών (επιπεφυκότα **(60)**, κερατοειδούς, αμφιβληστροειδούς κ.α. **(62,63)**) σε πάσχοντες και παρά την απουσία του οφθαλμοσκοπικού ευρήματος, έχει αποδειχθεί η ύπαρξη των εναποθέσεων (goldberg's. genetic and metabolic eye diseases p112-113) **(61)**.

Σε υποψία τέτοιων παθήσεων ειδικές αιματολογικές εξετάσεις για τον προσδιορισμό ενζυμικών δειγμάτων καθώς και screening ούρων 24ώρου είναι απαραίτητα .

B. Ο ΟΦΘΑΛΜΟΣ ΣΤΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:

Όπως είναι γνωστό οι συγγενείς διαταραχές του μεταβολισμού και τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα προσβάλλουν τις διάφορες ιστολογικές δομές του οφθαλμού καθώς και το νευρικό σύστημα .

Η ετερογενής εμβρυολογική προέλευση καθώς και οι διαφορές στις μεταβολικές δραστηριότητες της κάθε ιστολογικής δομής του οφθαλμού υποδεικνύει την ποικίλη φαινοτυπική έκφραση που θα μπορούσε να έχει σ' αυτό το όργανο η υποκείμενη νόσος. Η προοδευτική ή όχι εγκατάσταση των οφθαλμολογικών ευρημάτων συχνά σχετίζεται με την εξελικτική ή όχι εγκατάσταση της νόσου.

Επίσης το οφθαλμολογικό εύρημα αν και σε πολλές περιπτώσεις είναι μη ειδικό μπορεί να κατευθύνει τον κλινικό ιατρό στο κυτταρικό διαμέρισμα που πιθανά πάσχει και στην διερεύνηση κάποιας ομάδας νοσημάτων που προκαλούν ανάλογη συμπτωματολογία από τα μάτια.

Σε αρκετές περιπτώσεις επίσης το οφθαλμολογικό εύρημα είναι παθογνωμονικό της νόσου και θέτει τη διάγνωση, όπως π.χ. στην νόσο του Wilson ο δακτύλιος του Kayser-Fleischer.

Παρακάτω αναφέρονται ιστολογικές δομές του οφθαλμού και διαταραχές τους που σχετίζονται με τα ανωτέρω νοσήματα .

Επιπεφυκότας

Οι μεταβολικές παθήσεις αναπόφευκτα προσβάλλουν τους επιπεφυκότες. Παρατηρήσεις στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, σε ιστολογικά παρασκευάσματα πασχόντων από νοσήματα εναποθέσεων, αποδεικνύουν την ύπαρξη ενδοκυτταρικών εγκλείστων **(64-66)** που η μορφολογική τους εικόνα μπορεί να οδηγήσει στην πιθανή διάγνωση **(66-67)**.

Η κλινική εικόνα όμως σπανίζει και περιορίζεται στην παρουσία *διαθλαστικών κρυστάλλων* και στην *ανευρυσματική διάταση* και *ελίκωση* των επιπεφυκοτικών αγγείων **(68)**.

Στην **κυστίωση** παρατηρούνται *κρύσταλλοι κυστίνης* στους ινοβλάστες του στρώματος **(69)** παρόμοιοι κρύσταλλοι παρατηρούνται σε βιοψίες του νεφρικού παρεγχύματος. καθώς και στις εκκρίσεις των δακρύων (με αποτέλεσμα χρόνια επιπεφυκίτιδα, ερεθισμό και φωτοφοβία).

Τα *ανευρύσματα* και η *ελίκωση* των επιπεφυκοτικών αγγείων παρατηρούνται σε παθήσεις εναποθέσεων όπως η **φουκοσίδωση (70)**, η **βλεννολιπίδωση I (71-72)**, η **γαγγλιοσίδωση GM1** και η **v.Fabry (73)**. Η παρουσία εναποθέσεων στα ενδοθηλιακά κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων κάμπει την μηχανική τους αντίσταση και τα καθιστά ευένδοτα στην αρτηριακή πίεση.

Δακρυϊκός αδένας

Η σύσταση των δακρύων σε πολλές μεταβολικές παθήσεις αλλοιώνεται. Σε κάποιες περιπτώσεις αναφέρεται η σημαντικότητα της βιοχημικής ανάλυσης των δακρύων για των διάγνωση της νόσου όπως π.χ. στην φουκοσίδωση και την μαννοσίδωση (74-75).

Η παθολογική έκκριση στην ομοκυστινουρία και στη κυστίνωση μπορεί να προκαλέσει χρόνια επιπεφυκίτιδα..

Κερατοειδής:

Ο κερατοειδής αποτελεί ένα από τα διαφανή διαθλαστικά μέσα του οφθαλμού. Εμβρυολογικά είναι εξωδερμικής προέλευσης.

Στη σύστασή του αποτελείται 78% από νερό, 15% από κολλαγόνο, 5% από άλλες πρωτεΐνες και 1% από τους βλεννοπολυσακχαρίτες (γλυκοζαμινογλυκάνες) θεική κερατάνη (0.7%) και θεική χονδροϊτίνη (0.3%). Το 80% της στερεής σύστασής του αποτελείται από ινίδια κολλαγόνου, τα οποία καλύπτονται από το πυκνό υπόστρωμα βλεννοπολυσακχαριτών.

Ο μεταβολισμός του κυρίως γίνεται με την *αερόβια γλυκόλυση*.

Οι λιποδιαλυτές ουσίες διέρχονται ευκολότερα τις κυτταρικές μεμβράνες του.

Είναι γνωστές πολλές κληρονομούμενες παθήσεις του κερατοειδούς στις οποίες έχει τυποποιηθεί το παθολογικό γονίδιο και κάποιες από αυτές σχετίζονται με συγγενείς διαταραχές του μεταβολισμού (76).

Ο κερατοειδής συχνά προσβάλλεται στις μεταβολικές παθήσεις έτσι ώστε *θόλωση του κερατοειδούς* από εναποθέσεις να παρατηρείται συχνά σε διάφορες μεταβολικές παθήσεις (77-78). Η θόλωση άλλοτε αφορά το επιθήλιο και άλλοτε το στρώμα του κερατοειδούς. Η εντόπιση και το είδος της θόλωσης σχετίζεται με την πάθηση που την προκαλεί. Η θόλωση συχνά συνοδεύεται και από άλλη οφθαλμολογική συμπτωματολογία όπως π.χ. στις βλεννοπολυσακχαριδώσεις την προσβολή του οπτικού νεύρου και του αμφιβληστροειδούς (79).

Παρακάτω αναφέρονται συνοπτικά συγγενείς διαταραχές του μεταβολισμού που έχουν ευρήματα από τον κερατοειδή καθώς και κατά περίπτωση τα άλλα συνοδά οφθαλμολογικά ευρήματα

Διαταραχές του μεταβολισμού των λυσοσσωματίων:

Βλεννοπολυσακχαριδώσεις

M.P.S. I Hurler's Disease or M.P.S. IH.

(Γλαύκωμα και θόλωση του κερατοειδούς (80-82))

M.P.S. II Hunter's Disease

(θόλωση του κερατοειδούς **(83)**).

M.P.S. III Σύνδρομο **Sunfilippo (A,B,C)**

(καταρράκτης, θόλωση κερατοειδούς **(84-85)**).

M.P.S IV Νόσος του **Morquio (A,B)**

**(θόλωση του κερατοειδούς ατροφία οπτικού νεύρου,
εκφύλιση αμφ/δούς (86-87)).**

M.P.S V Νόσος του **Scheie or M.P.S. VS**

(θόλωση του κερατοειδούς, εκφύλιση αμφ/δούς**(88)**).

M.P.S VI Σύνδρομο **Marotauex-Lamy**

(Γλαύκωμα, θόλωση του κερατοειδούς, **(89)**).

-Βλεννολιπιδώσεις

στην βλεννολιπίδωση τύπου I (σιαλίδωση) (καταρράκτης εν είδη τροχού, θόλωση κερατοειδούς, ελίκωση αγγείων αμφ/δούς και επιπεφυκότα, στραβισμός **(90-91)**),

στην βλεννολιπίδωση τύπου II (I-cell disease) η θόλωση του κερατοειδούς δεν είναι σταθερό εύρημα **(92)**

στην βλεννολιπίδωση τύπου III (pseudo-Hurler polydystrophy) (υπερμετροπικός αστιγματισμός, θόλωση κερατοειδούς, ανωμαλίες αμφ/δούς, αγγείων και οπτικού νεύρου **(93)**),

στην βλεννολιπίδωση τύπου IV **(94-96)** (επιθηλιακή εντόπιση θόλωσης κερατοειδούς, ωχρότητα οπτικού νεύρου, διάταση αγγείων, διαταραχές μελαγχρόου επιθηλίου, στραβισμός, πτώση βλεφάρου, καταρράκτης),

fish eye disease (εντόπιση θόλωσης κερατοειδούς κυρίως στην περιφέρεια **(97-99)**).

- α-Μαννοσίδωση

Επιθηλιακή θόλωση του κερατοειδούς στον άνθρωπο καθώς και στην Περσική γάτα, καταρράκτης, στραβισμός **(100-101)**.

- Νόσος του Fabry

Στροβιλώδης κερατοπάθεια, ελίκωση αγγείων επιπεφυκότα, καταρράκτης αν είδη τροχού, ελίκωση και εμβολικά επεισόδια αμφ/κών αγγείων **(102-107)**.

- Κυστίνωση

Θόλωση κερατοειδούς από συγκέντρωση κρυστάλλων κυστίνης **(108-109)** , θεραπευτική χορήγηση τοπικά κυστεαμίνης **(109-111)**.

Νόσος του Wilson

Δακτύλιος του Kayser-Fleischer στο 91% των πασχόντων, διαταραχές της προσαρμογής και του αντανεκλαστικού της εγγύς οράσεως **(112-115)**.

Τυροσιναιμία τύπου II

Ψευδοδενδριτική κερατίτις επιθηλίου **(116)**.

Η οφθαλμολογική εκτίμηση στην σχισμοειδή λυχνία θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, όχι σπάνια η θόλωση μπορεί να μην είναι μακροσκοπικά εμφανής και να είναι προοδευτικά επιδεινούμενη. Σε υποψία μεταβολικής νόσου πρέπει να εκτιμώνται και να παρακολουθούνται ακόμη και μικρές ενδοστρωματικές εναποθέσεις καθώς και η υπόλοιπη οφθαλμική, νευρολογική και κλινική συμπτωματολογία γιατί συχνά η επιδείνωση της οφθαλμικής συμπτωματολογίας συνοδεύει την επιδείνωση της νόσου.

Η έγκαιρη διάγνωση και η θεραπεία της συστηματικής νόσου **(117-118)** σε κάποιες περιπτώσεις (π.χ. βλενοπλυσσακχαριδώσεις) μπορεί να βελτιώσει την κλινική εικόνα και από τον κερατοειδή με αποτέλεσμα την βελτίωση της όρασης.

Η βελτίωση όμως της κλινικής εικόνας από τον κερατοειδή, όπως επί μεταμόσχευσης μυελού των οστών, δεν συνοδεύεται και από βελτίωση της αμφ/κής εικόνας, η οποία συχνά παρουσιάζει προοδευτική επιδείνωση **(117)**.

Επίσης σε κάποιες περιπτώσεις η τοπική θεραπεία έχει καλά αποτελέσματα (όπως π.χ. στην κυστίνωση η τοπική χρήση διαλύματος κυστεαμίνης).

Υδατοειδές υγρό

Η σύσταση του υδατοειδούς υγρού αλλάζει σε διάφορες μεταβολικές παθήσεις και η ανίχνευση διαφόρων προϊόντων θα μπορούσε να βοηθήσει διαγνωστικά σε κάποιες περιπτώσεις όπως η ανίχνευση οργανικών οξέων στο υδατοειδές σε νεογνά με σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου **(119-120)** και η ανίχνευση χαλκού στο υδατοειδές υγρό στην νόσο του Wilson **(121)**.

Η διαταραχή στη σύσταση του υδατοειδούς υγρού κατά την εμβρυϊκή ζωή έχει ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη καταρράκτη και γλαυκώματος σε μεταβολικές παθήσεις (όπως π.χ. το σ. Lowe) **(122)**, καθώς και σε καταστάσεις που παρατηρείται υποασβεστιαμία **(123)**.

Ίριδα και Ακτινωτό

Στα νοσήματα εναποθέσεων η κλινική συμπτωματολογία από την ίριδα και το ακτινωτό συνήθως λείπει.

Ιστοπαθολογικά ευρήματα από τους ινοβλάστες, τις μυϊκές ίνες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών, τα νεύρα του ακτινωτού και μακροφάγα αποδεικνύουν την προσβολή του ιστού. Επίσης το επιθήλιο του ακτινωτού σωματος προσβάλεται σημαντικά στη MPS, τη GM1 γαγγλιοσίδωση, τη νόσο του Niemann–Pick, τη μεταχρωματική λευκοδυστροφία, τη φουκοσίδωση και τη κηροειδή λιποφουσκίνωση. Η προσβολή των ενδοθηλιακών κυττάρων του ηθμού στη MPS οδηγεί σε εκδήλωση κρίσεων γλαυκώματος **(126-127)**. Στο σύνδρομο Chediak-Higashi επίσης παρατηρείται διαφανής ίριδα λόγω διαταραχών των χρωστικών κυττάρων της ίριδας (ψευδοαλφισμός) **(A)**.

Γλαύκωμα

Το γλαύκωμα μπορεί να αποτελεί μία από τις οφθαλμολογικές εκδηλώσεις των νευρομεταβολικών και νευροεκφυλιστικών νοσημάτων. Μπορεί να είναι ανοιχτής ή κλειστής γωνίας ή από κορικό αποκλεισμό.

Μπορεί να σχετίζεται με:

Διαταραχή στην ανάπτυξη της γωνίας του προσθίου θαλάμου (όπως π.χ. συμβαίνει στο σύνδρομο Lowe's **(124-125)**),.

Γλαύκωμα επίσης έχει παρατηρηθεί στις βλενοπολυσακχαριδώσεις **(126-127)** στις οποίες κυρίως αιτιολογείται ή πάχυνση του στρώματος του κερατοειδούς στο σκληροκερατοειδές όριο και οι ανωμαλίες του ενδοθηλίου του ηθμού με αποτέλεσμα τον αποκλεισμό της γωνίας του προσθίου θαλάμου.

Επίσης στο σύνδρομο Zellweger με αντίστοιχο μηχανισμό **(130)** καθώς και σε πολλά άλλα νοσήματα όπως η αμυλοείδωση **(132)**, η νευρινωμάτωση κ.α.

Από κορικό αποκλεισμό από υπεξάρθρωση του φακού (όπως π.χ. συμβαίνει στην ομοκυστινουρία **(128)** και στην υπερλυσιναιμία **(129)**)

Μια σπάνια περίπτωση γλαυκώματος της παιδικής ηλικίας, επί εδάφους υπερλυσιναιμίας, περιγράφεται στο ειδικό μέρος.

Φακός

Ο φακός αποτελεί ένα από τα διαφανή οπτικά μέσα του οφθαλμού. Αποτελείται από το περιφάκιο, τις ίνες της Ζιννείου Ζώνης, το επιθήλιο και τις φακαίες ίνες. Η ωρίμανση των φακαίων ινών από το επιθήλιο του φακού συνοδεύεται από απώλεια της πρωτεϊνοσύνθεσης και των τυπικών οργανιδίων (όπως τα ριβοσωμάτια, τα μιτοχόνδρια και το τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο) που συνοδεύεται από απώλεια της χρωματίνης του πυρήνα των φακαίων ινών. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα το φως να μην διαχέεται ούτε να απορροφάται από τον φακό, τα κύτταρα αυτά όμως εξαρτώνται πλέον ενεργειακά από την *αναερόβια γλυκόλυση*.

Η διαύγεια του φακού εξαρτάται όχι μόνο από την σχέση και την διάταξη των κρυσταλλινών (*α, β και γ κρυσταλλίνες*) αλλά πιθανά και από τις μεταβολικές και ρυθμιστικές ιδιότητες που αυτές παρουσιάζουν. Η διαταραχή στα δομικά χαρακτηριστικά των ινών και ή συγκέντρωση παθολογικών προϊόντων του μεταβολισμού που έχουν σχέση με μεταλλάξεις των γονιδίων που ευθύνονται για την παραγωγή τους οδηγεί στην απώλεια της διαύγειας του φακού **(133)**.

Στα νευρογενετικά νοσήματα είναι συχνή η προσβολή του φακού και αυτό είναι αναμενόμενο γιατί εγκέφαλος και φακός είναι εξωδερμικής προέλευσης. Καταρράκτης ή παρεκτόπιση του φακού συχνά παρατηρείται σε ενζυμικές ανεπάρκειες που εντοπίζονται στο κυτταρόπλασμα, στα υπεροξυσωμάτια, στα μιτοχόνδρια και στα λυσοσωμάτια. Ο καταρράκτης στα μεταβολικά νοσήματα μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία (συγγενής, νεογνικός, της παιδικής ηλικίας, των ενηλίκων) **(134)**.

Το είδος του καταρράκτη ή η θέση της παρεκτόπισης του φακού (π.χ. στην ομοκυστινουρία παρεκτόπιση ρινικά και κάτω (βλ. κυτταρόπλασμα σελ.15(2)) η ηλικία εμφάνισης και ο ρυθμός της εξέλιξής του, σε συνδυασμό με την νευρολογική συμπτωματολογία και την συνοδό οφθαλμική συμπτωματολογία, συχνά είναι ενδεικτικά της ενζυμικής ανεπάρκειας που τα προκαλεί καθώς και της πορείας της νόσου. Για παράδειγμα θα μπορούσαμε να αναφέρουμε: τη νόσο του Fabry όπου υπάρχει νευροκαταρρακτικό σύνδρομο με στροβιλώδη κερατοπάθεια **(102-107)**, νευροκαταρρακτικό σύνδρομο με κερασόχρωη ωχρά υποδεικνύει σιαλιδωση **(90-91)** κλπ.

Σε κάποιες περιπτώσεις η βλάβη του φακού είναι αναστρέψιμη, με την έγκαιρη διαπίστωση και αντιμετώπιση της ενζυμικής ανεπάρκειας που την προκαλεί (π.χ. στην γαλακτοζαϊμία).

Δύο σπάνια περιστατικά με μεταβολικό καταρράκτη περιγράφονται στο ειδικό μέρος (μαννοσίδωση και σ.Lowe).

Υαλώδες

Στο υαλώδες δεν αναφέρεται ιστοπαθολογικό εύρημα. Όμως στην ν. Gaucher βιβλιογραφικά αναφέρεται ένα ειδικό εύρημα, που είναι εναποθέσεις λευκές διάσπαρτες αφρωδών ιστοκυττάρων (Gaucher cells) στον οπίσθιο πόλο τοξοειδώς κατανεμημένες στο υαλοειδοαμφιβληστροειδικό διάστημα **(135-138)**.

Επίσης ένα σπάνιο εύρημα πρώτη φορά στη βιβλιογραφία αναφερόμενο σε ασθενή με γλυκογονίαση Ιβ διαπιστώθηκε στην παρούσα μελέτη και περιγράφεται στο ειδικό μέρος.

Σκληρός

Βιβλιογραφικά δεδομένα που να αφορούν την προσβολή του σκληρού δεν ανιχνεύτηκαν κατά την αναζήτηση στη βιβλιογραφική βάση PubMed στο Internet. Αναφέρονται όμως δύο εργασίες όπου πιθανά να υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταβολικής νόσου (βλεννοπολυσακχαρίδωσης) με σκληρική εντόπιση .

Η μία αφορά μια πιθανή οφθαλμική μορφή βλεννοπολυσακχαρίδωσης με επεισόδια χοριοειδικής αποκόλλησης με εναπόθεση βλεννοπολυσακχαριτών (χονδροϊτίνης και δερματάνης) στον σκληρό πάχυνσή του και διαταραχή του μελάγχρου επιθηλίου (leopard's spot). Η άλλη αφορά μια βλεννοπολυσακχαρίδωση όπου υπήρχαν διάχυτες κερατοειδικές και σκληρικές εναποθέσεις χονδροϊτίνης και δερματάνης **(139-140)**.

Χοριοειδής

Κλινική συμπτωματολογία από τον οφθαλμό δεν αναφέρεται βιβλιογραφικά..

Σε παθήσεις εναποθέσεων ιστοπαθολογικά υπάρχει προσβολή των χοριοειδικών ιστοκυττάρων, των ινοβλαστών, των ενδοθηλιακών κυττάρων των χοριοτριχοειδων, των αξόνων των νεύρων του ακτινωτού καθώς και των κυττάρων του Schwann's **(A)**.

Αμφιβληστροειδής και Μελάγχρουν επιθήλιο

Πολλά μεταβολικά νοσήματα σχετίζονται με ευρήματα από τον αμφιβληστροειδή. Κάποια από αυτά τα ευρήματα σε συνδυασμό ή όχι με την υπόλοιπη οφθαλμική συμπτωματολογία είναι ειδικά της πάθησης που αφορούν.

Τα πιο γνωστά συμπτώματα από τον αμφ/δή στις μεταβολικές παθήσεις είναι η *κερασόχρωη ωχρά* και η *μελαγχρωστική αμφ/πάθεια*.

Η Κερασόχρωη Ωχρά είναι χαρακτηριστικό εύρημα ορισμένων λυσοσωμιακών παθήσεων. Η εμφάνισή της οφείλεται στην εναπόθεση λιποειδών στη στοιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων του αμφ/δούς. Μπορεί να αποτελεί πρώιμο ή όψιμο εύρημα ανάλογα με την πάθηση .

Παθήσεις στις οποίες παρατηρείται κερασόχρωη ωχρά είναι:

-Γαγγλιοσιδώσεις GM1 (141-142)

GM2:- Tay-Sachs (143)

-Sandhoff's disease (144-145)

-Νόσος του Gauscher (146).

-Niemann Pick type A, C και D (147).

-Σιαλλίδωση τύπου I (148-149) και

-Σιαλλίδωση τύπου II (150-151) (γαλακτοσιαλλίδωση, ανεπάρκεια νευραμμινιδάσης).

-Μεταχρωματική Λευκοδυστροφία (152).

-Krabbe's disease (153-154)

-Βλεννοπολυσακχαρίδωση I (βλ.σελ.26 κερατοειδής-βλεννοπολυ- σακχαρίδωση I, βιβλιογραφία 1 ή 80).

-σύνδρομο Goldberg (155)

-Farber's disease (156-157)

-Νόσος του Pompe.

Κερασόχρωη ωχρά δεν έχει αναφερθεί σε λυσοσωμιακές παθήσεις όπως: η MLII, η κυστίνωση και σ. Chediak-Higashi.

Σε κάποιες περιπτώσεις το οφθαλμοσκοπικό εύρημα της κερασόχρωης ωχράς εξαφανίζεται (143) όπως: στην νόσο του Tay-Sachs, την GM1 γενικευμένη γαγγλιοσίδωση, τις σιαλιδώσεις τις γνωστές με το όνομα μυοκλονικό σύνδρομο με κερασόχρωη ωχρά, το σύνδρομο Goldberg και την νόσο Niemann-Pick type C. Αυτό οφείλεται στην καταστροφή των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς που έχει σαν συνέπεια την εξαφάνιση και του οφθαλμοσκοπικού ευρήματος.

Επίσης έχει παρατηρηθεί από ιστοπαθολογικές μελέτες πασχόντων η συσσώρευση παθολογικών προϊόντων στην στοιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων χωρίς όμως εμφάνιση κερασόχρωης ωχράς όπως π.χ. συμβαίνει στην φουκοσίδωση (158). Πιθανώς αυτό σχετίζεται με τα οπτικά χαρακτηριστικά της ουσίας που εναποτίθεται και κάποιους άλλους παράγοντες (βλ. λυσοσωμάτια σελ. 22 (60-63)).

Με βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις:

η απουσία του οφθαλμοσκοπικού ευρήματος της κερασόχρωης ωχράς σε παιδιά με νευρολογική συμπτωματολογία δεν αποκλείει και την διάγνωση.

Η Μελαγχρωστική Αμφιβληστροειδοπάθεια αποτελεί σύμπτωμα πολλών διαφορετικής αιτιολογίας μεταβολικών νοσημάτων (159-160) (διαταραχές του μεταβολισμού των λιπών, των υπεροξυσωματίων, των μιτοχονδρίων κ.ά.). Ο χρόνος εμφάνισής της ποικίλει ανάλογα με την υποκείμενη μεταβολική διαταραχή (νεογνικής ηλικίας, βρεφικής ηλικίας, νεανική και των ενηλίκων).

Η βυθοσκοπική εικόνα συχνά δεν είναι αυτή της τυπικής μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθειας, καθώς διαφέρει ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της πρόκλησής της.

Παθήσεις στις οποίες παρατηρείται είναι:

- Διαταραχές των υπεροξυσωματίων (βλ. υπεροξυσωματίια σελ. 20 (44-51, 164).

- Wolman's Disease (169)

- Διαταραχές του μεταβολισμού των λιπών (μη υπεροξυσωματικές) 53.

Sjögren-Larsson syndrome

Abetalipoproteinemia

LC-3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase deficiency (42-43,165)

- Νευρωνική Κηροειδής Λιποφουσκίνωση (166-168).

- Γλυκοπρωτεϊνικό σύνδρομο ανεπάρκειας υδατανθράκων (CDG) (βλ σελ. 16 Ενδομεμβρανικό σύστημα βιβλ.26-28).

-Ανεπάρκεια στην αναπνευστική αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων όπως: το σ. Kearns-Sayre, η κληρονομική οπτική ατροφία του Leber.(βλ. μιτοχόνδρια βιβλ **29-41**) το σύνδρομο NARP κ.α..

-Μεταχρωματική λευκοδυστροφία (βλ σελ 34 cherry red spot) (**152,160**).

-Κυστίωση (περιφερική αμφιβληστροειδοπάθεια) (**108**) (βλ. **κερατοειδής** – Κυστίωση).

Σε κάποιες από αυτές τις παθήσεις η έγκαιρη διαπίστωση της μεταβολικής διαταραχής μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση (**160-162**) καθώς και στην γενετική συμβουλή. Η πρόωμη διάγνωση είναι δυνατή ακόμη και πριν την εμφάνιση οφθαλμοσκοπικού ευρήματος από τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο της όρασης (ERG) (**163**).

Οι θεραπείες εξαιτίας της διαφορετικότητας του παθογενετικού μηχανισμού δημιουργίας της μελαγχρωστικής αμφ/θειας ποικίλουν. Μέχρι σήμερα έχουν χρησιμοποιηθεί υψηλές δόσεις βιταμίνης Α, βιταμίνης Ε, δίαιτες χαμηλές σε φυτανικό (v. Refsum), μεταμοσχεύσεις κυττάρων ή αμφ/δούς, χορήγηση φαρμάκων που επιβραδύνουν την απόπτωση των κυττάρων του αμφ/δούς (diltiazem), γονιδιακές θεραπείες, θεραπείες παραγωγής πρωτεϊνών που δρουν στο DNA ή στο mRNA, αμφ/κά εμφυτεύματα microchip σιλικόνης.

Η έρευνα για θεραπείες των διαφόρων μορφών της μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθειας μεταβολικής αιτιολογίας είναι πολλά υποσχόμενες για το μέλλον.

Ο Αλφισμός ή ψευδοαλφισμός παρατηρείται στην κυστίωση και στο σύνδρομο Chediak-Higashi.

Εναποθέσεις στο υαλοειδοαμφιβληστροειδικό διάστημα έχουν αναφερθεί στην νόσο του Gaucher (βλ. υαλώδες **135-138** σελ.33).

Καθώς και το δικό μας εύρημα που αναφέρεται παρακάτω στο ειδικό μέρος.

Αγγεία

Χαρακτηριστικό εύρημα ορισμένων λυσοσωμιακών παθήσεων είναι η ελίκωση των αγγείων του αμφ/δούς. Το εύρημα αυτό σχετίζεται με την διαταραχή του κυτταρικού σκελετού από λυσοσωμιακές εναποθέσεις που καταλαμβάνουν σχεδόν το ήμισυ του κυτταροπλασματικού όγκου. Τα αγγεία γίνονται ευένδοτα στην πίεση του αίματος λόγω της χάλασης της κυτταρικής αρχιτεκτονικής και της απώλειας της μηχανικής αντίστασης των τοιχωμάτων τους. Με την πάροδο του χρόνου παρατηρείται χαρακτηριστική ελίκωση, σε προχωρημένη δε πάθηση μπορεί να παρατηρηθούν θρομβοεμβολικά επεισόδια των φλεβικών και αρτηριακών αγγείων του αμφ/δούς (v.Fabry).

Παθήσεις στις οποίες παρατηρείται ελίκωση αγγείων είναι οι εξής :

Φουκοσίδωση (**70**).

Νόσος του Fabry (**68,102-105**).

Γαγγλιοσίδωση τύπου1 (62).

Βλεννολιπίδωση 1 (71).

Νόσος Niemann-Pick (63).

Νόσος Pompe.

Στην νόσο του Niemann-Pick και στη νόσο του Pompe εξαιτίας της βαρύτητας της μεταβολικής διαταραχής για την επιβίωση των ασθενών δεν παρατηρείται το τελικό στάδιο της ελίκωσης των παθολογικών αγγείων.

Οπτικό νεύρο

Το κλινικό σύμπτωμα της *ατροφίας του οπτικού νεύρου* μπορεί να είναι αποτέλεσμα πολλών μεταβολικών νοσημάτων και μπορεί να προκληθεί με ποικίλους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς όπως :

καταστροφής των αμφ/κών νευρώνων (όπως σε δυσλειτουργία των λυσοσωμιακών ενζύμων στα κύτταρα του οπτικού νεύρου)

απομυελίνωση του οπτικού νεύρου (στις λευκοδυστροφίες η οφθαλμική παθολογία αρχίζει από το ίδιο το οπτικό νεύρο με σοβαρή απομυελίνωση).

δευτεροπαθώς από

γλαύκωμα ή από

οξύ ή χρόνια υδροκέφαλο από προσβολή των μηνίγγων.

Σε πολλές περιπτώσεις πολλαπλοί μηχανισμοί οδηγούν σε αυτό το αποτέλεσμα.

Η ατροφία του νεύρου μπορεί να συνυπάρχει με ευρήματα από τον αμφιβληστροειδή (π.χ. εικόνα μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθειας) και τα αμφιβληστροειδικά αγγεία. (π.χ. στένωση των αγγείων) όπως άλλωστε συμβαίνει στην κληρονομική οπτική νευροπάθεια του Leber και να συνοδεύεται από στραβισμό ή νυσταγμό.

Στραβισμός

Η εμφάνιση του στραβισμού στα νευρομεταβολικά και νευροεκφυλιστικά νοσήματα μπορεί να είναι αποτέλεσμα πρωτοπαθούς προσβολής του οφθαλμοκινητικού συστήματος (κεντρικά ή περιφερικά) ή δευτεροπαθούς προσβολής του μηχανισμού της διόφθαλμης όρασης.

Υπερπυρηνική πάρεση του κάθετου ή του οριζοντίου βλέμματος παρατηρούνται σε διαταραχές του μεταβολισμού των λιπών όπως η ν. Gaucher, Niemann Pick τύπου C και D, στην αβηταλιποπρωτεϊναιμία (146, 147, 170-178).

Πτώση βλεφάρου και οφθαλμοπληγία είναι συχνά ευρήματα στις μιτοχονδριοπάθειες **(29,30,33,41)**.

Η παρουσία μεταβολικής πάθησης, στα πρώτα χρόνια της ζωής, που προκαλεί συγγενή καταρράκτη ή θόλωση του κερατοειδούς μπορεί να οδηγήσει *δευτεροπαθώς*, στην ανάπτυξη στραβισμού από αποστέρηση του οπτικού ερεθίσματος .

Συχνή είναι ή συγγενής εσωτροπία στο carbohydrate deficiency- glycoproteine syndrome- Jaeken syndrome (που συνοδεύεται και από μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια) **(26-28)** καθώς και στην ανεπάρκεια της βιοτινιδάσης (που συνοδεύεται από ευρήματα από το οπτικό νεύρο και τον αμφιβληστροειδή) **(179-181)**.

Η οφθαλμολογική διερεύνηση πρέπει να είναι πλήρης, να μην περιορίζεται στην μεμονωμένη αντιμετώπιση του στραβισμού, να συνδυάζεται πάντα με τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού και τη συνεργασία του παιδονευρολόγου ή του νευρολόγου.

Νυσταγμός:

Ο νυσταγμός που παρατηρείται παρά το ότι κάποτε μπορεί να σχετίζεται με την νόσο συχνά είναι αποτέλεσμα τύφλωσης στην πρώιμη παιδική ηλικία από εκφύλιση του αμφ/δούς ή οπτική ατροφία όπως π.χ στις λευκοδυστροφίες **(182)**.

Γ. ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΝΕΥΡΟΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ:

Γενικά

Πολλές ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού έχουν αναγνωρισθεί σαν μοριακές διαταραχές, ενώ σε άλλες είναι γνωστές οι βιοχημικές διαταραχές και η κλινική τους συμπτωματολογία αλλά δεν έχει ακόμη γίνει δυνατή η διαπίστωση της μοριακής διαταραχής που την προκαλεί. Έτσι μία άλλη πολύ συχνή κατάταξη των μεταβολικών νοσημάτων είναι αυτή που κυρίως βασίζεται στη βιοχημική σκοπιά και στις αντίστοιχες βιοχημικές οδούς που έχουν ή μπορεί να έχουν παραβλαφθεί.

Για λόγους πρακτικούς αλλά και για την διερεύνησή τους χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω κατάταξη των νευρογενετικών νοσημάτων:

1. Διαταραχές Μεταβολισμού **Αμινοξέων.**
2. Διαταραχές Μεταβολισμού **Υδατανθράκων.**
3. Διαταραχές Μεταβολισμού **Λυσοσωματίων.**
4. **Οργανικές Οξυουρίες.**
5. Διαταραχές Μεταβολισμού **Λιπών.**
6. Διαταραχές Μεταβολισμού **Μετάλλων.**

Διαταραχές Μεταβολισμού Πουρινών κ.α.

Με βάση την κατάταξη αυτή ανατρέχοντας στα βιβλία που αναφέρονται στην βιβλιογραφία καθώς και στην υπόλοιπη βιβλιογραφία των προηγούμενων κεφαλαίων, σχηματίστηκαν πίνακες που καταδεικνύουν την αντίστοιχη ενζυμική ανεπάρκεια και το συνοδό οφθαλμολογικό εύρημα κατά πάθηση.

Αναφέρονται κατηγορίες νοσημάτων που απασχόλησαν στην παρούσα διατριβή.

Α. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

1A 1. ΦΑΙΝΥΛΟΚΕΤΟΝΟΥΡΙΑ. (Υδροξυλάση φαινυλαλανίνης)	Υποχρωματισμός ιριδας (μπλέ ιριδα)
1A 2. ΥΠΕΡΦΑΙΝΥΛΑΛΑΝΙΝΑΙΜΙΑ.	Ηπιώτερη της ανωτέρω
1A 3. ΤΥΡΟΣΙΝΟΣΗ ΚΑΙ ΤΥΡΟΣΙΝΑΙΜΙΑ I. (Φουμαρυλο-ακετο-ακετάση) (FAH) ΤΥΡΟΣΙΝΑΙΜΙΑ II (Τυροσίνο- αμινοτρανσφεράση)	Αμφοτερόπλευρο ψευδοδενδριτικό έλκος κερατοειδούς, κερατίτιδα ερπητικής μορφής ,σπάνια πλάκες κερατοειδούς και επιπεφυκότα,θηλωματώδης υπερπλασία άνω ταρσικού επιπεφυκότα, αγγείωση και ουλοποίηση κερατοειδούς.
1A 4. MAPLE SYRUP DISEASE (Branched chain aminoacid metabolism).	-
1A 5. ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΣΤΟΝ ΚΥΚΛΟ ΤΗΣ ΟΥΡΙΑΣ	Αναφέρεται οφθαλμοπληγία
α. Αργινοσουκινική οξουρία. (Αργινοσουκινική συνθετάση)	-
β. Κιτρουλιναιμία. (αργινοσουκινική λύαση)	-
γ. Ανεπάρκεια ορνιθινο-τρανσκαρβαμύλασης.	Ημικρανικές κρίσεις με έμετο και

		οφθαλμοπληγία
	δ. Ανεπάρκεια της <i>carbamyl-phosphate synthetase</i> .	-
	ε. Υπεραργινιναιμία. (αργινάση)	-
	στ. Άλλες γενετικές διαταραχές που προκαλούν υπεραμμωναιμία.	-
1Α	6. ΙΣΤΙΔΙΝΑΙΜΙΑ. (ιστιδινική αμμωνιακή λυάση)	-
1Α	7. ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΘΕΙΟ.	
	α. Ομοκυστινουρία. (β-συνθετάση της κυσταθειονίνης)	Παρεκτόπιση φακού, μυωπία, γλαύκωμα, αποκόλληση, αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις
	β. Κυσταθειονινουρία. (γ-λυάση κυσταθειονίνης)	Δυσπλασίες ματιών
	γ. Υπερθειονιναιμία. (οξειδάση θειώδους οξέος)	Παρεκτόπιση φακού, απομυελίνωση με κατιούσα ατροφία οπτικού νεύρου
	δ. Ιμινο-οξουρίες.	-
	ε. Κυστίνωση.	Κερατοπάθεια επιπεφυκίτις
1Α	8. ΆΛΛΕΣ ΣΠΑΝΙΕΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ. Υπερλυσιναιμία. (3 διαφορετικοί μηχανισμοί)	Υπεξάθρημα φακού, κορικός αποκλεισμός πάρεση έξω ορθού, Αμφοτερόπλευρη σφαιροφακία Και το δικό μας περιστατικό

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

1. HURTNUP'S DISEASE.	-
2. LOWE'S SYNDROME.	Συγγ. Καταρράκτης, γλαύκωμα, εικόνα μεσοεξωδερμικής δυσγένεσης προσθίου ημιμορίου οφθαλμού.

3. ΙΜΙΝΟ-ΓΛΥΚΙΝΟΥΡΙΑ.	-
-----------------------	---

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ

2Α.	Γαλακτοζαιμία (<i>Γαλακτόζο-1-Ρ-ουριδυλοτρανσφεράση</i>).	<i>Καταρράκτης εν είδη σταγόνας ελαίου</i>
2Β.	Νοσήματα Εναποθέσεων Γλυκογόνου (Γλυκογονώσεις).	-
2Β. 1	Γλυκογόνωση Τύπου Ιβ (<i>Γλυκοζο-6-φωσφορική τρανσλοκάση</i>).	<i>αναστροφή βλεφαρίδων καθυστέρηση της πλήρωσης του χοριοειδούς στη φλουροραγγειογραφία χαμηλό δείκτη Arden στο ΗΟΓ και ατροφία μελάγχρου και χοριοτριχοειδικών αγγείων και το δικό μας εύρημα</i>
2Β. 2	Γλυκογόνωση Τύπου ΙΙ Acid-a-1,4 glucosidase (Pompe's disease).	<i>Ιστοπαθολογικά ευρήματα από τα αγγεία του αμφ/δους και τον αμφ/δή</i>
2Β. 3	Γλυκογόνωση Τύπου ΙΙΙ Amylo-1,6 glucosidase and or oligo-1,4 → 1,4-Glucantransferase.	-
2Β. 4	Γλυκογόνωση Τύπου ΙV Amylo-1,4-transglycosylase.	-
2Β. 5	Γλυκογόνωση Τύπου V Muscle phosphorylase.	-
2Β. 6	Γλυκογόνωση Τύπου VI Liver phosphorylase	-
2Β. 7	Γλυκογόνωση Τύπου VII Phosphofructokinase.	-
2Β. 8	Γλυκογόνωση Τύπου VIII Phosphorylase kinase.	-
		-
2Γ.	Δυσανεξία στην φρουκτοζη .	-

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΛΥΣΟΣΩΜΑΤΙΩΝ

3Α. ΒΛΕΝΝΟΠΟΛΛΥΣΑΚΧΑΡΙΔΩΣΕΙΣ (M.P.S.)

1. M.P.S. I	Hurler's Disease or M.P.S. IH.	<i>α-L-ιδουρονιδάση</i>	θόλωση του κερατοειδούς, Γλαύκωμα
2. M.P.S. II	Hunter's Disease.	<i>Ιδουρονική σουλφατάση</i>	θόλωση του κερατοειδούς
3. M.P.S. III	Sanfilippo Syndrome A Sanfilippo Syndrome B Sanfilippo Syndrome C Sanfilippo Syndrome D	<i>Σουλφαμιδάση</i> <i>A-N-ακέτυλο-Dγλυκοζαμινιδάση</i> <i>AcCoA:a-γλυκοζαμινιδάση-N-Ac-τρανσφεράση</i> <i>Γλυκοζαμίνη-6-σουλφατάση</i>	θόλωση κερατοειδούς καταρράκτης
4. M.P.S IV	Morquio Disease A Morquio Disease B.	<i>Γλυκοζαμίνη-6-θειική σουλφατάση</i> <i>Γαλακτοζαμινο-6-θειική σουλφατάση</i>	θόλωση του κερατοειδούς, ατροφία οπτικού νεύρου, εκφύλιση αμφ/δούς
5. M.P.S V	Scheie's Disease or M.P.S. I-S.	<i>α-L-ιδουρονιδάση (μερικώς)</i>	θόλωση του κερατοειδούς, εκφύλιση αμφ/δούς
6. M.P.S VI	Marotauex-Lamy Syndrome.	<i>N-Ακετυλογαλακτοσαμίνη-4-σουλφατάση</i>	θόλωση του κερατοειδούς, Γλαύκωμα

7. M.P.S VII Sly	<i>β-γλυκουρονιδάση</i>	
------------------	-------------------------	--

**3B. ΒΛΕΝΝΟΛΙΠΙΔΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ
(ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΩΣΕΙΣ).**

Μαννοσίδωση	<i>α-μαννοσιδάση</i>	Επιθηλιακή θόλωση του κερατοειδούς, καταρράκτης, Στραβισμός, ωχρότητα ΟΝ
Φουκοσίδωση.	<i>α-φουκοσιδάση</i>	Ελίκωση αγγείων επιπεφυκότα και αμφ/δούς
Γαλακτοσιαλίδωση	<i>Β-γαλακτοσιδάση & νευραμινιδάση (έλλειψη προστατευτικής πρωτεΐνης)</i>	Κερασόχρωη ωχρά, θολερότητες κερατοειδούς
Σιαλίδωση.	<i>α-νευραμινιδάση</i>	Καταρράκτης, κερασόχρωη ωχρά
Ασπαρτυλογλυκοσαμινουρία	<i>Ασπαρτυλογλυκοσαμινιδάση</i>	Ιστοπαθολογικά ευρήματα
Schindler disease	<i>A-N-ακέτυλο-γαλακτοζαμινιδάση</i>	Ατροφία ΟΝ
Βλεννολιπίδωση τύπου II (I-cell disease)	<i>N-Ακετυλογαλακτοσαμίνη-1-φωσφοτρανσφεράση</i>	η θόλωση του κερατοειδούς δεν είναι σταθερό εύρημα
Βλεννολιπίδωση τύπου III (pseudo-Hurler polydystrophy)	<i>N-Ακετυλογαλακτοσαμίνη-1-φωσφοτρανσφεράση</i>	θόλωση κερατοειδούς, ανωμαλίες αμφ/δούς, αγγείων και οπτικού νεύρου, υπερμετρωπικός αστιγματισμός
Βλεννολιπίδωση τύπου I		καταρράκτης, θόλωση κερατοειδούς, ελίκωση

		αγγείων αμφ/δούς και επιπεφυκότα, στραβισμός
Βλεννολιπίδωση τύπου IV		επιθηλιακή εντόπιση θόλωσης κερατοειδούς, καταρράκτης, διάταση αγγείων, διαταραχή μελαγχρόου επιθηλίου, ωχρότητα οπτικού νεύρου, στραβισμός, πτώση βλεφάρου,

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΛΙΠΩΝ

4Α. ΣΦΙΓΓΟΛΙΠΙΔΩΣΕΙΣ

N.Niemann-Pick A,B	Σφιγγομυελινάση	Πάρηση καθέτου βλέμματος
N.Niemann-Pick C	Διαταραχή στην ενδοκυττάρια μεταφορά της χοληστερόλης	Πάρηση καθέτου βλέμματος, , μελαγχρωστική αμφ/θεια
Gaucher's Disease I,II,III Chronic-Infantile-Juvenile	Β-γαλακτοσιδάση Γλυκοκερεβροσιδάση	Πάρηση οριζοντίου βλέμματος,
N.Fabry	α-γαλακτοσιδάση κεραμίδιο τριεξοσιδάση	Ελίκωση αγγείων αμφ/δούς & επιπεφυκότα Στροβιλώδης κερατοπάθεια, καταρράκτης ραφών και προσθίου περιφακίου (στικτές θολερότητες)
Farber (Lipogranulmatosis).	κεραμιδάση	Κερασόχρωη ωχρά, μελαγχρωστική αμφ/θεια, ωχρότητα ON
(GM1-Τύπος 1) νεογνική	Γαγγλιοσιδο-β-γαλακτοσιδάση A,B,C	Κερασόχρωη ωχρά
(GM1-Τύπος 2) νεανική	Γαγγλιοσιδο-β-γαλακτοσιδάση B,C	Κερασόχρωη ωχρά
(GM1-Τύπος 3) ενηλίκων	Γαγγλιοσιδο-β-γαλακτοσιδάση μερική	-
(GM2 variant B) N.Tay-	β-Εξοσαμινιδάση A	Κερασόχρωη ωχρά

Sachs		
(GM2-variant O) N.Sandoff	<i>β-Εξοσαμινιδάση A & B</i>	<i>Κερασόχρωη ωχρά</i>
(GM2-Τύπος B1) Νεανική GM2	<i>β-Εξοσαμινιδάση A</i>	<i>Κερασόχρωη ωχρά (σπανιότερα), υπερπυρηνική οφθαλμοπληγία</i>
(GM2-Τύπος AB)	<i>Πρωτεΐνη που ενεργοποιεί τη GM2</i>	<i>Κερασόχρωη ωχρά</i>
Μεταχρωματική λυκοδυστροφία (σουλφατίδωση)	<i>Ααρυλσουλφατάση-A Σφιγγολιπιδοακτιβάση-1 (SAP 1)</i>	<i>Κερασόχρωη ωχρά, Ατροφία οπτικού νεύρου, νυσταγμός</i>
Krabbe (globoid cell leukodystrophy)	<i>B-D-γλυκοσιδάση, σουλφατιδάση ή</i>	<i>Ατροφία οπτικού νεύρου, νυσταγμός</i>

4B. ΑΛΛΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΛΙΠΩΝ

<i>Cerebrotendinous xanthomatosis.</i>	<i>Ηπατική μιτοχονδριακή 27-υδροξυλάση</i>	<i>Αμφοτερόπλευρος καταρράκτης, οπτική νευροπάθεια</i>
Wolman's Disease.	<i>Οξίνη λιπάση</i>	<i>Μελαγχρωστική αμφ/θεια</i>
Neuronal ceroid lipofuscinosis (Late infantile amaurotic idiocy; NGL; Batten Bielschowsky Disease- Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis NCL).		<i>Μελαγχρωστική αμφ/θεια, bull's eye maculopathy, Ατροφία ON</i>

Υπεροξωσωμακές διαταραχές μεταβολισμού των λιπών

Refsum's Disease	<i>Οξειδάση του φυτανικού οξέως</i>	<i>Μελαγχρωστική αμφ/θεια, Ατροφία Ο</i>
Αδρενολευκοδυστροφία	<i>VLCFA-CoA synthetase deficiency</i>	<i>Ατροφία ΟΝ</i>

ΟΡΓΑΝΙΚΕΣ ΟΞΥΟΥΡΙΕΣ

N-ΑΚΕΤΥΛΟ-ΑΣΠΑΡΤΙΚΗ ΟΞΥΟΥΡΙΑ (N.CANAVAN)	<i>N-ακετυλο-ασπάρτική αμιδοϋδρολάση</i>	<i>Ατροφία ΟΝ,</i>
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΟΤΙΝΙΔΑΣΗΣ	<i>βιοτινιδάση</i>	<i>ατροφία ΟΝ, κερατοεπιπεφονκίτις, στραβισμός, διαταραχές μελαγχρόου επιθηλίου, διαταραχές κορικού αντανακλαστικού</i>
ΠΡΟΠΙΟΝΙΚΗ ΟΞΥΑΙΜΙΑ .		
ΜΗ ΚΕΤΩΤΙΚΗ ΥΠΕΡΓΛΥΚΙΝΑΙΜΙΑ.		
ΜΕΘΥΛΟΜΑΛΟΝΙΚΗ ΟΞΥΑΙΜΙΑ.		
ΙΣΟΒΑΛΕΡΙΚΗ ΟΞΥΑΙΜΙΑ.		
ΓΑΛΑΚΤΙΚΕΣ ΟΞΥΑΙΜΙΕΣ		

•

6.ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΜΕΤΑΛΛΩΝ

ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ WILSON (ΗΠΑΤΟΦΑΚΟΕΙΔΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗ)	<i>Διαταραχή στην πρόσληψη από την Σερουλοπλασμίνη;</i>	<i>Δακτύλιος του Kaiser- Fleischer, διαταραχές της προσαρμογής</i>
KINKY HAIR DISEASE.		

7.ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΠΟΥΡΠΙΝΩΝ

LESCH NYAN SYNDROME.		
PORPHYRIA.		

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Η Κρήτη είναι μία σχετικά απομονωμένη νήσος όπου πολλά άτομα ζουν σε απόμακρες περιοχές με ιδιαίτερος κλειστό πληθυσμό. Λογικό είναι εδώ να υπάρχει αυξημένη συχνότητα των μεταβολικών νοσημάτων. Αυτό ενισχύεται από το γεγονός ότι στην Κρήτη υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός ατόμων με νευρολογικά συμπτώματα ποικίλης αιτίας, χωρίς να υπάρχει εμφανής αιτιολογία για αυτά. Είναι προφανές ότι σημαντικός αριθμός αυτών των ατόμων πάσχει από κάποιο μεταβολικό νόσημα. Ωστόσο λίγες από αυτές τις ασθένειες είχαν διαγνωσθεί.

Κατά τη γνώμη μας οι κυριότερες αιτίες γι' αυτό ήταν:

- α) Κοινωνικά αίτια καθότι πολλά από τα άτομα αυτά ζουν σε εξαιρετικά απόμακρες αγροτοκτηνοτροφικές περιοχές όπου επικρατούν ιδιαίτερες κοινωνικές αντιλήψεις, πράγμα που καθιστά την επαφή με το γιατρό δύσκολη.
- β) Η απουσία του κατάλληλου βιοϊατρικού εξοπλισμού για την τεκμηρίωση της διάγνωσης των νοσημάτων αυτών.

γ) Η ακριβής συμπτωματολογία των νοσημάτων αυτών δεν είναι χαρακτηριστική, με το δεδομένο ότι φέρουν πολύπλοκα ονόματα που προέρχονται από τους συνδυασμούς ανατομικών, βιοχημικών και ιατροϊστορικών όρων και το φάσμα των κλινικών συμπτωμάτων είναι πολύ ετερογενές. Έτσι εκτός από το ΚΝΣ προσβάλλονται και άλλα συστήματα και όργανα όπως καρδιά, ήπαρ, νεφρά, αιμοποιητικό και οφθαλμοί.

Οι οφθαλμοί μας ενδιαφέρουν ιδιαίτερα, διότι ένας μεγάλος αριθμός μεταβολικών νοσημάτων εμφανίζει συμπτώματα από τα μάτια, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις είναι παθολογικά.

Αντίστοιχη μελέτη πληθυσμού που να αφορά τα οφθαλμολογικά ευρήματα σε νευρογενετικά νοσήματα **στην Ελλάδα** καθώς και την συμβολή στην διάγνωση **δεν έχει ξαναγίνει.**

Αντίστοιχες μελέτες στην διεθνή βιβλιογραφία είναι ελάχιστες.

Στην προσπάθεια που κάνουμε για την καλύτερη διερεύνηση και διάγνωση των νοσημάτων αυτών, διαμορφώθηκε ένα πρωτόκολλο συνεργασίας μεταξύ της Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής και της Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να παρουσιάσει τα αποτελέσματα από τη συνεργασία αυτή και να συζητήσει τη συμβολή των οφθαλμιάτρων στη διάγνωση των μεταβολικών νόσων, καθότι μια προσεκτική οφθαλμολογική εξέταση είναι σημαντική βοήθεια στην έτσι κι αλλιώς δύσκολη διάγνωση των νοσημάτων αυτών.

Στόχους της παρούσας μελέτης αποτελούν τα παρακάτω:

Επιδημιολογική μελέτη των οφθαλμολογικών ευρημάτων σε νευρομεταβολικά και νευροεκφυλιστικά νοσήματα..

Συμβολή αυτών των ευρημάτων στην διάγνωση των νευρομεταβολικών και νευροεκφυλιστικών νοσημάτων.

Η έγκαιρη διάγνωσή τους έχει σημασία για δυο λόγους:

την *έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση* της νόσου(όπου αυτό είναι εφικτό) καθώς και των οφθαλμολογικών εκδηλώσεών της όπου δεν είναι δυνατή η θεραπευτική αντιμετώπιση, υπάρχει η δυνατότητα *προγεννητικού ελέγχου* και *γενετικής συμβουλής*.

Συμβολή αυτών των ευρημάτων στην καλύτερη κατανόηση των

οφθαλμικών παθήσεων και στην κλινική συμπτωματολογία των νευρογενετικών νοσημάτων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ:

Η μελέτη αυτή εκπονήθηκε κατά το διάστημα από τον Μάιο του 1996 έως και τον Μάιο του 2000.

Κατά την διάρκεια της μελέτης εξετάστηκαν 125 περιστατικά.

Η συλλογή των περιστατικών έγινε σε συνεργασία με τη παιδιατρική, οφθαλμολογική, νεογνολογική και νευρολογική κλινική του ΠΕ.ΠΑ.Γ.Ν.Η καθώς και με 8 κέντρα υγείας σε αγροτικές περιοχές της Κρήτης. Αυτά τα κέντρα υγείας είναι υπεύθυνα για 225.000 κατοίκους. Οι ιατροί των κέντρων υγείας ενημερώθηκαν γραπτώς και πήραν μέρος σε επιμορφωτικά προγράμματα για αυτές τις νόσους και την πρόιμη διάγνωση τους που έγιναν από τον παιδονευρολόγο Επίκουρο Καθηγητή Νευρολογίας Ευαγγελίου Αθανάσιο. Όλοι υποβαλλόταν σε πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο.

Κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη:

Μία λίστα με τα κοινωνικοδημογραφικά στοιχεία του συμμετέχοντος και ειδικές παθολογικές καταστάσεις, συμπτώματα και κλινικά σημεία που σχετίζονται με αυτές τις παθήσεις σχηματίστηκε **(Πίνακας 1)**.

Πέντε Γενικοί ιατροί των κέντρων υγείας, τρεις παιδίατροι και ένας οφθαλμίατρος συμμετείχαν στην αναζήτηση και συλλογή ασθενών με πιθανό νευρομεταβολικό ή νευροεκφυλιστικό νόσημα. Ασθενείς για τους οποίους τέθηκε η υποψία ή η βεβαιότητα μεταβολικού νοσήματος από την οφθαλμολογική εξέταση στο παιδοφθαλμολογικό ιατρείο προστέθηκαν στη μελέτη.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης οι συμμετέχοντες ιατροί (και η οφθαλμίατρος Τ.Δ.) έλεγχαν την παρουσία τουλάχιστον ενός από τα κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη σε κάθε παιδί ή ενήλικα που ήταν συμπτωματικός από την παιδική ηλικία και η πάθησή του δεν σχετιζόταν με άλλες καταστάσεις όπως : *η περιγεννητική ασφυξία, η λοίμωξη , ο τραυματισμός ή όγκος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.* Αν μία τέτοια κατάσταση διαπιστωνόταν ο ασθενής αποκλειόταν από την μελέτη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Α. ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΟΣ

Ονοματεπώνυμο:
 Όνομα πατρός:
 Κωδικός φακέλου :
 Ημερομηνία γέννησης:
 Τόπος γέννησης:
 Τόπος διαμονής:
 Εκπαίδευση:
 Επάγγελμα :

Β. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ

1. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Ανεξάρτητοι θάνατοι νεογνών στην οικογένεια μη δυνάμενοι ν' αποδοθούν σε συγκεκριμένα αίτια	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Αποβολές μη δυνάμενες ν' αποδοθούν σε συγκεκριμένα αίτια (έλεγχος του νεογέννητου).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Κληρονομικότητα	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ		
2.1 Διαγνωσθέντα από γιατρό νοσήματα	ΝΑΙ	ΟΧΙ
- Καρδιομυοπάθεια που δε δύναται ν' αποδοθεί σε συγκεκριμένα αίτια	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Υπογλυκαιμικό επεισόδιο που δε δύναται ν' αποδοθεί σε συγκεκριμένα αίτια	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Δερματικές εκδηλώσεις (π.χ. έκζεμα) που είναι ανθεκτικές στη συμβατική θεραπεία	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Κώμα που δεν αποδόθηκε σε συγκεκριμένο αίτιο	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Περιφερική νευροπάθεια	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Επεισόδια σπασμών	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Διανοητική καθυστέρηση	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Σηψαιμία ή μηνιγγίτιδα με αρνητική καλλιέργεια	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2 Συμπτώματα - Σημειολογία	ΝΑΙ	ΟΧΙ
α. Από το πεπτικό σύστημα		

- Συμπτωματολογία πλωρικής στένωσης
- Υποτροπιάζοντες έμετοι των οποίων δεν έχει βρεθεί η αιτία τους
- β. Από το νευρικό σύστημα
 - Υποτονία/δυσκολία στην κατάποση
 - Δυστονία
 - Αταξία
 - Πυραμιδικά σημεία
- γ. Από το ουροποιητικό σύστημα
 - Χαρακτηριστική οσμή στα ούρα

ΠΙΝΑΚΑΣ 2**ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ****ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:****ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ:****ΗΜΕΡ. ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ:****ΤΗΛ.:****ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:****ΗΜΕΡ.^{ης} ΕΞΕΤΑΣΗΣ:****ΟΦΘ/ΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ****Οικογενειακό Ιστορικό:****Ατομικό Αναμνηστικό:****ΟΦΘ/ΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ:**

		<u>[Δ.Ο.]</u>	<u>[Α.Ο.]</u>
Οπτική Οξύτητα:	s.c. c.c.		s.c. c.c.
Αντίληψη Χρωμάτων:	Ερυθρό Πράσινο Μπλέ-Κίτρινο	N/O N/O N/O	N/O N/O N/O
	έμμεσο	N/O	N/O
Φωτοκινητικό αντ/κό	άμεσο	N/O	N/O
Αντανακλαστικό Κερατοειδούς		N/O	N/O
Αντανακλαστικό Σύγκλισης Βλεφάρων		N/O	N/O
Κινητικότητα:	Συζυγείς Κινήσεις Οφθ. Υπερλειτουργία Μυός Πάρεση Μυός	N/O N/O N/O	
Σύγκλιση:	ανεπάρκεια	N/O	Προσαρμογή N/O
Cover-test:			

Νυσταγμός: N/O τύπος νυσταγμού

Στραβισμός: Συγκλίνων N/O Αποκλίνων N/O Άλλο N/O

[Δ.Ο.] _____ [Α.Ο.]

Ελεγχος στη Σχισμοειδή Λυχνία:

Βλέφαρα	N/O	N/O
Επιπεφυκότας	N/O	N/O
Κερατοειδής	N/O	N/O
Ιριδα	N/O	N/O
Κόρη	N/O	N/O
Φακός	N/O	N/O

Διάθλαση και Σκιασκοπία: N/O sph cyl x sph cyl x

Βυθοσκόπηση: Οπτικό ν.

Ωχρότητα	N/O	N/O
Ατροφία	N/O	N/O
Αγγεία	N/O	N/O

Νευρικές Ινες	N/O	N/O
Ωχρά	N/O	N/O
Λοιπός Αμφ/δής	N/O	N/O
Αγγεία Αμφ/δούς	N/O	N/O
Μελάγχρουν Επιθήλιο	N/O	N/O
Χοριοειδής Χιτώνας	N/O	N/O

Οπτικό Πεδίο: N/O N/O

Αγγειογραφία: N/O N/O

PHOTO: N/O N/O

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

ΣΗΜΕΙΩΣΗ 1

(ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ)

Η εκτίμηση της οπτικής οξύτητας για κοντά:

- α) για παιδιά 0-2ετών έγινε έμμεσα και βασίστηκε σε οφθαλμολογικές παρατηρήσεις μίας καλά ανεπτυγμένης ωχράς και της καλής οφθαλμικής παρακολούθησης
- β) σε παιδιά 3-6 ετών και σε αυτά με νοητική καθυστέρηση που συνεργάστηκαν μετρήθηκε με οπτότυπο Weiss
- γ) σε παιδιά πάνω από 7 ετών και χωρίς νοητική καθυστέρηση και στους ενήλικες μετρήθηκε με οπτότυπο Jaeger. Σε παιδιά πάνω από 7 ετών με νοητική καθυστέρηση που συνεργάστηκαν μετρήθηκε με οπτότυπο Weiss.

Η εκτίμηση της οπτικής οξύτητας για μακριά:

- α) σε παιδιά 3-6 ετών και σε αυτά με νοητική καθυστέρηση που συνεργάστηκαν μετρήθηκε με οπτότυπο με το γράμμα “E” ή με οπτότυπο με σχέδια(Torcon ACP7EM, Japan).
- β) σε παιδιά πάνω από 7 ετών και χωρίς νοητική καθυστέρηση και στους ενήλικες μετρήθηκε με οπτότυπο Jaeger. Σε παιδιά πάνω από 7 ετών με νοητική καθυστέρηση που συνεργάστηκαν μετρήθηκε με οπτότυπο με το γράμμα “E” ή με οπτότυπο με σχέδια (Torcon ACP7EM, Japan).

Διερεύνηση περιστατικών

Τα περιστατικά αυτά στην συνέχεια παραπέμπονταν στην παιδιατρική ή νευρολογική κλινική και στη συνέχεια στο οφθαλμολογικό εξωτερικό ιατρείο του ΠΑ.Γ.Ν.Η. Ακολουθούσε μία πλήρης και αναλυτική κλινική εξέταση, μία προσεκτική οφθαλμολογική εξέταση καθώς και μία μία λεπτομερής εργαστηριακή διερεύνηση (Πίνακας 2).

Η κλινική εξέταση γινόταν στην παιδιατρική ή νευρολογική κλινική του ΠΑ.Γ.Ν.Η.

Η οφθαλμολογική διερεύνηση γινόταν στο οφθαλμολογικό εξωτερικό ιατρείο όπου και συμπληρωνόταν έντυπο από την Οφθαλμίατρο Τ.Δ., σε συνεργασία με τους γονείς του ασθενούς ή και του ίδιου του ασθενούς, που περιελάμβανε τα στοιχεία του **Πίνακα 1 (κοινωνικοδημογραφικά στοιχεία συμμετέχοντος και κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη)**.

Ακολουθούσε η κυρίως οφθαλμολογική εξέταση και η συμπλήρωση από την οφθαλμίατρο Τ.Δ. του εντύπου του **Πίνακα 2 (ιστορικό και οφθαλμολογικά ευρήματα του ασθενούς)**.

Η οφθαλμολογική εκτίμηση περιελάμβανε :

- 1) Λήψη ιστορικού (οικογενειακό και ατομικό αναμνηστικό),
- 2) Λήψη οπτικής οξύτητας. Ο τρόπος της λήψης της οπτικής οξύτητας γινόταν σε συνάρτηση με την ηλικία, την ύπαρξη ή όχι νοητικής καθυστέρησης και την συνεργασία του ασθενούς. **(Βλ. Σημείωση 1)**
- 3) Έλεγχος αντίληψης χρωμάτων (με ισχρωματικούς πίνακες Ishihara),
- 4) Έλεγχος φωτοκινητικού αντανακλαστικού (έμμεσο και άμεσο),
- 5) Έλεγχος αντανακλαστικού σύγκλισης βλεφάρων,
- 6) Cover-Test,
- 7) Έλεγχος οφθαλμοκινητικότητας (συζυγείς κινήσεις, υπερλειτουργία μυός, πάρεση μυός),
- 8) Δοκιμασία σύγκλισης-προσαρμογής,
- 9) Έλεγχος για πιθανή ύπαρξη νυσταγμού,

- 10) Έλεγχος του πρόσθιου ημιμορίου του οφθαλμού στη σχισμοειδή λυχνία (Haag-Streit BQ),
- 11) Διαθλαστικός έλεγχος με κυκλοπληγία (col. Cyclogyl 1%) και σκιασκοπία (με σκιασκόπιο Welch-Allyn),
- 12) Έμμεση βυθοσκόπηση (με οφθαλμοσκόπιο Heine Omega 180) και
- 13) Φωτογράφιση (στο τμήμα ιατρικής φωτογραφίας του νοσοκομείου).

Ανάλογα με τα ευρήματα από την κλινική και την οφθαλμολογική εξέταση ετίθετο η υποψία κάποιου μεταβολικού νοσήματος και ακολουθούσε η εργαστηριακή διερεύνηση.

Το είδος των εργαστηριακών εξετάσεων εξαρτιόταν από το μεταβολικό νόσημα ή την ομάδα μεταβολικών νοσημάτων των οποίων ετίθετο η υποψία. Η εργαστηριακή διερεύνηση του περιστατικού συνήθως μεθοδευόταν σε τρεις κύκλους εξετάσεων. Ο πρώτος κύκλος εξετάσεων γινόταν σε όλους τους ασθενείς και χρησίμευε σαν οδηγός σε συνδυασμό με τα κλινικά και οφθαλμολογικά ευρήματα για την περαιτέρω εργαστηριακή διερεύνηση του περιστατικού.

Οι τρεις κύκλοι εργαστηριακής διερεύνησης περιελάμβαναν τα παρακάτω:

α) Ο πρώτος κύκλος εξετάσεων περιλαμβάνει :

- Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ).
- Μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου.
- Αξονική τομογραφία (CT-scan) εγκεφάλου.
- Εξετάσεις αίματος:

Γενική αίματος, φερριτίνη, αέρια αίματος, ηλεκτρολύτες, βιοχημικός έλεγχος (σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ, κρεατινίνη κινάση (CK), χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, τρανσαμινάσες, αλκαλική φωσφατάση (AP), γαλακτική αφυδρογονάση (LDH)), μυοσφαιρίνη, γαλακτικό, πυρουβικό, ακετοξικό, β-υδροξυβουτυρικό, αμμωνία, καρνιτίνη.

-Ανάλυση ούρων:

Γενική ούρων (χρώμα , οσμή) , FeCl₃- test , αναγωγικές ουσίες .

β) Δεύτερος κύκλος εξετάσεων:

Βασιζόμενοι στα ευρήματα γίνονται επιλεκτικά:

-Ανάλυση οργανικών οξέων ούρων (Gas Chromatography / Mass Spectrometer GC/MS).

-Προσδιορισμός αμινοξέων πλάσματος και ούρων.

-Προσδιορισμός λιπαρών οξέων πολύ μακράς αλύσου (very long chain fatty acids, VLCFA).

-Φόρτιση με: -γλυκόζη,

-φρουκτόζη,

-φαινυλοπροπιονικό οξύ

και -λευκώματα.

γ) περισσότερο ειδικά test σε επιλεγμένα περιστατικά :

Μετρήσεις ενζύμων σε διάφορους βιολογικούς ιστούς όπως:

-κύτταρα αίματος,

ή μετά από λήψη βιοψιών σε:

-ινοβλάστες,

-μύες,

-ηπατικά κύτταρα,

-εγκεφαλικά κύτταρα κ.λ.π.

Εκχύλιση και προσδιορισμός μεταλλάξεων στο μιτοχονδριακό ή στο πυρηνικό DNA.

-λευκά αιμοσφαίρια (συνήθως).

-μύς.

Με βάση το αποτέλεσμα της κλινικής, οφθαλμολογικής και εργαστηριακής διερεύνησης ετίθετο η διάγνωση, όπου ήταν δυνατόν, από τον παιδίατρο ή τον νευρολόγο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ:

Κατά τη διάρκεια περιόδου 4 ετών εξετάσθηκαν 125 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη του **Πίνακα 1**.

Αυτός ο αριθμός ασθενών αντιστοιχεί στο 0,55% του πληθυσμού στην περιοχή της μελέτης.

Σε 76 ασθενείς υπήρχαν πάνω από 1 κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη. Σε 56 περιστατικά υπήρχαν 2 κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη, σε 15 υπήρχαν 3 κριτήρια και σε 7 ασθενείς 4 κριτήρια..

Στον **Πίνακα 3** (σελ. xvi) φαίνονται τα κριτήρια, ο αριθμός ασθενών και το φύλο, κατά κριτήριο.

Στο **διάγραμμα 3α** (σελ. xvii) φαίνεται η αριθμητική κατανομή κατά κριτήριο

Στο **διάγραμμα 3β** (σελ. xviii) φαίνεται η ποσοστιαία κατανομή κατά κριτήριο.

Από το διάγραμμα 3β γίνεται εμφανές ότι το 18% των παρατηρήσεων αφορούσαν το κληρονομικό ιστορικό (θάνατοι, αποβολές, κληρονομικότητα) και το 67% των παρατηρήσεων αφορούσαν συμμετοχή του Νευρικού συστήματος (κώμα, περιφερική νευροπάθεια, σπασμοί, διανοητική καθυστέρηση και άλλη νευρολογική συμπτωματολογία).

ΦΥΛΟ

Από τους 125 ασθενείς οι 75 ήταν άρρενες (60%) και οι 50 θήλεις (40%).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3:**Αριθμός παρατηρήσεων κατά κριτήριο και κατά φύλο**

ΚΡΙΤΗΡΙΑ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ	ΑΓΟΡΙΑ	ΚΟΡΙΤΣΙΑ
ΘΑΝΑΤΟΙ ΝΕΟΓΝΩΝ	10 (4%)	6	4
ΑΠΟΒΟΛΕΣ	10 (4%)	6	4
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	23 (10%)	12	11
ΚΑΡΔΙΟΜΥΟΠΑΘΕΙΑ	- (0%)	-	-
ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΚΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ	5 (2%)	4	1
ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	12 (5%)	8	4
ΚΩΜΑ	5 (2%)	1	4
ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ	10 (4%)	5	5
ΣΠΑΣΜΟΙ	31 (14%)	20	11
ΔΙΑΝΟΗΤΙΚΗ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ	91 (40%)	54	37
ΣΗΨΑΙΜΙΑ Ή ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ	5 (2%)	3	2
ΣΥΜΠ. ΠΥΛΩΡΙΚΗΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ	3 (1%)	2	1
ΕΜΕΤΟΙ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝΤΕΣ	4 (2%)	2	2
ΑΛΛΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	21 (8%)	15	6
ΧΑΡΑΚΤ. ΟΣΜΗ ΣΤΑ ΟΥΡΑ	2 (1%)	1	1



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3α: Αριθμητική Κατανομή κατά κριτήριο



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3β: Ποσοστιαία Κατανομή κατά κριτήριο

ΗΛΙΚΙΕΣ

Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 1-25 ετών, με μέση ηλικία 6,34 έτη και σταθερή απόκλιση $\pm 5,75$.

Στον Πίνακα 4 (σελ. xviii) φαίνονται κατά ομάδα ηλικιών ο αριθμός και το φύλο των ασθενών.

Στο Διάγραμμα 4α (σελ. xix) φαίνεται η αριθμητική κατανομή κατά ομάδες ηλικιών. **Στο Διάγραμμα 4β** (σελ. xix) ποσοστιαία κατανομή κατά ομάδες ηλικιών. Το 40% ήταν παιδιά έως και 5 ετών, το 41% ήταν παιδιά 5-15 ετών και το 19% ήταν 15 ετών και άνω.

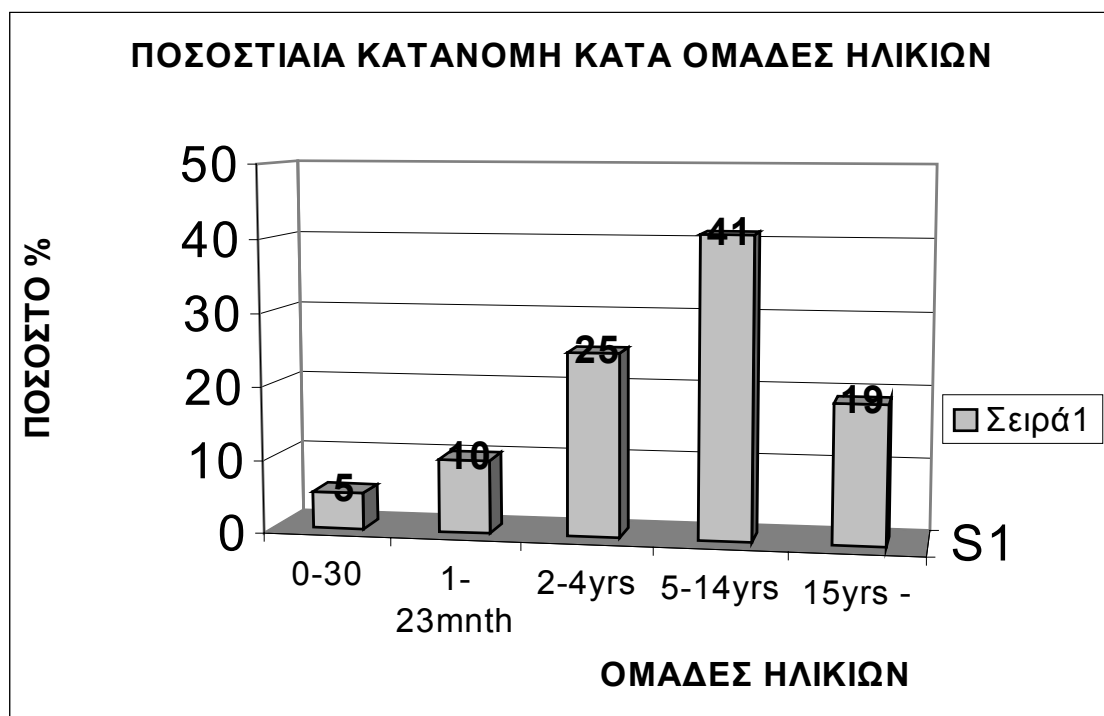
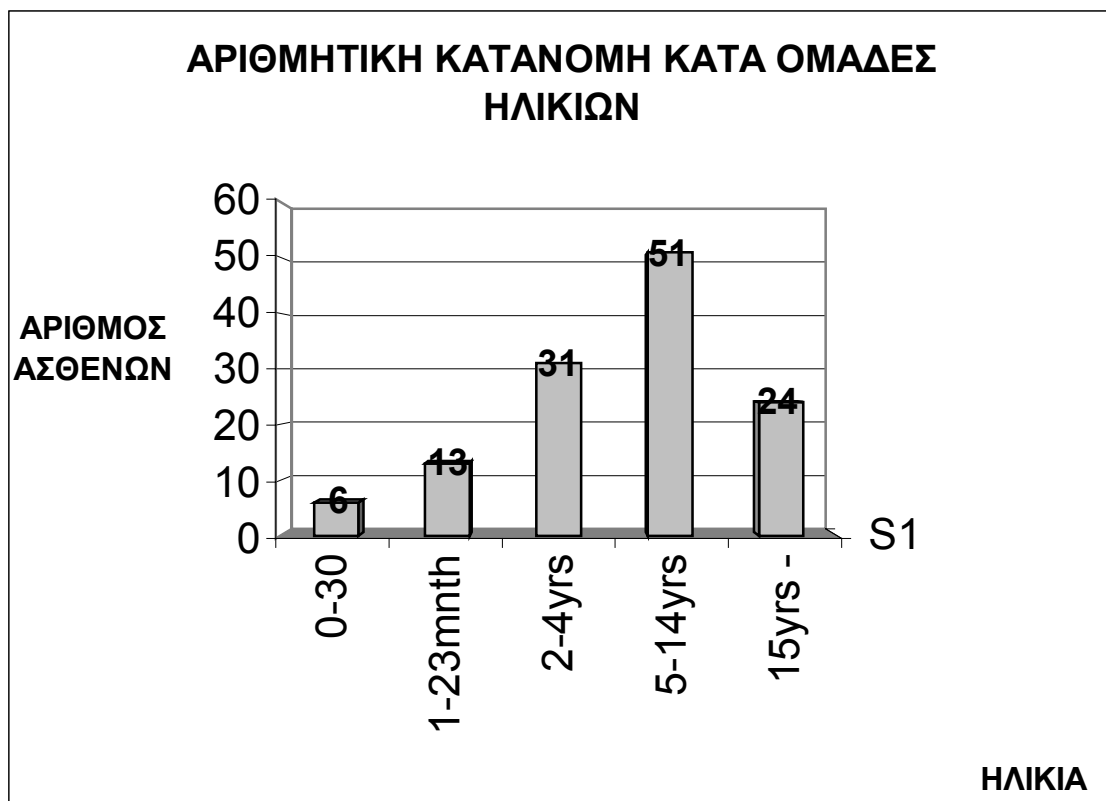
Στο Διάγραμμα 4γ (σελ. xx) φαίνεται η αριθμητική κατανομή κατά ομάδες ηλικιών και φύλο. **Στο Διάγραμμα 4δ** (σελ. xx) φαίνεται η ποσοστιαία κατανομή κατά ομάδες ηλικιών και φύλο. Στις ομάδες ηλικιών νεογνικής και βρεφικής ηλικίας ο αριθμός των περιστατικών είναι σχεδόν ο ίδιος για τα δύο φύλλα. Στις ομάδες ηλικιών 2-4 χρονών και 5-14 χρονών ο αριθμός των αγοριών είναι μεγαλύτερος ενώ στους ασθενείς 15 ετών και άνω είναι λίγο περισσότεροι οι θήλεις.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Κατά ομάδα ηλικιών αριθμός ασθενών και φύλο ασθενών:

ΟΜΑΔΑ ΗΛΙΚΙΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ (Ποσοστό στήλης)	♂		♀	
		(Ποσοστό Στήλης)	Ποσοστό Γραμμής	(Ποσοστό Στήλης)	Ποσοστό Γραμμής
0-30 ημερων (νεογνά)	6 (5%)	3 (4%)	50,00%	3 (7%)	50,00%
1-23 μηνων (βρέφη)	13 (10%)	7 (9%)	53,84%	6 (14%)	46,16%
2- 4 ετων	31 (25%)	23 (28%)	74,19%	8 (18%)	25,81%
5-14 ετων	51 (41%)	37 (45%)	72,54%	14 (31%)	27,46%
15ετων και άνω	24 (19%)	11 (14%)	45,83%	13 (30%)	54.17%
ΣΥΝΟΛΟ	125 (100%)	75 (60%)		50 (40%)	

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4α: Αριθμητική κατανομή ασθενών κατά ομάδες ηλικιών



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4β: Ποσοστιαία κατανομή ασθενών κατά ομάδες ηλικιών.

ΔΙΑΓΝΩΣΕΙΣ:

Από τους **125** ασθενείς:

Σε **23 (18,4 %)** τέθηκε η διάγνωση ενώ

Σε **102** ασθενείς (**81,6%**) δεν έγινε δυνατό κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης μελέτης να τεθεί η διάγνωση (διάγραμμα 6α σελ. xxiv).

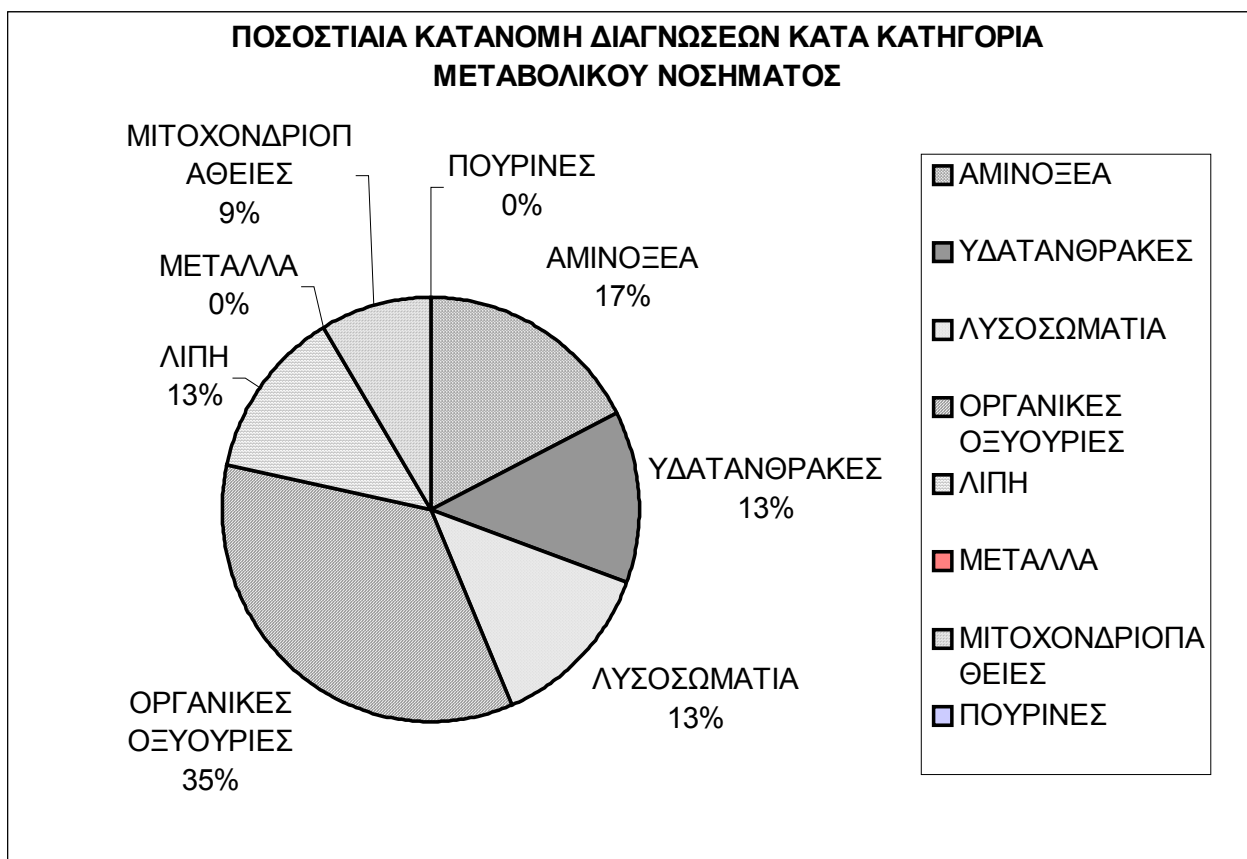
Στον Πίνακα 5 (σελ.xxι) φαίνεται ο αριθμός διαγνωσθέντων κατά κατηγορία μεταβολικού νοσήματος και οι διαγνώσεις. **Στο Διάγραμμα 5α** (σελ.xxii) ποσοστιαία κατανομή διαγνώσεων κατά κατηγορία μεταβολικού νοσήματος).

Διαγνώστηκαν **4** ασθενείς(14%) με διαταραχές μεταβολισμού **αμινοξέων** (Lowe's σύνδρομο, υπερλυσιναιμία, 2 αμινοξεοπάθειες), **3** ασθενείς (8%) με διαταραχές μεταβολισμού **υδατανθράκων** (1 γλυκογονίαση 1β και 2 γλυκογονίαση 1α), **3** ασθενείς (25%) με διαταραχές μεταβολισμού **λυσσοσωματίων** (1 μαννοσίδωση, 1 Niemann- Pick τύπου C, 1 Μεταχρωματική λευκοδυστροφία), **8** ασθενείς (17%) με **οργανική οξυουρία** (2 ανεπάρκεια βιοτινιδάσης, 3 γλουταρικές οξυουρίες, 1 οξαλοξική οξυουρία , 1 μη προσδιορισθείσα, 1 N-ακετυλο-ασπαρτική οξυουρία), **3** ασθενείς (25%) με διαταραχές μεταβολισμού **λιπών** (1 νόσος του Refsum, 2 X-linked αδρενολευκοδυστροφία), **2** ασθενείς (8%) με **μιτοχονδριοπάθεια** (1 Kearns-Sayre σύνδρομο, 1 μιτοχονδριοπάθεια).

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

Αριθμός διαγνωσθέντων κατά κατηγορία μεταβολικού νοσήματος
και διαγνώσεις

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝΤΩΝ	ΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝΤΕΣ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ	4	Lowe's syndrome Υπερλυσιναιμία 2 Αμινοξεοπάθειες
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ	3	1 Γλυκογονίαση 1b 2 Γλυκογονίαση 1a
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΛΥΣΟΣΩΜΑΤΙΩΝ	3	1 Μαννοσίδωση 1 Niemann-Pick C Μεταχρωματική λευκοδυστροφία
ΟΡΓΑΝΙΚΕΣ ΟΞΥΟΥΡΙΕΣ	8	2 Ανεπάρκεια βιοτινιδάσης 3 γλουταρική οξουρία 1 οξαλοξική οξουρία 1 μη προσδιορισθείσα 1 N-ακετυλο-ασπαρτική οξουρία (v. Canavan)
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΛΙΠΩΝ	3	1 Refsum's disease 2 X-linked Αδρενολευκοδυστροφία
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΜΕΤΑΛΛΩΝ	-	-
ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΟΠΑΘΕΙΕΣ	2	1 Kearns-Sayre syndrome 1 μιτοχονδριοπάθεια
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΠΟΥΡΙΝΩΝ	-	-
ΣΥΝΟΛΟ	23	23



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5 α:

Διαγνωσθέντες: Ποσοστιαία κατανομή διαγνώσεων κατά κατηγορία μεταβολικού νοσήματος.

ΤΟ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΟ ΕΥΡΗΜΑ:

Από τους 125 **εξετασθέντες** ασθενείς:

οι 66 (52,8%) **παρουσίαζαν οφθαλμολογικό εύρημα**, ενώ

οι 59 (47,2%) **δεν** εμφάνιζαν οφθαλμολογικό εύρημα.

Το 18% (ποσοστό στήλης πιν.6) των ασθενών με οφθαλμολογικό

εύρημα διαγνώσθηκαν. Το 81,81% (ποσοστό στήλης πιν.6) των ασθενών με οφθαλμολογικό εύρημα δεν διαγνώσθηκαν.

Στον Πίνακα 6 (σελ. xxiii) φαίνεται ο αριθμός των διαγνωσθέντων και

αδιάγνωστων με και χωρίς οφθαλμολογικό εύρημα καθώς και το ποσοστά στήλης και γραμμής.

Στο **διάγραμμα 6α** φαίνεται το ποσοστό των διαγνωσθέντων (18%) στο σύνολο των εξετασθέντων.

Στο **διάγραμμα 6β** φαίνεται το ποσοστό του οφθαλμολογικού ευρήματος στο σύνολο των εξετασθέντων(53%) .

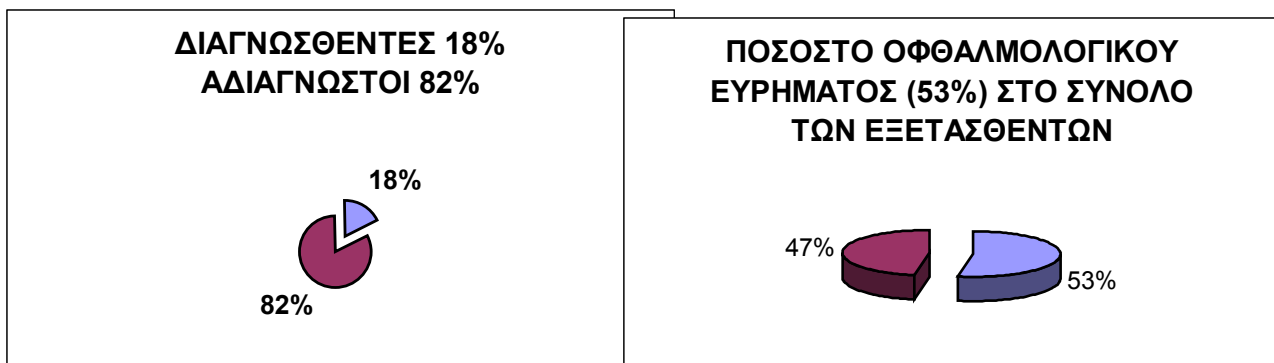
Στο **διάγραμμα 6γ** φαίνεται το ποσοστό του οφθαλμολογικού ευρήματος στο σύνολο των διαγνωσθέντων (52%).

Στο **διάγραμμα 6δ** φαίνεται το ποσοστό του οφθαλμολογικού ευρήματος στο σύνολο των αδιάγνωστων (53%).

Στο **Διάγραμμα 6ε** φαίνεται ο αριθμός των διαγνωσθέντων και των διαγνωσθέντων με και χωρίς οφθαλμολογικό εύρημα κατά κατηγορία μεταβολικού νοσήματος.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6

	ΜΕ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΟ ΕΥΡΗΜΑ Ποσοστό	ΧΩΡΙΣ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΟ ΕΥΡΗΜΑ Ποσοστό	ΣΥΝΟΛΟ
ΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝΤΕΣ	12 (18,18%)	11 (18,64%)	23
ΑΔΙΑΓΝΩΣΤΟΙ	54 (81,81%)	48 (81,35%)	102
ΣΥΝΟΛΟ	66 (100%)	59 (100%)	125



Διάγραμμα 6α

διάγραμμα 6β



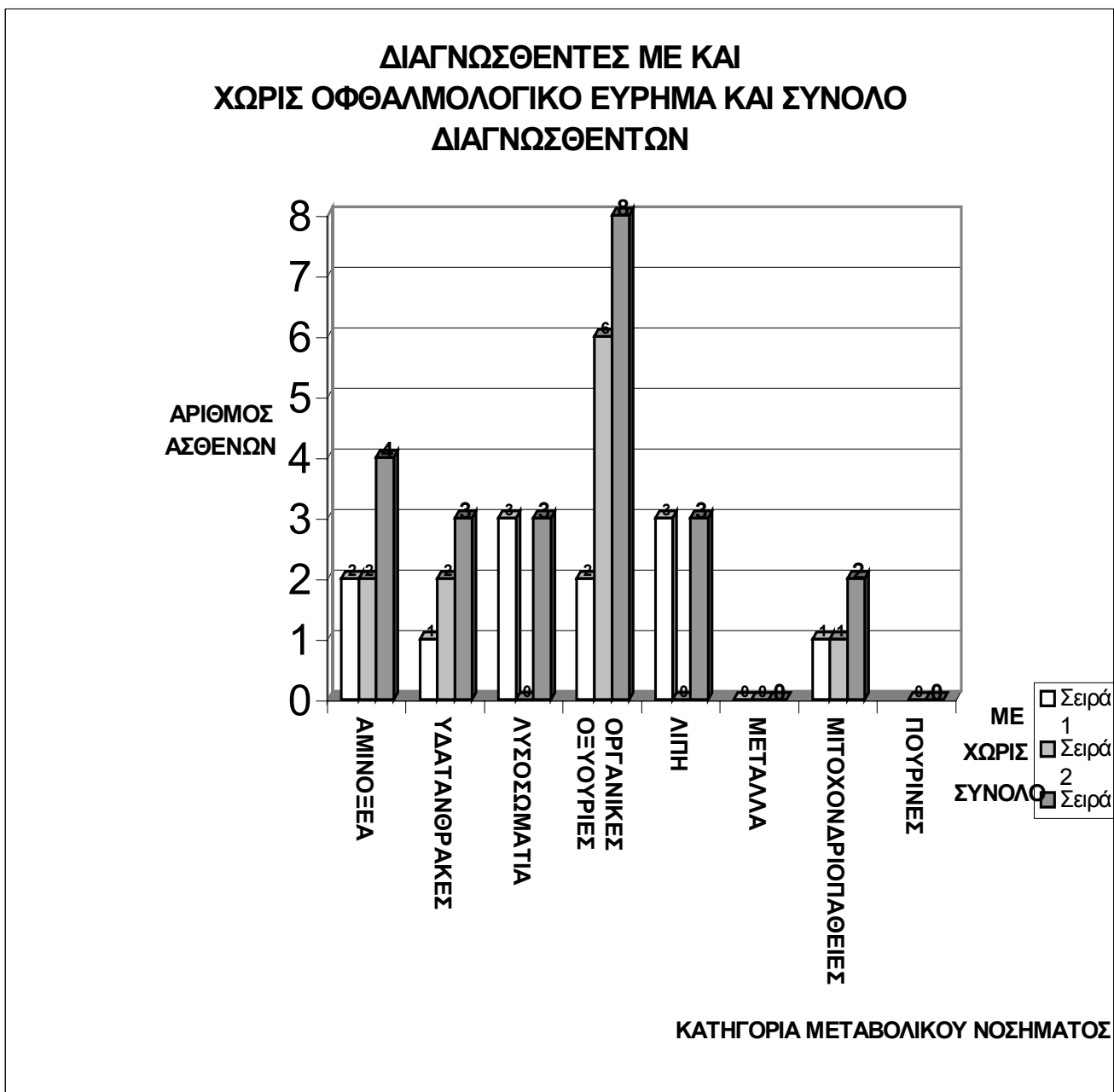
διάγραμμα 6γ



διάγραμμα 6δ

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6ε:

Διαγνωσθέντες: αριθμητική κατανομή διαγνωσθέντων με και χωρίς οφθαλμολογικό εύρημα και διαγνωσθέντων κατά κατηγορία μεταβολικού νοσήματος



A) Οι Διαγνωσθέντες:

Από τους 23 διαγνωσθέντες ασθενείς:

οι 12 (52,17%) είχαν οφθαλμολογικό εύρημα (διάγραμμα 6γ
σελ. xxiv και Πίνακας 7 σελ. xxvi).

Οι διαγνωσθέντες με οφθαλμολογικό εύρημα κατά κατηγορία μεταβολικού νοσήματος (διάγραμμα 6ε) ήταν:

- 2 με αμινοξεοπάθεια (1 σ. Lowe, 1 υπερλυσιναιμία),
- 1 διαταραχή μεταβολισμού υδατανθράκων (1 με γλυκογονίαση 1β),
- 3 με διαταραχή μεταβολισμού λυσοσωματίων (1 Μαννοσίδωση, 1 Niemann-Pick C, 1 Μεταχρωματική λευκοδυστροφία),
- 2 Οργανικές Οξυουρίες (1 Ανεπάρκεια βιοτινιδάσης, 1 v.Canavan),
- 3 με διαταραχή μεταβολισμού των λιπών (2 με αδρενολευκοδυστροφία , 1 v.Refsum),
- 1 μιτοχονδριοπάθεια (σ. Kearns-Sayre).

ενώ οι 11 (47,82 %) δεν εμφάνιζαν οφθαλμολογικό εύρημα (διάγραμμα 6β και 6ε).

Οι διαγνωσθέντες χωρίς οφθαλμολογικό εύρημα κατά κατηγορία μεταβολικού νοσήματος ήταν οι παρακάτω:

- 2 Αμινοξεοπάθειες ,
- 2 με διαταραχές μεταβολισμού υδατανθράκων (2 Γλυκογονίαση 1α),
- 6 οργανικές Οξυουρίες (3 γλουταρική οξυουρία, 1 οξαλοξική οξυουρία, 1 μη προσδιορισθείσα οργανική οξυουρία, 1 Ανεπάρκεια βιοτινιδάσης),
- 1 μιτοχονδριοπάθεια.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7:

Ηλικία, διάγνωση, καλύτερη διορθωμένη
οπτική οξύτητα και οφθαλμολογικό εύρημα
των διαγνωσθέντων ασθενών με οφθαλμολογικά ευρήματα:

<i>Αριθμός Ασθενών</i>	<i>Ηλικία</i>	<i>Διάγνωση</i>	<i>c.c. Ο.Ο για μακρυνά Δεξι μάτι – αριστερό μάτι</i>		<i>οφθαλμολογικό εύρημα</i>	
1	3 μηνών	Lowe's Syndrome	νυσταγμός**		Πυρηνικός καταρράκτης με ιππείς	
ΠΡΩΙΜΟ						
1	6 ετών	Niemman-Pick Type-C	Αδύνατη η συνεργασία		Πάρεση του καθέτου βλέμματος Doll's eye movements και μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια	ΚΑΙ
ΠΑΘΟΓΝΩ- ΜΟΝΙΚΟ						
1	9 ετών	Metachromatic leucodystrophy	10/10	10/10	αρχ. ατροφία του οπτικού νεύρου (μυωπία)	
ΛΟΓΙΚΟ						
1	8 ετών	Canavan's Disease	Αδύνατη η συνεργασία		ατροφία του οπτικού νεύρου αποκλίνων στραβισμός	
1	10 ετών	Kearns-Sayre Syndrome	5/10	5/10	εξωτερική οφθαλμοπληγία πτώση βλεφάρου – - μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (Υπερμετροπία, αστιγματισμός)	
1	3 ετών	v.Refsun	Αδύνατη η συνεργασία		μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια	
2	3 1/2 ετών	Αδρενολευκο- δυστροφία	Αδύνατη η συνεργασία		ατροφία του οπτικού νεύρου αργό Φ/Α Αποκλίνων στραβισμός	ΚΑΙ
ΟΨΙΜΟ						
ΠΑΘΟΓΝΩ- ΜΟΝΙΚΟ						
1	2 ετών	Mannosidosis	Αδύνατη η συνεργασία		καταρράκτης εν είδη στεφάνης Αποκλίνων στραβισμός ωχρότητα οπτικού δίσκου	
ΟΦΘΑΛ- ΜΟΛΟΓΙΚΟ						
ΕΥΡΗΜΑ						
1	5 1/2 ετών	Ανεπάρκεια	10/10	10/10	Στραβισμός	ΜΗ
ΕΙΔΙΚΟ						

Βιοτινιδάσης

ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΟ **ΕΥΡΗΜΑ**

1 5 **Υπερλυσιναιμία** 5/10 5/10 Νεανικό Γλαύκωμα

1 26 ετών **Γλυκογονίαση 1β** 10/10 10/10 μεγάλες προαμφιβλη-
ΕΥΡΗΜΑ

	ΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝΤΕΣ ΜΕ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΟ ΕΥΡΗΜΑ		ΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝΤΕΣ ΧΩΡΙΣ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΟ ΕΥΡΗΜΑ
	ΠΟΣΟΣΤΟ % ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ		
	(ΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝΤΩΝ)		ΤΩΝ ΕΞΕΤΑΣΘΕΝΤΩΝ
ΠΡΩΙΜΟ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΝΩΜΟΝΙΚΟ	6	(26,9%)	4,8%
ΟΨΙΜΟ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΝΩΜΟΝΙΚΟ	3	(13,04%)	2,4%
ΜΗ ΕΙΔΙΚΟ	2	(8,69%)	1,6%
ΠΡΩΤΗ ΦΟΡΑ	1	(4,35%)	0,8%
ΣΥΝΟΛΟ	12	(52,17%)	9,6%
			11 (47,83%) 8,8%

στροειδικές σφαιρικές **ΓΙΑ ΠΡΩΤΗ**
εναποθέσεις κοντά στην **ΦΟΡΑ**
ora serrata, κροταφικά
ΠΑΡΑΤΗΡΗΘΕΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 8:

Ποσοστιαία ανάλυση ασθενών διαγνωσθέντων με οφθαλμολογικό εύρημα

Το οφθαλμολογικό εύρημα στους διαγνωσθέντες ασθενείς:

Από τους 125 ασθενείς διαγνώστηκαν 23 ασθενείς (18.4%).

Από τους 23 διαγνωσθέντες ασθενείς **οι 12 είχαν οφθαλμολογικό εύρημα (52,17%) (πίνακας 7 & 8)** και εκ των οποίων οι 9 είχαν ειδικό οφθαλμολογικό εύρημα της διαγνωσθείσας νόσου, δηλαδή το 39,13% των διαγνωσθέντων με οφθαλμολογικό εύρημα είχαν ειδικό οφθαλμολογικό εύρημα του διαγνωσθέντος νοσήματος.

Στον **Πίνακα 7** (σελ. xxvi) φαίνονται οι διαγνώσεις, η ηλικία κατά διάγνωση, η οπτική οξύτητα και το οφθαλμολογικό εύρημα.

Στον **Πίνακα 8** (σελ. xxvii) φαίνεται η ποσοστιαία ανάλυση του πίνακα 7.

Σε 6 ασθενείς το εύρημα ήταν πρώιμο και παθογνωμονικό (26,9%):

- 1 **σ. Lowe's** (καταράκτης, γλαύκωμα), 1 **Niemman-Pick** τύπου **C** (πάρεση καθέτου βλέμματος, μελαγχρωστική αμφ/θεια),
- 1 **Μεταχρωματική λευκοδυστροφία** (ατροφία οπτικού νεύρου),
- 1 **v. Canavan** (ατροφία οπτικού νεύρου, αποκλίνων στραβισμός),
- 1 **σ. Kearns-Sayre** (εξωτερική οφθαλμοπληγία, πτώση βλεφάρου, μελαγχρωστική αμφ/θεια), 1 **v. Refsum** (μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια).

Σε 3 ασθενείς ήταν όψιμο και παθογνωμονικό (13,04%):

- 2 **αδρενολευκοδυστροφίες** (ατροφία οπτικού νεύρου),
- 1 **Μαννοσίδωση**(καταράκτης, αποκλίνων στραβισμός,ωχρότητα ON).

Σε 2 ασθενείς ήταν μη ειδικό οφθαλμολογικό εύρημα (8,69%):

- 1 **ανεπάρκεια βιοτινιδάσης** (στραβισμός),

1 υπερλυσιναιμία (νεανικό γλαύκωμα πρώτη φορά βιβλιογραφικά αναφερόμενο) και

σε 1 ασθενή (4,35%) ήταν για πρώτη φορά στην βιβλιογραφία αναφερόμενο οφθαλμολογικό εύρημα:

1 **γλυκογονίαση 1β** μεγάλες προαμφιβληστροειδικές σφαιρικές εναποθέσεις κοντά στην ora serrata κροταφικά πιθανόν αποτελούμενες από τριγλυκερίδια ή γλυκογόνο. Το σπάνιο αυτό εύρημα δεν αναφέρεται βιβλιογραφικά απ' όσο γνωρίζουμε έως σήμερα.

Παρατηρώντας τον Πίνακα 5 και 7 και το Διάγραμμα 6ε τα αποτελέσματα για το οφθαλμολογικό εύρημα στους διαγνωσθέντες θα μπορούσαν να συνοψισθούν ως εξής:

Στις αμινοξεοπάθειες από τους 4 διαγνωσθέντες οι 2 είχαν οφθαλμολογικό εύρημα στον 1 ήταν πρώιμο και παθογνωμονικό (**σ.Lowe**: καταρράκτης , γλαύκωμα) και στον άλλο μη ειδικό πρώτη φορά στην βιβλιογραφία αναφερόμενο (**υπερλυσιναιμία**: νεανικό γλαύκωμα).

Στις διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων από τους 3 διαγνωσθέντες ο 1 είχε οφθαλμολογικό πρώτη φορά στην βιβλιογραφία αναφερόμενο εύρημα (**γλυκογονίαση 1β**: προαμφιβληστροειδικές σφαιρικές εναποθέσεις).

Στις διαταραχές του μεταβολισμού των λυσοσωματίων από τους 3 διαγνωσθέντες ασθενείς και οι 3 είχαν οφθαλμολογικό εύρημα, σε 2 ήταν πρώιμο και παθογνωμονικό (**Niemman-Pick τύπου C**: πάρεση καθέτου βλέμματος, μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, **μεταχρωματική λευκοδυστροφία**:

ωχρότητα οπτικού νεύρου) και στον 1 ήταν όψιμο και παθογνωμονικό (**Μαννοσίδωση**: καταρράκτης, θόλωση κερατοειδούς, ωχρότητα οπτικού νεύρου).

Στις οργανικές οξυουρίες από τους 8 διαγνωσθέντες οι 2 είχαν οφθαλμολογικό εύρημα στον ένα ήταν πρώιμο και παθογνωμονικό (**v.Canavan**: ατροφία οπτικού νεύρου) και στον άλλο μη ειδικό (**ανεπάρκεια βιοτινιδάσης**: στραβισμός).

Στις διαταραχές του μεταβολισμού των λιπών και οι 3 διαγνωσθέντες είχαν οφθαλμολογικό εύρημα σε 1 πρώιμο και παθογνωμονικό (**v. Refsum**: μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια) και σε 2 όψιμο και παθογνωμονικό (**αδρενολευκοδυστροφία**: ατροφία οπτικού νεύρου, αποκλίνων στραβισμός, αργό φωτοκινητικό αντανακλαστικό).

Στις μιτοχονδριοπάθειες από τους 2 διαγνωσθέντες ο 1 είχε πρώιμο και παθογνωμονικό εύρημα (**σ.Kearns-Sayre**: εξωτερική οφθαλμοπληγία, μελαγχρωστική αμφ/θεια, πτώση βλεφάρου).

Στο ειδικό μέρος παρουσιάζονται οι ενδιαφέρουσες **φωτογραφίες** από το οφθαλμολογικά ευρήματα των διαγνωσθέντων.

Η παρουσία του οφθαλμολογικού ευρήματος στους διαγνωσθέντες ασθενείς ήταν σημαντική για την υποψία της νόσου και την τελική διάγνωση. Το 52,17% των διαγνωσθέντων είχαν οφθαλμολογικό εύρημα ποσοστό που αντιστοιχεί με το 9,6% των εξετασθέντων ασθενών.

B) Μη διαγνωσθέντες ασθενείς

Από τους 102 **μη διαγνωσθέντες** ασθενείς:

Οι 54 (52,94 %) **παρουσίαζαν** διάφορα οφθαλμολογικά ευρήματα (**Πίνακας 9** σελ.

Χxviii & xxix και **Πίνακας 10** σελ. Χxxii).

και οι 48 (47,06 %) **δεν εμφάνιζαν** οφθαλμολογικό εύρημα. (διάγραμμα 6δ).

Το 52,94% των μη διαγνωσθέντων ασθενών είχαν οφθαλμολογικά ευρήματα.

Το παραπάνω ποσοτικό αποτέλεσμα επιβεβαιώνει εν μέρει τους στόχους μας, δηλαδή στα νοσήματα που εξετάζουμε ο οφθαλμός συμμετέχει σημαντικά.

Το οφθαλμολογικό εύρημα στους αδιάγνωστους ασθενείς :

Στον πίνακα 9 (σελ. xxviii & xxix) φαίνονται τα νευροφθαλμολογικά και οφθαλμολογικά ευρήματα στους αδιάγνωστους και ο αριθμός των ασθενών κατά εύρημα .

Στο διάγραμμα 9α (σελ. xxx) φαίνεται η αριθμητική κατανομή κατά περιοχή του οφθαλμού που πάσχει.

Στο διάγραμμα 9β (σελ. xxxi) η ποσοστιαία κατανομή κατά περιοχή του οφθαλμού που πάσχει στους αδιάγνωστους ασθενείς.

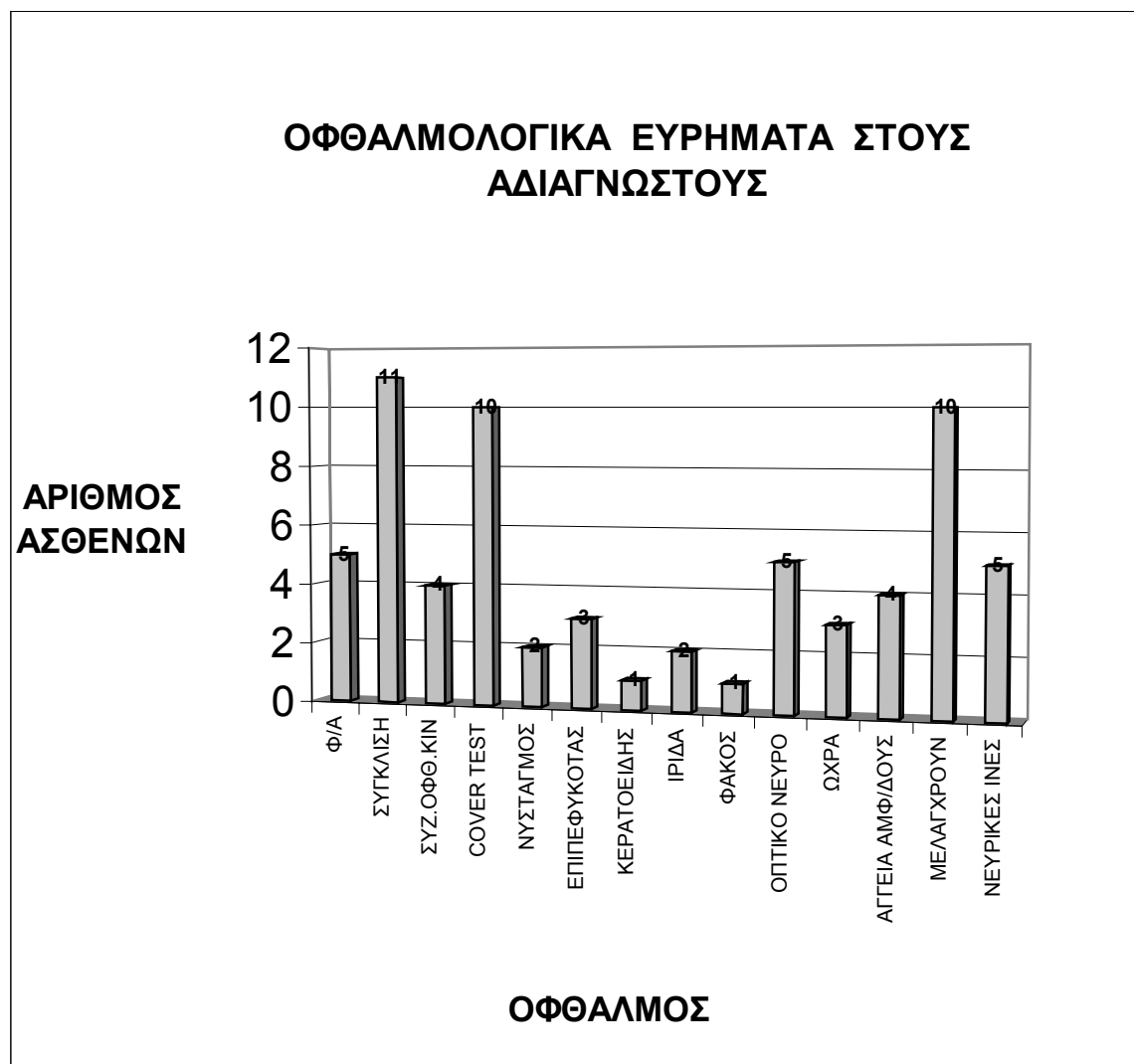
Στο Διάγραμμα 9γ (σελ. xxxii). Ποσοστό ασθενών % κατά περιοχή του οπτικού συστήματος που πάσχει στο σύνολο των αδιάγνωστων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9:

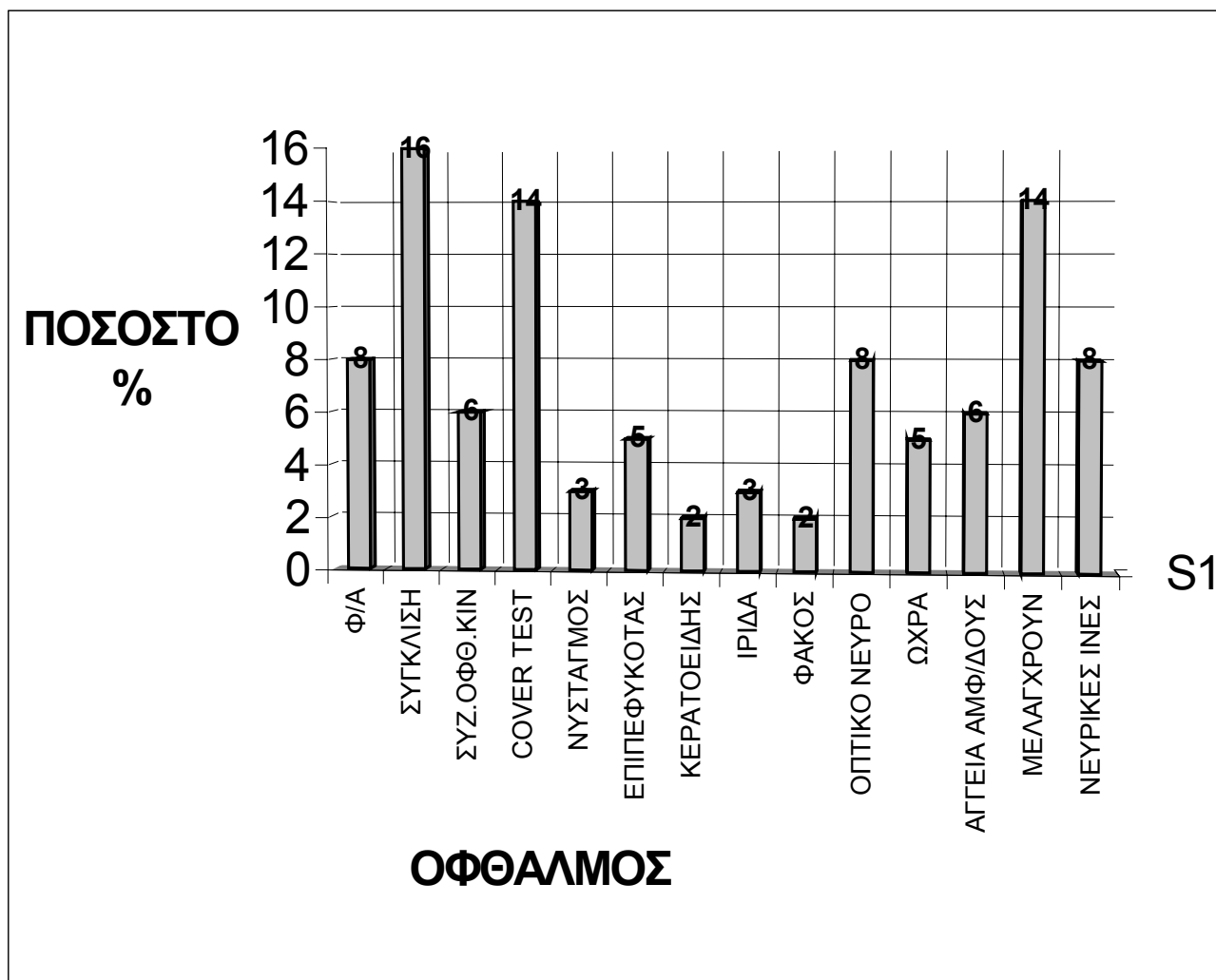
Νευροφθαλμολογικά και οφθαλμολογικά ευρήματα στους αδιάγνωστους ασθενείς:

Οφθαλμολογική Εξέταση	αριθμός ασθενών	ευρήματα και συνοδά ευρήματα
Φωτοκινητικό Αντανακλαστικό	5 ασθενείς	<ul style="list-style-type: none"> - 2 είχαν υποπλασία της ωχράς - 2 αργό φωτοκινητικό αντανακλαστικό και ανεπάρκεια στο αντανακλαστικό της εγγύς οράσεως - 1 ετερόπλευρα μικρόφθαλμο με υποπλασία του οπτικού νεύρου και της ωχράς
Σύγκλιση	11 ασθενείς	<ul style="list-style-type: none"> - 2 πλήρης ανεπάρκεια σύγκλισης (και οι δύο με υποπλασία της ωχράς) - 2 είχαν εξωφορία - 1 είχε νυσταγμό. - 3 είχαν αποκλίνοντα στραβισμό. - 3 παιδιά χωρίς άλλα ευρήματα από την οφθαλμική κινητικότητα ή την διαθλαστική κατάσταση του οφθαλμών (τα δύο από τα οποία είχαν βραδυ φωτοκινητικό αντανακλαστικό και ανεπάρκεια στο αντανακλαστικό της εγγύς οράσεως).
Συζυγείς Οφθαλμικές Κινήσεις υπερλειτουργία	4 ασθενείς	<ul style="list-style-type: none"> - 1 με Duane's syndrome type 1 αμφοτερόπλευρα. - 2 υποπλασία ωχράς αμφοτερόπλευρα.. - 1 συγγενή συγκλίνοντα στραβισμό με κάτω λοξού άμφω.
Cover- Test and Cover-Uncover Test	10 ασθενείς	<ul style="list-style-type: none"> - 1 με εσωφορία - 2 με εξωφορία - 3 συγκλίνοντα στραβισμό (ο ένας με υπερλειτουργία κάτω λοξού άμφω) - 1 είχε Duane's syndrome type I αμφοτερόπλευρα. - 3 αποκλίνων στραβισμός
Νυσταγμός	2 ασθενείς	<ul style="list-style-type: none"> - 1 ελίκωση αμφιβληστροειδικών αγγείων, ωχρότητα οπτικού νεύρου και τύπου μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθεια) - 1 με υποπλασία της ωχράς.

Δακρυική Συσκευή	1 ασθενής	- 1 συγγενής απόφραξη ρινοδακρυικού πόρου
Επιπεφυκότας	3 ασθενείς	- 2 εαρινή επιπεφυκίτιδα. - 1 αμφοτερόπλευρα πτερύγια στην 3 ^η και 9 ^η ώρα.
Κερατοειδής	1 ασθενής	- 1 μικροκερατοειδής
Ίριδα	2 ασθενείς	- 1 με υπολείματα ιριδικού ιστού στο κερατοειδικό ενδοθήλιο. - 1 αμφοτερόπλευρη ρινική ατροφία ίριδας.
Φακός	1 ασθενής	- 1 οπίσθιες υποκαψικές εναποθέσεις.
Οπτικό νεύρο	5 ασθενείς	- 1 ετερόπλευρη ατροφία του οπτικού νεύτου (με μικρόφθαλμο και υποπλασία της ωχράς) - 2 κροταφικά ωχρότητα του οπτικού νεύρου. - 1 υποπλασία του οπτικού νεύρο (νε ελίκωση αμφιβληστροειδικών αγγείων και τύπου μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθεια) - 1 λοξή θέση θηλής ετερόπλευρα.
Ωχρά:	3 ασθενείς	- 2 αμφοτερόπλευρη υποπλασία της ωχράς.
	Υποπλασία	- 1 ετερόπλευρη υποπλασία της ωχράς (με ατροφία του οπτικού νεύρου και μικροκερατοειδή).
Αμφιβληστροειδικά Αγγεία	4 ασθενείς με ελίκωση των Αγγείων του Αμφιβληστροειδούς	- 1 με αμφοτερόπλευρη ρινική ατροφία της ίριδας. - 1 συγκλίνων στραβισμός - 1 διαταραχές του μελαγχρόου επιθηλίου. - 1 νυσταγμό με διαταραχές του μελαγχρόου επιθηλίου και υποπλασία της ωχράς
Μελάγχρουν Επιθήλιο	10 ασθενείς	- Σε 7 ασθενείς υπήρχε αλφικός βυθός - Σε 3 ασθενείς υπήρχε μία τύπου μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθεια.
Αμφιβληστροειδής αμφ/δους	5 ασθενείς	η φυσιολογική στίλβουσα αντανάκλαση του ήταν αλλοιωμένη και θολή έμοιαζε να υπάρχει πάχυνση της στοιβάδας των νευρικών ινών -1 διαταραχές του μελαγχρόου επιθηλίου. -1 με αμφοτερόπλευρη ρινική ατροφία της ίριδας.

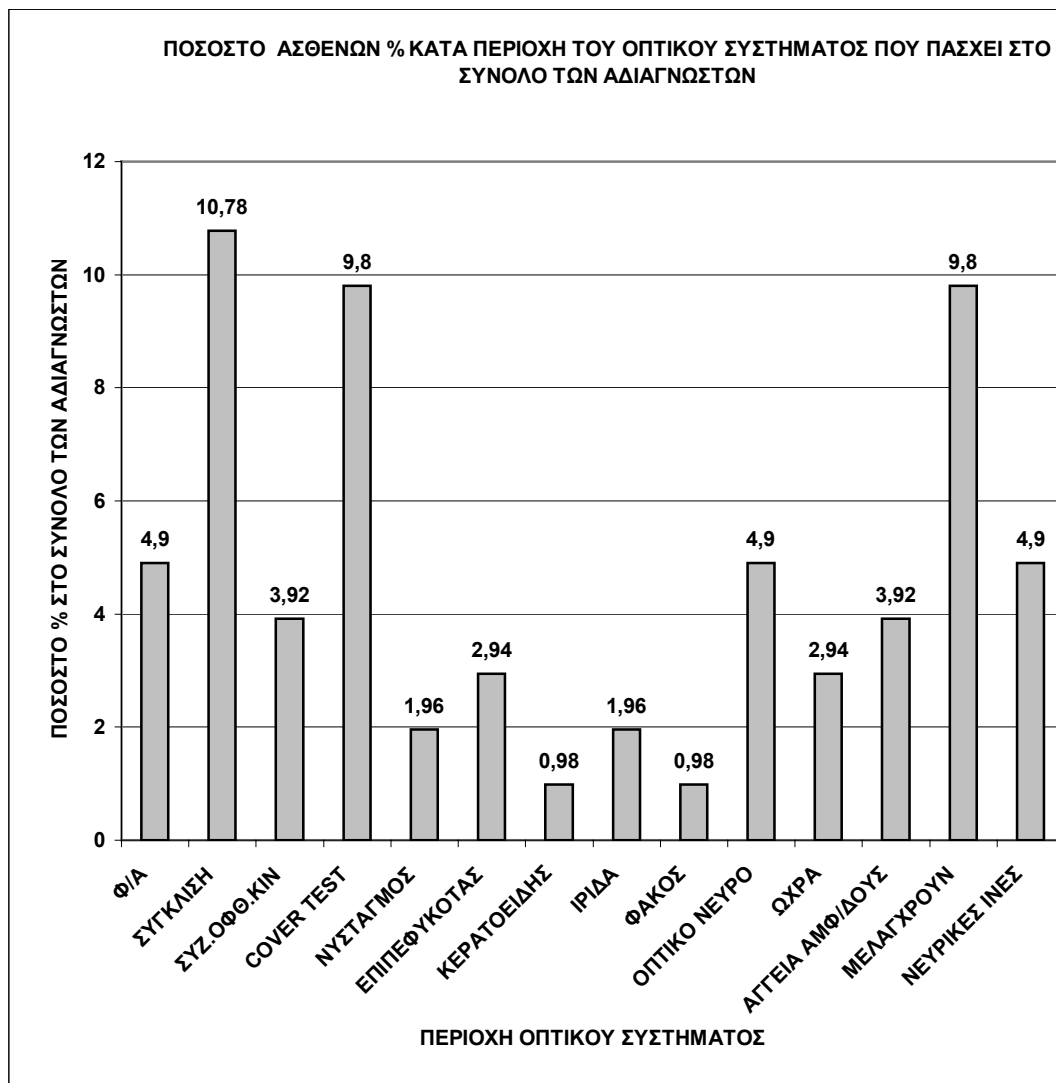


διάγραμμα 9α αριθμητική κατανομή κατά περιοχή του οφθαλμού που πάσχει



Διάγραμμα 9β

Ποσοστιαία κατανομή κατά περιοχή του οφθαλμού που πάσχει.



Διάγραμμα 9γ:

Ποσοστό ασθενών % στο σύνολο των αδιάγνωστων κατά περιοχή του οπτικού συστήματος που πάσχει.

Σε 5 ασθενείς (4,9% ποσοστό στο σύνολο των αδιάγνωστων) υπήρχε διαταραχή του Φ/Α, σε 11 ασθενείς (10,8%) ανεπάρκεια σύγκλισης, σε 4 ασθενείς (3,9%) διαταραχή στις συζυγείς οφθαλμικές κινήσεις,, σε 10 ασθενείς (9,8) παθολογικό cover test & cover uncover test, σε 2 ασθενείς (1,9%) νυσταγμός, σε 1 ασθενή (0,98%) συγγενής απόφραξη ρινοδακρυϊκού πόρου, σε 3 ασθενείς (2,9%) ευρήματα από τον επιπεφυκότα, σε 1 ασθενή (0,98%) μικροκερατοειδής, σε 2 ασθενείς (1,9%) ευρήματα από την ίριδα, σε 1 ασθενή (0,98%) ευρήμα από τον φακό, σε 5 ασθενείς (4,9%) ευρήματα από το οπτικό νεύρο, σε 3 ασθενείς (2,9%) υποπλασία ωχράς, σε 4 ασθενείς (3,9%) ελίκωση αγγείων αμφ/δούς, σε 10 ασθενείς (9,8%) διαταραχές του μελαγχρόου επιθηλίου, σε 5 ασθενείς (4,9%) ευρήματα από τον αμφ/δή. (**Πίνακας 9** σελ. Xxviii & xxix).

Στο ειδικό μέρος παρουσιάζονται φωτογραφίες από οφθαλμολογικά ευρήματα στους αδιάγνωστους.

Στον **Πίνακα 10** (σελ. xxxiii) φαίνεται η μετά από σκιασκοπία διαπίστωση των διαθλαστικών προβλημάτων αυτών των ασθενών.

Οι 86 (84,3%) από τους 102 αδιάγνωστους παρουσίαζαν διαθλαστικό πρόβλημα. Οι 16 (15,7%) από τους 102 αδιάγνωστους δεν παρουσίαζαν διαθλαστικό πρόβλημα.

Σε 13 οφθαλμούς (7,5%) υπήρχε **μυωπία**, σε 23 οφθαλμούς (13,4%) **μυωπία και μυωπικός αστιγματισμός**, σε 14 οφθαλμούς (8,1%) **μυωπικός αστιγματισμός**, σε 50 οφθαλμούς (29,1%) **υπερμετροπία**, σε 21 οφθαλμούς (12,2%) **υπερμετροπία και υπερμετροπικός αστιγματισμός**, σε 39 οφθαλμούς (22,7%) **υπερμετροπικός**

αστιγματισμός, σε 12 οφθαλμούς (7%) **μικτός αστιγματισμός** (Πίνακας 10 σελ. xxxii).

Σε 52 (50,98%) από τους 102 ασθενείς δεν ήταν δυνατή η λήψη οπτικής οξύτητας λόγω ΨΚΚ ή ηλικίας.

Σε 13 (12,7%) από τους 102 αδιάγνωστους διαπιστώθηκε αμμετροπική αμβλυωπία και αντιμετωπίστηκε .

Σε 61 (59,8%) συστήθηκε η χρήση υάλων οράσεως.

ΠΙΝΑΚΑΣ 10:

D	ΔΟ			ΑΟ			ΣΥΝΟΛΟ
	1	1-3	4-	1	1-3	4-	
ΜΥΩΠΙΑ	2 (1,16%)	3 (1,74%)	-	-	5 (2,9%)	3 (1,74%)	13 (7,5%)
ΜΥΩΠΙΑ & ΜΥΩΠΙΚΟΣ ΑΣΤΙΓΜΑΤΙΣΜΟΣ	2 (1,16%)	5 (2,9%)	5 (2,9%)	2 (1,16%)	5 (2,9%)	4 (2,32%)	23 (13,3%)
ΜΥΩΠΙΚΟΣ ΑΣΤΙΓΜΑΤΙΣΜΟΣ	8 (4,65%)	-	-	6 (3,48%)	-	-	14 (8,1%)
ΥΠΕΡΜΕΤΡΩΠΙΑ	13 (7,55%)	12 (6,97%)	-	13 (7,55%)	12 (6,97%)	-	50 (29,5%)
ΥΠΕΡΜΕΤΡΩΠΙΑ & ΥΠΕΡΜΕΤΡΩΠΙΚΟ Σ ΑΣΤΙΓΜΑΤΙΣΜΟΣ	3 (1,74%)	8 (4,65%)	-	-	10 (5,81%)	-	21 (12,5%)
ΥΠΕΡΜΕΤΡΩΠΙΚΟ Σ ΑΣΤΙΓΜΑΤΙΣΜΟΣ	12 (6,97%)	7 (4,07%)	-	15 (8,72)	5 (2,9%)	-	39 (22,8%)
ΜΙΚΤΟΣ ΑΣΤΙΓΜΑΤΙΣΜΟΣ	-	6 (3,48%)	-	-	6 (3,48%)	-	12 (7,1%)
ΣΥΝΟΛΟ	40 (23,25%)	41 (23,83%)	5 (2,9%)	36 (20,93%)	43 (25%)	7 (4,07%)	172 (100%)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ:

Η Κρήτη είναι μία σχετικά απομονωμένη νήσος, με κλειστό πληθυσμό στις απομακρυσμένες αγροτοκτηνοτροφικές περιοχές της. Ο μεγάλος αριθμός ασθενών με νευρολογικά προβλήματα, που δεν έχουν διερευνηθεί στην αιτιολογία τους, αποτέλεσε πρόσφορο έδαφος για την μελέτη αυτή.

Ο οφθαλμός αποτελεί ένα σχετικά εύκολα προσπελάσιμο όργανο στην εξέτασή του, που προσφέρει άμεση θέαση του νευρικού ιστού και αρκετών από τις υπόλοιπες δομές του. Είναι γνωστό ότι πολλά από τα νευρομεταβολικά και νευροεκφυλιστικά νοσήματα έχουν ποικίλες εκδηλώσεις από τα μάτια.

Η ετερογένεια στην εμβρυολογική προέλευση και στη μεταβολική δραστηριότητα των διαφόρων ιστών του οφθαλμού, υποδεικνύει και την ποικιλόμορφη φαινοτυπική έκφραση που μπορεί να έχει πάνω σ' αυτό το όργανο η υποκείμενη νόσος. Επίσης η εξελικτική ή όχι εγκατάσταση των ευρημάτων στον οφθαλμό, συχνά σχετίζεται με την προοδευτική ή όχι εγκατάσταση της νόσου.

Παρά το ότι υπάρχουν μελέτες για την συχνότητα ανίχνευσης των νευρομεταβολικών νοσημάτων από διάφορους ερευνητές, υπάρχουν ελάχιστες αντίστοιχες μελέτες που να αφορούν τη συχνότητα συμμετοχής του οφθαλμού. Σε μεμονωμένες παθήσεις υπάρχουν αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές για το οφθαλμολογικό εύρημα καθώς και την ιστοπαθολογική εικόνα. Σε αρκετές από αυτές, εξαιτίας της σπανιότητάς τους, δεν έχει γίνει δυνατός ο προσδιορισμός της συχνότητας εμφάνισης της πάθησης στον πληθυσμό (π.χ. v.Kearns-Sayre, **Oldfors et al 1990**). Εξάλλου σήμερα η εξέλιξη της βιοϊατρικής τεχνολογίας και έρευνας και της Γενετικής οδηγεί στην συνεχή αύξηση των διαγνώσεων ΝΓΝ (π.χ. οι οργανικές οξυουρίες το 1979 ήταν 1/100.000 γεννήσεις ενώ το 1994 1/2.500 γεννήσεις).

Γνωρίζοντας καλύτερα τον κυτταρικό μεταβολισμό και τις γονιδιακές συσχετίσεις νέες παθήσεις διαγιγνώσκονται ,όπως π.χ το σ. Jaeken (**Jaeken J. 1993**) και η LCHAD (**Tyni T. 1998**), και παθήσεις γνωστές επανακατηγοριοποιούνται με νέα κριτήρια, όπως π.χ. στη νόσο Niemann-Pick (**Vanier et al 1991**) .

Επίσης υπάρχουν αρκετές οφθαλμικές παθήσεις των οποίων η αιτιολογία δεν είναι διευκρινισμένη και πιθανολογείται να σχετίζονται με διαταραχές του κυτταρικού μεταβολισμού αντίστοιχες με αυτές των NGN όπως π.χ. συμβαίνει με τις δυστροφίες του κερατοειδούς (**Klintworth GK 2003**). Η διερεύνηση και αποσαφήνιση του κυτταρικού μεταβολισμού στις διάφορες ιστολογικές δομές του οφθαλμού καθώς και η γονιδιακές συσχετίσεις με τα υπάρχοντα ευρήματα θα προσφέρουν στο μέλλον νέες θεραπείες (**Bhat 2003, Poll-The et al 1992, Ehinger 2000, Grand Berson 2003**). Είναι αξιοσημείωτο επίσης ότι σε κάποιες παθήσεις οι σήμερα εφαρμοζόμενες θεραπείες της συστηματικής νόσου δεν συνοδεύονται από ταυτόχρονη βελτίωση και των οφθαλμολογικών ευρημάτων όπως π.χ. στις βλενοπολυσακχαριδώσεις από τον κερατοειδή και τον αμφιβληστροειδή (**Gullingsrud et al 1998, Summers et al 1989**).

Η οφθαλμολογική διερεύνηση των περιστατικών με υποψία μεταβολικού νοσήματος είναι εξαιρετικά σημαντική γιατί μπορεί να προσφέρει στην έγκαιρη διάγνωση ,τη γενετική συμβουλή καθώς και την θεραπεία αυτών των νοσημάτων και των οφθαλμικών τους επιπλοκών.

Τα κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη

Παρά το γεγονός ότι τα NGN προσβάλλουν τον νευρικό ιστό κάποια από αυτά έχουν εκδηλώσεις από άλλα συστήματα και όργανα (όπως η καρδιά, το πεπτικό, οι οφθαλμοί κ.α.) για τα οποία μπορεί να οδηγηθεί ο ασθενής στο

νοσοκομείο. Σε στατιστικές ερευνητικών κέντρων του εξωτερικού αναφέρεται ότι το 56% των μιτοχονδριοπαθειών προσέρχονται με άλλη από τη νευρολογική συμπτωματολογία (**Munnich et al 1996**). Τα NGN προσβάλλουν κυρίως την παιδική ηλικία με εμφανείς επιπτώσεις στην νοητική και κινητική ανάπτυξη του παιδιού. Κάποια από αυτά τα νοσήματα μπορεί να έχουν όψιμη εμφάνιση όπως π.χ. η αδρενολευκοδυστροφία και αυτό μπορεί να σχετίζεται με περιβαλλοντικούς παράγοντες που ευνοούν την επικράτηση του παθολογικού γονιδίου.

Στην Βόρεια Αμερική και στην Ευρώπη υπάρχουν ειδικά κέντρα και έχουν θεσπιστεί κριτήρια για το screening των ασθενών για πιθανό μεταβολικό νόσημα και υπάρχουν αρκετές αναφορές με τα αποτελέσματα των ερευνών τους (**Applegarth 1996, Chaves-Carballo 1992, Widhalm K 1992, Duran 1994, Hoffmann 1994, Evageliou et al 1997**).

Από τον πίνακα των αποτελεσμάτων ως προς τη συχνότητα ανεύρεσης κάποιου από τα κριτήρια συμμετοχής στην μελέτη διαπιστώνουμε στην παρούσα μελέτη ότι η νοητική καθυστέρηση (40%), οι σπασμοί (14%) και η νευρολογική συμπτωματολογία (13%) είναι από τα συχνότερα αίτια και αποτελούν τα μείζονα κριτήρια που θα οδηγήσουν στην διερεύνηση του περιστατικού για NGN (**Διάγραμμα 3β**).

Η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης είναι προφανής ώστε, να δοθεί η κατάλληλη θεραπεία της νόσου και των συστηματικών και οφθαλμικών επιπτώσεών της καθώς και για τη γενετική συμβουλή σε οικογένειες που αντιμετωπίζουν τέτοιο πρόβλημα.

Δεν πρέπει να παραβλέπεται ή να παραμελείται η σημασία για το κοινωνικό σύνολο ενός υγιούς παιδιού και μίας υγιούς οικογένειας, καθώς και η κοινωνική,

ψυχολογική και η στήριξη από την πολιτεία ατόμων που αντιμετωπίζουν τέτοια νοσήματα καθώς και των οικογενειών τους.

Ηλικίες

Από τους πίνακες των ηλικιών γίνεται εμφανές ότι:

- το 40% των ασθενών που εξετάστηκαν (50 ασθενείς) είχαν ηλικία 0-5 ετών, δηλαδή βρισκόταν στην προσχολική ηλικία. Οι νευρολογικές οι συστηματικές και οι οφθαλμολογικές εκδηλώσεις αρχίζουν νωρίς (σε κάποια από αυτά διαπιστώνονται από τη γέννηση) και επηρεάζουν την ψυχοκινητική εξέλιξη του παιδιού. Όπως είναι γνωστό η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των οφθαλμικών επιπτώσεων που συχνά συνοδεύουν ΝΓΝ, όπως ο καταρράκτης, το γλαύκωμα, η θόλωση του κερατοειδούς οι βλάβες του αμφ/δούς και του ΟΝ, είναι σημαντική για την όραση.

-το 41% των ασθενών (51 ασθενείς) που εξετάστηκαν είχαν ηλικία **5-14 ετών** και το 19% των ασθενών είχαν ηλικία **μεγαλύτερη των 15 ετών (24 ασθενείς)**.

Η προσέλευση αυτών των ασθενών σε μεγαλύτερες ηλικίες οφείλεται κατά τη γνώμη μας σε 4 λόγους:

- α) στην *όψιμη εμφάνιση* των συμπτωμάτων σε κάποιους από τους ασθενείς,
- β) στην *απαιτούμενη ευαισθητοποίηση του ιατρικού κόσμου* (κυρίως των παιδιάτρων και των ιατρών που ασχολούνται με την προληπτική ιατρική).
- γ) στις *στενές κοινωνικές αντιλήψεις* για τις παθήσεις αυτές στις κλειστές κοινωνίες, ώστε να καθυστερούν να ζητήσουν ιατρική συμβουλή και
- δ) στο ότι κάποιοι από τους ασθενείς ήταν *διαγνωσμένοι ή βρισκόταν υπό παρακολούθηση*, επανεξετάστηκαν και εισήχθησαν στην μελέτη.

Το οφθαλμολογικό εύρημα επίσης θα μπορούσε να έχει όψιμη εμφάνιση ή να ακολουθεί πρωϊμότερων ευρημάτων από τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο της όρασης. Σε κάποιες περιπτώσεις ο ασθενής προσέρχεται για να αντιμετωπίσει την οφθαλμική συμπτωματολογία και τίθεται η υποψία ΝΓΝ νοσήματος. Χαρακτηριστικά θα μπορούσαμε να αναφέρουμε το κοριτσάκι με την υπερλυσιναιμία που διαπιστώθηκε η πάθησή του σε ηλικία 5 1/2 χρονών μετά από έλεγχο για πιθανό νεανικό γλαύκωμα

Οι διαγνώσεις

Όπως αναφέρεται και στην εισαγωγή περίπου το 60% των ΝΓΝ στην Γερμανία παραμένουν αδιάγνωστα. **(Hoffmann 1994)**. Στην δική μας μελέτη το 18,4% των ασθενών διαγνώστηκαν. Το χαμηλό ποσοστό διαγνώσεων (18,4%) σχετίζεται με την έτσι κι αλλιώς δύσκολη διάγνωση των νοσημάτων αυτών, την έλλειψη στο ΠΑΓΝΗ και την Ελλάδα του απαραίτητου βιοϊατρικού εξοπλισμού για την διερεύνηση και την τεκμηρίωση της διάγνωσης τους, καθώς και στο ότι η ακριβής συμπτωματολογία των νοσημάτων αυτών δεν είναι χαρακτηριστική και το φάσμα των κλινικών συμπτωμάτων είναι πολύ ετερογενές. Παρόλα αυτά η συχνότητα ανεύρεσης στην δική μας μελέτη των διαφόρων ομάδων ΝΓΝ **(Πίνακας 5 και διάγραμμα 5α)** συμφωνεί και συμβαδίζει με αντίστοιχες μελέτες άλλων μεγάλων ερευνητικών κέντρων **(Haworth JC et al. 1991, Chaves-Carballo E. 1992, Duran M et al 1994)** με προεξάρχουσες τις ομάδες των οργανικών οξυουριών (35%) και των αμινοξεοπαθειών (17%).

Το οφθαλμολογικό εύρημα

Όπως είναι γνωστό ο οφθαλμός είναι το 4^ο πιο συχνό σύστημα που προσβάλλεται από γενετικά νοσήματα, διεκδικώντας την εμπλοκή του στο 25% από τους 3000 γνωστούς καταγεγραμμένους **φαινοτύπους (Mc Kusick's: Mendelian Inheritance in Man,1985)**. Επίσης πάνω από 200 γονίδια για γενετικές παθήσεις του οφθαλμού έχουν χαρτογραφηθεί (**Costa et al 1985**). Αυτό αποδεικνύει την πολυπλοκότητα του οφθαλμού και των λειτουργιών του.

Όπως ήδη έχει αναφερθεί στο γενικό μέρος ο οφθαλμός συχνά εμπλέκεται στα NGN (**Toussaint D 1969, Goux JP& Kallay O 1971, Iwata F. et al 1994, Poll-The BT et al 2003**).

- Άλλοτε ο ασθενής προσέρχεται με νευρολογική ή συστηματική συμπτωματολογία και άλλοτε με πρώτο σύμπτωμα αυτό από τους οφθαλμούς.
- Οφθαλμολογικό Screening σε σειρές ασθενών που διερευνώνται για μεταβολικά νοσήματα δεν έγινε δυνατό να διαπιστωθεί από την αναζήτηση στην διεθνή βιβλιογραφία..

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων μας διαπιστώθηκε ότι:

Τελικά διαγνώστηκε το 18,4% των ασθενών της μελέτης, ενώ στο 52,8 % των ασθενών της μελέτης υπήρχε οφθαλμολογικό εύρημα (**Πίνακας 6**) και στο 9,6% υπήρχε διάγνωση και οφθαλμολογικό εύρημα. Το υψηλό ποσοστό της συμμετοχής του οφθαλμού (**Πίνακας 6**) τόσο στους διαγνωσθέντες (52,1%) όσο και στους αδιάγνωστους ασθενείς (52,9%) καθιστά υποχρεωτική σε κάθε περίπτωση την οφθαλμολογική διερεύνηση και την στενή οφθαλμολογική παρακολούθηση.

Οι διαγνωσθέντες ασθενείς και το οφθαλμολογικό εύρημα

Η παρουσία του οφθαλμολογικού ευρήματος καθορίζεται από διάφορους παράγοντες που έχουν σχέση με την υπάρχουσα μεταβολική διαταραχή και τη σχέση της με τον κυτταρικό μεταβολισμό των οφθαλμικών ιστών καθώς και της λειτουργίας της όρασης σε νευρολογικό επίπεδο.

Εξαιτίας της εξαιρετικής σπανιότητας των διαγνωσθέντων νοσημάτων και της αντίστοιχης οφθαλμικής συμπτωματολογίας τους καθώς και λόγω της διάγνωσης δύο νοσημάτων με πρώτη φορά στη βιβλιογραφία αναφερόμενο οφθαλμολογικό εύρημα, γίνεται παρακάτω μία σύντομη αναφορά σ' αυτά και στα οφθαλμικά τους ευρήματα.

ΣΥΝΤΟΜΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ ΣΤΑ ΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΤΑ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ ΤΟΥΣ ΕΥΡΗΜΑΤΑ.

Α) ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΠΡΩΙΜΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΝΩΜΟΝΙΚΑ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ (Σ. Lowe's, Niemann-Pick type C, μεταχρωματική λευκοδυστροφία, ν. Canavan, σ. Kearns-Sayre, ν. Refsum).

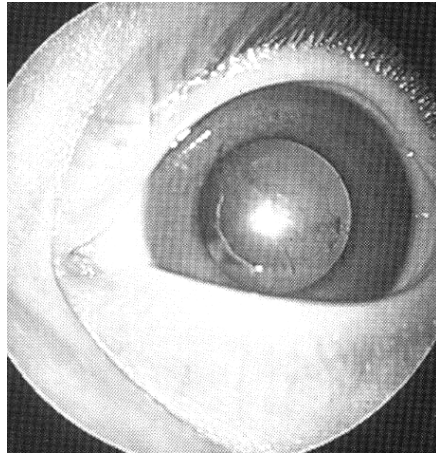
Το 26,9 % των διαγνωσθέντων είχαν πρώιμο και παθολογικό οφθαλμολογικό εύρημα που αντιστοιχεί στο 4,8% των εξετασθέντων (Πιν.8). Εδώ το οφθαλμολογικό εύρημα αποτελεί μέρος της κλινικής εικόνας του ασθενούς και επιβεβαιώνει τη νόσο σε πρώιμα στάδια της εκδήλωσής της.

Αντίστοιχη μελέτη αξιολόγησης της πρωϊμότητας του οφθαλμολογικού ευρήματος και της συμβολής του στην διάγνωση σε σειρές ασθενών με πιθανότητα νευρογενετικού νοσήματος δεν υπάρχει.

Σ. LOWE (THE OCULOCEREBRORENAL SYNDROME)

Το σ. Lowe (the oculocerebrorenal syndrome) αποτελεί μια αμινοξεοπάθεια που κληρονομείται με τον φυλοσύνδετο υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας (X-linked) και χαρακτηριστικά οφθαλμολογικά ευρήματα που αποτελούν μέρος της κλινικής συμπτωματολογίας και υπήρχαν στον ασθενή μας είναι ο συγγενής καταρράκτης και το συγγενές γλαύκωμα (Terrey et al 1980, Taylor D.1985). Ένα από τα πλέον σταθερά ευρήματα στο 100% των νοσούντων (Juszko et al 1990, Endres et al 1990) είναι η παρουσία καταρράκτη (Discoid or ring shaped) (Tripathi

Gibis 1986). Οι θήλεις φορείς της νόσου όπως και η μητέρα του μικρού ασθενούς μας αναγνωρίζονται από θολερότητες του οπισθίου περιφακίου εν είδη τροχού ή σαν νιφάδες), πράγμα που αποτελεί άλλη μία επιβεβαίωση της υπόθεσης της Lyon (**Koniszewski, Rott 1985).**



Φωτογραφία 1: μικροσφαιροφακία και εμβρυονικός καταρράκτης (από τον Άτλαντα Παιδοοφθαλμολογίας του καθηγητού Π. Πάικου.

Αλλά συνυπάρχοντα οφθαλμολογικά του ασθενούς μας όπως η μύση, η πάχυνση του οπισθίου περιφακίου και η παρουσία γλαυκώματος (χορηγήθηκε β-αναστολέας) σχετίζονται με την εικόνα της *μεσοεξωδερμικής δυσγένεσης* και δεν είναι ειδικά της νόσου, εμφανίζονται στο πρώτο δίμηνο της κύησης και εξελίσσονται προφανώς λόγω γενετικών παραγόντων καθώς και εξαιτίας ενός παθολογικού εξωφακικού περιβάλλοντος (αύξηση αμινοξέων υδατοειδούς υγρού) (**Ginsberget al 1981, Endres et al 1977, Tripathi Gibis 1980).**

Η εικόνα της *μεσοεξωδερμικής δυσγένεσης* για τον οφθαλμό χαρακτηρίζεται από: Πάχυνση του προσθίου περιφακίου. Οπίσθιο περιφάκιο που προσκολλάται στο υαλοειδές. Η γωνία του προσθίου θαλάμου δείχνει ατελή διαχωρισμό. Οι ακτινοειδείς προβολές εκτείνονται προς τα πρόσω από την Ζίννειο ζώνη του φακού και ο αμφιβληστροειδής εκτείνεται περισσότερο προς τα πρόσω από το

συνηθισμένο. Υπάρχει μερική υποπλασία του διαστολέα της κόρης που προκαλεί μύση και πάχυνση της Δεσκεμετείου μεμβράνης) (**goldberg et al 1986**)

NIEMMAN-PICK ΤΥΠΟΥ C

Αποτελεί μία γενικευμένη γαγγλιοσίδωση (lipid lysosomal storage disease) η οποία κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (**Elleder M et al 1985, Nakashima M et al 1986**).

Συχνότερη ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων είναι η ηλικία των 2-4 ετών και προεξάρχουν τα νευρολογικά συμπτώματα.. Εκδηλώνεται με σπασμούς, σχετικά ηπιώτερη ηπατοσπληνομεγαλία και κερασόχρωη ωχρά.

Η υπερπυρηνική διαταραχή των κάθετων βλεμματικών κινήσεων με διατήρηση της οφθαλμοαιθουσαίας δοκιμασίας (doll's eyes), που υπήρχε στην μικρή ασθενή μας, αποτελεί ένα σχεδόν σταθερό και πρώιμο εύρημα σ' αυτή την πάθηση (**Sanders Lake et al 1978, Yan Go et al 1984, Vanier et al 1991, Turpin et al 1991, Libert J et al 1975,1986**).

Ιστοπαθολογικές μελέτες του εγκεφάλου δεικνύουν ευρεία εξάπλωση λυσοσωματικών εναποθέσεων στους εν τω βάθει νευρώνες και ιδιαιτέρως στην υποθαλαμική περιοχή και στον δικτυωτό σχηματισμό. Αυτές οι εναποθέσεις προφανώς παραβιάζουν τη φυσιολογική οδό των κατερχομένων ινών από μετωπιαίο και ινιακό φλοιό, που σχετίζονται με τη ρύθμιση των εκουσίων κινήσεων και την οπτική προσήλωση (**Libert, Kenyon 1986**).

Επίσης παρατηρείται τύπου μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθεια (196) (**Libert J et al 1975**) που υπήρχε και στην 6χρονη ασθενή μας.

ΜΕΤΑΧΡΩΜΑΤΙΚΗ ΛΕΥΚΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ

Πρόκειται για μια σπάνια σφιγγολιπίδωση (σουλφατίδωση) που οφείλεται στην ανεπάρκεια της πρωτεΐνης (σφιγγολιπιδιοακτιβάση-1, SAP-1) που προστατεύει το ένζυμο αρυλσουλφατάση-A. Οι οφθαλμολογικές εκδηλώσεις της νόσου χαρακτηρίζονται από κερασόχρωη ωχρά, ατροφία οπτικού νεύρου (που διαπιστώθηκε στον ασθενή μας) και νυσταγμό (**Bateman JB.1984**).

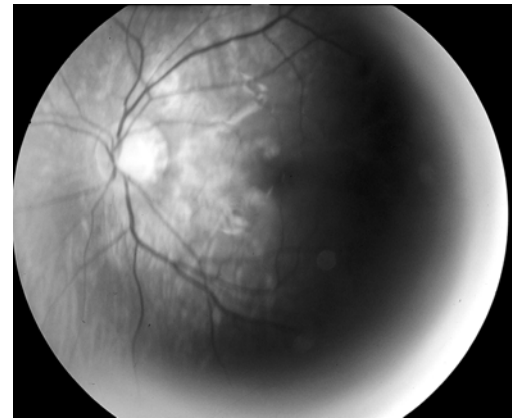
Η ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CANAVAN

Η νόσος του Canavan: (σπογγώδης εκφύλιση της λευκής ουσίας του εγκεφάλου) είναι σπάνια οικογενής εκφυλιστική νόσος της λευκής ουσίας του εγκεφάλου (λευκοδυστροφία) που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου N-acetyl-L-aspartate amidohydrolase (aspartoacylase) (**Mattalón 1993 & 1995, Bartalini 1992**). Η ακριβής μεταβολική οδός είναι υπό διερεύνηση. Στον εγκέφαλο έχει σαν αποτέλεσμα την συσσώρευση και τον σχηματισμό βακουολίων στο έλυτρο μυελίνης και πιθανόν στις εξώτερες στοιβάδες του με αποτέλεσμα την σπογγώδη λευκοεγκεφαλοπάθεια (**Knapp 1996, Rushton 1981, Brismar 1990**)

Τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως μεταξύ 2ου και 4ου μήνα της ζωής και περιλαμβάνουν καθυστέρηση στην διανοητική ανάπτυξη, ατροφία του οπτικού νεύρου (που διαπιστώθηκε και στον μικρό ασθενή μας με συνοδό ανάπτυξη αποκλίνοντα στραβισμού) και υποτονία που αργότερα ακολουθείται από αύξηση του μυϊκού τόνου, σπασμούς και μεγαλοκεφαλία (**Garcia 1988, Traeger 1998**). Η ατροφία του οπτικού νεύρου και ο αποκλίνων στραβισμός αποτελούν πρώιμα και παθογνωμονικά ευρήματα για την νόσο.

ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ REFSUM

Αποτελεί μία σπάνια υπεροξυσωμιακή νόσο που μεταδίδεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε διαταραχή του μεταβολισμού του φυτανικού οξέος. Από τον οφθαλμό υπάρχει προσβολή του αμφ/δους και μελαγχρωστική αμφ/θεια, ατροφία του οπτικού νεύρου που διαπιστώθηκαν και στον ασθενή μας καθώς και καταρράκτης. (Bernstein 1992, Toussaint D 1972, Claridge KG 1992)

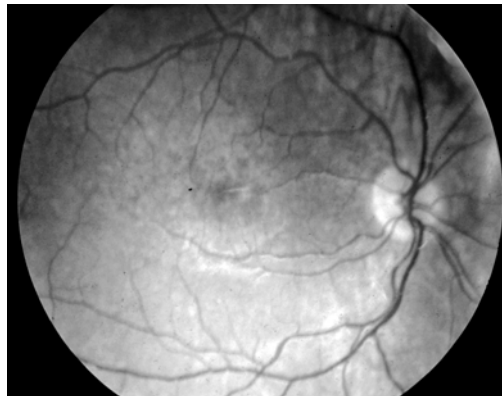


Φωτογραφία 2: ασθενής με νόσο του Refsum ατροφία του οπτικού νεύρου και διαταραχές του μελαγχρόου επιθηλίου.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ KEARNS-SAYRE

Το σύνδρομο Kearns-Sayre προσδιορίζεται από μια τριάδα παθολογικών καταστάσεων που είναι η εξωτερική οφθαλμοπληγία, μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια και καρδιακό μπλοκ (Gross-Jendroska M et al 1992 , Bordarier C et al 1990, Mullie MA et al 1985, McKechnie et al 1985) ευρήματα που υπήρχαν στην ασθενή μας για τα οποία παρακολουθείται. Για την πτώση βλεφάρου έχει χειρουργηθεί.

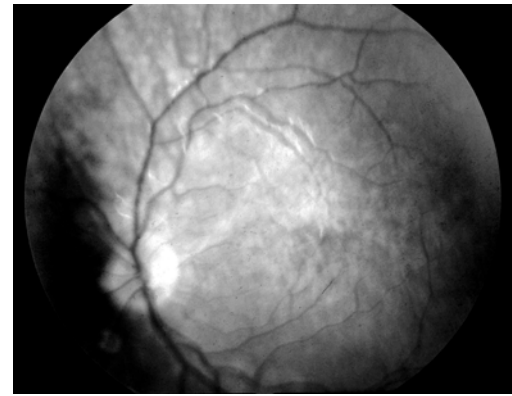
Αποτελεί μία σπάνια μιτοχονδριακή διαταραχή της οποίας η ακριβής συχνότητα δεν είναι γνωστή. Η ανεπάρκεια των ενζύμων της αναπνευστικής αλυσίδας εξαιτίας απώλειας mtDNA είναι παθογενετικής σημασίας για την ανάπτυξη των προαναφερθέντων διαταραχών αυτού του συνδρόμου (Oldfors A et al 1990).



Φωτογραφία 4 : δεξιός οφθαλμός

οφθαλμός

φαίνεται η αρχόμενη μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια που προσβάλλει κυρίως την κεντρική περιοχή.

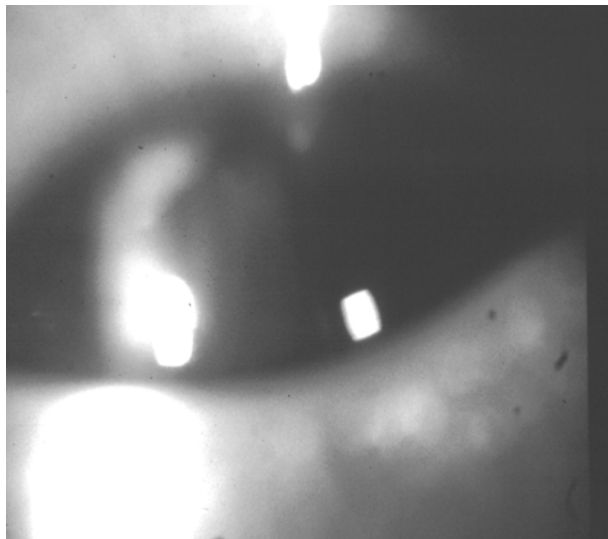


Φωτογραφία 5 : αριστερός

Β) ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΟΨΙΜΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΝΩΜΟΝΙΚΑ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ (Μαννοσίδωση, Αδρενολευκοδυστροφία)

Η Μαννοσίδωση και η Αδρενολευκοδυστροφία αποτελούν παθήσεις με οφθαλμολογικά ευρήματα που είναι όψιμα και παθογνωμονικά για την πάθηση που αφορούν. Το εύρημα επιβεβαιώνει την νόσο σε οψιμότερο στάδιο από την έναρξή της. Το 13% των διαγνωσθέντων είχαν όψιμο και παθογνωμονικό εύρημα, ποσοστό που αντιστοιχεί με το 2,4 % των εξετασθέντων.

ΜΑΝΝΟΣΙΔΩΣΗ



Φωτογραφία 6:

Θολερότητα κερατοειδούς σε μαννοσίδωση (ο καταρράκτης εν είδη τροχού και η ωχρότητα του οπτικού νεύρου που συνυπήρχαν λόγω της δύσκολης συνεργασίας του παιδιού δεν φωτογραφήθηκαν καλά για να παρουσιαστούν).

Η μαννοσίδωση αποτελεί λυσοσωμακή διαταραχή (lipid lysosomal storage disease) που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται στην ανεπάρκεια της μαννοσιδάσης Α και Β μετά την προσληψή της από τα λυσοσωμάτια, καταλήγει δε στην ενδοκυττάρια

συγκέντρωση πλούσιων σε μαννόζη γλυκοπεπτιδίων, γλυκοπρωτεϊνών και ολιγοσακχαριτών (**Menke's J 1985, Goldberg's 1986**)

Στις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου περιγράφονται οφθαλμολογικά ευρήματα που παρατηρήθηκαν και στην ασθενή μας και περιλαμβάνουν επιφανειακές θολερότητες του κερατοειδούς, θολερότητες του οπισθίου περιφακίου εν είδη τροχού, ωχρότητα ή γκριζάρισμα του οπτικού δίσκου με ασάφεια των ορίων του και εσωτροπία (**Goldberg's 1986**). Στην MRI (**Dietemann JL 1990**) διαπιστώνονται διαταραχές της λευκής ουσίας του εγκεφάλου, ανωμαλίες που προσβάλουν την βρεγματοϊνιακή λευκή ουσία και προφανώς σχετίζονται με την απομυελίνωση και την συνοδό γλοίωση που περιγράφεται από διάφορους συγγραφείς.

Βιβλιογραφικά αναφέρεται ανίχνευση ελαττωμένης δραστηριότητας της α-μαννοσιδάσης στις χοριονικές λάχνες στο πρώτο τρίμηνο της κύησης (**Petushkova NA. 1991**).

Στην μητέρα έγινε διακοπή επόμενης κύησης μετά από προγεννητικό έλεγχο.

ΑΔΡΕΝΟΛΕΥΚΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ

Η αδρενολευκοδυστροφία κληρονομείται με τον φυλοσύνδετο χαρακτήρα (X-linked) (**Menke's J 1985, Simpson RH, 1987**).

και αποτελεί μία υπεροξυσωματική διαταραχή της αποδόμησης των λιπαρών οξέων πολύ μακράς αλύσου (C12-C22) που οδηγεί τελικά στην συσσώρευσή τους στους διάφορους ιστούς και στα σωματικά υγρά. Χαρακτηρίζεται από εκφύλιση του ΚΝΣ (ευρεία απομυελίνωση και γλοίωση της λευκής ουσίας του εγκεφάλου) που συνοδεύεται από ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων (**Norton WT 1984**)

Η φαινοτυπική έκφραση της νόσου φαίνεται ότι επηρεάζεται από εξωγενείς παράγοντες (**Korenke GC, 1996**).

Οι εκδηλώσεις της νόσου αρχίζουν συνήθως στην ηλικία των 5-8 ετών. Οι οφθαλμολογικές εκδηλώσεις της νόσου είναι αρχικά σπάνιες. Η ατροφία του οπτικού νεύρου, που διαπιστώθηκε στους δύο ασθενείς μας ακολουθεί τα πρωϊμότερα ευρήματα από τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο των Π.Δ.Ι.Δ. και του Η.Α.Γ (Poggi-Travert F, 1995) που κατά πάσα πιθανότητα συμβαδίζουν με την προοδευτική αποδιοργάνωση του αμφιβληστροειδούς , των γαγγλιακών κυττάρων και της στοιβάδας των νευρικών ινών (**Glasgow BJ, 1987**). Αποτέλεσμα της ατροφίας του νεύρου είναι η ανάπτυξη αποκλίνοντα στραβισμού που υπήρχε στους 2 ασθενείς μας.

Γ) ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΜΗ ΕΙΔΙΚΑ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ Ανεπάρκεια βιοτινιδάσης(στραβισμός), Υπερλυσιναιμία (νεανικό γλαύκωμα, πρώτη φορά στη βιβλιογραφία αναφερόμενο).

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΟΤΙΝΙΔΑΣΗΣ (Ανεπάρκεια Ολοκαρβοξυλάσης συνθετάσης)

Η ανεπάρκεια της βιοτινιδάσης είναι μία κληρονομούμενη διαταραχή με δερματικές και νευρολογικές εκδηλώσεις που μπορεί να θεραπευτούν με συμπλήρωμα βιοτίνης (Hymes J. Wolf B. 1996, Schurmann M 1997 , Lott IT, 1993, Bousounis DP 1993, Suchy SF 1985). Η βιοτινιδάση αποτελεί το υπεύθυνο ένζυμο για την ανακύκλωση της βιοτίνης (Vit H), παίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό της βιοτίνης στους πυρήνες κυρίως των νευρικών κυττάρων. Αναφέρεται ότι το 51% των συμπτωματικών παιδιών, έχουν οφθαλμολογικά ευρήματα (Salbert et al BA 1993). Αυτά περιλαμβάνουν λοιμώξεις, οπτική νευροπάθεια (30%) και οπτικές διαταραχές (13%), διαταραχές της κινητικότητας (13%) στον ασθενή μας υπήρχε συγκλίνων στραβισμός, διαταραχές του μελαγχρόου επιθηλίου (4%) και ευρήματα από το κορικό αντανακλαστικό (1%). Οι πιο συχνά αναφερόμενες οφθαλμολογικές εκδηλώσεις είναι η ατροφία του οπτικού νεύρου (Brab et al 1992, Ramaekers VT et al 1992, Campana G et al 1987) και η κερατοεπιπεφυκίτις (Salbert BA 1993). Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της νόσου είναι σημαντική λόγω του κινδύνου μόνιμης εγκατάστασης της νευροοφθαλμολογικής βλάβης.

Η προγεννητική διάγνωση είναι δυνατή και μπορεί να χορηγηθεί θεραπευτικά συμπλήρωμα βιοτίνης στην μητέρα (Suormala T,1998).

Πρώτη φορά στη βιβλιογραφία αναφερόμενη **ΥΠΕΡΛΥΣΙΝΑΙΜΙΑ ΜΕ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΝΕΑΝΙΚΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ.**
(Ένα περιστατικό παιδικού γλαυκώματος που προβληματίζει):

Μόνο 12 περιστατικά αναφέρονται στην βιβλιογραφία. Φαίνεται να κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από καθυστέρηση στην ανάπτυξη, ασθενείς μύς και τένοντες ,αναιμία ,σπασμούς και ήπια πνευματική καθυστέρηση. Τα οφθαλμικά ευρήματα

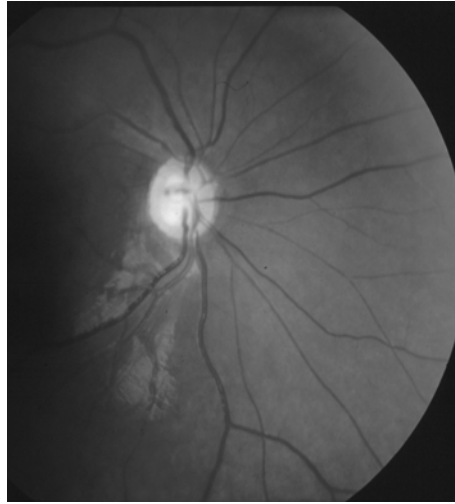
(μόνο 4 ασθενείς αναφέρονται στην βιβλιογραφία με οφθαλμικό εύρημα), περιλαμβάνουν αμφοτερόπλευρο υπεξάρθρημα του φακού και πάρεση του έξω ορθού μυός στον ένα και σφαιροφακία στους άλλους. (**GOLDBERG'S p.52, Smith TH et al 1971**).

Στη πιπεκολαταιμία αναφέρεται μελαγχρωστική αμφ/θεια, κηλίδες ίριδας, επίκανθο και κλινικές εκδηλώσεις έχουν ήδη παρατηρηθεί στο *οφθαλμοηπατονεφρικό σύνδρομο* (είναι γνωστό ότι άτομα με σύνδρομο Zellweger's εκκκρίνουν πιπεκολικό οξύ) (**JOHN MENKE'S p.26**). Στην ασθενή μας διαπιστώθηκε νεανικό γλαυκωμα και υποβλήθηκε σε έλεγχο μεταβολικών νοσημάτων.

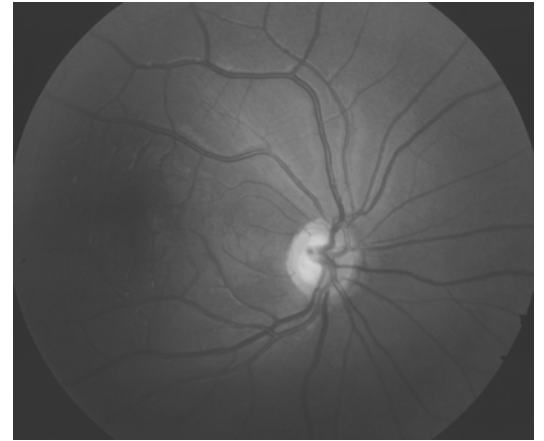
Ο ρόλος του μεταβολισμού της λυσίνης στους εξοφθάλμιους μύες, την Ζίνναιο ζώνη , και τον νευρικό ιστό δεν είναι πλήρης. Ως εκ τούτου η παθογένεση των συνοδών ανωμαλιών στην υπερλυσιναιμία είναι άγνωστη. Στους περισσότερους ασθενείς πρέπει να αποδειχθεί ότι το οφθαλμολογικό εύρημα μπορεί να αποτελεί το αποτέλεσμα του ίδιου πάσχοντος γόνου που προκαλεί την υπερλυσιναιμία.

Η υπερλυσιναιμία αποτελεί ένα σύνθετο κυτταρικό μεταβολικό πρόβλημα. Ένας ευρύς αριθμός διαταραχών του μεταβολισμού της λυσίνης έχει περιγραφεί. (διαταραχή του *μιτοχονδριακού καταβολισμού* δια της οδού της σακχαροπίνης, ανωμαλίες στον *καταβολισμό των υπεροξυσωματίων* δια της οδού του πιπεκολικού οξέος καθώς και δυσανεξία της λυσίνης με περιοδική υπεραμμωναιμία και τοξίκωση που σχετίζεται με την *οδό του κύκλου της ουρίας*). (**Divry P et al 1991**).

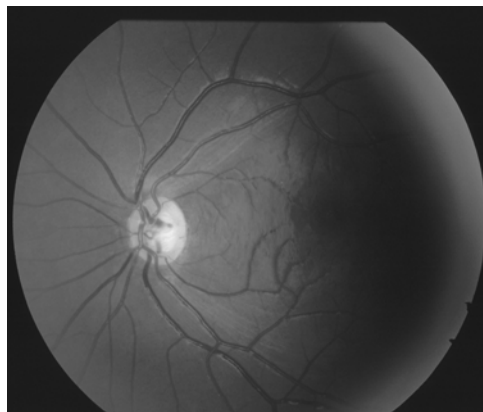
ΥΠΕΡΛΥΣΙΝΑΙΜΙΑ-Νεανικό Γλαύκωμα



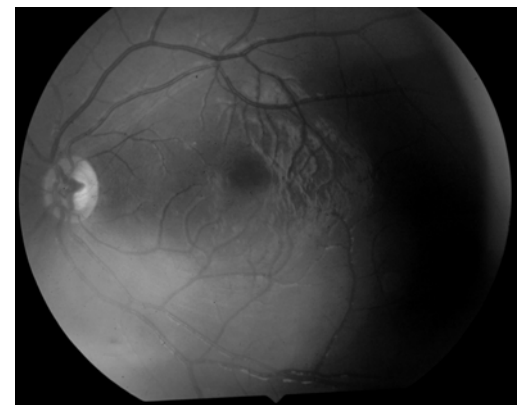
Φωτογραφία 7 : Δεξιός οφθαλμός κοίλανση του οπτικού νεύρου.



Φωτογραφία 8 : Δεξιός οφθαλμός μικρή βελτίωση του cup μετά από την έναρξη αντιγλαυκωματικής αγωγής



Φωτογραφία 9 : Αριστερός οφθαλμός οφθαλμός κοίλανση του οπτικού νεύρου



Φωτογραφία 10 : Αριστερός μικρή βελτίωση του cup μετά από την έναρξη αντιγλαυκωματικής αγωγής.

Δ) ΓΛΥΚΟΓΟΝΙΑΣΗ 1Β πρώτη φορά στην βιβλιογραφία αναφερθέν οφθαλμολογικό εύρημα:



Φωτογραφία 11 : Παρατηρούνται ευμεγέθεις σφαιρικές προαμφιβληστροειδικές εναποθέσεις κροταφικά άμφω κοντά στην ora serrata πιθανόν από χοληστερίνη, τριγλυκερίδια ή γλυκογόνο.

Η γλυκογονίαση 1β οφείλεται στην ενζυμική ανεπάρκεια της φωσφατάσης της 6-P-γλυκόζης που ενεργοποιεί την συνθετάση του γλυκογόνου που έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της αποθήκευσης του γλυκογόνου (Narisawa K et al 1987). Μέχρι σήμερα μόνο λίγες οφθαλμολογικές κλινικές παρατηρήσεις υπάρχουν που να αφορούν τις γλυκογονιάσεις τύπου 1 (Hayasaka S. et al 1989, Abe T.Tamai M. 1995). Από την οφθαλμολογική εξέταση διαπιστώθηκε υψηλή μυωπία και αστιγματισμός στη βυθοσκόπηση διαπιστώθηκαν μεγάλες προαμφιβληστροειδικές εναποθέσεις κοντά στην ora serrata. Αυτές οι εναποθέσεις ήταν χαρακτηριστικά

μεγάλες και σφαιρικές. Το υλικό των εναποθέσεων δεν ήταν δυνατόν να χαρακτηριστεί. Πιθανώς όμως γνωστής όντας της υπερτριγλυκεριδαιμίας της ασθενούς να πρόκειται για εναποθέσεις τριγλυκεριδίων ή και γλυκογόνου. Ωστόσο και στην προχωρημένη ηλικία που μπήκε η διάγνωση με χορήγηση παράγοντα, καλύτερη δίαιτα και συμπτωματική αγωγή, υπήρξε βελτίωση και επίσης εξαφανίστηκαν οι προαμφιβληστροειδικές εναποθέσεις.

Οι αδιάγνωστοι ασθενείς και τα οφθαλμολογικά τους ευρήματα :

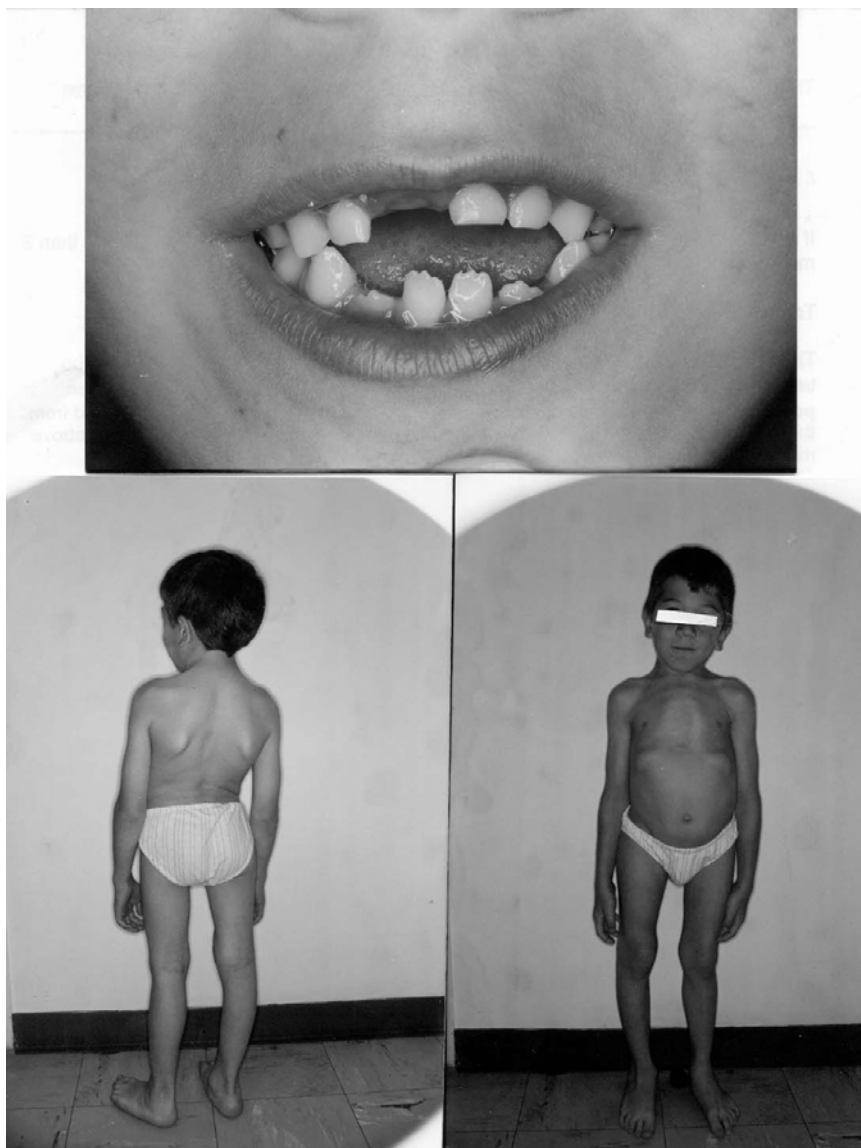
Το 47% των αδιάγνωστων ασθενών δεν παρουσίαζαν οφθαλμολογικό εύρημα .

Οι ασθενείς στις φωτογραφίες (σελ. 74-76) δεν παρουσίαζαν οφθαλμολογικά ευρήματα για την περίοδο που αφορά η μελέτη.

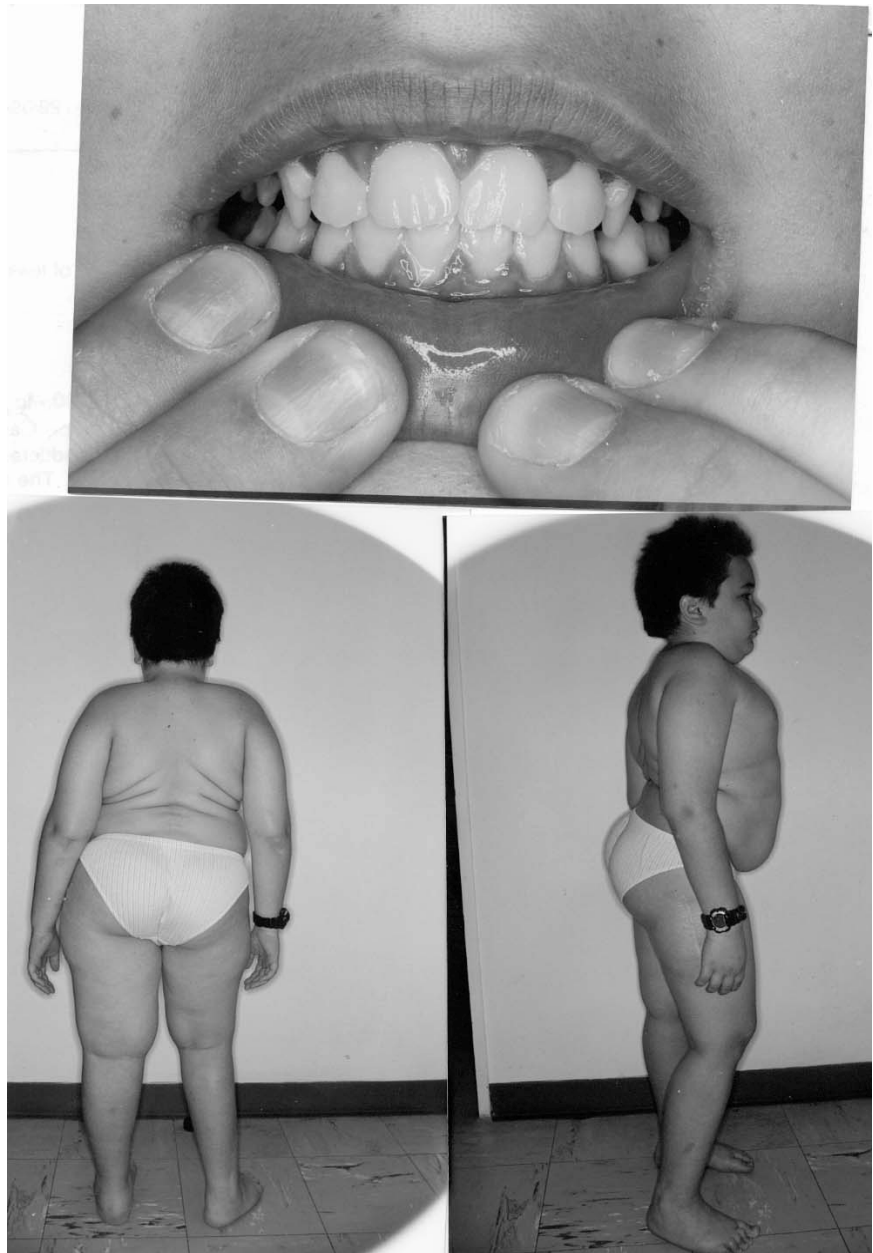
Το υψηλό ποσοστό (52,94%) παρουσίας οφθαλμολογικού ευρήματος σε μη διαγνωσθέντες ασθενείς είναι ενδεικτικό ότι το μάτι συμμετέχει ουσιαστικά σ' αυτά τα νοσήματα. Κάποια από αυτά τα οφθαλμολογικά ευρήματα μπορεί να σχετίζονται με ένα μεταβολικό νόσημα η παρουσία του οποίου δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί και στο μέλλον ενδέχεται να αποδειχθούν ιδιαίτερα χρήσιμα.



Φωτογραφία 12: μία μικρή ασθενής με σκολίωση και άλλα προβλήματα από το ερειστικό σύστημα χωρίς οφθαλμολογικό εύρημα



Φωτογραφία 13 : ένας μικρός ασθενής προβλήματα από το ερειστικό σύστημα και την έκφυση των οδόντων χωρίς οφθαλμολογικό εύρημα



Φωτογραφία 13: ένας μικρός ασθενής με εμφανή προβλήματα από το ερειστικό σύστημα χωρίς οφθαλμολογικό εύρημα. Στην διάρκεια της παρούσας μελέτης παρέμενε αδιάγνωστος , αργότερα διαγνώστηκε βλεννοπολυσακχαρίδωση.

Από το διάγραμμα 9γ διαπιστώνεται ότι ένας σημαντικός αριθμός των παρατηρήσεων στους μη διαγνωσθέντες ασθενείς αφορούν νευροοφθαλμολογικά ευρήματα (55%), εξαιτίας της κατ' έξοχήν συμμετοχής του ΚΝΣ στις παθήσεις αυτές, αυτό αποτελεί ένα αναμενόμενο αποτέλεσμα.

Σε ποσοστό 8% (5 ασθενείς) υπήρχαν ευρήματα από το οπτικό νεύρο. Από αυτούς τους ασθενείς οι δύο παρουσίαζαν συγγενή διαμαρτία στην διάπλαση (1 με συγγενή μικρόφθαλμο ,1 με λοξή θέση θηλής) και οι τρεις διαταραχές που πιθανώς σχετίζονται περισσότερο με μεταβολική νόσο (2 κροταφική ωχρότητα ΟΝ, 1 υποπλασία με ελίκωση των αγγείων και τύπου μελαγχρωστικής αμφ/θεια).

Φωτογραφίες 16, 19 & 20

Η κροταφική ωχρότητα του ΟΝ θα μπορούσε να είναι ενδεικτική αρχόμενης ατροφίας του ΟΝ από απομυελινωτική νόσο (π.χ. υπεροξυσωμιακή νόσος - λευκοδυστροφίες) (Folz Trobe 1991, Claridge et al 1992, Cohen et al 1983, Glasgow et al 1987) ή από πρωτοπαθή καταστροφή των νευρώνων (λυσσοσωμιακές παθήσεις: Hayasaka 1983, Brady 1978).

Η κοινή παρουσία ελίκωσης των αγγείων του αμφ/δούς και η μελαγχρωστική αμφ/θεια (σαν οφθαλμοσκοπικά ευρήματα) χαρακτηρίζουν διαταραχές του μεταβολισμού των λυσοσωματίων και των λιπών όπως η γαγγλιοσίδωση τύπου I, η βλεννολιπίδωση I και η νόσος Niemann-Pick (Fei et al 1994, Palmer et al 1985, Gibis et al 1984)

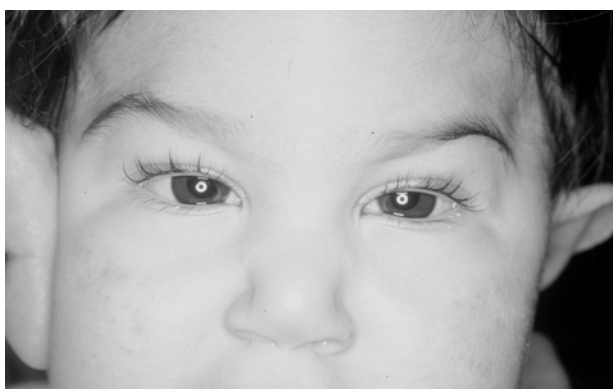
Σε ποσοστό 8% (5 ασθενείς) υπήρχαν διαταραχές Φ/Α. Στον 1 από αυτούς υπήρχε συγγενής μικρόφθαλμος. Σε 2 υποπλασία της ωχράς. Σε 2 αργό Φ/Α και ανεπάρκεια στο αντανακλαστικό της εγγύς οράσεως.

Σε ποσοστό 16% (11 ασθενείς) υπήρχαν διαταραχές σύγκλισης-προσαρμογής - 2 πλήρης ανεπάρκεια σύγκλισης (και οι δύο με υποπλασία της ωχράς), 2 είχαν εξωφορία, 1 είχε νυσταγμό., 3 είχαν αποκλίνοντα στραβισμό, 3 παιδιά χωρίς άλλα ευρήματα από την οφθαλμική κινητικότητα ή την διαθλαστική κατάσταση του οφθαλμών (τα δύο από τα οποία είχαν βραδύ φωτοκινητικό αντανακλαστικό και ανεπάρκεια στο αντανακλαστικό της εγγύς οράσεως).

Σε ποσοστό 6% (4 ασθενείς) υπήρχαν διαταραχές συζυγών οφθαλμικών κινήσεων (οι δύο με υποπλασία της ωχράς, 1 με Duane's syndrome type 1 αμφοτερόπλευρα. 1 συγγενή συγκλίνοντα στραβισμό με υπερλειτουργία κάτω λοξού άμφω). Σε ποσοστό 14% (10 ασθενείς) υπήρχαν φορίες- 1 με εσωφορία - 2 με εξωφορία - 3 συγκλίνοντα στραβισμό (ο ένας με υπερλειτουργία κάτω λοξού άμφω) - 1 είχε Duane's syndrome type I αμφοτερόπλευρα.- 3 αποκλίνων στραβισμός

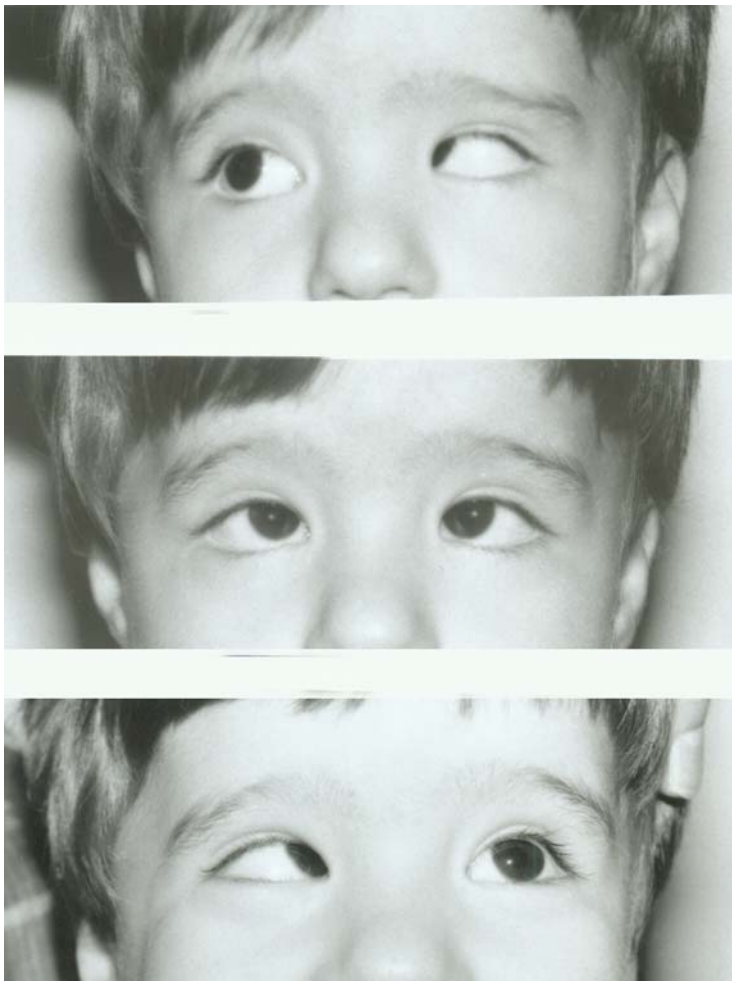
Παρά το ότι ο στραβισμός συνυπάρχει σε αρκετά νευρογενετικά νοσήματα σπανιότερα αποτελεί ειδικό εύρημα και μπορεί να κατευθύνει διαγνωστικά όπως συμβαίνει στο σ.Jaeken (**Voegtler et al 2002, Casteels et al 1996, Jaensen et al 2003**) και στην ανεπάρκεια βιοτινιδάσης (**Mrugacz et al 2002, Salbert et al 1993, Wolf et al 1998**) (όπου συνοδεύεται και από αμφιβληστροειδικό εύρημα). Η οφθαλμοπληγία και η υπερπηρηνική πάρεση του οριζοντίου ή του καθέτου βλέμματος αποτελούν ειδικά ευρήματα που χαρακτηρίζουν κάποιες παθήσεις όπως οι μιτοχονδριοπάθειες (**Ishashiki 1994, Johns 1995, Kao 1994, Moraes 1989**), η v.Gaucher, η v.Niemman-Pick C & D, η αβηταλιποπρωτεϊναιμία και είναι διαγνωστικά (**Starck 1983, Elleder et al 1986, Cogan et al 1981, Brady et al 1993,**

Turpin et al 1991). Στις φωτογραφίες 14 & 15 φαίνονται δύο αδιάγνωστοι ασθενείς με στραβισμό.



Φωτογραφία 14:

Αμφοτερόπλευρο σύνδρομο Duane τύπου I σε παιδί 18 μηνών με πιθανό μεταβολικό νόσημα.



Φωτογραφία 15:

Συγγενής συγκλίνων στραβισμός με υπερλειτουργία λοξών μυών άμφω σε κοριτσάκι 3 ετών με πιθανό μεταβολικό νόσημα.

Σε ποσοστό 3% (2 ασθενείς) νυσταγμός: 1 με ελίκωση αμφιβληστροειδικών αγγείων, ωχρότητα οπτικού νεύρου και τύπου μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθεια, 1 με υποπλασία της ωχράς.

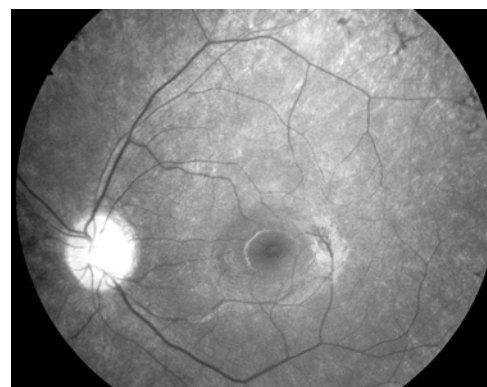
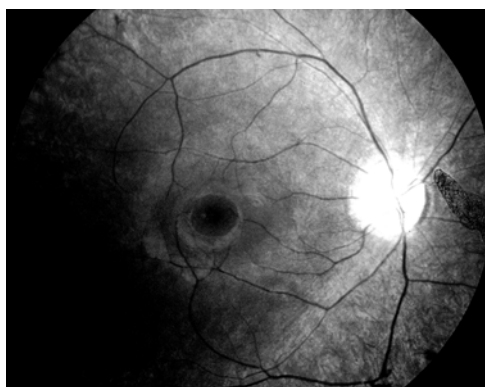
Από το πρόσθιο ημιμόριο του οφθαλμού είχαμε ευρήματα στο 7% των παρατηρήσεων: ο κερατοειδής (2%), η ίριδα (3%) και ο φακός (2%). Τα ευρήματα αυτά δεν ήταν ειδικά κάποιας πάθησης.

Από τον οπίσθιο πόλο του οφθαλμού ο αμφιβληστροειδής (8%), η ωχρά (5%) , τα αγγεία (6%) και το μελάγχρουν επιθήλιο (14%) ανευρίσκονται επίσης να πάσχουν σε σημαντικό ποσοστό (32%). Στις **φωτογραφίες από 16-21** φαίνονται κάποια από τα ευρήματα από τον οπίσθιο πόλο που έγινε δυνατό να φωτογραφηθούν.

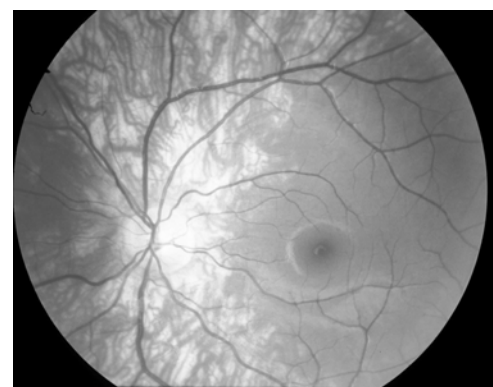
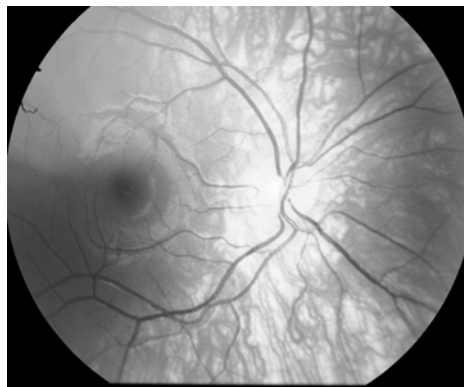
Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός της διαπίστωσης των διαταραχών του μελαγχρόου επιθηλίου τύπου μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθειας και κυρίως της εμφάνισης εικόνας αλφικού βυθού, οι ασθενείς όμως αυτοί παραμένουν αδιάγνωστοι και έτσι δεν είναι δυνατόν να γίνουν συσχετίσεις. Σ' αυτές τις περιπτώσεις το οφθαλμολογικό εύρημα μπορεί να συμβάλλει στην κατεύθυνση του ελέγχου για NGN με αντίστοιχες διαταραχές και στο πιθανό κυτταρικό διαμέρισμα που πάσχει (**Francois 1974**).



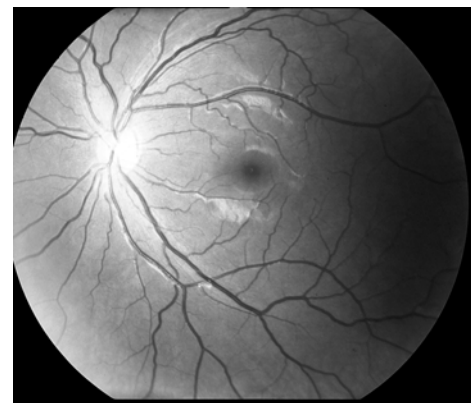
Φωτογραφία 16: Ασθενής 5 ετών με αρχόμενη ατροφία οπτικού νεύρου άμφω και διαταραχή του μελαγχρόου επιθηλίου με κοκκώδη εμφάνιση (τύπου μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθεια).



Φωτογραφία 17: Ασθενής με πιθανό μεταβολικό νόσημα και τύπου μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθεια.

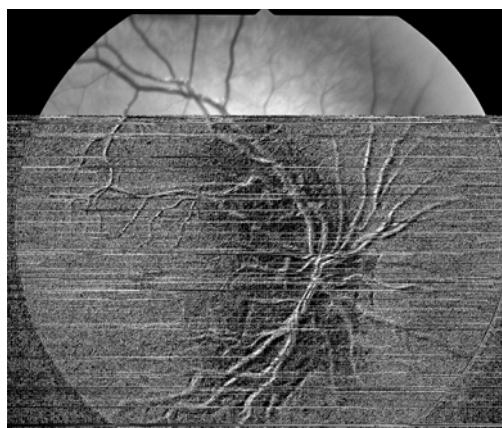


Φωτογραφία 18: Αλφικός βυθός σε ασθενή μη διαγνωσμένο.



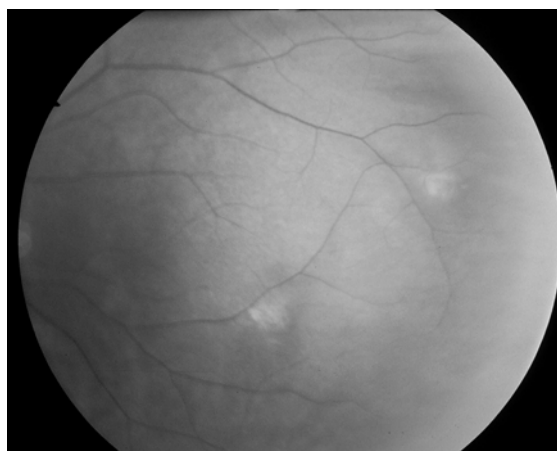
Φωτογραφία 19:

Ωχρότητα οπτικού νεύρου σε ασθενή με πιθανό μεταβολικό νόσημα.

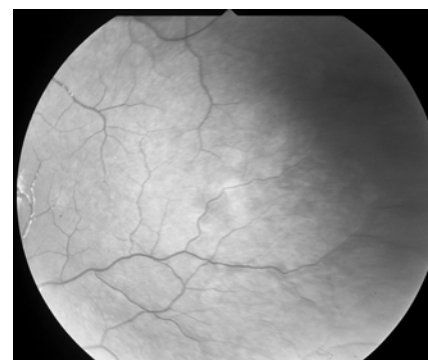
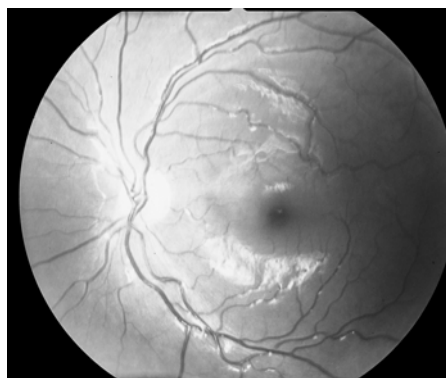
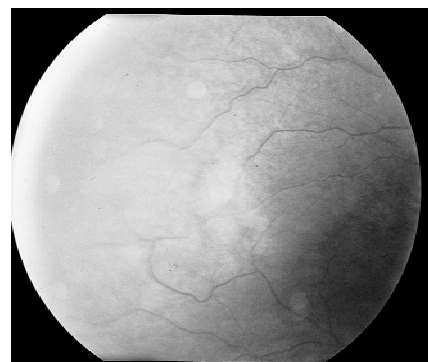


Φωτογραφία 20:

Λοξή θέση θηλής δεξιά και Ωχρότητα οπτικού νεύρου άμφω σε ασθενή με πιθανό μεταβολικό νόσημα.



Φωτογραφία 21: Χοριοειδικά έμφρακτα σε ασθενή 16 ετών με κρίσεις «E» και πιθανότητα μεταβολικού νοσήματος.



Φωτογραφία 22: Ήπια διάταση και ελίκωση αμφιβληστροειδικών αγγείων και διαταραχές του μελαγχρόου επιθηλίου στην μέση περιφέρεια σε ασθενή 7 ετών με δαπιστωθείσα υπεραμμωναιμία.

Η διαθλαστική εξέταση των ασθενών με ΝΓΝ είναι σημαντική. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να συζητείται η διαθλαστική διόρθωση για την αποφυγή ανάπτυξης αμβλυωπίας ώστε να μην προστίθεται άλλος ένας επιβαρυντικός παράγοντας στην υπάρχουσα παθολογία. Η σωστή διαθλαστική διόρθωση αυτών των ασθενών κυρίως στην πρώιμη παιδική ηλικία έχει μεγάλη σημασία για την ανάπτυξη της προσήλωσης, της αδρής και λεπτής κινητικότητας, την ανάπτυξη της ικανότητας της γραφής και ανάγνωσης καθώς και της κοινωνικοποίησης. Οι αλλαγές αυτές στην βελτίωση της ανάπτυξης δεξιοτήτων γίνονται περισσότερο εμφανείς σε μικρότερες ηλικίες (**Bader D. Woodruff M 1980**). Σε ένα σημαντικό ποσοστό (40%) άτομα με ψυχοκινητική καθυστέρηση 6 μήνες μετά τη χορήγηση της διόρθωσης δεν φορούν πλέον τα γυαλιά τους (**Haugen OH et all 1995**). Συχνά άτομα με ψυχοκινητική καθυστέρηση δεν τυγχάνουν της απαραίτητης παρακολούθησης για τα διαθλαστικά τους προβλήματα ενώ είναι γνωστή η χρησιμότητα του να χρησιμοποιούν την καλύτερη δυνατή όρασή τους (**Levy B. 1984**).

Το 7% των οφθαλμών παρουσίαζαν υπερμετρωπικό αστιγματισμό και 7% μικτό αστιγματισμό πάνω από 1 βαθμό και χρειάστηκαν διόρθωση με γυαλιά. Η ανεύρεση της υπερμετρωπίας (29,06%) υπερτερεί σε σχέση με τη μυωπία (7,5%).

Από τα αποτελέσματά μας στην σελ 61 φαίνεται ότι:

σε 52 (50,98%) από τους 102 ασθενείς δεν ήταν δυνατή η λήψη οπτικής οξύτητας λόγω ΨΚΚ ή ηλικίας,

σε 13 (12,74%) από τους 102 αδιάγνωστους διαπιστώθηκε αμμετροπική αμβλυωπία μετά από λήψη οπτικής οξύτητας και αντιμετωπίστηκε ,

σε 61 (59,8%) συστήθηκε η χρήση υάλων οράσεως.

Ανεξάρτητα από την δυνατότητα λήψης οπτικής οξύτητας ή όχι θα πρέπει να χορηγούνται γυαλιά και να αντιμετωπίζεται η αμβλυωπία. Σε κάθε ασθενή πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η υποκείμενη διαταραχή, η παρουσία και ο βαθμός της ψυχοκινητικής καθυστέρησης και η πιθανώς συνυπάρχουσα οφθαλμική πάθηση.

Εκτός από τον οφθαλμίατρο, παιδίατρος, νευρολόγος, γενετιστής, κέντρα ειδικών εργαστηριακών αναλύσεων, παιδοψυχίατρος, εργοθεραπευτής, η οικογένεια, το σχολείο, η πολιτεία καλούνται να συνεργαστούν στενά για την ιατρική παρακολούθηση, την υποστήριξη, την εκπαίδευση, την κοινωνικοποίηση των ατόμων με νευρογενετικό νόσημα ή και πρόβλημα όρασης. Σημαντική είναι η κοινωνική ευαισθητοποίηση η ενημέρωση καθώς και η άσκηση πολιτικής πρόληψης-αντιμετώπισης-αποκατάστασης του ασθενούς και υποστήριξης της οικογένειας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Τα νευρομεταβολικά νοσήματα (Inborn Errors of Metabolism-IEM) αποτελούν κληρονομούμενα και δύσκολα στη διάγνωση τους νοσήματα, που προσβάλλουν κυρίως τον νευρικό ιστό αλλά και άλλα συστήματα και όργανα καθώς και τον οφθαλμό. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η οφθαλμολογική διερεύνηση και η διαπίστωση της συμβολής του οφθαλμολογικού ευρήματος στην έγκαιρη διάγνωση του προς μελέτη πληθυσμού για τέτοια νοσήματα.

Στην διάρκεια της μελέτης 125 ασθενείς ,75άρρνες (60%) και 50 θήλυσ (40%), που πληρούσαν του όρους εισαγωγής στην μελέτη εξετάστηκαν. Από τους 125 ασθενείς σε 23 (18,4 %) τέθηκε η διάγνωση. Από τους 125 εξετασθέντες ασθενείς οι 66 (52,8%) παρουσίαζαν οφθαλμολογικό εύρημα, ενώ οι 59 (47,2%) δεν εμφάνιζαν οφθαλμολογικό εύρημα. Το 18% των ασθενών με οφθαλμολογικό εύρημα διαγνώστηκαν. Σε 6 ασθενείς το εύρημα ήταν πρώιμο και παθογνωμονικό (26,9%), σε 3 ασθενείς ήταν όψιμο και παθογνωμονικό (13,04%), σε 2 ασθενείς ήταν μη ειδικό οφθαλμολογικό εύρημα (8,69%), σε 1 ασθενή (4,35%) ήταν για *πρώτη φορά στην βιβλιογραφία αναφερόμενο οφθαλμολογικό εύρημα* (1 γλυκογονίαση 1β μεγάλες προαμφιβληστροειδικές σφαιρικές εναποθέσεις κοντά στην ora serrata κροταφικά). Στις διαταραχές του μεταβολισμού των λιπών και οι 3 διαγνωσθέντες είχαν οφθαλμολογικό εύρημα. Στις διαταραχές του μεταβολισμού των λυσοσωματίων από τους 3 διαγνωσθέντες ασθενείς και οι 3 είχαν οφθαλμολογικό εύρημα. Η παρουσία του οφθαλμολογικού ευρήματος στους διαγνωσθέντες ασθενείς ήταν σημαντική για την υποψία της νόσου και την τελική διάγνωση. Το 52,17% των διαγνωσθέντων είχαν οφθαλμολογικό εύρημα ποσοστό που αντιστοιχεί με το 9,6% των εξετασθέντων ασθενών. Το 81,81% των ασθενών με οφθαλμολογικό εύρημα δεν διαγνώστηκαν. Από τους 102 μη διαγνωσθέντες ασθενείς οι 54 (52,94 %) παρουσίαζαν διάφορα οφθαλμολογικά ευρήματα που μπορεί να σχετίζονται με NGN και στο μέλλον μπορεί να αποδειχθούν ιδιαίτερα χρήσιμα. Οι 86 (84,3%) από τους 102 αδιάγνωστους παρουσίαζαν διαθλαστικό πρόβλημα. Σε 13 (12,7%) από τους 102 αδιάγνωστους διαπιστώθηκε αμμετροπική αμβλυωπία και αντιμετωπίστηκε.

Η οφθαλμολογική διερεύνηση ασθενών με πιθανό νευρογενετικό νόσημα μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην διάγνωση, να προσθέσει νέα στοιχεία στην κλινική εικόνα τέτοιων νοσημάτων και να βοηθήσει στην κατανόηση της παθογένειας κάποιων οφθαλμικών παθήσεων

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

Χρησιμοποιήθηκαν συμβουλευτικά τα βιβλία:

A. Goldberg's: **GENETIC AND METABOLIC EYE DISEASES**; 2nd Ed. Boston; Little Brown and Company, 1986.

B. David Whikehart: **BIOCHEMISTRY OF THE EYE**; 2nd Ed. Philadelphia; Butterworth Heinemann, 2003.

Γ. Menke's J.: **CHILD NEUROLOGY**. 3rd Ed. Philadelphia : Lea & Fabiger, 1985:150-56.

Δ. Peter Karlson et all.: **ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ**; 1st ed. Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 1980.

Ε. Γεώργιος Θωμόπουλος: **Ο ΥΠΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΟΣΜΟΣ 'Όργανίδια και Ασθένειες'**, 1^η έκδοση, Θεσσαλονίκη, University Studio Press, 1995.

ΣΤ. Cruysberg J.R.M. : **THE CRYSTALLINE LENS AS A REFLECTION OF HEREDITARY AND METABOLIC DISEASE.**, Nijmegen, Allergan et.; 1996.

Z. Fernandes J et all: **INBORN METABOLIC DISEASES Diagnosis and Treatment**; 2nd ed. Berlin Heidelberg New York, Springer-Verlag; 1996.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. S. Ry Andersen. **The eye and its diseases in antiquity. A compilation based on finds from ancient times.** *Acta Ophthalmologica* 1994 , Supplement 213 vol.72.
2. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB: **Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia,1969-1996.** *Pediatrics* 2000 Jan; 105(1):e10.
3. Chaves-Carballo E. **Detection of inherited neurometabolic disorders. A practical clinical approach.** *Pediatr Clin North Am* 1992 Aug;39(4):801-20
4. Widhalm K: **25 years Austrian screening program for inborn errors of metabolism at the Vienna University.** *Wien Klin Wochenschr*, 1992; 104(16):510-3.
5. Duran M, Dorland L, Wadman SK, Berger R.**Group tests for selective screening of inborn errors of metabolism.** *Eur J Pediatr* 1994;153(7 Suppl 1):S27-32
6. Ozand PT, Devol EB, Gascon GG. **Neurometabolic diseases at a national referral center: five years experience at the King Faisal Specialist Hospital and Research Centre.** *J Child Neurol* 1992 Apr;7 Suppl:S4-11
7. Haworth JC, Dilling LA, Seargeant LE. **Increased prevalence of hereditary metabolic diseases among native Indians in Manitoba and northwestern Ontario.** *CMAJ* 1991 Jul 15;145(2):123-9 .

8. Moser HW. **Neurometabolic disease.** *Curr Opin Neurol* 1998 Apr;**11(2):91-5**
9. Baric I, Fumic K, Hoffmann GF. **Inborn errors of metabolism at the turn of the millennium.** *Croat Med J.* 2001 Aug;**42(4):379-83.**
10. Hoffmann GF. **Selective screening for inborn errors of metabolism--past, present and future.** *Eur J Pediatr* 1994 Dec;**153(12):920.**
11. Toussaint D [**Ocular manifestations of congenital metabolic diseases**]. *Acta Clin Belg* 1969;**24(3):173-88**
12. Goux JP, Kallay O [**Ocular complications of congenital metabolism errors**]. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1971;**157(1):9-322**
13. Francois J. **Metabolic tapetoretinal degenerations.** *Surv Ophthalmol* 1982 May-Jun;**26(6):293-333**
14. Stanescu-Segal B, Evrard P . [**Macular degeneration in hereditary metabolic diseases in children**]. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1984-85;**212:109-15**
15. Iwata F, Kaiser-Kupfer MI. **Ocular manifestations of metabolic disorders.** *Curr Opin Ophthalmol* 1994;**5(6):79-83**
16. Iwata F, Kaiser-Kupfer MI. **Ocular manifestations of metabolic disorders.** *Curr Opin Ophthalmol* 1995 Dec;**6(6):77-81**
17. Burk SE, Jakobiec FA .**Metabolic syndromes with ocular and renal consequences.** *Int Ophthalmol Clin* 1998 Winter;**38(1):163-76**
18. Poll-The BT, Maillette de Buy Wenniger-Prick LJ, Barth PG, DuranM. **The eye as a window to inborn errors of metabolism.** *J Inherit Metab Dis.* 2003;**26(2-3):229-44.**

19. Sheinberg IH, Sternlich I. **Wilson's Disease.** In Smith LH ed. *Major Problems in Internal Medicine.* 1st.ed. Vol.23. Philadelphia: Saunders, 1984.
20. Golldberg MF., Von Noorden GK. **Ophthalmologic Findings in Wilson's Hepatolenticular Degeneration,** *Arch. Ophthalmol* 1968; **75:162.**
21. Grieco AJ. **Homocystinuria: pathogenetic mechanisms.** *Am J Med Sci* 1977 Mar-Apr;273(2):120-32.
22. Ramsey MS, Dickson DH. **Lens fringe in homocystinuria.** *Br J Ophthalmol* 1975 Jun;59(6):338-42.
23. Kluijtmans LA, Boers GH, Kraus JP, van den Heuvel LP, Cruysberg JR, Trijbels FJ, Blom HJ. **The molecular basis of cystathionine beta-synthase deficiency in Dutch patients with homocystinuria: effect of CBS genotype on biochemical and clinical phenotype and on response to treatment.** *Am J Hum Genet.* 1999 Jul;65(1):59-67.
24. Grunewald S, Matthijs G, Jaeken J. **Congenital disorders of glycosylation: a review.** *Pediatr Res.* 2002 Nov;52(5):618-24.
25. Jaeken J, Carchon H, Stibler H. **The carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: pre-Golgi and Golgi disorders?** *Glycobiology.* 1993 Oct;3(5):423-8.
26. Voegtle R, Laplace O, Nordmann JP. **[Carbohydrate-deficient-glycoprotein syndrome and ophthalmological manifestations]** *J Fr Ophtalmol.* 2002 Apr;25(4):404-8.
27. Casteels I, Spileers W, Leys A, Lagae L, Jaeken J. **Evolution of ophthalmic and electrophysiological findings in identical twin sisters with the carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type 1 over a period of 14 years.** *Br J Ophthalmol.* 1996 Oct;80(10):900-2.

28. Jensen H, Kjaergaard S, Klie F, Moller HU. **Ophthalmic manifestations of congenital disorder of glycosylation type 1a.** *Ophthalmic Genet.* 2003 Jun;24(2):81-8.
29. Isashiki Y, Nakagawa M, Yamada H, Miyata M. **[Ocular manifestations in mitochondrial DNA abnormalities].** *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1994 Jan;98(1):3-12
30. Johns DR. **The ophthalmologic manifestations of mitochondrial disease.** *Semin Ophthalmol* 1995 Dec;10(4):295-302.
31. Mojon D. **[Eye diseases in mitochondrial encephalomyopathies]** *Ther Umsch* 2001 Jan;58(1):49-55
32. Mullie MA, Harding AE, Petty RK, Ikeda H, Morgan-Hughes JA, Sanders MD **The retinal manifestations of mitochondrial myopathy. A study of 22 cases.** *Arch Ophthalmol* 1985 Dec;103(12):1825-30.
33. Kao KP. **Mitochondrial disease with chronic progressive external ophthalmoplegia: clinical analysis of 19 cases.** *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1994 Feb;53(2):95-100.
34. Wagner RS, Caputo AR, Nelson LB, Zanoni D. **High hyperopia in Leber's congenital amaurosis.** *Arch Ophthalmol* 1985 Oct;103(10):1507-9
35. Perrault I, Rozet JM, Gerber S, Ghazi I, Leowski C, Ducroq D, Souied E, Dufier JL, Munnich A, Kaplan J. **Leber congenital amaurosis.** *Mol Genet Metab* 1999 Oct;68(2):200-8.
36. Mizuno K, Takei Y, Sears ML, Peterson WS, Carr RE, Jampol LM. **Leber's congenital amaurosis.** *Am J Ophthalmol* 1977 Jan;83(1):32-42.

37. Cremers FP, Van Den Hurk JA, Den Hollander AI. **Molecular genetics of Leber congenital amaurosis.** *Hum Mol Genet* 2002 May 15;11(10):1169-76.
38. Sullivan TJ, Heathcote JG, Brazel SM, Musarella MA. **The ocular pathology in Leber's congenital amaurosis.** *Aust N Z J Ophthalmol* 1994 Feb;22(1):25-31.
39. Ota I, Miyake Y, Awaya S. **[Studies of ocular fundus and visual functions in Kearns-Sayre syndrome--with special reference to the new stage classification]** *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1989 Mar;93(3):329-38
40. McKechnie NM, King M, Lee WR. **Retinal pathology in the Kearns-Sayre syndrome.** *Br J Ophthalmol* 1985 Jan; 69(1): 63-75.
41. Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M, Lombes A, Shanske S, Miranda AF, Nakase H, Bonilla E, Werneck LC, Servidei S, et.al. **Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome.** *N Engl J Med* 1989 May 18;320(20):1293-9
42. Tyni T, Kivela T, Lappi M, Summanen P, Nikoskelainen E, Pihko H. **Ophthalmologic findings in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency caused by the G1528C mutation: a new type of hereditary metabolic chorioretinopathy.** *Ophthalmology* 1998 May;105(5):810-24.
43. Tyni T, Pihko H, Kivela T. **Ophthalmic pathology in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency caused by the G1528C mutation.** *Curr Eye Res* 1998 Jun;17(6):551-9 .
44. Poggi-Travert F, Fournier B, Poll-The BT, Saudubray JM. **Clinical approach to inherited peroxisomal disorders.** *J Inherit Metab Dis* 1995;18 Suppl 1:1-18

45. Folz SJ, Trobe JD. **The peroxisome and the eye.** *Surv Ophthalmol* 1991. Mar-Apr;35(5):353-68
46. Wanders RJ, Barth PG, Schutgens RB, Tager JM. **Clinical and biochemical characteristics of peroxisomal disorders: an update.** *Eur J Pediatr* 1994;153 (7 Suppl 1): S44-8
47. Bernstein PS, Lloyd MB, O'Day WT, Bok D. **Effect of phytanic acid on cultured retinal pigment epithelium: an in vitro model for Refsum's disease.** *Exp Eye Res* 1992 Dec;55(6):869-78
48. Claridge KG, Gibberd FB, Sidey MC. **Refsum disease: the presentation and ophthalmic aspects of Refsum disease in a series of 23 patients.** *Eye* 1992;6 (Pt 4):371-5
49. Cohen SM, Green WR, de la Cruz ZC, Brown FR 3rd, Moser HW, Luckenbach MW, Dove DJ, Maumenee IH. **Ocular histopathologic studies of neonatal and childhood adrenoleukodystrophy.** *Am J Ophthalmol* 1983 Jan;95(1):82-96
50. Glasgow BJ, Brown HH, Hannah JB, Foos RY. **Ocular pathologic findings in neonatal adrenoleukodystrophy.** *Ophthalmology* 1987 Aug;94(8):1054-60.
51. Sanchez E, Munier F, Evequoz B, Marcoz JP, Balmer A. **[Ocular phenotype in a child with chondrodysplasia punctata, rhizomelic form]** *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997
52. Hayasaka S. **Lysosomal enzymes in ocular tissues and diseases.** *Surv Ophthalmol.* 1983 Jan-Feb;27(4):245-58.
53. Brady RO. **Ophthalmologic aspects of lipid storage diseases.** *Ophthalmology.* 1978 Oct;85(10):1007-13.

54. Kenyon KR. **Ocular manifestations and pathology of systemic mucopolysaccharidoses.** *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1976;12(3):133-53.
55. Francois J. **Ocular manifestations of inborn errors of carbohydrate and lipid metabolism.** *Bibl Ophthalmol.* 1975;(84):I-VII, 1-175.
56. Francois J. **Ocular manifestations of the mucopolysaccharidoses.** *Ophthalmologica.* 1974;169(5):345-61.
57. Blanck MF.[**Ocular manifestations of thesaurismosis**] *Arch Ophthalmol Rev Gen Ophthalmol.* 1973 Aug-Sep;33(8):559-64.
58. Summers CG, Purple RL, Krivit W, Pineda R 2nd, Copland GT, Ramsay NK, Kersey JH, Whitley CB. **Ocular changes in the mucopolysaccharidoses after bone marrow transplantation. A preliminary report.** *Ophthalmology.* 1989 Jul;96(7):977-84; discussion 984-5.
59. Francois J.**Metabolic tapetoretinal degenerations.** *Surv Ophthalmol.* 1982 May-Jun;26(6):293-333.
60. Goebel HH. **Diagnostic morphology of human eye-related storage disorders.** *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1989 Sep;10(3):199-209.
61. goldberg's. genetic and metabolic eye diseases p112-113 , p127).
62. Fei P, Qin M, Hu T. [**Ocular manifestations of patients with gangliosidosis**] *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 1994 Aug;16(4):285-9.
63. Palmer M, Green WR, Maumenee IH, Valle DL, Singer HS, Morton SJ, Moser HW. **Niemann-Pick disease--type C. Ocular histopathologic and electron microscopic studies.** *Arch Ophthalmol.* 1985 Jun;103(6):817-22.

64. Maskin SL, Bode DD. **Electron microscopy of impression-acquired conjunctival epithelial cells.** *Ophthalmology.* 1986 Dec;93(12):1518-23.
65. Libert J, Danis P. **[Diagnosis of lysosomal storage diseases using ultrastructural studies and biopsies of the conjunctiva].** *Bull Mem Soc Fr Ophthalmol* 1981;93:144-50.
66. Merin S, Livni N, Yatziv S. **Conjunctival ultrastructure in Niemann-Pick disease type C.** *Am J Ophthalmol.* 1980 Nov;90(5):708-14.
67. Goebel HH. **Diagnostic morphology of human eye-related storage disorders.** *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1989 Sep;10(3):199-209.
68. Libert J, Toussaint D. **Tortuosities of retinal and conjunctival vessels in lysosomal storage diseases.** *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1982;18(6):347-58.
69. Cruz-Sanchez FF, Cervos-Navarro J, Rodriguez-Prados S, Lennert T. **The value of conjunctival biopsy in childhood cystinosis.** *Histol Histopathol.* 1989 Jul;4(3):305-8.
70. Libert J. **[Fucosidosis. Ocular ultrastructure]** *J Fr Ophthalmol.* 1984;7(8-9):519-27.
71. Cibis GW, Harris DJ, Chapman AL, Tripathi RC. **Mucopolipidosis I.** *Arch Ophthalmol.* 1983 Jun;101(6):933-9.
72. Smith JA, Chan CC, Goldin E, Schiffmann R. **Noninvasive diagnosis and ophthalmic features of mucopolipidosis type IV.** *Ophthalmology.* 2002 Mar;109(3):588-94.

73. Franceschetti AT. **Fabry disease: ocular manifestations.** *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1976;12(3):195-208.
74. Libert J, Van Hoof F, Tondeur M. **Fucosidosis: ultrastructural study of conjunctiva and skin and enzyme analysis of tears.** *Invest Ophthalmol.* 1976 Aug;15(8):626-39.
75. Libert J, Van Hoof F, Farriaux JP, Tondeur M, Vamos-Hurwitz E, Mandelbaum I, Danis P. **[Mannosidosis: diagnosis by conjunctival biopsy and enzymatic analysis of the tears]** *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol.* 1977;89:291-9.
76. Klintworth GK. **The molecular genetics of the corneal dystrophies--current status.** : *Front Biosci.* 2003 May 1;8:d687-713.
77. Francois J. **[Metabolic disorders and corneal changes (author's transl)]** *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1981 Jun;178(6):419-23.
78. Vinals AF, Kenyon KR. **Corneal manifestations of metabolic diseases.** *Int Ophthalmol Clin.* 1998 Winter;38(1):141-53.
79. Kenyon KR. **Ocular manifestations and pathology of systemic mucopolysaccharidoses.** *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1976;12(3):133-53.
80. Li YP. **[Ocular histopathology and ultrastructure in mucopolysaccharidosis-I]** *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 1991 Mar;27(2):90-2.
81. Zeng L, Xu F, Ma Q, Chen Y. **[Hurler syndrome (a case report)]** *Yan Ke Xue Bao.* 1992 Dec;8(4):189-92.

82. Girard B, Hoang-Xuan T, D'Hermies F, Savoldelli M, Bennouna M, Poenaru L, Maroteaux P, Pouliquen Y. **[Mucopolysaccharidosis type I, Hurler-Scheie phenotype with ocular involvement. Clinical and ultrastructural study]** *J Fr Ophthalmol*. 1994;17(4):286-95.
83. McDonnell JM, Green WR, Maumenee IH. **Ocular histopathology of systemic mucopolysaccharidosis, type II-A (Hunter syndrome, severe).** *Ophthalmology*. 1985 Dec;92(12):1772-9.
84. Del Canho H, van den Bergh FA, Duran M, Hennekam RC, Groniger AM, Poorthuis BJ. **[Type D Sanfilippo disease in an 8-year-old boy; a rare cause of mental retardation]** *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1993 May 8;137(19):969-72.
85. Lavery MA, Green WR, Jabs EW, Luckenbach MW, Cox JL. **Ocular histopathology and ultrastructure of Sanfilippo's syndrome, type III-B.** *Arch Ophthalmol*. 1983 Aug;101(8):1263-74.
86. Kasmann-Kellner B, Weindler J, Pfau B, Ruprecht KW. **Ocular changes in mucopolysaccharidosis IV A (Morquio A syndrome) and long-term results of perforating keratoplasty.** *Ophthalmologica*. 1999;213(3):200-5.
87. Iwamoto M, Nawa Y, Maumenee IH, Young-Ramsaran J, Matalon R, Green WR. **Ocular histopathology and ultrastructure of Morquio syndrome (systemic mucopolysaccharidosis IV A).** *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990;228(4):342-9.
88. Viestenz A, Shin YS, Viestenz A, Naumann GO. **[Ocular Manifestation of Mucopolysaccharidosis I-S (Scheie's Syndrome)]** *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2002 Oct;219(10):745-8.

89. Laver NM, Friedlander MH, McLean IW. **Mild form of Maroteaux-Lamy syndrome: corneal histopathology and ultrastructure.** *Cornea.* 1998 Nov;17(6):664-8.
90. Cibis GW, Harris DJ, Chapman AL, Tripathi RC. **Mucopolidosis I.** *Arch Ophthalmol.* 1983 Jun;101(6):933-9.
91. Carta F, Tondi M, Carboni F, Maione M, Mastropaolo C. **Mucopolidosis I: ocular signs in three sisters.** *Metab Ophthalmol.* 1984-85;8(1):21-5.
92. Libert J, Van Hoof F, Farriaux JP, Toussaint D. **Ocular findings in I-cell disease (mucopolidosis type II).** *Am J Ophthalmol.* 1977 May;83(5):617-28.
93. Traboulsi EI, Maumenee IH. **Ophthalmologic findings in mucopolidosis III (pseudo-Hurler polydystrophy).** *Am J Ophthalmol.* 1986 Nov 15;102(5):592-7.
94. Smith JA, Chan CC, Goldin E, Schiffmann R. **Noninvasive diagnosis and ophthalmic features of mucopolidosis type IV.** *Ophthalmology.* 2002 Mar;109(3):588-94.
95. Newman NJ, Starck T, Kenyon KR, Lessell S, Fish I, Kolodny EH. **Corneal surface irregularities and episodic pain in a patient with mucopolidosis IV.** *Arch Ophthalmol.* 1990 Feb;108(2):251-4.
96. Merin S, Livni N, Berman ER, Yatziv S. **Mucopolidosis IV: ocular, systemic, and ultrastructural findings.** *Invest Ophthalmol.* 1975 Jun;14(6):437-48.
97. Carlson LA, Philipson B. **Fish-eye disease. A new familial condition with massive corneal opacities and dyslipoproteinaemia.** *Lancet.* 1979 Nov 3;2(8149):922-4.

98. Koster H, Savoldelli M, Dumon MF, Dubourg L, Clerc M, Pouliquen Y. **A fish-eye disease-like familial condition with massive corneal clouding and dyslipoproteinemia. Report of clinical, histologic, electron microscopic, and biochemical features.** *Cornea*. 1992 Sep;11(5):452-64.
99. De Smedt M, Van Ginderdeuren R, De Vos R, Mertens A, Muls E, Foets B. **Corneal opacifications in a low high density lipoprotein syndrome: suspicion of fish eye disease: a case report.** *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 2001;(282):25-30.
100. Arbisser AI, Murphree AL, Garcia CA, Howell RR. **Ocular findings in mannosidosis.** *Am J Ophthalmol*. 1976 Sep;82(3):465-71.
101. Alroy J, Bachrach A Jr, Thalhammer JG, Panjwani N, Richard R, DeGasperi R, Warren CD, Albert DM, Raghavan SS. **Clinical, neurophysiological, biochemical and morphological features of eyes in Persian cats with mannosidosis.** *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1991;60(3):173-80.
102. Spaeth GL, Frost P. **Fabry's disease. Its ocular manifestations.** *Arch Ophthalmol*. 1965 Dec;74(6):760-9.
103. Velzeboer CM, de Groot WP. **Ocular manifestations in angiokeratoma corporis diffusum (Fabry).** *Br J Ophthalmol*. 1971 Oct;55(10):683-92.
104. Lou HO, Heidensleben E, Larsen HW. **The value of ocular findings in the diagnosis of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease).** *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1970;48(6):1185-94.
105. Franceschetti AT. **Fabry disease: ocular manifestations.** *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1976;12(3):195-208.

106. Hirano K, Murata K, Miyagawa A, Terasaki H, Saigusa J, Nagasaka T, Kobayashi M. **Histopathologic findings of cornea verticillata in a woman heterozygous for Fabry's disease.** *Cornea*. 2001 Mar;20(2):233-6.
107. Yoshikawa H, Ogawa I. **Clinical diagnosis of Fabry disease: whorl-like corneal opacity.** *Neurology*. 2003 Mar 25;60(6):1048.
108. Yamamoto GK, Schulman JD, Schneider JA, Wong VG. **Long-term ocular changes in cystinosis: observations in renal transplant recipients. : J Pediatr Ophthalmol Strabismus.** 1979 Jan-Feb;16(1):21-5.
109. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. **Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops.** *Mol Genet Metab*. 2000 Sep-Oct;71(1-2):100-20.
110. Cantani A, Giardini O, Ciarnella Cantani A. **Nephropathic cystinosis: ineffectiveness of cysteamine therapy for ocular changes.** *Am J Ophthalmol*. 1983 May;95(5):713-4.
111. Jones NP, Postlethwaite RJ, Noble JL. **Clearance of corneal crystals in nephropathic cystinosis by topical cysteamine 0.5%.** *Br J Ophthalmol*. 1991 May;75(5):311-2.
112. Barbosa ER, Scaff M, Comerlatti LR, Canelas HM [Hepatolenticular degeneration: critical evaluation of the diagnostic criteria in 95 cases]. *Arq Neuropsiquiatr* 1985 Sep;43(3):234-42.
113. Klingele TG, Newman SA, Burde RM **Accommodation defect in Wilson's disease.** *Am J Ophthalmol* 1980 Jul;90(1):22-4.
114. Curran RE, Hedges TR 3d, Boger WP 3d. **Loss of accommodation and the near response in Wilson's disease.** *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1982 May-

Jun;19(3):157-60

115. Lennox G, Jones R **Gaze distractibility in Wilson's disease.** *Ann Neurol* 1989 Apr;25(4):415-7
116. Macsai MS, Schwartz TL, Hinkle D, Hummel MB, Mulhern MG, Rootman D. **Tyrosinemia type II: nine cases of ocular signs and symptoms.** *Am J Ophthalmol.* 2001 Oct;132(4):522-7.
117. Gullingsrud EO, Krivit W, Summers CG. **Ocular abnormalities in the mucopolysaccharidoses after bone marrow transplantation. Longer follow-up.** *Ophthalmology.* 1998 Jun;105(6):1099-105.
118. Summers CG, Purple RL, Krivit W, Pineda R 2nd, Copland GT, Ramsay NK, Kersey JH, Whitley CB. **Ocular changes in the mucopolysaccharidoses after bone marrow transplantation. A preliminary report.** *Ophthalmology.* 1989 Jul;96(7):977-84; discussion 984-5.
119. Coude MM, Charpentier C, Bonnefont JP, Cheron G, Kamoun P. **Organic acids in aqueous humour and plasma: post mortem study in infants and diagnosis of enzymopathies.** *J Inherit Metab Dis.* 1991;14(5):668-73.
120. Coude M, Bonnefont JP, Charpentier C, Chadefaux B, Saudubray JM, Kamoun P. **Aqueous humour, a possible material for postmortem methylmalonic acidaemia diagnosis.** *J Inherit Metab Dis.* 1989;12(1):95-6.
121. Gerhard JP. **[Determination of copper in the anterior chamber in Wilson's disease]** *Presse Med.* 1970 May 2;78(22):1021.
122. Tripathi RC, Cibis GW, Tripathi BJ. **Lowe's syndrome.** *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1980 Apr;100(Pt 1):132-9

123. Huang QL. [**Clinical observations and calcium determinations in hypocalcemic cataract**] *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 1989 Sep;25(5):268-70.
124. Ginsberg J, Bove KE, Fogelson MH. **Pathological features of the eye in the oculocerebrorenal (Lowe) syndrome.** *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1981 Jul-Aug;18(4):16-24.
125. Tripathi RC, Cibis GW, Tripathi BJ. **Lowe's syndrome.** *Trans Ophthalmol Soc UK* 1980 Apr;100(Pt 1):132-9.
126. Cantor LB, Disseler JA, Wilson FM 2nd. **Glaucoma in the Maroteaux-Lamy syndrome.** *Am J Ophthalmol* 1989 Oct 15;108(4):426-30.
127. Quigley HA, Maumenee AE, Stark WJ. **Acute glaucoma in systemic mucopolysaccharidosis I-S.** *Am J Ophthalmol*. 1975 Jul;80(1):70-2
128. Johnston S.S. **Pupil-block glaucoma in homocystinuria.** *Br J Ophthalmol*. 1968 Mar;52(3):251-6
129. Smith TH, Holland MG, Woody NC. **Ocular manifestations of familial hyperlysinemia.** *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1971 Mar-Apr;75(2):355-60
130. Folz SJ, Trobe JD. **The peroxisome and the eye.** *Surv Ophthalmol*. 1991 Mar-Apr;35(5):353-68.
131. Silva-Araujo AC, Tavares MA, Cotta JS, Castro-Correia JF. **Aqueous outflow system in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type.** *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1993 Mar;231(3):131-5.

132. Futa R, Inada K, Nakashima H, Baba H, Kojima Y, Okamura R, Araki S. **Familial amyloidotic polyneuropathy: ocular manifestations with clinicopathological observation.** *Jpn J Ophthalmol.* 1984;28(3):289-98.
133. Bhat SP. **Crystallins, genes and cataract.** *Prog Drug Res.* 2003;60:205-62.
134. Juszko J, Kubalska J, Szreter M. **[Metabolic cataract among the children from the Children's Health Center].** *Klin Oczna* 1990 Dec;92(11-12):218-9
135. Cogan DG, Chu FC, Gittinger J, Tychsen L. **Fundal abnormalities of Gaucher's disease.** *Arch Ophthalmol.* 1980 Dec;98(12):2202-3.
136. Stark H. **[Eye changes in Gaucher's disease]** *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1983 Sep;183(3):216-20.
137. Gonzalez Rodriguez MJ, Pintado Conde H, Lopez Nieto C, Capdevila Puerta A, Torres Carrete JP. **[Retinal involvement in Gaucher's disease].** *J Fr Ophthalmol.* 1992;15(3):185-90.
138. Wollstein G, Elstein D, Strassman I, Seelenfreund M, Zylbermann R, Zimran A. **Preretinal white dots in adult-type Gaucher disease.** *Retina.* 1999;19(6):570-1.
139. Forrester JV, Lee WR, Kerr PR, Dua HS. **The uveal effusion syndrome and trans-scleral flow.** *Eye.* 1990;4 (Pt 2):354-65.
140. Winterbotham CT, Torczynski E, Horwitz AL, Yue BY, Font RL. **Unusual mucopolysaccharide disorder with corneal and scleral involvement.** *Am J Ophthalmol.* 1990 May 15;109(5):544-55.
141. Sorcinelli R, Sitzia A, Loi M. **Cherry-red spot, optic atrophy and corneal cloudings in a patient suffering from GM1 gangliosidosis type I.** *Metab Pediatr Syst Ophthalmol.* 1987;10(3):62-3.
142. Alonso Falcon F, Lopez-Herce J. **[GM1 gangliosidosis, type I, Landing's disease. Presentation of a case and review of the literature]** *An Esp Pediatr.* 1984 Feb 15;20(2):139-45.

143. Kivlin JD, Sanborn GE, Myers GG. **The cherry-red spot in Tay-Sachs and other storage diseases.** *Ann Neurol.* 1985 Apr;17(4):356-60.
144. Itoh H, Tanaka J, Morihana Y, Tamaki T. **The fine structure of cytoplasmic inclusions in brain and other visceral organs in Sandhoff disease.** *Brain Dev.* 1984;6(5):467-74.
145. Pallini R, Berardi R, Cioni M, d'Ettorre M, De Crecchio G, Gerli R, Minervino M, Sammartino A, Federico A. **Sandhoff's disease (type II GM2 gangliosidosis). Clinical, biochemical and ultrastructural study of a case.** *Metab Pediatr Syst Ophthalmol.* 1985;8(2-3):49-52.
146. Stark H. **[Eye changes in Gaucher's disease]** *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1983 Sep;183(3):216-20.
147. Elleder M, Nevoral J, Spicakova V, Hyniova H, Kraus J, Krasny J, Vanier MT. **A new variant of sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick): visceromegaly, minimal neurological lesions and low in vivo degradation rate of sphingomyelin.** *J Inherit Metab Dis.* 1986;9(4):357-66.
148. Allegranza A, Tredici G, Marmioli P, di Donato S, Franceschetti S, Mariani C. **Sialidosis type I: pathological study in an adult.** *Clin Neuropathol.* 1989 Nov-Dec;8(6):266-71.
149. Ishikawa Y, Hamaguchi K, Okabe T. **[An adult case of "cherry red spot-myoclonus syndrome". Report of a case and review of the literature (author's transl)].** *Rinsho Shinkeigaku.* 1981 Apr;21(4):287-95.
150. Young ID, Young EP, Mossman J, Fielder AR, Moore JR. **Neuraminidase deficiency: case report and review of the phenotype.** *J Med Genet.* 1987 May;24(5):283-90
151. Louis JJ, Maire I, Hermier M, Nicolas A, Guibaud P. **[Case of mucopolipidosis type I with a primary alpha-D-neuraminidase deficiency]** *J Genet Hum.* 1983 Jun;31(2):79-91.
152. Bateman JB, Philippart M, Isenberg SJ. **Ocular features of multiple sulfatase deficiency and a new variant of metachromatic leukodystrophy.** *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1984 Jul-Aug;21(4):133-9.

153. Naidu S, Hofmann KJ, Moser HW, Maumenee IH, Wenger DA. **Galactosylceramide-beta-galactosidase deficiency in association with cherry red spot.** *Neuropediatrics*. 1988 Feb;19(1):46-8.
154. Hofman KJ, Naidu S, Moser HW, Maumenee IH, Wenger DA. **Cherry red spot in association with galactosylceramide-beta-galactosidase deficiency.** *J Inherit Metab Dis*. 1987;10(3):273-4.
155. Thomas GH, Goldberg MF, Miller CS, Reynolds LW. **Neuraminidase deficiency in the original patient with the Goldberg syndrome.** *Clin Genet*. 1979 Nov;16(5):323-30.
156. Zarbin MA, Green WR, Moser HW, Morton SJ. **Farber's disease. Light and electron microscopic study of the eye.** *Arch Ophthalmol*. 1985 Jan;103(1):73-80.
157. Zarbin MA, Green WR, Moser AB, Tiffany C. **Increased levels of ceramide in the retina of a patient with Farber's disease.** *Arch Ophthalmol*. 1988 Sep;106(9):1163.
158. Libert J. **[Fucosidosis. Ocular ultrastructure]** *J Fr Ophthalmol*. 1984;7(8-9):519-27.
159. Francois J. **Metabolic tapetoretinal degenerations.** *Surv Ophthalmol*. 1982 May-Jun;26(6):293-333.
160. Poll-The BT, Billette de Villemeur T, Abitbol M, Dufier JL, Saudubray JM. **Metabolic pigmentary retinopathies: diagnosis and therapeutic attempts.** *Eur J Pediatr*. 1992 Jan;151(1):2-11.
161. Ehinger B. **Tapetoretinal degenerations: experiences, experiments and expectations.** *Acta Ophthalmol Scand*. 2000 Jun;78(3):244-55.

162. Grant CA, Berson EL. **Treatable forms of retinitis pigmentosa associated with systemic neurological disorders.** *Int Ophthalmol Clin.* 2001 Winter;41(1):103-10.
163. Berson EL. **Electroretinographic findings in retinitis pigmentosa.** *Jpn Ophthalmol.* 1987;31(3):327-48.
164. Theil AC, Schutgens RB, Wanders RJ, Heymans HS. **Clinical recognition of patients affected by a peroxisomal disorder: a retrospective study in 40 patients.** *Eur J Pediatr.* 1992 Feb;151(2):117-20.
165. Lawlor DP, Kalina RE. **Pigmentary retinopathy in long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency.** *Am J Ophthalmol.* 1997 Jun;123(6):846-8.
166. Birch DG. **Retinal degeneration in retinitis pigmentosa and neuronal ceroid lipofuscinosis: An overview.** *Mol Genet Metab.* 1999 Apr;66(4):356-66.
167. Wilkinson ME. **Ceroid lipofuscinosis, neuronal 3, Juvenile-Batten disease: case report and literature review.** *Optometry.* 2001 Nov;72(11):724-8.
168. Taratuto AL, Saccoliti M, Sevlever G, Ruggieri V, Arroyo H, Herrero M, Massaro M, Fejerman N. **Childhood neuronal ceroid-lipofuscinoses in Argentina.** *Am J Med Genet.* 1995 Jun 5;57(2):144-9.
169. Philippart M, Durand P, Borrone C. **Neutral lipid storage with acid lipase deficiency: a new variant of Wolman's disease with features of the Senior syndrome.** *Pediatr Res.* 1982 Nov;16(11):954-9.
170. Cogan DG, Chu FC, Reingold D, Barranger J. **Ocular motor signs in some metabolic diseases.** *Arch Ophthalmol.* 1981 Oct;99(10):1802-8.

171. Brady RO, Barton NW, Grabowski GA. **The role of neurogenetics in Gaucher disease.** Arch Neurol. 1993 Nov;50(11):1212-24.
172. Horikawa H, Juo K, Mano Y, Funakawa I, Takayanagi T. **[A case of neurovisceral storage disease with sea-blue histiocyte and severe horizontal supranuclear ophthalmoplegia]** Rinsho Shinkeigaku. 1990 Jan;30(1):62-7.
173. Turpin JC, Goas JY, Masson M, Zagnoli F, Mocquard Y, Baumann N. **[Type C Niemann-Pick disease: supranuclear ophthalmoplegia associated with deficient biosynthesis of cholesterol esters]** Rev Neurol (Paris). 1991;147(1):28-34.
174. Fink JK, Filling-Katz MR, Sokol J, Cogan DG, Pikus A, Sonies B, Soong B, Pentchev PG, Comly ME, Brady RO, et al. **Clinical spectrum of Niemann-Pick disease type C.** Neurology. 1989 Aug;39(8):1040-9.
175. Brady RO, Filling-Katz MR, Barton NW, Pentchev PG. **Niemann-Pick disease types C and D.** Neurol Clin. 1989 Feb;7(1):75-88.
176. Breen L, Morris HH, Alperin JB, Schochet SS Jr. **Juvenile Niemann-Pick disease with vertical supranuclear ophthalmoplegia. Two cases reports and review of the literature.** Arch Neurol. 1981 Jun;38(6):388-90.
177. Yan-Go FL, Yanagihara T, Pierre RV, Goldstein NP. **A progressive neurologic disorder with supranuclear vertical gaze paresis and distinctive bone marrow cells.** Mayo Clin Proc. 1984 Jun;59(6):404-10.
178. Yee RD, Cogan DG, Zee DS. **Ophthalmoplegia and dissociated nystagmus in adetalipoproteinemia.** Arch Ophthalmol. 1976 Apr;94(4):571-5.
179. Mrugacz M, Bakunowicz-Lazarczyk A, Sredzinska-Kita D. **[Biotinidase deficiency and eye]** Klin Oczna. 2002;104(3-4):293-4.

180. Salbert BA, Astruc J, Wolf B. **Ophthalmologic findings in biotinidase deficiency.** *Ophthalmologica.* 1993;206(4):177-81.
181. Wolf B, Pomponio RJ, Norrgard KJ, Lott IT, Baumgartner ER, Suormala T, Ramaekers VT, Coskun T, Tokatli A, Ozalp I, Hymes J. **Delayed-onset profound biotinidase deficiency.** *J Pediatr.* 1998 Feb;132(2):362-5.
182. Tsuzuku T, Kaga K. **Spontaneous downbeat nystagmus in two sisters with sudanophilic leukodystrophy.** *Auris Nasus Larynx* 1986;13 Suppl 2:S131-8.
183. Evangeliou Th., Lionis C., Spilioti M., *et all.* **The contribution and role of General practice and Primary Health care in the early diagnosis of the neurodegenerative metabolic disease in children.** *Primary Health Care* 1997 April; 9(2): 79-87.
184. Mc Kusick's: **Mendelian Inheritance in Man** ,1985
185. Costa T, Scriver CR, Childs B **The effect of Mendelian disease on human health: a measurment** (1985). *Am J Med Genet* 21: 231-242.
186. Terrey and MacLachlan.. Matin MA, Sylvester PE. **Clinicopathological studies of oculo cerebrorenal syndrome of Lowe,** *J Ment Defic Res* 1980 Mar;24(1):1-16.
187. D. TAYLOR: *Pediatric Ophthalmology* . **Childhood glaucoma classification;** *Paediatric syndromes.*(p.323).
188. Endres W, Shin YS. **Cataract and metabolic disease.** *J Inherit Metab Dis* 1990;13(4):509-16 *Universitats-Kinderklinik, Munchen, FRG.*
189. Tripathi RC, Cibis GW, Tripathi BJ. **Pathogenesis of cataracts in patients with Lowe's syndrome.** *Ophthalmology* 1986 Aug;93(8):1046-51.

190. Koniszewski G, Rott HD. [**The Lyon effect of the lens: findings in the carriers of X chromosome-linked cataract and in Lowe syndrome**]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* . 1985 Dec;187(6):525-8
191. Endres W, Schaub J, Stefani FH, Wirtz A, Zahn V. **Cataract in a fetus at risk for oculo-cerebro-renal syndrome (Lowe)**. *Klin.Wochenschr* 1977 Feb1; 55(3):141-4.
- A GOLDBERG'S :Genetic and metabolic **eye diseases.Congenital cataracts as part of a syndrome or systemic eye diseases** . 3rd ed.:1986 (p.371-372).
192. Elleder M, Jirasek A, Smid F, Ledvinova J, Besley GT. **Niemann-Pick disease type C. Study on the nature of the cerebral storage process**. *Acta Neuropathol (Berl)* 1985;66(4):325-36.
193. Nakashima M, Kudoh T, Sukegawa K, Maruyama K, Orii T. **Metabolism of sphingomyelin in cultured skin fibroblasts from patients with different types of Niemann-Pick disease**. *Tohoku J Exp Med* 1986 Apr;148(4):365-71.
194. Michael David Sanders and Brian D.Lake. **Ocular movments in lipid storage disease. Reports Juvenile Gaucher Disease and the Ophthalmoplegic Lipidosis**. *Birth defects: original article series; volume XII, number 3, pages 535-542* : 1978.
195. Vanier MT, Pentchev P, Rodriguez-Lafrasse C, Rousson R. **Niemann-Pick disease type C: an update**. *J Inherit Metab Dis* 1991;14(4):580-95.
- A Jacques Libert, Kenneth R. Kenyon. **Ocular movements. in GOLDBERG'S Genetic and Metabolic Eye diseases. Ocular Ultrastructure in Inborn Lysosomal Storage Diseases**. 3rd ed.:1986; p.136 .
196. Libert J, Toussaint D, Guiselings R. **Ocular findings in Niemann-Pick disease**. *Am J Ophthalmol* 1975 Dec;80(6):991-1002

197. Matalon R, Kaul R, Michals K. **Canavan disease: biochemical and molecular studies.** *J Inher Metab Dis* 1993;16(4):744-52.
198. Bartalini G, Margollicci M, Balestri P, Farnetani MA, Cioni M, Fois A. **Biochemical diagnosis of Canavan disease.** *Childs Nerv Syst* 1992 Dec;8(8):468-70.
199. Matalon R, Michals K, Kaul R. **Canavan disease: from spongy degeneration to molecular analysis.** *J Pediatr* 1995 Oct;127(4):511-7.
200. van der Knaap MS, Barth PG, Vrensen GF, Valk J. **Histopathology of an infantile-onset spongiform leukoencephalopathy with a discrepantly mild clinical course.** *Acta Neuropathol (Berl)* 1996 Aug;92(2):206-12.
201. Rushton AR, Shaywitz BA, Duncan CC, Geehr RB, Manuelidis EE. **Computed tomography in the diagnosis of Canavan's disease.** *Ann Neurol* 1981 Jul;10(1):57-60.
202. Brismar J, Brismar G, Gascon G, Ozand P. **Canavan disease: CT and MR imaging of the brain.** *AJNR Am J Neuroradiol* 1990 Jul-Aug;11(4):805-10.
203. del Moral Garcia T, Rodriguez Arias C, Munoz Sanchez-Reyes MD, Lopez Munoz J. **[Canavan's disease: apropos of a case].** *An Esp Pediatr* 1988 Oct;29(4):327-9.
204. Traeger EC, Rapin I. **The clinical course of Canavan disease.** *Pediatr Neurol* 1998 Mar;18(3):207-12.
205. Gross-Jendroska M, Schatz H, McDonald HR, Johnson RN. **Kearns-Sayre syndrome: a case report and review.** *Eur J Ophthalmol* 1992 Jan-Mar;2(1):15-20.
206. Bordarier C, Duyckaerts C, Robain O, Ponsot G, Laplane D

- Kearns-Sayre syndrome. Two clinico-pathological cases.** *Neuropediatrics* 1990 May;21(2):106-9.
207. Mullie MA, Harding AE, Petty RK, Ikeda H, Morgan-Hughes JA, Sanders MD. **The retinal manifestations of mitochondrial myopathy. A study of 22 cases.** *Arch Ophthalmol* 1985 Dec;103(12):1825-30
208. Oldfors A, Fyhr IM, Holme E, Larsson NG, Tulinius M. **Neuropathology in Kearns-Sayre syndrome.** *Acta Neuropathol (Berl)* 1990;80(5):541-6
- Γ. John Menke's : Textbook of Child Neurology. **Metabolic Diseases of The Nervous System. The mucopolysaccharidoses and disorders in glycoprotein metabolism. Mucopolysaccharidosis; 3rd ed ; Philadelphia ; Lea and Febiger : 1985 (p.52).**
- A. Gustavo Aguire, Lawrence Stamm, Mark Haskins, Peter Jezyk: **Animal Models of Metabolic Eye Diseases. Defects in Glycoprotein Degradation. Mucopolysaccharidosis.** GOLDBERG'S : Genetic and Metabolic Eye Diseases 2nd ed.1986 :p.152-157.
209. Dietemann JL, Filippi de la Palavesa MM, Tranchant C, Kastler B. **MR findings in mucopolysaccharidosis.** *Neuroradiology* 1990;32(6):485-7 .
210. Petushkova NA. **First-trimester diagnosis of an unusual case of alpha-mucopolysaccharidosis.** *Prenat Diagn* 1991 May;11(5):279-83
- (Γ) J.Menke's . **Diffuse cerebral degenerative diseases; Diseases with Degeneration Affecting Primarily White matter: Sudanophilic Cerebral sclerosis .***Child Neurology*; (p150-51).
211. Simpson RH, Rodda J, Reinecke CJ: **Adrenoleukodystrophy in a mother and son.** *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1987 Sep; 50(9):1165-72
212. Norton WT **Some thoughts on the neurobiology of the leukodystrophies.** *Neuropediatrics* 1984 Sep;15 Suppl:28-31

213. Korenke GC, Fuchs S, Krasemann E, Doerr HG, Wilichowski E, Hunneman DH, Hanefeld F.: **Cerebral adrenoleukodystrophy (ALD) in only one of monozygotic twins with an identical ALD genotype.** Ann. Neurol. 1996 Aug;40(2):254-7.
214. Hymes J, Wolf B. **Biotinidase and its roles in biotin metabolism.** Clin Chim Acta 1996 Nov 15;255(1):1-11
215. Schurmann M, Engelbrecht V, Lohmeier K, Lenard HG, Wendel U, Gartner J. **Cerebral metabolic changes in biotinidase deficiency.** J Inherit Metab Dis 1997 Nov;20(6):755-60
216. Lott IT, Lottenberg S, Nyhan WL, Buchsbaum MJ. **Cerebral metabolic change after treatment in biotinidase deficiency.** J Inherit Metab Dis 1993;16(2):399-407
217. Bousounis DP, Camfield PR, Wolf B. **Reversal of brain atrophy with biotin treatment in biotinidase deficiency.** Neuropediatrics 1993 Aug;24(4):214-7.
218. Suchy SF, McVoy JS, Wolf B. **Neurologic symptoms of biotinidase deficiency: possible explanation.** Neurology 1985 Oct;35(10):1510-1.
219. Brab M, Ramaekers VT, Baumgartner ER, Heimann G, Reim M. **[Juvenile optic neuropathy caused by Km variants of biotinidase].** Klin Monatsbl Augenheilkd 1992 Mar;200(3):204-9
220. Ramaekers VT, Suormala TM, Brab M, Duran R, Heimann G, Baumgartner ER. **A biotinidase Km variant causing late onset bilateral optic neuropathy.** Arch Dis Child 1992 Jan;67(1):115-9

221. Campana G, Valentini G, Legnaioli MI, Giovannucci-Uzielli ML, Pavari E. **Ocular aspects in biotinidase deficiency. Clinical and genetic original studies.** *Ophthalmic Paediatr Genet* 1987 Jun;8(2):125-9
222. Suormala T, Fowler B, Jakobs C, Duran M, Lehnert W, Raab K, Wick H, Baumgartner ER. **Late-onset holocarboxylase synthetase-deficiency: pre- and post-natal diagnosis and evaluation of effectiveness of antenatal biotin therapy.** *Eur J Pediatr* 1998 Jul;157(7):570-5
223. Smith TH, Holland MG, Woody NC. **Ocular manifestations of familial hyperlysinemia.** *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1971 Mar-Apr;75(2):355-60
224. Divry P, Vianey-Liaud C, Mathieu M. **[Inborn errors of lysine metabolism]** *Ann Biol Clin (Paris)*. 1991;49(1):27-35.
225. Narisawa K, Igarashi Y, Tada K. Glycogen storage disease type 1b: **genetic disorder involving the transport system of intracellular membrane.** *Enzyme* 1987;38(1-4):177-83
226. Hayasaka S, Noda S, Fujii M, Setogawa T, Sato T, Furuya H. **Inverted eyelashes in patients with type 1a glycogen storage disease.** *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;227(3):209-11
227. Abe T, Tamai M. **Ocular changes of glycogen storage disease type I.** *Ophthalmologica* 1995;209(2):92-5 .
228. Munnich A. **Clinical presentation of mitochondrial disorders in childhood.** *J Inherit Metab Dis*. 1996;19(4):512-7.

