

Συγγενής Καταρράκτης: Αιτιολογική και παθοφυσιολογική προσέγγιση

Α. Διάφας¹, Δ. Παπαδόπουλος¹, Θ. Σιέμπης¹, Ντόρα Ε.², Α. Κακαβούτη - Δούδου²

Περίληψη

Συγγενής καταρράκτης ονομάζεται ο καταρράκτης που είναι παρών στη γέννηση ή εμφανίζεται στο πρώτο έτος της ζωής. Παιδικός καταρράκτης ονομάζεται ο καταρράκτης που εμφανίζεται μετά την ηλικία των 3-4 ετών. Ο συγγενής και ο παιδικός καταρράκτης, αν και σπάνιοι, αποτελούν μία σημαντική αιτία διαταραχών της όρασης και τυφλότητας στην παιδική ηλικία, καθώς οδηγούν στην ανάπτυξη αμβλυωπίας. Γι' αυτό το λόγο είναι σημαντική η πρόληψη του συγγενή - παιδικού καταρράκτη είτε μέσω πρωτογενούς πρόληψης (πχ. μέσω προγράμματος εμβολιασμού κατά της ερυθράς) είτε μέσω της έγκαιρης και πρόωμης διάγνωσης του.

Λέξεις κλειδιά: συγγενής καταρράκτης, παιδικός καταρράκτης, αμβλυωπία, μορφολογία του καταρράκτη.

1. Εργαστήριο Πειραματικής Οφθαλμολογίας Α.Π.Θ.

2. Α' Οφθαλμολογική κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

Corresponding author: A. Diafas
email: asterisdiafas@gmail.com

Επιδημιολογία

Αποτελεί παγκοσμίως το 10% - 30% του συνόλου των αιτιών τυφλότητας στα παιδιά. Κατά τον Francois, 1 στα 250 παιδιά που γεννιούνται έχει κάποια μορφή συγγενή καταρράκτη. Οι κληρονομικοί καταρράκτες αποτελούν περίπου το 25% των συγγενών καταρράκτων¹. Η επίπτωση του συγγενούς καταρράκτη στις δυτικές χώρες κυμαίνεται από 1 μέχρι 2,5 περιπτώσεις ανά 10.000 γεννήσεις².

Στην Ασία, οι παιδικοί καταρράκτες είναι υπεύθυνοι για περισσότερο από 1.000.000 τυφλώσεις της παιδικής ηλικίας. Σε αναπτυσσόμενες χώρες όπως η Ινδία³, 4-15,3 % της παιδικής τύφλωσης οφείλεται στον καταρράκτη. Η επίπτωση του καταρράκτη στα παιδιά έχει υπολογιστεί μεταξύ 1-15/10.000 παιδιά. Μετά από έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 172 παιδιά, 88,4% είχαν μη τραυματικό καταρράκτη και 11,6 % είχαν τραυματικό καταρράκτη. Μεταξύ των μη τραυματικών καταρράκτων:

- 7,2% ήταν κληρονομήσιμοι
- 4,6% οφειλόταν στη Συγγενή Ερυθρά (Εικόνα 1)
- 15,1% ήταν δευτεροπαθείς
- 73% ήταν χωρίς εμφανή αιτία

Στην τελευταία ομάδα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το 67% των μητέρων είχαν ιστορικό ασθέ-

νειας και το 22% είχε πάρει φαρμακευτική θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης³.

Το NPCB (National Programme for Control of Blindness) μετά από έρευνα έχει δείξει ότι υπάρχουν περισσότερα από 22 εκατομμύρια τυφλά μάτια (12 εκατομμύρια τυφλοί άνθρωποι) στην Ινδία και το 80,1% αυτών είναι τυφλοί εξαιτίας του καταρράκτη. Η ετήσια συχνότητα του τύφλωσης από καταρράκτη είναι περίπου 3,8 εκατομμύρια³.

Σε έρευνα που έγινε στο Ηνωμένο Βασίλειο² η επίπτωση του συγγενούς και παιδικού καταρράκτη ήταν:

- Τον πρώτο χρόνο της ζωής, 2,49 ανά 10.000 παιδιά
- Στα πρώτα 5 χρόνια της ζωής, 3,18 ανά 10.000 παιδιά
- Στα πρώτα 15 χρόνια της ζωής, 3,46 ανά 10.000 παιδιά.

Η επίπτωση του αμφοτερόπλευρου καταρράκτη ήταν μεγαλύτερη από τον ετερόπλευρο αλλά η επίπτωση δεν διέφερε ανάμεσα στα δύο φύλα ή στη χώρα κατοικίας².

Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Αυστραλία⁴ αναγνωρίστηκαν 421 περιστατικά και η επίπτωση βρέθηκε να είναι 2,2 ανά 10.000 γεννήσεις. Το 81% ήταν άτομα με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό (σποραδικές περιπτώσεις). Από αυτά το 50% διαγνώστηκαν τον πρώτο χρόνο της ζωής και το 16% αυτών σχετίστηκαν με κάποια αναγνωρισμένη συστηματική πάθηση ή σύνδρομο. Ετερόπλευρος καταρράκτης βρέθηκε στο 52% των σποραδικών περιπτώσεων. Το 19% είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό. Το 8% αυτών των παιδιών είχαν ετερόπλευρο καταρράκτη. Μετά από μελέτη των μελών 39 οικογενειών, η κληρονομικότητα βρέθηκε να είναι:

- 77% (30) αυτοσωματική επικρατής
- 10% (4) φυλοσύνδετη
- 5% (2) αυτοσωματική υπολειπόμενη
- 8% (3) αβέβαιη⁴.

Τέλος, όσον αφορά τον παιδικό καταρράκτη σε έρευνα που έγινε στη Δανία σε δείγμα 2.616.439 παιδιών που γεννήθηκαν μεταξύ 1962 – 2000, ο συνολικός κίνδυνος για παιδικό καταρράκτη ήταν 10,84 ανά 10.000 παιδιά. Δεν βρέθηκε να υπάρχει διαφορά στην επίπτωση μεταξύ αγοριών και κοριτσιών παρά μόνο στην περίπτωση τραυματικού καταρράκτη που είναι υψηλότερη στα αγόρια. Παρόλα αυτά παρατηρήθηκε σημαντική πτώση του τραυματικού καταρράκτη και στα αγόρια, η οποία αποδίδεται στην αλλαγή συμπεριφοράς και στα αυξημένα προληπτικά μέτρα⁵.



*Εικόνα 1. Αμφοτερόπλευρος συγγενής καταρράκτης σε νεογνό οφειλόμενο σε λοίμωξη από ερυθρά.
(Πηγή: wikipedia.org)*

Παθοφυσιολογία

Η διαφάνεια και ο δείκτης διάθλασης του φακού επιτυγχάνεται με συγκεκριμένη αρχιτεκτονική των φακικών ινών, με την ομοιοστασία των πρωτεϊνών του φακού, την σταθερότητα και τη δομή τους^{6,7,8}. Οι καταρράκτες σχετίζονται με την απώλεια της μικροαρχιτεκτονικής του φακού και πιθανώς στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς περιλαμβάνεται ο σχηματισμός κυστιδίων και η αποδιοργάνωση των κυττάρων του φακού, που οδηγούν σε διακυμάνσεις της πυκνότητας του και επομένως σε διάχυση του φωτός^{9,10}. Οποιαδήποτε προσβολή (πχ. μία λοίμωξη, ένας τραυματισμός ή μία μεταβολική πάθηση) μπορεί να οδηγήσει σε θόλωση του φακού. Η περιοχή της θόλωσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καθορίσει το χρόνο και την αιτία της προσβολής.

Στον άνθρωπο, ο συγγενής καταρράκτης πιστεύεται ότι οφείλεται στη μειωμένη αλληλεπίδραση μεταξύ των μεταλλαγμένων μορφών της α- και β- κρυσταλλίνης. Ο σχηματισμός της κρυσταλλίνης είναι κάτω από τον έλεγχο ενός συνδυασμού γονιδίων και των προϊόντων τους³. Μεταβολή στην αλληλεπίδραση τόσο μεταξύ των όμοιων κρυσταλλινών όσο και των διαφορετικών είναι ικανή χωροταξικά για ανομοιογενή αλλαγή στην πυκνότητα των πρωτεϊνών οπότε ο διαθλαστικός δείκτης γίνεται ανομοιόμορφος στις διάφορες περιοχές του φακού. Αυτό έχει ως επακόλουθο τον διασκορπισμό της ακτινοβολίας και την εμφάνιση καταρράκτη¹¹.

Μοριακή Γενετική

Σήμερα, έχουν βρεθεί 39 γενετικές περιοχές που

έχουν χαρτογραφηθεί για τον καταρράκτη, παρόλο που ο αριθμός αυτός συνεχώς αυξάνεται³. Στα υπεύθυνα για τον συγγενή καταρράκτη γονίδια³ περιλαμβάνονται:

1. Γονίδια των πρωτεϊνών της κρυσταλλίνης (CRYAA, CRYAB, CRYBA1/A3, CRYBA4, CRYBB1, CRYBB2, CRYBB3, CRYGC, CRYGD, CRYGS),
2. Γονίδια των πρωτεϊνών χασμοσυνδέσμου (GJA1, GJA3, GJA8),
3. Γονίδια πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης (AQP0, GJA3, GJA8, MIP, LIM2),
4. Γονίδια των πρωτεϊνών του κυτταροπλάσματος (BFSP-2),
5. Παράγοντες μεταγραφής (HSF-4, MAF, PITX3, PAX6),
6. Γονίδια της αλυσίδας φερριτίνης (FTL),
7. Παράγοντες ανάπτυξης ινοβλαστών (FGF)

Περισσότερες από 26 από τις 39 χαρτογραφημένες θέσεις για συγγενή ή βρεφικό καταρράκτη, έχουν συσχετισθεί με συγκεκριμένα γονίδια. Από τις οικογένειες των καταρρακτών για τις οποίες το μεταλλαγμένο γονίδιο είναι γνωστό, περίπου οι μισές έχουν μεταλλάξεις στις κρυσταλλίνες, $\frac{1}{4}$ έχει μεταλλάξεις στις κοννεξίνες (πρωτεΐνες χασμοσυνδέσμου) και οι υπόλοιπες στα γονίδια HSF-4, στις ακουαπορίνες και στα BFSP-2¹².

Συχνά, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της μορφολογίας του προκύπτοντος καταρράκτη και του τρόπου έκφρασης της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης. Παρόλα αυτά, η κληρονομικότητα της ίδιας μετάλλαξης σε διαφορετικές οικογένειες ή ακόμα και της ίδιας μετάλλαξης μέσα στην ίδια οικογένεια μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ριζικά διαφορετικής μορφολογίας και σοβαρότητας καταρράκτη. Αυτό είναι ενδεικτικό ότι επιπρόσθετα γονίδια ή περιβαλλοντικοί παράγοντες ίσως να τροποποιούν την έκφραση της αρχικής μετάλλαξης που σχετίζεται με τους καταρράκτες. Αντιστρόφως, καταρράκτες με ίδια ή παρόμοια κλινική εικόνα μπορεί να είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων σε τελείως διαφορετικά γονίδια¹².

Κρυσταλλίνες

Οι κρυσταλλίνες αποτελούν περισσότερο από το 90% των διαλυτών πρωτεϊνών του φακού⁴. Η αναλογία πρωτεϊνών κρυσταλλίνης και η αλληλουχία τους είναι πολύ σημαντική στη διατήρηση της διαφάνειας του φακού και του δείκτη διάθλασης του. Όλες οι μεταλλάξεις των ανθρώπινων κρυσταλλινών, εκτός μίας, διαταράσσουν την τριτοταγή δομή έχοντας ως αποτέλεσμα την αυξημένη τάση των α-,β- και γ- κρυσταλλινών να συσσωματώνονται και να καθιζάνουν⁴.

Όταν το γονίδιο μεταλλαχθεί, οι πρωτεΐνες κρυσταλλίνης όχι μόνο παίρνουν μία ανώμαλη δομή αλλά μειώνεται και η διαλυτότητα των πρωτεϊνών κρυσταλλίνης με αποτέλεσμα το σχηματισμό σκιάσεων³.

Γενικά, το σύνολο των κρυσταλλινών που ανιχνεύεται σε όλα τα είδη διαιρείται σε 3 διαλυτά και 1 μη-διαλυτό κλάσμα. Τα διαλυτά κλάσματα είναι οι α-, β- και γ- κρυσταλλίνες, οι οποίες ανευρίσκονται στο φακό των σπονδυλωτών. Στον ανθρώπινο φακό, οι α- κρυσταλλίνες αποτελούν το 40%, οι β- κρυσταλλίνες το 35% και οι γ- κρυσταλλίνες το 25% του συνόλου της ποσότητας κρυσταλλινών σε αυτόν. Οι β- και οι γ- κρυσταλλίνες εμφανίζουν ομολογία αλληλουχίας και τριτοταγούς δομής και έτσι σχηματίζουν την βγ-υπεροικογένεια¹³.

Οι α- κρυσταλλίνες αποτελούνται από 2 αλληλουχίες υψηλής συγγένειας, οι β- κρυσταλλίνες από 6 και οι γ- κρυσταλλίνες από 3. Στον ανθρώπινο οφθαλμό, οι α- κρυσταλλίνες σχηματίζουν ολιγομερή μεγάλου μεγέθους, οι β- κρυσταλλίνες ολιγομερή μικρότερου μεγέθους ενώ οι γ-κρυσταλλίνες ανιχνεύονται ως μονομερή¹⁴.

α-κρυσταλλίνη

Η οικογένεια των α-κρυσταλλινών έχει 2 μέλη: την αΑ-κρυσταλλίνη (CRYAA) και την αΒ-κρυσταλλίνη (CRYAB) που εντοπίζονται στο 21q22.3 γονίδιο και 11q22.3-q23.1 γονίδιο αντίστοιχα. Οι α- (αλλά και οι β) οικογένειες κρυσταλλινών χωρίζονται περαιτέρω σε βασικές και όξινης ομάδες. Οι α-κρυσταλλίνες σχηματίζονται από 2 προϊόντα γονιδίων: άλφα-A και άλφα-B, για τα όξινα και τα αλκαλικά αντίστοιχα. Επτά πρωτεϊνικές περιοχές υπάρχουν στις κρυσταλλίνες: 4 ομόλογες περιοχές, ένα συνδετικό πεπτιδίο και μια C- και μια N- τελική επέκταση³. Αυτές συνήθως λειτουργούν ως μοριακοί συνοδοί⁴. Δύο επιπλέον λειτουργίες των α- κρυσταλλινών είναι η δράση αυτοκινάσης και η συμμετοχή στην ενδοκυτταρική αρχιτεκτονική³. Τα προϊόντα των άλφα-A και των άλφα-B γονιδίων εκφράζονται διαφορετικά. Τα α-A περιορίζονται κατά προτίμηση στο φακό, μεταλλάξεις των οποίων έχουν ενοχοποιηθεί και σε αυτοσωματικό υπολειπόμενο και σε αυτοσωματικό επικρατούντα καταρράκτη¹². Ενώ, τα α-B εκφράζονται ευρέως σε αρκετούς ιστούς και όργανα, μεταλλάξεις των οποίων σχετίζονται με πολλές νευρολογικές ασθένειες και με μυοπάθεια³.

β- κρυσταλλίνη

Οι β-κρυσταλλίνες, περισσότερο ετερογενείς, διαφέρουν από την παρουσία της C- τελικής επέκτασης (πα-

ρούσα στην ομάδα των βασικών, όχι στην ομάδα των όξινων). Το σχήμα των β-κρυσταλλινών αποτελείται από διαφορετικά μεγέθη και είναι ικανά να σχηματίζουν διμερή ή να σχηματίζουν αυτοδιμερή με άλλες β-κρυσταλλίνες. Το υπεύθυνο γονίδιο κωδικοποιεί 2 πρωτεΐνες (κρυσταλλίνη βΑ3 και την κρυσταλλίνη βΑ1) από ένα απλό mRNA, η κρυσταλλίνη βΑ1 είναι κοντύτερη από την κρυσταλλίνη βΑ3 και ο σχηματισμός τους γίνεται με τη χρήση ενός εναλλακτικού τόπου έναρξης της μετάφρασης³. Οι β-κρυσταλλίνες βρίσκονται, εκτός από τον φακό όπου προκαλούν μεγάλη ποικιλία καταρρακτών, στον ανθρώπινο εγκέφαλο και στις γονάδες¹².

γ-κρυσταλλίνη

Οι γ-κρυσταλλίνες είναι μία ομοιογενής ομάδα υψηλών συμμετρικών, μονομερών πρωτεϊνών που τυπικά λείπουν συνδετικά πεπτιδία και τελικές επεκτάσεις. Αυτές ρυθμίζονται διαφορετικά μετά την πρόωμη ανάπτυξη. 4 γονίδια γ-κρυσταλλινών (γ-A, γ-B, γ-C, γ-D) και 3 ψευδογονίδια (γ-E, γ-F, γ-G) είναι διαδοχικά οργανωμένα σε ένα σύμπλεγμα γονιδίων. Εξαιτίας γήρανσης και μεταλλάξεων σε συγκεκριμένα γονίδια, οι γ-κρυσταλλίνες εμπλέκονται στο σχηματισμό καταρράκτη³.

Χασμοσύνδεσμοι

Οι πρωτεΐνες χασμοσυνδέσμου (Connexons) αποτελούν ειδικές δομές στην κυτταροπλασματική μεμβράνη που συνδέουν γειτονικά κύτταρα³. Αυτές συντίθενται η καθεμία από 6 υπομονάδες, τις κονεξίνες⁴. Οι πρωτεΐνες χασμοσυνδέσμου ταξινομούνται σε 2 κατηγορίες, α και β, σύμφωνα με τις ομοιότητες στην ακολουθία των νουκλεοτιδίων και τις αμινο-όξινες περιοχές και περιλαμβάνουν τους παρακάτω 3 τύπους⁴:

- GJA1 (πρωτεΐνη χασμοσυνδέσμου α-1), Κονεξίνη 43 (CX43), Γονιδιακή θέση 20q11,
- GJB1 (πρωτεΐνη χασμοσυνδέσμου β-1), Κονεξίνη 32 (CX32), Γονιδιακή θέση Xq13.1,
- GJB2 (πρωτεΐνη χασμοσυνδέσμου β-2), Κονεξίνη 26 (CX26), Γονιδιακή θέση 13q11-q12.

Η λειτουργία αυτών των πρωτεϊνών είναι πολύ σημαντική καθώς ρυθμίζουν την ανταλλαγή των ιόντων και των μεταβολιτών μεταξύ των φακικών ινών, επιθηλιακών κυττάρων και εξωκυττάρου χώρου⁴. Επίσης, είναι πολύ σημαντικές για τη διατροφή και την ενδοκυττάρια επικοινωνία του άνευ αγγείων φακού¹².

Μεταλλάξεις στις κονεξίνες έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή στα πρωτεϊνικά προϊόντα, διαταράσσοντας το σχηματισμό και την αλληλεπίδραση των χασμοσυν-

δέσμων, κάτι που δεν επιτρέπει τη λειτουργία τους ως “κυτταρικά κανάλια”. Επίσης, αυτές οι μεταλλάξεις έχουν συσχετισθεί με αυξημένη πρωτεόλυση των κρυσταλλινών, οδηγώντας στο σχηματισμό καταρράκτη^{4,12}.

Μεμβρανικές πρωτεΐνες

Οι μεμβρανικές πρωτεΐνες είναι πρωτεϊνικά μόρια, τα οποία συνδέονται με τη μεμβράνη του κυττάρου ή του οργανιδίου και αλληλεπιδρούν με αυτά. Οι πρωτεΐνες αυτές επιτελούν πολλές βιολογικές λειτουργίες, όπως η εξασφάλιση της σταθερότητας των κυττάρων, η λειτουργία τους ως μόρια προσκόλλησης, ως μεμβρανικά ένζυμα, ως πρωτεΐνες υποδοχής και ως πρωτεΐνες μεταφοράς ουσιών και ιόντων³.

Ακουαπορίνες (AQPo)

Η λειτουργία των ακουαπορινών είναι πολύ σημαντική. Αυτές είναι πρωτεΐνες ενσωματωμένες στη μεμβράνη των κυττάρων και δρώντας ως κανάλια ύδατος, ρυθμίζουν τη ροή νερού διαμέσου της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Οι ακουαπορίνες αποτελούνται από 6 διαμεμβρανικές α-έλικες με δεξιόστροφη διάταξη και με το αμινο-τελικό και καρβοξυ-τελικό άκρο να είναι τοποθετημένο στην κυτταροπλασματική επιφάνεια της μεμβράνης. Οι ακουαπορίνες λειτουργούν καλύτερα σε συνθήκες χαμηλής συγκέντρωσης ασβεστίου και σε pH 6.5, κοντά δηλαδή στο pH του φακού. Διαφορές στην πεπτιδική αλληλουχία επηρεάζουν το μέγεθος του πόρου και κατ'επέκταση το μέγεθος των μορίων που θα περάσουν διαμέσου του πόρου³. Μεταλλάξεις των ακουαπορινών οδηγούν σε διαταραχή της λειτουργίας τους ως “κανάλια ύδατος”, κάτι που εμποδίζει τη σωστή διακίνηση του ύδατος διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών και οδηγεί στο σχηματισμό διαφόρων μορφών καταρράκτη, όπως ο πεταλλοειδής και πολυμορφικός καταρράκτης¹².

Ενδογενής μεμβρανική πρωτεΐνη φακού 2 (LIM-2)

Αποτελεί μία ειδική πρωτεΐνη του φακού που βρίσκεται στις συνδέσεις των φακικών ινών. Αυτή δρα ως ένας υποδοχέας της καλμοδουλίνης και ίσως παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην ανάπτυξη του φακού όσο και στον σχηματισμό καταρράκτη. Μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο έχουν συσχετισθεί με το σχηματισμό καταρράκτη³.

Beaded filament structural protein 2 (BFSP-2)

Αυτές οι πρωτεΐνες που μοιάζουν σαν χάντρες, εκφράζονται μόνο στο φακό των οφθαλμών ως κυττα-

ροπλασματικές πρωτεΐνες, απαρτίζονται από τις πρωτεΐνες φιλενσίνη (BFSP1) και φακίνη (BFSP2) και αποτελούν μοναδικό δομικό στοιχείο του κυτταροσκελετού. Προκύπτουν αφού έχει αρχίσει η διαφοροποίηση των φακικών ινών, αρχικά κοντά στην κυτταροπλασματική μεμβράνη αλλά στη συνέχεια γίνονται περισσότερο κυτταροπλασματικές. Μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο έχουν συσχετισθεί με νεανικό, προοδευτικό καταρράκτη και την πομφολυγώδη επιδερμόλυση Dowling-Meara^{3,12}.

Παράγοντες μεταγραφής

Οι παράγοντες μεταγραφής έχουν ένα σημαντικό ρόλο στην εμβρυική ανάπτυξη του οφθαλμού και μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια συχνά προκαλούν σύνδρομο υποπλασίας του οφθαλμού. Σε αυτά περιλαμβάνονται το γονίδιο heat shock transcription factor 4 gene (HSF4), το ογκογονίδιο musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog (MAF), το γονίδιο pituitary homeobox gene 3 (PITX3) και το γονίδιο paired homeobox containing gene 6 (PAX6)³.

Το HSF4 ρυθμίζει την έκφραση των πρωτεϊνών θερμικού σοκ κάτω από καταστάσεις θερμότητας και στρες³. Μεταλλάξεις σε αυτό σχετίζονται, τόσο με αυτοσωματικούς κυρίαρχους καταρράκτες παρόντες στην πρώιμη παιδική ηλικία που περιγράφονται ως πεταλοειδείς, όσο και με αυτοσωματικούς υπολειπόμενους καταρράκτες που είναι συγγενείς και ποικίλουν από αδιαφάνεια του πυρήνα με συμμετοχή του φλοιού μέχρι ολική αδιαφάνεια του φακού¹².

Το MAF κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που μπορεί να λειτουργεί ως μεταγραφικός ενεργοποιητής ή καταστολέας. Η πρωτεΐνη αυτή έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση διάφορων κυτταρικών διαδικασιών, όπως η εμβρυική ανάπτυξη των φακικών ινών του φακού, η αυξημένη ευαισθησία των T-κυττάρων στην απόπτωση και η τελική διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων. Μετάλλαξη σε αυτό το γονίδιο είναι αιτία δημιουργίας νεανικού καταρράκτη όπως επίσης και συγγενή κυανού καταρράκτη³.

Τα γονίδια PITX3 και PAX6 επηρεάζουν την ανάπτυξη του φακού, που είναι κριτικής σημασίας για το σχηματισμό και την αρχιτεκτονική του φακού⁴. Το PITX3 δρα ως παράγοντας μεταγραφής και συμμετέχει στο σχηματισμό του φακού κατά τη διάρκεια ανάπτυξής του³. Μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο προκαλούν κατά κύριο λόγο οπίσθιους πολικούς καταρράκτες που σχετίζονται με πρόσθια τμηματική μεσεγγυματική δυσγενεσία (ASMD) περιλαμβάνοντας θολερότητα του κερατοειδούς, συμφύσεις της ίριδας και ανωμαλίες του οπτικού νεύρου¹². Το PAX6 λειτουργεί ως ρυθμιστής

της μεταγραφής γονιδίων. Αυτό το γονίδιο εκφράζεται στο αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα και στους αναπτυσσόμενους οφθαλμούς. Μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11p¹², είναι συχνά υπεύθυνες για ανιριδία και για ένα κλινικό φάσμα που περιλαμβάνει πρόσθιο πολικό καταρράκτη, ανωμαλία του Peter, ανωμαλία του Axenfeld, εξάρθρημα του φακού, υποπλασία του οπτικού νεύρου, κερατίτιδα και νυσταγμό^{3,4}.

Ελαφριές αλυσίδες φερριτίνης (FTL)^{3,12}

Η φερριτίνη είναι μία σημαντική ενδοκυτταρική πρωτεΐνη αποθήκευσης σιδήρου, η οποία συντίθεται από 24 υπομονάδες από βαριές και ελαφριές αλυσίδες φερριτίνης. Μία σημαντική λειτουργία αυτής είναι η αποθήκευση του σιδήρου σε διαλυτή και μη-τοξική μορφή. Μετάλλαξη στο γονίδιο της ελαφριάς αλυσίδας φερριτίνης και η αυξημένη έκφραση της, εξαιτίας της απώλειας του ελέγχου μεταγραφής, έχει ως αποτέλεσμα υπερφερριτιναιμία χωρίς υπερφόρτωση σιδήρου, την κρυστάλλωση της φερριτίνης στο φακό και την εμφάνιση σκιάσεων στο φλοιό και στον πυρήνα του φακού. Αυτό περιγράφεται ως σύνδρομο υπερφερριτιναιμίας - καταρράκτη και έχουν προταθεί 2 πιθανοί υπεύθυνοι μηχανισμοί. Πρώτον, η ισορροπία της ελαφριάς και της βαριάς αλυσίδας φερριτίνης προκαλεί αύξηση των ιόντων ελεύθερου σιδήρου και του ενεργού οξυγόνου προκαλώντας βλάβη στη λειτουργία του φακού και δεύτερον, η αύξηση των κυττάρων σε αυτά τα επίπεδα φερριτίνης ίσως οδηγήσει στη συσσώματωση των πρωτεϊνών του φακού.

Παράγοντες ανάπτυξης ινοβλαστών (FGF)³

Οι πρωτεΐνες αυτές κατέχουν σημαντικό ρόλο στη μίτωση, στην κυτταρική επιβίωση και συσχετίζονται με μία ποικιλία βιολογικών διαδικασιών, όπως η εμβρυική ανάπτυξη, η ανάπτυξη των κυττάρων, η μορφογένεση, η επισκευή των ιστών και η ανάπτυξη του όγκου. Αυτές οι πρωτεΐνες είναι ένας πιθανός επιθηλιακός κύτταρο-ειδικός παράγοντας ανάπτυξης και η μετάλλαξη του γονιδίου του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών⁶ έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση συγγενή καταρράκτη.

Παράγοντες Κινδύνου Εμφάνισης Καταρράκτη

- Πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (<1500 γραμ.) σχετίζεται τόσο με ετερόπλευρο όσο και με αμφοτερόπλευρο καταρράκτη, ενώ το χαμηλό βάρος γέννησης (1500-2499 γραμ.) σχετίζεται μόνο με αμφοτερόπλευρο

καταρράκτη¹⁵.

- Περιγεννητικά γεγονότα, ιδιαίτερα η υπογλυκαιμία, η υποξία, η υποθερμία, η προεκλαμψία καθώς και οι διαταραχές του μεταβολισμού του σακχάρου στις μητέρες των παιδιών, έχουν αναφερθεί ότι σχετίζονται με συγγενή καταρράκτη¹⁶.

- Αυξημένη συχνότητα καταρράκτη βρέθηκε να σχετίζεται με μικρή απόσταση διαβίωσης από εργοστάσια, αποτεφρωτήρες και έργα φυσικού αερίου, γεγονός που υποδηλώνει μία πιθανή σύνδεση με τοξικά προϊόντα καύσης¹⁶.

- Έχει αναφερθεί η σχέση του συγγενή καταρράκτη με την κατάποση συγκεκριμένων ουσιών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Έτσι μητέρες που έπαιρναν αντιεπιληπτικά φάρμακα (π.χ. γκαμπαπεντίνη)¹⁷, φάρμακα για υποθυρεοειδισμό (π.χ. θυροξίνη) και αντιυπερτασικά φάρμακα (σε συνδυασμό με την Αρτηριακή Υπέρταση), όπως επίσης πυρετού κατά την εγκυμοσύνη έχουν παρουσιάσει αυξημένη συχνότητα καταρράκτη στα παιδιά τους¹⁶.

- Άλλα πιθανά φάρμακα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης που ενοχοποιούνται για συγγενή καταρράκτη είναι η φαινοβαρβιτόνη, το βαλπροϊκό νάτριο, η ατενολόλη, η φλουοξετίνη η υδροχλωρική, η ιβοπροφαίνη όπως και η ασπρίνη, η οποία πιθανόν να ευθύνεται για εμφάνιση αμφοτερόπλευρου καταρράκτη¹⁶.

- Επίσης, βρέθηκε ότι γυναίκες που είχαν έμβρυα με ετερόπλευρο καταρράκτη ανέφεραν περισσότερο συχνά τη χρήση αλκοόλ και παρανόμων ουσιών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης χωρίς αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό¹⁵.

- Τέλος, οφθαλμικές ανωμαλίες, χωρίς συστηματικές διαταραχές, είναι 3 φορές πιο συχνό να προκαλέσουν ετερόπλευρο απ' ότι αμφοτερόπλευρο καταρράκτη. Η μικροφθαλμία και η παραμονή πρωτογενούς υπερπλαστικού υαλοειδούς είναι οι πιο συχνές οφθαλμικές διαταραχές με αμφοτερόπλευρο και ετερόπλευρο καταρράκτη αντίστοιχα¹⁶.

Αιτιολογία

Τα πιο συχνά αίτια του συγγενή καταρράκτη είναι^{1,18}:

- Οι ενδομήτριες λοιμώξεις
- Τα μεταβολικά νοσήματα της μητέρας ή του εμβρύου
 - Οι οφθαλμικές διαμαρτίες περί τη διάπλαση
 - Οι χρωμοσωμικές διαταραχές και κληρονομικά σύνδρομα
 - Η λήψη φαρμάκων
 - Η ακτινοβολία
 - Άλλοι εξωτερικοί παράγοντες (πχ. τραυματικός καταρράκτης)

- Άλλα αίτια

Οι πιο συχνές ενδομήτριες λοιμώξεις που προδιαθέτουν σε ανάπτυξη καταρράκτη είναι^{19,20}:

- η συγγενής ερυθρά (πιο συχνή) και συνοδεύεται από νυσταγμό, στραβισμό, θολώσεις του κερατοειδή, μικροφθαλμία, γλαύκωμα και αλλοιώσεις του μελάγχρου επιθηλίου δίκην αλατοπίπερου

- η ιλαρά,
- η ανεμοευλογία,
- η έρπης ζωστήρας,
- ο απλός έρπης,
- η ηπατίτιδα,
- η λοιμώδης μονοπυρήνωση,
- η σύφιλη,
- οι ενδομήτριες λοιμώξεις από τον μεγαλοκυτταρικό ιό,
- το τοξόπλασμα,
- ο ιός της πολιομυελίτιδας.

Τα πιο συχνά σύνδρομα που σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης καταρράκτη είναι^{1,19,20}:

- το σύνδρομο Down (Τριχωμία 21) με συχνές οφθαλμικές εκδηλώσεις τον κερατόκωνο, νυσταγμό, στραβισμό, στενωμένη μεσοβλεφάρια σχισμή με λοξή προς τα πάνω φορά, βλεφαρίτιδα, ανοιχτόχρωμη ίριδα με κηλίδες (κηλίδες του Bryshfield) και την υψηλή μυωπία,

- το σύνδρομο Turner (Μονοσωμία X), που συνοδεύεται από παραλυτικό στραβισμό

- το σύνδρομο Edwards (Τρισωμία 18), με οφθαλμολογικές εκδηλώσεις το γλαύκωμα και την ατροφία του οπτικού νεύρου,

- η χονδροδυσπλασία,

- το σύνδρομο Patau (Τρισωμία 13), που συχνά εμφανίζεται με μικρόφθαλμο, δυσπλασία του αμφιβληστροειδή, κολόβωμα της ίριδας και του ακτινωτού σώματος,

- το σύνδρομο Cri du Chat, που συνοδεύεται από επίκανθο και αντιμογγολοειδείς βλεφαρικές σχισμές,

- το οφθαλμο-εγκεφαλο-νεφρικό σύνδρομο (Lowe), που χαρακτηρίζεται από μικροφακία, γλαύκωμα και θόλωση του κερατοειδούς,

- το σύνδρομο Cockayne, με εκδηλώσεις από το βυθό την εκφύλιση του μελάγχρου επιθηλίου και την κηρώδη εμφάνιση του οπτικού νεύρου,

- το σύνδρομο του Hallerman-Streiff-Francois.

Από τις οφθαλμικές διαμαρτίες ενοχοποιούνται περισσότερο για την εμφάνιση καταρράκτη!:

- η μικροφθαλμία,
- η ομοκυστινουρία,
- το κολόβωμα του φακού,

- η ανιριδία,
- ο πρόσθιος και ο οπίσθιος φακόκωνος.

Τα πιο συχνά μεταβολικά νοσήματα που σχετίζονται με καταρράκτη είναι ^{1,16}:

- ο σακχαρώδης διαβήτης και ο υποπαραθυρεοειδισμός της μητέρας,
- η υπογλυκαιμία,
- η υπασβεστιαμία,
- οι διαταραχές μεταβολισμού του χαλκού
- η γαλακτοξαιμία είναι η κληρονομική διαταραχή κατά την οποία υπάρχει αδυναμία μετατροπής της γαλακτόζης σε γλυκόζη. Ο γαλακτοξαιμικός καταρράκτης εμφανίζεται τόσο σε ανεπάρκεια της γαλακτοκινάσης όσο και στην κλασική γαλακτοξαιμία (ανεπάρκεια της ουριδυλοτρανσφεράσης της 1-φωσφορικής εξόξης, πάθηση που συνοδεύεται από ηπατομεγαλία, κίρρωση του ήπατος, ίκτερο, γαλακτοξουρία, λευκωματουρία και καθυστέρηση της ανάπτυξης). Η αφαίρεση της γαλακτόζης από τη διατροφή του νεογνού έχει ως αποτέλεσμα την υποστροφή του καταρράκτη.

Ορισμένα φάρμακα αν χορηγηθούν συστηματικά στην έγκυο γυναίκα κατά τους πρώτους μήνες της εγκυμοσύνης, μπορεί να προκαλέσουν καταρράκτη. Τέτοια είναι ^{1,20}:

- Τα κορτικοστεροειδή,
- Οι φαινοθειαζίδες,
- Βιταμίνη Α,
- Ορισμένα αντιβιοτικά (πχ. σουλφοναμίδες).

Η ακτινοβολία Χ στην περιοχή της πυέλου κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης είναι καταρρακτογόνος για το έμβryo ²⁰.

Τέλος, άλλα αίτια που σχετίζονται με συγγενή καταρράκτη είναι ²⁰:

- Σκελετικές παθήσεις ή ανωμαλίες των μυών π.χ. Σύνδρομο Stickler και Μυοτονική δυστροφία,
- Παθήσεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος π.χ. Σύνδρομο Norrie,
- Δερματικές ανωμαλίες π.χ. Συγγενής ιχθύαση, Incontinentia pigmenti,
- Ανωμαλίες του προσώπου π.χ. Σύνδρομο Nance-Horan cataract-dental.

Παρόλα αυτά, στις περισσότερες περιπτώσεις η αιτιολογία είναι άγνωστη. Η πλειονότητα των περιπτώσεων είναι σποραδικές (εμφανίζονται για πρώτη φορά στην οικογένεια) ενώ οι κληρονομικοί καταρράκτες κληρονομούνται συχνότερα με τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα, ενώ με αυτοσωμικό υπολειπόμενο

η φυλοσύνδετο τύπο μεταβιβάζονται πιο σπάνια ²¹.

Όσον αφορά την σχέση αιτιολογίας και του αν προσβάλλονται και οι δύο οφθαλμοί έχει βρεθεί πως οι ετερόπλευροι καταρράκτες είναι συνήθως τυχαία περιστατικά που σχετίζονται με άλλες οφθαλμολογικές ανωμαλίες, τραύμα ή ενδομήτριο λοίμωξη. Οι αμφοτερόπλευροι καταρράκτες είναι συνήθως κληρονομούμενοι και σχετίζονται με άλλες παθήσεις (πχ. υπογλυκαιμία, τρισωμία, μυοτονική δυστροφία κ.α.) ¹⁸.

CONGENITAL CATARACT: CAUSES AND PATHOPHYSIOLOGY

A. Diafas¹, D. Papadopoulos¹, T. Siempis¹,
A. Kakavouti - Doudou²

1. Laboratory of Experimental Ophthalmology, Aristotle University of Thessaloniki.

2. 1st Ophthalmology Clinic, AHEPA University Hospital, Thessaloniki.

Abstract

Congenital cataract is called a cataract which is present at birth or appear in the first year of life. Childhood cataract is called a cataract that occurs after the age of 3-4 years. The congenital and infantile cataracts, although infrequent, are a major cause of impaired vision and blindness in childhood, as well as lead to the development of amblyopia. For this reason it is important to prevent pediatric cataract either through primary prevention (eg through vaccination program against rubella) or through early diagnosis.

Key words: congenital cataract, infantile cataract, amblyopia, morphology of cataract.

Βιβλιογραφία

1. Νικόλας Τρ. Στάγκος. Κλινική Οφθαλμολογία, 1η έκδοση, Θεσσαλονίκη, University Studio Press, 2002. Pp.720-725.
2. Rahi JS, Dezateux C. Measuring and Interpreting the Incidence of Congenital Ocular Anomalies: Lessons from a National Study of Congenital Cataract in the UK. Investigative Ophthalmology 2001; (42):1444-1448.
3. Jun Yi, Jun Yun, Zhi-Kui Li, Chang-Tai Xu, Bo-Rong Pan. Epidemiology and molecular genetics of congenital cataracts. Int J Ophthalmol 2011; 4(4):422-432.
4. Wirth MG, Russell-Eggitt IM, Craig JE, Elder JE,

Mackey DA. Aetiology of congenital and paediatric cataract in an Australian population. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(7):782–786.

5. Haargaard B, Wohlfahrt J, Fledelius HC, Rosenberg T, Melbye M. Incidence and cumulative risk of childhood cataract in a cohort of 2.6 million Danish children, *Investigative Ophthalmol* 2004; (45):1316-1329.

6. Zetterström C, Lundvall A, Kugelberg M. Cataracts in children, *J Cataract Refract Surg* 2005; 31(4):824-840.

7. Amaya L, Taylor D, Russell-Eggitt I, Nischal KK, Lengyel D. The morphology and natural history of childhood cataracts. *Surv Ophthalmol* 2003; 48(2):125-144.

8. Santana A, Waiswo M. The genetic and molecular basis of congenital cataract. *Arq Bras Oftalmol* 2011; 74(2):136-142.

9. Bettelheim FA. Physical basis of lens transparency. In: Maisel H, editor. *The Ocular Lens*. Marcell Dekker Inc.; New York: 1985. pp. 265-300.

10. Kuszak JR, Zoltoski RK, Sivertson C. Fibre cell organization in crystalline lenses. *Exp Eye Res* 2004; 78:673-687.

11. Takemoto LJ, Ponce AA. Decreased association of aged alpha crystallins with gamma crystallins. *Exp Eye Res* 2006; 83(4):793-797.

12. Fielding Hejtmancik J. Congenital Cataracts and their Molecular Genetics. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19(2):134–149.

13. Morner CT. Untersuchungender protein–substanzen in den lichtbrechenden Medien des Auges. *Hoppe–Seyler’s Z Physiol Chem* 1894; 18:61.

14. Bloemendal H. The vertebrate eye lens. *Science* 1977; 197:127-138.

15. Prakalapakorn SG, Rasmussen SA, Lambert SR, Honein MA. Assessment of risk factors for infantile cataracts using a casecontrol study, National Birth Defects Prevention Study, 2000–2004. *Ophthalmology* 2010; 117(8): 1500–1505.

16. Rahi JS, Dezateux C and the British Congenital Cataract Interest Group. Congenital and Infantile Cataract in the United Kingdom: Underlying or Associated Factors, *IOVS* 2000; 41(8):2108-2114.

17. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(6):943–959.

18. Ceyhan D, Schnall BM, Breckenridge A, Fontanarosa J, Lehman SS, Calhoun JC. Risk factors for amblyopia in congenital anterior lens opacities. *JAAPOS* 2005; 9(6):537-541.

19. Junk AK, Morris DA. Cataracts and systemic disease. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane’s Ophthalmology*. 15th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:chap 41.

20. Yorston D. Surgery for Congenital Cataract. *Community Eye Health* 2004; 17(50):23–25.

21. Hejtmancik JF, Kaiser MI and Piatigorsky J. (1995) Molecular biology and inherited disorders of the eye lens. In Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, Childs B, Kinzler KW, et al., editors. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. McGraw Hill; New York: 2001. pp. 6033-62.