

Anoftalmi och mikroftalmi kräver multidisciplinär vård

Många av barnen har även andra medicinska problem

YLVA JUGÅRD, specialistläkare, ögonkliniken, Södra Älvsborgs sjukhus, Borås
ylva.jugard@vregion.se

MARIE ODERSJÖ, anaplastolog, titanenheten, öron-, näs- och halskliniken

ALEXANDRA TOPA, specialistläkare, klinisk genetik; de båda sistnämnda Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

GUN LINDGREN, med dr, överläkare, ögonverksamheten, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Mölndal

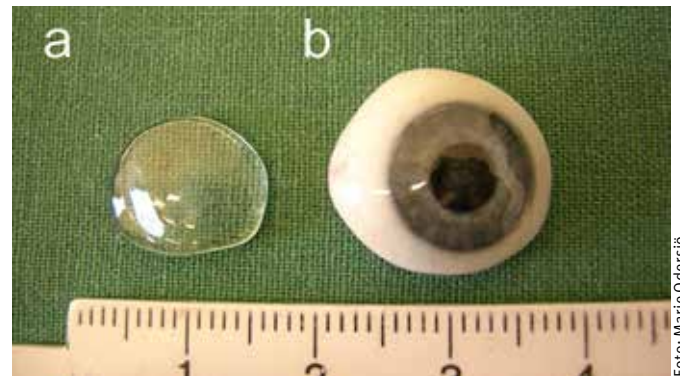
MARITA ANDERSSON GRÖNLUND, docent, överläkare, ögonmottagningen för barn, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Anoftalmi är avsaknad av öga; ofta finns dock adnexa såsom ögonlock och konjunktiva. Mikroftalmi är ett mindre öga än normalt, dvs ögonbulbens längd är <16 mm vid födelse, vilket kan jämföras med 17 mm i normala fall. Incidensen som rapporteras i olika studier är mycket varierande: för anoftalmi 0,6–4 på 100 000 födselar [1, 2], för mikroftalmi 3–15 på 100 000 födselar [1, 2]. Hos blinda barn finns mikroftalmi hos upp till 11 procent [3].

Etiologin är komplex och ofullständigt klarlagd, men det handlar om störningar i embryogenesen, främst under graviditetsvecka 6–8 då anlaget till ögonbulben bildas. Orsaken kan vara påverkan på enskilda gener som är av betydelse för ögats utveckling (SOX2, PAX6, OTX2, RAX med flera) [4, 5] samt kromosomala avvikelser [4]. Exponering under graviditeten för infektioner (rubella, varicella och cytomegalovirus), olika läkemedel och vitamin A-brist hos modern finns också angivet som genes [3]. Annan ögonpatologi såsom katarakt och ögonbottenkolobom (slutningsdefekt vid anläggningen av ögat) kan förekomma [5].

Hos 33–95 procent [4] finns andra medicinska problem, t ex påverkan på hjärta, njurar, hörsel, tillväxt och ibland även neuropsykiatriska funktionsnedsättningar (autismspektrumstörningar och ADHD). Därför är det viktigt att de här barnen utreds avseende eventuella andra diagnoser och syndromala tillstånd (Fakta 1). Det görs inte alltid; en studie visade att 80 procent av barn med liknande diagnos i Storbritannien hade genomgått någon form av utredning och endast 40 procent hade utretts genetiskt [6].

Ögonläkare ställer diagnosen på kliniska grunder [3, 7]. Avgörande för planering av behandlingen är om ögat har synpotential eller inte. Vid refraktionsfel måste barnet få glasögon för att synen ska utvecklas optimalt. Synrehabilitering via syncentral kan vara av värde [7]. Om det däremot inte finns syn på ögat, är målet att få bra kosmetiskt resultat och symmetriskt ansikte. Ögonglobens volym driver tillväxten av ögonhålan och därmed även ansiktsskelettets utveckling [8].



Figur 1. Till vänster en konformer (a), till höger en ögonprotes (b).

Foto: Marie Odersjö

Tillväxten sker till stor del de första 3 åren, varför det är viktigt att starta terapin tidigt [8]. Olika metoder har prövats i olika länder, bl a kirurgi i kombination med expanderbara implantat i ögonhålan [9].

Konformer och ögonprotes

Sedan år 2000 har 60 barn och unga vuxna behandlats med ögonprotes via anaplastolog på titanenheten vid öron-, näs- och halskliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg. Bakomliggande diagnoser var hos drygt en tredjedel av patienterna anoftalmi eller mikroftalmi; andra orsaker är främst ögontrauma och ögontumör såsom retinoblastom.

Ögonprotes fyller en kosmetisk funktion när ett öga saknas, skadats eller opererats bort, men den ger även möjlighet att stimulera ansiktsskelettets tillväxt när ögongloben är för liten eller saknas, vilket utgör en icke-invasiv behandlingsmetod vid anoftalmi och mikroftalmi. Den variant av ögonprotes som då används kallas konformer och är genomskinlig, av plastmaterialet metylmetakrylat, specialtillverkad och individuellt anpassad för varje patient (Figur 1). En skicklig anaplastolog kan i många fall tillverka konformern på fri hand. Ibland behöver man dock ta avtryck av ögonhålan, vilket på små barn får ske i narkos.

I den här patientgruppen är det inte ovanligt med andra ingrepp och undersökningar i narkos, och då kan man passa på att även göra avtryck och byta konformer så att sövning enbart på grund av konformerbehandling undviks.

Konformern sätts som en ögonprotes precis innanför ögonlocken. Behandlingen inleds vid ca 3 månaders ålder. Konformern byts, initialt var tredje vecka, till successivt större storlek vartefter ögonhålan växer. Vid ca 1 års ålder tillverkas i stället ögonproteser, som är målade och har utseende av ett riktigt öga (Figur 1). De byts med några månaders mellanrum. Efter ett par år, när tillväxten är långsammare och den mest intensiva förstoringsfasen av ögonhålan är klar, byts protesen

SAMMANFATTAT

Anoftalmi och mikroftalmi är kongenitala ögonmissbildningar med heterogen bakgrund.

Ögonprotesbehandling stimulerar orbital tillväxt och förhindrar ansiktasymmetri.

Anoftalmi och mikroftalmi förekommer isolerat eller kombinerat med annan okulär och extraokulär patologi, t ex hjärtfel, hörselnedsättning och påverkan på psykomotorisk utveckling, vilket kan tyda på syndromalt tillstånd.

Multidisciplinärt omhändertagande är viktigt.

Ögonläkare bör utreda med ultraljud, eventuellt visuellt framkallat svar (visual evoked potential; VEP) och MR-undersökning av CNS och orbita samt följa det andra ögats synutveckling. Dessutom bör ögonprotesbehandling initieras (om möjligt redan vid 3 månaders ålder), barnläkarbedömning och hörselundersökning göras och genetisk utredning och rådgivning erbjudas.



Foto: Marie Odersjö

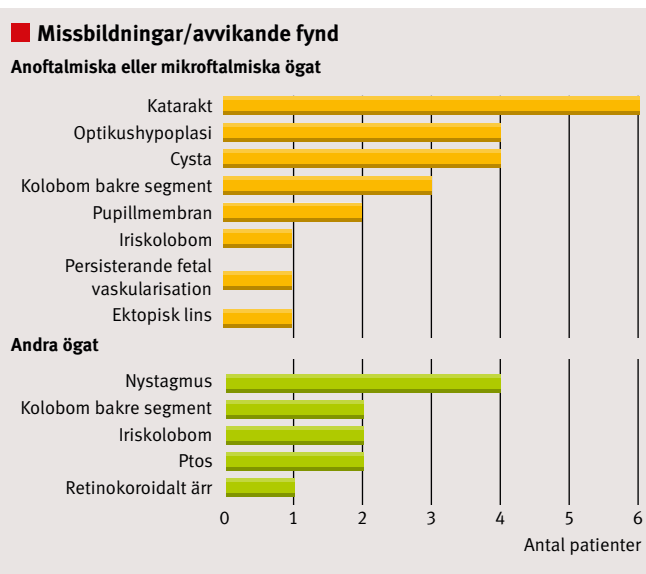
Figur 2. Pojke med mikroftalmiskt högeröga, astigmatism och grav myopi i vänster öga samt hörselnedsättning. Behandling med konformer inleddes vid 9 månaders ålder, och den första ögonprotesen fick han som 1-åring. Övre bilden vid 6 månaders ålder, undre bilden vid 2 års ålder med ögonprotes då man uppnått god orbital tillväxt och ett kosmetiskt tillfredsställande resultat.

alltmer sällan. Föräldrarna, och sedermera barnet självt, får lära sig att ta ut, rengöra och sätta in protesen. I Figur 2 ses resultatet av behandling med konformer och ögonprotes hos en pojke med mikroftalmi.

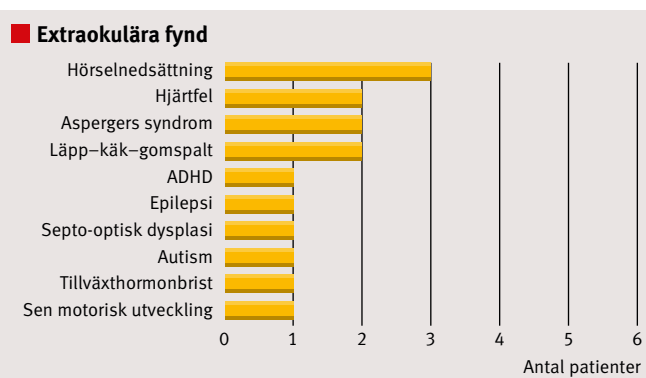
Pågående studie

För närvarande pågår en studie av barn och unga vuxna som år 2000–2012 behandlats med konformer eller ögonprotes av anaplastolog på Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg. Syftet är att förbättra det medicinska omhändertagandet av den här patientgruppen när det gäller utredning och uppföljning samt att utveckla behandlingsmetoden med ögonprotes och konformer.

En delrapport av studien presenteras nedan och består av en retrospektiv journalgenomgång gällande forskningspatienter med anoftalmi eller mikroftalmi. För anoftalmi an-



Figur 3. Fynd i det anoftalmiska eller mikroftalmiska ögat och i det andra ögat.



Figur 4. Extraokulära fynd hos barn och unga vuxna med anoftalmi eller mikroftalmi.

vändes definitionen: inga tecken till bulb eller ögonvävnad vid klinisk undersökning inkluderande avbildningstekniker såsom MR, DT och ultraljud. Mikroftalmi definierades som ett uppenbart litet öga enligt klinikerns bedömning.

Delrapport

I gruppen patienter som behandlades med ögonprotes eller konformer hade 24 individer diagnosen anoftalmi eller mikroftalmi, av dem deltog 18 (8 pojkar/män, 10 flickor/kvinnor) i kartläggningen. De var i åldrarna 9 månader till 31 år. Medianålder vid diagnos (vilket i praktiken sammanföll med första undersökning av ögonläkare) var 10 dagar (1–110 dagar); hälften diagnostiserades inom 2 dagar efter födelsen. Tre hade anoftalmi (2 pojkar, 1 flicka) och 15 mikroftalmi (6 pojkar, 9 flickor), ingen bilateralt drabbad patient förekom.

Utredningar under de första åren efter diagnos visade att en

■ FAKTA 1. Utredning och uppföljning

Förslag på utredning och uppföljning av barn med anoftalmi eller mikroftalmi

- Ögonundersökning inklusive ultraljud av bulb och visuellt framkallat svar (visual evoked potential; VEP)
- MR-undersökning av CNS och orbita
- Barnläkarbedömning avseende eventuella andra symptom och diagnoser
- Hörselundersökning
- Genetisk utredning och rådgivning
- Remiss för start av behandling med konformer/ögonprotes vid ca 3 månaders ålder
- Uppföljning av andra ögats synutveckling

majoritet, 14 individer, hade en eller flera andra missbildningar i det anoftalmiska eller mikroftalmiska ögat (Figur 3). Hos ungefär hälften hittades ett eller flera avvikande fynd i det andra ögat (Figur 3). När det gäller ögonundersökningar gjordes visuellt framkallat svar (visual evoked potential; VEP) hos 7 patienter; alla visade subnormalt eller inget svar i det anoftalmiska eller mikroftalmiska ögat, och hos 2 personer även i andra ögat. Ultraljudsundersökning av det anoftalmiska eller mikroftalmiska ögat utfördes hos 13 deltagare, varav alla utföll patologiskt i form av liten ögonbulb, men även cystor i anslutning till ögonvävnaderna kunde ses. På det icke-anoftalmiska eller -mikroftalmiska ögat gjordes ultraljudsundersökning hos 10 barn, varvid ett kolobom hittades. MR-undersökning av ögonen utfördes hos 10 barn och påvisade patologi i alla anoftalmiska eller mikroftalmiska ögon.

Under uppföljningen noterades att 9 barn hade glasögonkrävande refraktionsfel, varav ett gravt myopt. Vid senaste undersökningen hade 7 individer en för åldern subnormal synskärpa i andra ögat. Lika många, men inte samma individer, hade kontakt med syncentral, och 14 följdes upp på ögonklinik. Behandling med konformer startades vid en medianålder på 7,8 månader (22 dagar–16 år); 5 barn var >1 år gamla. Behandlingen tolererades väl på så sätt att det inte uppstod några komplikationer utöver episoder med lokal irritation i form av rodnad och sekretion, ofta i samband med förkylning. Alla utom 3 individer hade behandlats på grund av lokal irritation med antibiotika (salva eller droppar i ögonhålan) en eller flera gånger. Ögonplastikkirurgi utfördes på 4 barn (2 med anoftalmi och 2 med mikroftalmi).

Någon typ av kompletterande undersökning eller utredning hade gjorts hos 15 patienter, av dem hade 11 en eller flera extraokulära diagnoser (Figur 4). Hos 5 barn var ett av följande specifika syndrom föreslaget: CHARGE (akronym där varje bokstav representerar de vanligast förekommande missbildningarna: C står för kolobom i ögat, H för hjärtfel, A för koanalatresi, R för tillväxthämning, G för underutvecklade könsorgan och E för öronmissbildning eller dövhet), Goldenhar-spektrum, VACTERL-association (akronym där varje bokstav representerar ett missbildat organ: V står för vertebra, A för anus/ändtarm, C för hjärta, T för trakea, E för esofagus, R för njure och L för extremitet), Lenz mikroftalmi och amniotiskt band.

MR- eller DT-undersökning visade CNS-patologi (anomal hypofys och bilaterala periventrikulära förkalkningar) hos 2 av 14 undersökta patienter; hos ytterligare 5 var bilden avvikande men svårtolkad. Genetiska test hade utförts hos 6 barn (kromosomanalys hos 5, mikromatris (microarray) hos 2 och riktad DNA-analys hos 1 barn), dock utan att någon känd sjukdomsorsakande förändring kunde påvisas. Intrauterin varicellainfektion kan ha orsakat 1 fall av mikroftalmi.

Förslag till utredning

Kartläggningen av de 18 barnen och unga vuxna med anoftal-

mi eller mikroftalmi visar att en stor andel även hade andra oftalmologiska och extraokulära fynd samt att behandling med ögonprotes tolererades väl. Resultaten ökar kunskapen om anoftalmi och mikroftalmi och kan ge vägledning för hur patienterna bör handläggas utredningsmässigt.

Eftersom annan patologi, både i ögonen och generellt, är vanligt förekommande hos patienter med anoftalmi och mikroftalmi, både i den här studiegruppen och enligt andra studier [3, 4], är ett multidisciplinärt omhändertagande viktigt (Fakta 1). Ögonläkare träffar patienterna på ett tidigt stadium och har en viktig funktion i att ställa diagnos och informera föräldrar. Ytterligare utredning inleds därefter – hur snart och i vilken omfattning får avgöras beroende på barnets övriga symptom. I utredningen är det lämpligt att inkludera ultraljudsundersökning av ögonen och helst MR-undersökning av CNS och orbita för att stödja diagnosen och verifiera eventuell samsjuklighet. Undersökning med MR på ett litet barn innebär narkos, och en bedömning i det enskilda fallet får naturligtvis alltid göras. Visuellt framkallat svar (visual evoked potential; VEP) kan vara till hjälp för att fastställa om det finns synpotential på ögat.

Behandling med konformer bör inledas tidigt, och det ger goda chanser att på ett riskfritt sätt erhålla symmetriskt ansikte och välfungerande ögonprotes. Vi föreslår utifrån vår erfarenhet att man startar vid ca 3 månaders ålder. Mot bakgrund av den höga förekomsten av glasögonkrävande refraktionsfel måste synutvecklingen av det andra ögat följas, och det är därför angeläget med regelbunden kontakt på ögonklinik. För patienter med mycket låg synskärpa bör man överväga remiss till syncentral. Utredning och uppföljning via pediatriner är viktig för att hitta eventuella andra sjukdomar, varibland risk för hörselnedsättning kan poängteras speciellt.

I studiegruppen var det få som genomgått någon form av genetisk utredning. En klinisk genetisk bedömning avseende syndromalt tillstånd rekommenderas vid förekomst av associerade extraokulära missbildningar och/eller påverkan på den psykomotoriska utvecklingen. Kontakt med genetiker för genetisk rådgivning bör erbjudas de familjer som så önskar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Shah SP, Taylor AE, Sowden JC, et al. Anophthalmos, microphthalmos, and typical coloboma in the United Kingdom: a prospective study of incidence and risk. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(1):558–64.
2. Källén B, Tornqvist K. The epidemiology of anophthalmia and microphthalmia in Sweden. *Eur J Epidemiol.* 2005;20(4):345–50.
3. Verma AS, Fitzpatrick DR. Anophthalmia and microphthalmia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:47.
4. Slavotinek AM. Eye development genes and known syndromes. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):448–56.
5. Roos LS, Grønsvold K, Jensen H, et al. Den genetiske baggrund for øjenmisdannelserne mikroftalmi og anoftalmi. *Ugeskr Laeger.* 2012;174(11):713–6
6. Shah SP, Taylor AE, Sowden JC, et al. Anophthalmos, microphthalmos, and coloboma in the United Kingdom: clinical features, results of investigations, and early management. *Ophthalmology.* 2012;119(2):362–8.
7. Ragge NK, Subak-Sharpe ID, Collin JR. A practical guide to the management of anophthalmia and microphthalmia. *Eye (Lond).* 2007;21(10):1290–300.
8. Yang G, Wang J, Chang Q, et al. Digital evaluation of orbital development in chinese children with congenital microphthalmia. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(3):601–9.e2.
9. Wavreille O, François Fiquet C, Abdelwahab O, et al. Surgical and prosthetic treatment for microphthalmia syndromes. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;51(2):e17–21.

■ SUMMARY

Anophthalmia/microphthalmia (A/M) are rare congenital eye malformations. Early intervention with ocular prosthesis can stimulate orbital growth and prevent facial asymmetry. We reviewed medical records from 18 individuals with A/M (0.8–31 years) treated with ocular prosthesis at Sahlgrenska University Hospital between 2000 and 2012. A majority had other ocular findings. Seven had subnormal visual acuity in the fellow eye, one third were in contact with vision support services and half of the group wore glasses. Eleven individuals had extra-ocular findings such as cardiac defect, hearing impairment and neuropsychiatric disorders, possibly indicating syndromic conditions. We suggest that investigation of A/M children should include ultrasound of the eye, optionally visual evoked potential and magnetic resonance imaging of the CNS. The ophthalmologist should initiate treatment with prosthesis, pediatric assessment, hearing tests and genetic counseling, but should also monitor visual development of the fellow eye.