



Sindrome di Marfan: clinica e analisi ortottica

Anna Sangiovanni¹, Elena Loro¹, Alessio Delfino¹, Martina Maccarone¹,
Elena Antoniazzi¹, Eloisa Arbustini², Paolo Emilio Bianchi¹

¹*Clinica Oculistica e* ²*Centro per le Malattie Genetiche Cardiovascolari,*
Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Sindrome di Marfan: clinica e analisi ortottica

La sindrome di Marfan è un disordine ereditario del tessuto connettivo causato da mutazioni del gene della fibrillina-1 (*FBNI*). La sindrome è associata a numerose manifestazioni oftalmiche, le principali sono l'ectopia lentis (EL), ossia la dislocazione del cristallino e la miopia. Il nostro studio ha come scopo la valutazione ortottica dei pazienti affetti da sindrome di Marfan con particolare attenzione alla presenza di correlazioni tra manifestazioni patologiche a livello della motilità oculare o della stereopsi e la sublussazione lenticolare, la miopia elevata o la lunghezza assiale del bulbo oculare. Sono stati sottoposti a valutazione ortottica 50 pazienti afferenti al Centro per le Malattie Genetiche Cardiovascolari della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, con mutazione causale del gene *FBNI*. La correlazione tra EL ed i parametri considerati durante la valutazione ortottica non ha evidenziato risultati statisticamente significativi, mentre sono stati riscontrati dati statisticamente significativi nella correlazione del test di Lang sia con la miopia che con la lunghezza assiale e tra il test delle vergenze fusionali (16 D) e la lunghezza assiale del bulbo. Poiché che la maggior parte dei pazienti con miopia >-3 D e lunghezza assiale ≥ 26 mm sono sublussati si è ipotizzato che l'associazione tra miopia ed EL potrebbe comportare la presenza di una alterazione dei test di Lang e delle vergenze fusionali. Tali risultati sarebbero meritevoli di ulteriore approfondimento.

Marfan syndrome: clinical and orthoptic evaluation

Marfan syndrome is a connective-tissue disorder due to mutations in the fibrillin-1 (*FBNI*) gene. Several ophthalmic pathologies are associated to this syndrome, the main are ectopia lentis (EL), dislocation of ocular lens, and myopia. In this study we performed an orthoptic evaluation in patients affected by Marfan syndrome in order to investigate the presence of correlations between ocular motility and stereopsis' alterations and ectopia lentis, severe myopia or axial length of the eye. The test group was formed by 50 patients, presenting a mutation of *FBNI* gene, of the Center of Genetic Cardiovascular diseases of the IRCCS Policlinico San Matteo Foundation in Pavia. Correlation between EL and orthoptics parameters doesn't show statistically significant results while statistically significant results are found between myopia and Lang test, axial length and Lang test, axial length and fusional vergence test (16 D). Most patients with myopia >-3 D and axial length ≥ 26 mm have ectopia lentis so it is suggested that association between myopia and EL could cause Lang and fusional vergence test alterations. It would be worthwhile deepening such results.

Introduzione

La sindrome di Marfan (MFS) è un disordine ereditario del tessuto connettivo a trasmissione autosomica dominante, determinato in oltre il 90% dei casi da mutazioni del gene *FBNI* che codifica per la fibrillina-1, glicoproteina della matrice extracellulare [1-2]. Le alterazioni che la caratterizzano colpiscono diversi organi ed apparati, in particolare quello cardiovascolare, scheletrico, oculare, nervoso, cutaneo e respiratorio [3,4]. Numerose sono le manifestazioni oculari associate alla sindrome di Marfan, le principali, in particolare dal punto di vista diagnostico, sono l'ectopia lentis (EL) e la miopia [5-9]. Il termine di ectopia lentis (EL) raccoglie le anomalie di posizione del cristallino: sublussazione e lussazione lenticolare [10]. Tali anomalie sono determinate un'alterazione dell'integrità strutturale delle fibre del legamento sospensore del cristallino, particolarmente ricche di fibrillina, che risultano ridotte di numero, sottili e facilmente soggette a rottura [11-13]. L'EL rappresenta uno dei criteri diagnostici maggiori per la sindrome di Marfan [14]; in accordo con i criteri di Ghent rivisti nel 2010 per porre diagnosi è sufficiente la sola EL in presenza di una storia familiare di MFS, mentre in assenza di una storia familiare è necessaria l'associazione dell'ectopia lentis con una mutazione in *FBNI* precedentemente associata con aneurisma/dissezione del bulbo aortico [15]. La miopia è la seconda più frequente manifestazione oculare nella sindrome di Marfan, spesso precoce e severa. Può essere associata sia a un aumento della lunghezza assiale, è stato infatti riscontrato un aumento della lunghezza del bulbo oculare nei pazienti affetti da sindrome di Marfan [7], che ad un aumento di curvatura del cristallino per rilassamento delle fibre zonulari o per sferofachia, ossia un cristallino di forma più sferica. In particolare la miopia che richiede una correzione superiore alle -3 diottrie rappresenta uno dei criteri presi in considerazione per valutare l'interessamento sistemico associato alla sindrome secondo i criteri di Ghent rivisti nel 2010 [15]. In letteratura è riportata un'associazione tra sindrome di Marfan e presenza di strabismo; è stato ipotizzato che il ritardo e un'inadeguata correzione dei vizi rifrattivi che compromettano l'input visivo o la carenza di fibrillina nei muscoli extraoculari che ne causi l'instabilità possano esserne la causa [7, 16]. La valutazione ortottica è fondamentale per lo studio della motilità oculare, la valutazione della qualità della visione binoculare e della stereopsi. Si articola in diverse fasi: l'ispezione, durante la quale si valutano eventuali posizioni anomale del capo, lo studio della posizione dei riflessi luminosi corneali; lo studio della motilità oculare, la determinazione della presenza di eteroforie o eterotrofie mediante cover test; la valutazione della qualità della visione binoculare con test delle vergenze prismatiche e la valutazione della stereopsi, ossia della percezione della profondità, con test di Lang I e II.

Scopo del lavoro

Per quanto riguarda il sistema oculare, negli studi condotti fino ad ora, la sindrome di Marfan, non è mai stata indagata dal punto di vista della valutazione ortottica.

Scopo del presente studio è condurre una valutazione ortottica nei pazienti affetti da sindrome di Marfan ed indagare la presenza di correlazioni tra manifestazioni patologiche a livello della motilità oculare o della stereopsi e la sublussazione lenticolare o la miopia elevata.

Materiali e metodi

Presso la Fondazione IRCSS San Matteo di Pavia si trova il Centro per le Malattie Genetiche Cardiovascolari (CMGC), uno fra i centri specializzati nella diagnosi e cura di patologie cardiovascolari di origine genetica, tra cui la sindrome di Marfan. Tale centro, prevede un percorso diagnostico multidisciplinare, prima clinico e poi genetico. Presso la Clinica Oculistica della Fondazione sono stati valutati tra il 2003 e 2011 quasi 2,000 pazienti, di cui 384 sono risultati positivi alla mutazione nel gene *FBNI*. Di questi sono stati sottoposti a visita ortottica 50 pazienti. La valutazione ortottica è stata eseguita mediante cover test per vicino e per lontano, test delle vergenze prismatiche con prismi da 16 diottrie, studio della motilità oculare e test di Lang I e II. I parametri considerati nel presente studio per la correlazione tra clinica e esame ortottico sono i seguenti:

- cover test per lontano (CTXL);
- cover test per vicino (CTXV);
- studio della motilità oculare (MOE);
- vergenze fusionali (16 D);
- test di Lang.

Per quanto riguarda l'analisi statistica sono state ottenute statistiche descrittive per tutte le variabili. Mediana e intervallo interquartile sono state usate per variabili distribuite normalmente per le variabili continue, proporzioni per variabili categoriche. Per confronti tra gruppi sono stati utilizzati il test di Mann-Whitney (2 gruppi) o di Kruskal-Wallis (>2 gruppi) per variabili continue, il test esatto di Fisher per le variabili categoriche. In tutti i casi sono stati utilizzati test a due code. È stato considerato significativo un valore di P-value <0.05.

Risultati

L'obiettivo primario dello studio è indagare la presenza di una correlazione tra la sublussazione del cristallino e i parametri ortottici valutati (Tabella 1). Dei 50 pazienti esaminati 29 sono ectopia lentis positivi, 22 sono tutt'ora sublussati e 7 afachici chirurgici. Per nessuna delle variabili analizzate sono stati trovati valori statisticamente significativi, in particolare il P-value è uguale a 0.219 per il cover test per lontano, 1.000 per il cover test per vicino, 0.512 per la motilità oculare, 0.310 per il test delle 16D e 0.084 per il Lang test.

Gli obiettivi secondari dello studio sono correlare il grado di miopia e il valore di lunghezza assiale con i parametri ortottici valutati. Per quanto riguarda la miopia (Tabella 2), i pazienti sono stati divisi in due categorie utilizzando come cut off una miopia che necessita una correzione ottica superiore alle -3 diottrie, in accordo con i criteri di Ghent rivisti nel 2010 [12]. L'unica correlazione che ha evidenziato risultati statisticamente significativi (P=0.005) è tra la miopia e il test di Lang; l'83.33% dei pazienti con miopia <-3 D ha il test di Lang presente mentre il 12.50% ha il test di Lang assente e il 4.17% parziale, mentre nei soggetti con miopia >-3 D è stato riscontrato che il 35.71% ha il test di Lang presente e completo mentre il 42.86% assente e il 21.43% parziale (Figura 1). Per quanto riguarda la correlazione tra i parametri ortottici e lunghezza assiale del bulbo gli occhi dei pazienti sono stati divisi in due categorie utilizzando come cut off il valore di lunghezza assiale uguale o maggiore di 26 mm (Tabella 3). Sono stati trovati valori statisticamente significativi per quanto riguarda il test delle vergenze fusionali (16 D) (P=0.012) e test di Lang (P=0.018) (Figure 2 e 3). Nella correlazione tra

lunghezza assiale del bulbo e test delle 16 D si è evidenziato che il 77.27% dei pazienti con lunghezza assiale <26 mm ha il test delle 16 D presente ed il 22.73% coniugato o assente, mentre 22.22% dei pazienti con lunghezza assiale ≥ 26 mm ha il test delle 16 D presente ed il 77.78% coniugato o assente. Nella correlazione tra il test di Lang e la lunghezza assiale del bulbo è emerso che il 75.86% dei pazienti con lunghezza assiale <26 mm ha il Lang presente, il 13.79% assente e il 10.34% parziale, mentre nei pazienti con lunghezza assiale ≥ 26 mm è stato rilevato che il 22.22% dei soggetti ha il test di Lang presente e ben il 55.56% assente e il 22.22% parziale.

Discussione

Obiettivo primario dello studio è quello di indagare la presenza di correlazioni tra l'ectopia lentis (EL), in pazienti affetti da sindrome di Marfan, e la presenza di alterazioni della motilità oculare, delle vergenze fusionali e della visione binoculare. Nel nostro studio la correlazione tra EL ed i parametri considerati durante la valutazione ortottica non ha evidenziato dati statisticamente significativi. Va tuttavia sottolineato che, per quanto riguarda la correlazione tra il Test di Lang e l'EL, su 29 pazienti con sublussazione ben 15 hanno un test di Lang assente o parziale ($P=0.084$).

Per quanto riguarda gli obiettivi secondari dello studio sono stati riscontrati dati statisticamente significativi nella correlazione tra il test di Lang sia con la miopia ($P=0.005$) che con la lunghezza assiale ($P=0.018$) e tra il test delle vergenze fusionali (16 D) e la lunghezza assiale del bulbo ($P=0.012$). In letteratura non è nota alcuna associazione tra la miopia, anche se elevata, ed una alterazione delle vergenze fusionali o della visione binoculare, entrambi questi eventi possono, tuttavia, verificarsi in caso di anisometropia. Dai nostri dati risulta che dei 10 pazienti che hanno una lunghezza assiale ≥ 26 mm soltanto 3 hanno una differenza di lunghezza assiale tra i due occhi superiore ad 1mm, per questo motivo siamo portati ad escludere che l'anisometropia sia la causa della correlazione riscontrata. Tuttavia abbiamo rilevato che dei 12 pazienti appartenenti al gruppo miopia >-3 D la maggior parte (9) sono sublussati e solamente un quarto (3) non lo sono. L'EL rappresenta pertanto un importante fattore confondente nella correlazione della variabile miopia con le altre variabili. Allo stesso modo tra i 10 pazienti con lunghezza assiale ≥ 26 mm 6 sono sublussati e 4 no, quindi si ripropone lo stesso bias di selezione. Bisogna inoltre sottolineare che, se la causa della correlazione tra la presenza di miopia ed il Test di Lang e lunghezza assiale e test di Lang e test delle 16 D alterati fosse da attribuirsi unicamente alla presenza dell'EL, ci saremmo aspettati di trovare una significatività statistica anche nel confronto delle due variabili con l'EL, quest'ultima correlazione, tuttavia, non si è verificata. Da questi dati potremmo verosimilmente desumere che l'associazione tra miopia ed EL comporta la presenza di una alterazione di Lang e vergenze fusionali (16 D). Tali alterazioni potrebbero essere legate ad una maggiore difficoltà di fusione sia sensoriale che motoria da parte di questi pazienti data dalla contemporanea presenza di sublussazione e miopia >-3 D o di sublussazione e lunghezza assiale ≥ 26 mm. Tuttavia l'esiguo numero di pazienti indagati e la non corretta associazione delle due variabili non permette di trarre conclusioni definitive.

Il presente studio ci ha consentito di comprendere che la sindrome di Marfan non è comunemente associata a strabismo, sia latente che manifesto, né ad alterazioni della motilità oculare, della visione binoculare e delle vergenze fusionali. Pertanto la visita ortottica non è da considerarsi necessaria nell'inquadramento diagnostico di routine del paziente affetto da sindrome di Marfan. Resta aperto il quesito se sia o meno necessario uno studio dal punto di vista ortottico del paziente Marfan in cui coesistano EL e miopia elevata (sia essa assile o refrattiva). A nostro avviso questi dati sono meritevoli di ulteriore approfondimento.

Tabelle e figure

Tabella 1. Correlazione tra ectopia lentis e parametri ortottici (CTXL, CTXV, MOE, VF16D, TLANG).

Parametri ortottici		Ectopia Lentis presente	Ectopia lentis assente	P-value
<i>Cover test per vicino</i>	Ortoforico	37.93%	36.84%	1.000
	Non ortoforico	62.07%	63.16%	
<i>Cover test per lontano</i>	Ortoforico	79.31%	94.74%	0.219
	Non ortoforico	20.69%	5.26%	
<i>Motilità oculare estrinseca</i>	Nella norma	93.10%	100.00%	0.512
	Alterata	6.90%	0.00%	
<i>Test delle vergenze fusionali (16 D)</i>	Presente	52.17%	73.33%	0.310
	Assente o coniugato	47.83%	26.67%	
<i>Test di Lang</i>	Presente	46.43%	68.42%	0.084
	Assente o parziale	53.57%	31.58%	

Tabella 2. Correlazione tra grado di miopia e parametri ortottici (CTXL, CTXV, MOE, VF16D, TLANG).

Parametri ortottici		Miopia >-3 D	Miopia <-3 D	P-value
<i>Cover test per vicino</i>	Ortoforico	33.33%	29.17%	1.000
	Non ortoforico	66.67%	70.83%	
<i>Cover test per lontano</i>	Ortoforico	73.33%	91.67%	0.180
	Non ortoforico	26.67%	8.33%	
<i>Motilità oculare estrinseca</i>	Nella norma	100.00%	95.83%	1.000
	Alterata	0.00%	4.17%	
<i>Test delle vergenze fusionali (16 D)</i>	Presente	50.00%	83.33%	0.102
	Assente o coniugato	50.00%	16.67%	
<i>Test di Lang</i>	Presente	35.71%	83.33%	0.005
	Assente o parziale	64.29%	16.67%	

Tabella 3. Correlazione tra valore di lunghezza assiale e parametri ortottici (CTXL, CTXV, MOE, VF16D, TLANG).

Parametri ortottici		Lunghezza assiale ≥ 26 mm	Lunghezza assiale < 26 mm	P-value
<i>Cover test per vicino</i>	Ortoforico	55.56%	33.33%	0.266
	Non ortoforico	44.44%	66.67%	
<i>Cover test per lontano</i>	Ortoforico	100.00%	83.33%	0.318
	Non ortoforico	0.00%	16.67%	
<i>Motilità oculare estrinseca</i>	Nella norma	88.89%	100.00%	0.231
	Alterata	11.11%	0.00%	
<i>Test delle vergenze fusionali (16 D)</i>	Presente	22.22%	77.27%	0.012
	Assente o coniugato	77.78%	22.73%	
<i>Test di Lang</i>	Presente	22.22%	75.86%	0.018
	Assente o parziale	77.78%	24.13%	

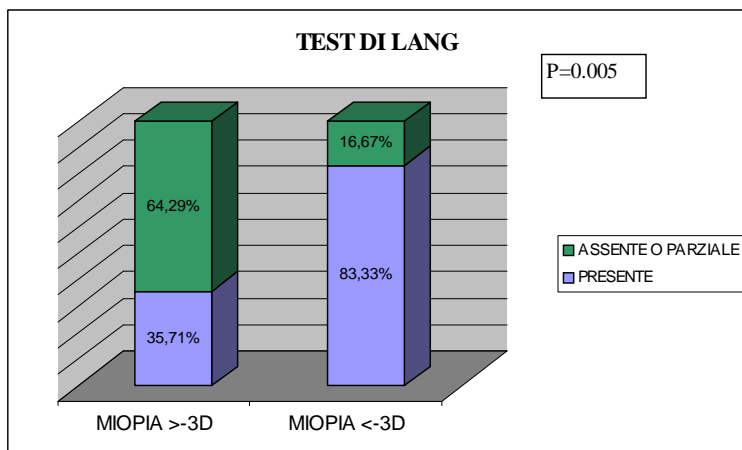


Figura 1. Correlazione tra grado di miopia e di test di Lang.

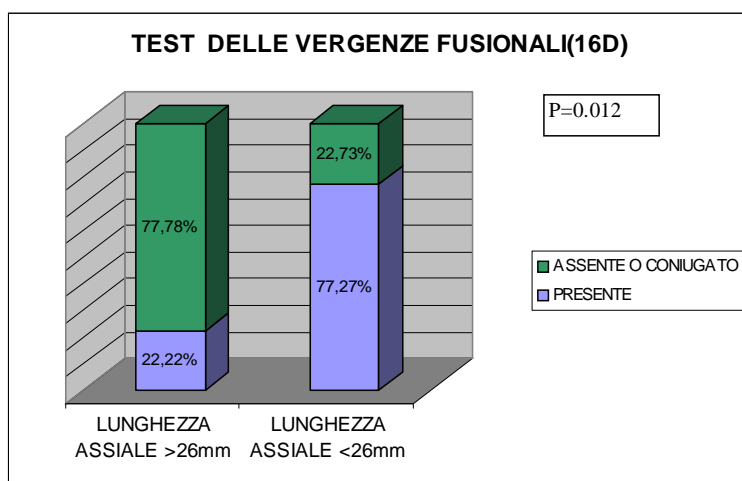


Figura 2. Correlazione tra valore di lunghezza assiale e test delle vergenze fusionali (16 D).

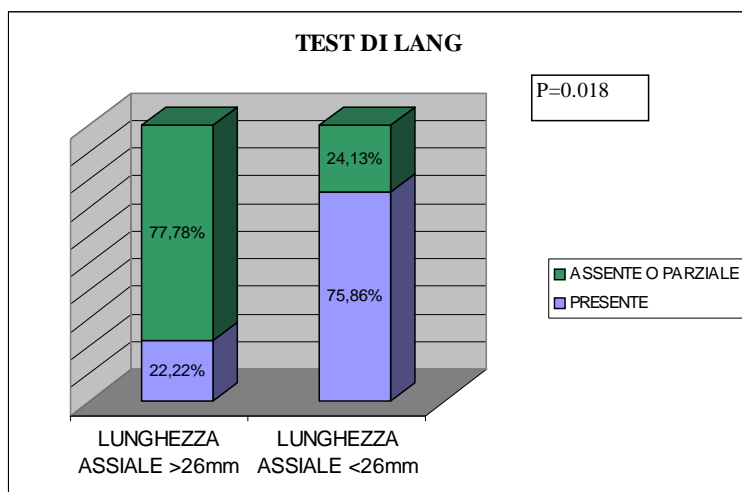


Figura 3. Correlazione tra valore di lunghezza assiale e test di Lang.

Bibliografia

1. Dietz HC, Pyeritz RE. Mutations in the human gene for fibrillin-1(FBN1) in the Marfan Syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet* 1995;4:1799-1809.
2. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol* 1986;103:2499-2509.
3. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. *Annu Rev Med* 2000;51:481-510.
4. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;366:1965-1976.
5. Heur M, Costin B, Crowe S et al. The Value of Keratometry and Central Corneal Thickness Measurements in the Clinical Diagnosis of Marfan Syndrome. *Am J Ophthalmology* 2008;145:997-1001.
6. Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophth Soc* 1981;79:684-733.
7. Nemet AY, Assia EI, Apple DJ et al. Current Concepts of Ocular Manifestations in Marfan Syndrome *Surv Ophthalmol* 2006;51:561-575.
8. Remulla JF, Tolentino FI. Retinal detachment in Marfan's syndrome. *Int Ophthalmol Clin* 2001;41:235-240.
9. Izquierdo NJ, Traboulsi EI, Enger C et al. Glaucoma in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1992;90:111-117.
10. Nelson LB, Maumenee IH. Ectopia Lentis. *Surv Ophthalmol* 1982;27:143-160.
11. Ashworth JL, Kielty CM, McLeod D. Fibrillin and the eye. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1312-1317.
12. Mir S, Wheatley HM, Maumenee-Hussels IE. A comparative histologic study of the fibrillin microfibrillar system in the lens capsule of normal subjects and subjects with Marfan syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:84-93.
13. Farnsworth P, Burke P, Dotto M. Ultrastructural abnormalities in a Marfan syndrome lens. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1601-1606.
14. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996;62:417-426.
15. Loyes BL, Dietz HC, Braverman AC et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476-485.
16. Yoav Nahum MD, Abraham Spierer MD. Ocular Features of Marfan Syndrome: Diagnosis and Management. *IMAJ* 2008;10:179-181.