

## OFTALMOLOŠKO-RENDGENOLOŠKA SLIKA SYNDROMA CROUZON - PRIKAZ BOLESNIKA

Gordana Stanković-Babić<sup>1</sup> i Rade R. Babić<sup>2</sup>

Sindrom Crouzon (CS) čini približno 4,8% svih kraniosinostoza. Sa prevalencom od 1 na 25000 rođenih širom sveta, nasleđuje se autozomno dominantno, a u 25% slučajeva nalaze se sveže mutacije. Nema predilekcije prema polu i rasi, varira u težini forme u kojoj se manifestuje, od lakših sa diskretnim promenama na licu, do teških formi sa multiplo sraslim kranijalnim suturama i приметnim promenama na licu i očima.

Desetogodišnja devojčica, pod sumnjom na kongenitalni glaukom, poslata je na konsultativni pregled na Oftalmološku kliniku KC Niš. Već sam izgled devojčice upućuje na dijagnozu - Sindrom Crouzon, koja je potvrđena oftalmološkim i radiološkim sagledavanjem. Bolesnica je upućena nadležnom oftalmologu na dalje praćenje, uz preporuku za pokušaj operativnog lečenja od strane maksilofacijalnog hirurga.

Egzoftalmus, hipertelorizam, divergentni strabizam, hipermetropija, megalokornea, deformiteti glave, orbite i vilica vrlo ilustrativni, uglavnom ređe vidani u svakodnevnom radu, deo su kliničke slike sindroma Crouzon. Zavređuje našu pažnju, s obzirom na okularne komplikacije i multifaktorijalnu slabovidost koju sa sobom nosi. *Acta Medica Medianae* 2009;48(2):37-40.

**Ključne reči:** *Sy Crouzon, craniosinostosis, strabizam, slabovidost*

Oftalmološka klinika Kliničkog centra u Nišu<sup>1</sup>  
Institut za radiologiju Kliničkog centra u Nišu<sup>2</sup>

Kontakt: Gordana Stanković-Babić  
Oftalmološka klinika Kliničkog centra  
Bulevar Dr Zorana Đinđića br. 48  
18000 Niš,  
E-mail : gordanasb@nadlanu.com

### Uvod

Francuski neurolog Octave Crouzon (1874-1938) (1) 1912. godine daje opis naslednog sindroma kraniofacijalne dizostoze majke i sina koju čini trijada: deformiteti lobanje, anomalije lica i egzoftalmus (2,3).

Kraniosinostoze (kraniosinostoze) predstavljaju stanja prevremene fuzije jedne ili više kranijalnih sutura i imaju za posledicu deformaciju lobanje kao i sprečavanje razvoja mozga zbog smanjenja intrakranijalnog prostora (4). Sa prevalencom su od 333 do 476 na milion rođenih. Opisano je preko 100 sindroma sa kraniosinostozama, među njima i autozomno dominantni sindromi Apert, Crouzon, Pfeiffer Saethr-Chatzen (5).

Sindrom Crouzon (dysostose cranio-faciale hereditare, dysostosis cranio-facialis, CS) čini približno 4,8% svih kraniosinostoza, sa prevalencom od približno 1 na 25000 rođenih širom sveta (2). Prevalenca ovog sindroma u US je 1 na 60000 živorođenih (približno 16,5 na milion) (2,6) ili 15-16 na milion živorođene dece (5). Nasleđuje se autozomno dominantno, a u 25% slučajeva beleže

se i sveže mutacije (7). Molekularnom analizom kraniosinostoznih sindroma identifikovane su mutacije na genskom kodu za fibroblast faktor rasta receptor 2 (FGFR 2) na hromozomu 10q 25-26 (8). U više od 50% bolesnika sa Crouzonovim sindromom saopštene su mutacije FGFR 2 gena (2,6,8), nekoliko mutacija na Ig III u oblasti FGFR 2 i nova mutacija Tyr 281 Cys zamena na IIIa FGFR 2 (8). S obzirom na specifične mutacije FGFR 2, druge mutacije ovog ili drugih, još neidentifikovanih gena, fenotip Crouzonovog sindroma je heterogen, a molekularne analize FGFR gena pružaju korisne informacije i pomoć u potvrđivanju dijagnoze i izvođenju prenatalne dijagnostike (8).

Sindrom Crouzon nema predilekcije prema polu i rasi. Varira u težini forme u kojoj se manifestuje, od lakših sa diskretnim promenama na licu do teških formi sa multiplo sraslim kranijalnim suturama, приметnim promenama na licu i očima (2). Varijeteti oftalmološkog nalaza ovog sindroma uključuju: proptozu - zbog plitkih orbita, okularni hipertelorizam - posledica proširenja sfenoidalne kosti i korena nosa, strabizam - exotropia, V sindrom, hipertropija, koji sa hipoplazijom maksile i protruzijom donje vilice (relativni mandibularni prognatizam) daju specifičan izgled lica obolelih (2-7). Makar sporadično, opisuju se još i aniridija, anizokorija, plave sklere, katarakta, korektropija, ektopija sočiva, glaukom, kolobom irisa, megalokornea, nistagmus i hipoplazija optičkog nerva u sklopu ovog sindroma (6,7).

U okularne komplikacije CS spadaju: hronični edem papile, kao posledica povećanog intrakranijalnog pritiska sa sledstvenom atrofijom n. optikusa; keratopatija, kao posledica promena u kvalitetu suznog filma zbog izloženosti eksponiranog dela očne jabučice spoljašnjim mikro i makroklo-matskim faktorima subluksiranih očnih jabučica (2-7) i multifaktorijalna slabovidost kojoj doprinose, uz navedene, još i astigmatizam (posebno kosi), anisotropija, strabizam (5).

Rendgenološkim pregledom kranijuma u sindromu Crouzon vizualizuju se prevremeno sra-stanje koronarne, sagitalne i lambdoidne suture, deformiteti kranijuma, hipoplazija maksila. Gornji deo frontalne kosti je izbočen, pa glava ima izgled oksicefalije, skafocfalije ili triginocefalije. Usled povećanog intrakranijalnog pritiska dolazi do dislokacije i deformacije sfenoidealne kosti, skraćanja lateralnog orbitalnog zida i dramatične redukcije orbitalnog volumena. Hipoplazija maksile uzrokuje pomeranje donjeg orbitalnog poda, prednje kranijalne fose i skraćanje orbitalnog poda. Prisutna je prognacija mandibule. Nos je izgleda kljuna papagaja (9).

Od kliničkih znakova u CS sreću se još i epilepsija, glavobolja, nesvestica, vrtoglavica, oslabljen sluh (3,4,6,8,9), a u postavljanju konačne dijagnoze od relevantnog značaja su oftalmološki, rendgenološki pregled, laboratorijske analize - molekularne analize FGFR gena.

### Prikaz bolesnika

Desetogodišnja devojčica iz Vranja, pod sumnjom na kongenitalni glaukom, poslata je na konsultativni pregled u Oftalmološku kliniku KC Niš. Heteroanamnestičke podatke daje otac; devojčica je drugo od troje dete, iz treće od ukupno 6 trudnoća (tri spontana pobačaja), do tada zdrava. Ujak i otac imaju "krupne oči". Zbog glavobolje i crvenila očiju po dolasku sa školske ekskurzije tri nedelje ranije, sagledavana od strane nadležnog pedijatra i oftalmologa, a zatim upućena na Klinik u Nišu pod sumnjom na kongenitalni glaukom. Već sam izgled devojčice upućuje na Sindrom Crouzon (Slika 1). Urađen je oftalmološki pregled po standardnom protokolu i kranioogram u posteroanteriornoj (PA) i latero-lateralnoj projekciji.



Slika 1. Izgled devojčice (5 godina) sa Sindromom Crouzon

**Oftalmološki nalaz:** Subjektivno oština vida slaba obostrano, desno VOD=0,1 sa korekcijom 0,2-0,3 levo VOS=0,1-0,2 sa korekcijom 0,4-0,5. Objektivna refrakcija oka (Sol Homatropin 2%) ukazuje na kosi hipermetropni astigmatizam sa razlikom u glavnim meridijanima do +2,5D. Intraokularni pritisak određen impresivnim tonometrom po Schiötz-u je 18,0 mmHg obostrano. Interpupilarna distanca je 69 mm, dijametar rožnjače 12,5 mm. Prisutan je obostrano egzoftalmus (egzoftalmometrija po Hertel-u pd=110 mm, obostrano 22 mm). Ultrazvučno određena dužina bulbusa iznosi Lax=20 mm obostrano. Sem većeg dijametra rožnjače, biomikroskopski je normalan nalaz prednjeg segmenta oka. Schirmer test I obostrano je sa normalnim vrednostima (25 mm), BUT (break time up test) sa vrednostima 10 s, a rose bengal slabo pozitivan u interpalpebralnom delu i delom donjem nazalnom kvadrantu bulbarne vežnjače. Oftalmoskopski nalaz u skladu je sa postojećom refrakcionom anomalijom, hipermetropni fundus. U primarnom položaju prisutan je manifestan divergentni strabizam, sa objektivnim uglom od - 25° (50 PD).

**Radiološki nalaz:** Na kraniogramu (2a,b) u posteroanteriornoj (PA) i latero-lateralnoj projekciji vizualizuje se deformisana lobanja deteta, varijeteta scafocephalia. Anteroposteriorni dijametar kranijuma je povećan. Prednja lobanjska jama je kratka, strmog dna. Parjetalni tuberi su spljošteni. Kosti kalvarije su istanjene sa dubokim digitalnim impresijama. Orbite su plitke i razmaknute. Donja vilica je isturena. Gornja vilica nedovoljno razvijena. Zubi deformisani. Macrodentia jedinica gornje vilice. Alveolarni nastavci su kratki i uski. Zubi gornje vilice ne naležu i ne odgovaraju rasporedu zuba donje vilice (Slika 2).



Slika 2. Radiološki nalaz načinjen u vreme pregleda

Nakon obavljenog oftalmološkog i rendgenološkog pregleda postavlja se dijagnoza sindroma Crouzon. Devojčica dobija odgovarajuću korekciju vida naočarama, veštačke suze i gel za buduću lokalnu terapiju. Otac upoznat sa prirodom bolesti i prateće slabovidosti svog deteta. Devojčica upućena

nadležnom oftalmologu na dalje praćenje, uz preporuku za pokušaj operativnog lečenja u referentnom centru.

### Diskusija

Kongenitalne malformacije orbite obično su deo nekog kompleksnog sindroma koji zahvata kosti lobanje i lica, tj. kraniofacijalnu regiju. Prema podacima Rončevića (2003), urođene malformacije kraniofacijalne regije sreću se kod oko 42 bolesnika na 1000 rođenih, a jedan od razloga za njihovu pojavu su i prematurne sinostoze kosti lobanje i lica (10).

Prematura kraniosinostoza, hipoplazija središnjeg dela lica i egzoftalmus čine trijadu sindroma Crouzon. Prevrmeno zatvaranje kranijalnih sutura, najčešće koronarne i sagitalne, rezultiraju abnormalnim rastom lobanje, pogađaju rast i razvoj orbita i maksimalnog kompleksa. Druge kliničke karakteristike uključuju hipertelorizam, egzoftalmus, strabizam, kljunast nos, kraću gornju usnu, hipoplaziju maksile i relativni mandibularni prognatizam, bez anomalija na prstima ekstremiteta.

Poremećaj vida povezan je sa disbalansom ekstraokularnih mišića, kornealnim oštećenjima zbog egzoftalmusa, pratećom refrakcionom anomalijom (najčešće hipermetropni astigmatizam), komplikacijama na optikusu, a mogući su i gubitak sluha sa ponavljanim infekcijama uva, stenoza slušnog kanala ili atrezija. Mentalni kapacitet bolesnika sa CS obično je normalan ili postoji smanjena mentalna funkcija kod 12% bolesnika (2).

Za dijagnostikovanje sindroma Crouzon od relevantnog su značaja kompletan oftalmološki pregled (subjektivna oština vida, objektivna refrakcija oka, biomikroskopija, oftalmoskopija, tonometrija, egzoftalmometrija, ehosonografija sa biometrijom oka, ispitivanje kvaliteta suznog filma odgovarajućim objektivnim testovima, strabološki pregled), radiološki pregled – rendgenografija, CT, MR kranijuma, kao i genetska ispitivanja.

Diferencijalno dijagnostički Crouzon-ovom je najbliži Apertov sindrom (Eugene Apert, francuski pedijatar, 1868-1940), koga odlikuje izolovana koronarna sinostoza (acrocephalia) i prsti srasli na svim ekstremitetima (1-4,7).

Terapija CS podrazumeva rad multidisciplinarnog tima sa porodicom, a cilj je stepen rekonstrukcije orbita, koji podrazumeva sklad sa

facijalnim modelom rasta, visceralnim funkcijama i psihosocijalnim razvojem bolesnika. Plastična hirurgija može dati zadovoljavajuće rezultate i CS je jedan je od sindroma gde su kozmetički rezultati, vrlo usko povezani sa efektivnim (2).

Multifaktorijalna slabovidost čini CS specifičnim i značajnim za rano dijagnostikovanje. S obzirom da predstavlja raritet, malo je podataka u literaturi o prevalenci oftalmoloških sekvela kod bolesnika sa CS. Na osnovu baze podataka Australijske kraniofacijalne jedinice (Australian Craniofacial Unit) u periodu od 1984. do 2000. godine operisano je 70 bolesnika sa CS. Među njima je sa monokularno smanjenom vidnom oštrinom bilo 35% bolesnika, binokularno 9% bolesnika i to prvenstveno zbog ambliopije (21%) i optičke atrofije (7%). Sa ametropijom je bilo 77% bolesnika, od toga 57% sa hipermetropijom i 20% sa miopijom. Manifestan strabizam zastupljen je u populaciji dece uzrasta 4 do 10 godina sa 2,7 %, dok je kod bolesnika sa CS bio 39% ( $p < 0,001$ ), a kod 15% slučajeva nađena je i keratopatija (6). Na seriji od 141 bolesnika sa kraniosinoznim sindromima, Khan i sar. (2003), u periodu od 1979. do 2000. godine, nalaze 40,3% bolesnika sa astigmatizmom (u 64% kosi astigmatizam na bar jednom oku), 18% bolesnika sa anisotropijom, dok je strabizam nađen u 70% slučajeva - 38% exotropija i 32 % esotropija (5).

Rana detekcija Crouzonovog sindroma je uslov za redukciju ambliopije korekcijom refrakcione anomalije i odgovarajućim tretmanom strabizma, dok je atrofija n. Optikus-a ostala glavni razlog pada vidne oštine bolesnika pre dekompresione kraniotomije.

### Zaključak

Prikazana je oftalmološko-rendgenološka slika Sindroma Crouzon kod desetogodišnje devojčice. Egzoftalmus, hipertelorizam, divergentni strabizam, hipermetropija, ambliopija, megalokomea, deformiteti lobanje, orbite i vilica vrlo ilustrativni, uglavnom ređe viđani u svakodnevnom radu, deo su kliničke slike ovog sindroma. Blagovremena dijagnostika Crouzon-ovog sindroma doprinosi redukciji oftalmoloških komplikacija.

### Literatura

- Ahmed I, Afzal A. Diagnosis and evaluation of Crouzon syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009;19(5):318-20.
- Bowling EL, Burstein FD. Crouzon syndrome. *Optometry* 2006; 77:217-22.
- Horbelt CV. Physical and oral characteristics of Crouzon syndrome, Apert syndrome, and Pierre Robin sequence. *Gen Dent* 2008;56(2):132-4.
- Rice DP. Clinical features of syndromic craniosynostosis. *Front Oral Biol* 2008;12:91-106.
- Khan SH, Nischal KK, Dean F, Hayward RD, Walker J. Visual outcomes and amblyogenic risk factors in craniosynostotic syndromes: a review of 141 cases. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:999-1003.
- Gray TL, Casey T, Selva D, Anderson PJ, David DJ. Ophthalmic sequelae of Crouzon Syndrome. *Ophthalmology* 2005;112:1129-34.
- Ahmed I, Afzal A. Diagnosis and evaluation of Crouzon syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009;19(5):318-20.
- Tsai FJ, Yang CF, Wu JY, Tsai CH, Lee CC. Mutation analysis of Crouzon syndrome and identification of one novel mutation in Taiwanese patients. *Pediatrics International* 2001; 43:263-6.
- Cole P, Kaufman Y, Hollier L. Bifid nose with cleft hand deformity: syndromic association or undescribed anomaly? *J Craniofac Surg* 2008;19(6):1594-6.
- Nishimoto S, Oyama T, Nagashima T, Osaki Y, Yoshimura Y, Fukuda K, et al. Lateral orbital expansion and gradual fronto-orbital advancement: an option to treat severe syndromic craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2008;19(6):1622-7.

## OPHTHALMOLOGICAL AND RADIOLOGICAL PICTURE OF CROUZON SYNDROME – CASE REPORT

*Gordana Stankovic-Babic and Rade R. Babic*

Crouzon syndrome (CS) accounts for about 4.8% of all cases of craniosynostosis. Crouzon syndrome occurs in approximately 1 per 25.000 births worldwide. It may be transmitted as an autosomal dominant genetic condition, but 25% of cases represent a fresh mutation. There is no race or sex predilection. The appearance of an infant with CS can vary in severity from mild presentation with subtle midface characteristics to severe forms with multiple cranial sutures, fused and marked midface and eye problems.

A ten-year-old girl suspected to have congenital glaucoma was sent to a consultative examination to the Ophthalmology Clinic, CC Nis. The very appearance of the girl indicated the diagnosis – Crouzon syndrome, which was confirmed by ophthalmological and radiological examinations. The patient was referred to the ophthalmologist in charge for further attendance and was recommended to undergo a surgical treatment by a maxillofacial surgeon.

Exophthalmus, hypertelorism, divergent strabismus, hypermetropia, head, orbit and jaw deformities, extremely illustrative, mostly rarely seen in everyday practice, are the elements of the clinical picture of Crouzon syndrome. It deserves our attention, taking into consideration ocular complications and multifactorial purblindness which it causes. *Acta Medica Medianae 2009;48(2):37-40.*

**Key words:** *Crouzon syndrome, craniosynostosis, strabismus, purblindness*