

## Prevalence of Keratoconus in Patients with Mitral Valve Prolapse

Javadi MA, MD; Rafati N, MD; Mohebi A, MD; Poursalman MR, MD; Forghani MR, MD

**Purpose:** To determine the prevalence of keratoconus (KCN) in patients with mitral valve prolapse (MVP).

**Methods:** This descriptive study was conducted on patients with MVP at Shahid Rajaei Hospital during 2003-2004. Corneal topography was performed in 392 subjects with absolute mitral valve prolapse based on Perloff's major criteria. Orbscan was carried out in suspected KCN cases.

**Results:** Patient consisted of 247 men (63%) and 145 women (37%) with mean age of  $37.27 \pm 11.29$  years. The diagnosis of two topographically KCN suspect patients was not confirmed with Orbscan. Positive family history of keratoconus in first-degree relatives was found in three patients. No cases of keratoconus were found.

**Conclusion:** This study suggests that the prevalence of KCN in patient's with MVP could be less than previously reported. A large multicenter study is needed to detect the association of these disorders. Genetic studies are suggested.

**Key words:** keratoconus (KCN), mitral valve prolapse (MVP)

- Bina J Ophthalmol 2005; 11 (1): 40-44.

### شیوع قوز قرنیه در بیماران مبتلا به پرولاپس دریچه میترال مراجعه‌کننده به بیمارستان قلب شهید رجایی

دکتر محمدعلی جوادی<sup>۱</sup>، دکتر نسرین رفعتی<sup>۲</sup>، دکتر احمد محبی<sup>۳</sup>، دکتر محمدرضا پورسلیمان<sup>۴</sup> و دکتر محمدرضا فرقانی<sup>۵</sup>

#### چکیده

**هدف:** تعیین شیوع قوز قرنیه (KCN) در بیماران مبتلا به پرولاپس دریچه میترال (MVP) در مراجعه‌کنندگان به بیمارستان قلب شهید رجایی در سال ۱۳۸۲.

**روش پژوهش:** در این مطالعه توصیفی، ۳۹۲ بیمار مبتلا به MVP خالص (براساس معیارهای اصلی پرلوف (Perloff)، جهت تشخیص قوز قرنیه تحت بررسی با توپوگرافی قرار گرفتند. اورباسکن (Orbscan) نیز در موارد مشکوک جهت تایید ابتلا به قوز قرنیه انجام شد.

**یافته‌ها:** بیماران شامل ۲۴۷ مرد (۶۳ درصد) و ۱۴۵ زن (۳۷ درصد) بودند. متوسط سنی افراد  $31.27 \pm 11.29$  سال بود. در هیچ‌کدام از آن‌ها، سابقه حساسیت فصلی چشمی در حد نیاز به مصرف دارو، وجود نداشت. دو بیمار، براساس توپوگرافی مشکوک به قوز قرنیه (suspected KCVN) بودند که با انجام اورباسکن، تشخیص KCN تایید نشد. در ۳ بیمار نیز سابقه خانوایی قوز قرنیه در خویشاوندان درجه یک وجود داشت. در مجموع، هیچ موردی از قوز قرنیه دیده نشد.

**نتیجه‌گیری:** شیوع قوز قرنیه در بیماران مبتلا به پرولاپس دریچه میترال در این مطالعه، کم‌تر از مقادیر منتشرشده سایر نقاط است و برای اثبات همراهی بیماری KCN و MVP، به مطالعه‌ای در حجم وسیع و به صورت چندمرکزی نیاز است. با توجه به بار وراثتی این بیماری، مطالعات ژنتیکی بر روی این عوامل، با نتایج مهمی همراه خواهند بود.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۴؛ دوره ۱۱، شماره ۱: ۴۰-۴۴.

• پاسخ گو: دکتر محمدعلی جوادی (e-mail: ma.javadi@gmail.com)

۱- استاد- چشم پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- استادیار- مرکز تحقیقات چشم- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- استادیار- متخصص قلب- دانشگاه علوم پزشکی ایران

۴- چشم پزشکی

۵- فلوشیپ کاردیولوژی- دانشگاه علوم پزشکی ایران

تهران- خیابان پاسداران- بوستان نهم- بیمارستان لبافی نژاد- مرکز تحقیقات چشم

تاریخ دریافت مقاله: ۳۰ مهر ۱۳۸۳

تاریخ تایید مقاله: ۳ اردیبهشت ۱۳۸۴

### مقدمه

قوز قرنیه، استحاله غیرالتهابی و پیش‌رونده قرنیه با منشا ناشناخته و به احتمال زیاد چندعاملی است که شیوع آن از ۵۰ تا ۲۳۰ در ۱۰۰ هزار نفر جمعیت افراد عادی گزارش شده است. این بیماری دوطرفه است و به طور معمول در سنین بلوغ ظاهر می‌گردد. تشخیص آن اغلب بالینی است ولی گاهی، در موارد خفیف یا جهت تایید تشخیص، توپوگرافی قرنیه لازم است.<sup>۱</sup>

در مورد پاتوژنز قوز قرنیه، نظرات متفاوتی مطرح شده‌اند<sup>۲-۳</sup>؛ از جمله اختلال در تولید یا ساختار رشته‌های کلاژن قرنیه با افزایش میزان کراتان سولفات<sup>۴-۷</sup>، فعالیت بیش از حد و بیان بیش از اندازه (over expression) آنزیم‌های تجزیه‌کننده یا کاهش مهارکننده آن‌ها<sup>۵</sup>، افزایش آنزیم‌های لیزوزومی در اپی‌تلیوم قرنیه و ملتحمه<sup>۸،۹</sup>، کاهش کلاژن نوع VI<sup>۵</sup>، افزایش رشته‌های الاستیک با نام اکسی‌تالان (oxytalan) که با پادتن ضد کلاژن نوع VI رنگ می‌گیرند<sup>۱۰</sup> و تکه‌تکه شدن رشته‌های کلاژن صلبیه<sup>۱۱</sup>، از موارد گزارش شده هستند.

همراهی این بیماری با برخی اختلالات سیستمیک مانند اتوپی، سندرم داون، حرکت‌پذیری بیش از حد مفاصل و پرولاپس دریچه میترا (MVP) دیده شده است<sup>۱۲،۱۳</sup>. روند قوز قرنیه در دوره جوانی رو به پیش‌رفت است و در اوایل بزرگسالی به حداکثر شدت خود می‌رسد و سپس سرعت پیش‌رفت این روند کاهش می‌یابد.<sup>۳</sup>

MVP نیز یک استحاله غیرالتهابی دریچه میترا است که براساس علایم بالینی یا با استفاده از اکوکاردیوگرافی مشخص می‌گردد.<sup>۱۲</sup> شیوع آن بین ۱۷-۰٫۴ درصد گزارش شده است. میزان شیوع MVP، در جوانی با افزایش سن افزایش می‌یابد و در اوایل بزرگسالی به حداکثر خود می‌رسد؛ سپس رو به کاهش می‌گذارد<sup>۱۴-۱۸</sup>. عوارض چشمی شناخته‌شده همراه با MVP

عبارتند از فلج پیش‌رونده ماهیچه‌های خارج چشمی و انسدادهای عروقی شبکیه ثانویه به آمبولی در سرخرگچه‌ها که منجر به کاهش دید ناگهانی در این بیماران می‌شود. MVP هم‌چنین دارای عوارض قلبی نظیر آندوکاردیت عفونی یا عوارض ریوی ثانویه به آمبولی می‌باشد.<sup>۱۹</sup>

انواع ارثی و خانوادگی در هر دو بیماری قوز قرنیه و MVP دیده می‌شوند که از الگوی وراثتی یکسانی پیروی می‌کنند؛ ضمن این که در برخی اختلالات بافت هم‌بند، این دو پدیده همراه با هم دیده می‌شوند<sup>۲۰،۲۱</sup>.

چندین مطالعه در ارتباط قوز قرنیه با اختلالات بافت هم‌بندی انجام شده‌اند. در یک مطالعه، شیوع MVP در افراد مبتلا به درجات پیش‌رفته قوز قرنیه، ۵۸ درصد گزارش شده است.<sup>۱۹</sup> در مطالعه دیگری که بر روی بیماران مبتلا به درجات متفاوت قوز قرنیه انجام شده بود؛ شیوع ۳۸ درصدی به دست آمد.<sup>۲</sup> در مطالعه دیگری در ۲۲ درصد بیماران، ابتلا به قوز قرنیه یک‌طرفه گزارش شده است.<sup>۲۱</sup>

در مطالعه‌ای که توسط نویسندگان مقاله بر روی بیماران مبتلا به قوز قرنیه انجام پذیرفت؛ MVP با شیوع ۲۲ درصد به دست آمد<sup>۲۲</sup>. هرچند یک مطالعه، وجود چنین رابطه‌ای را منتفی دانسته است.<sup>۲۰</sup>

با توجه به یافته‌های متناقض موجود، نویسندگان مقاله با تکیه بر یافته‌های قلبی خود، شیوع KCN را در بیماران مبتلا به MVP خالص بررسی نمودند.

### روش پژوهش

در این پژوهش توصیفی، افراد ۱۵ تا ۶۵ ساله‌ای که طی سال ۱۳۸۲ با شکایات قلبی به بیمارستان قلب شهید رجایی تهران مراجعه نموده و توسط متخصص قلب، از نظر وجود علایم

۱) میزان inferior/superior (I-S Value) بیش از ۱/۲ دیوپتر (عبارت است از اختلاف انحنای ۳ میلی‌متر فوقانی و تحتانی از مرکز قرنیه).

۲) انحنای قسمت مرکزی قرنیه (CK: central curvature) بیش از ۴۷/۲ دیوپتر.

۳) نمایه SRAX (Skewed Radial Axes) بیش از ۲۱ درجه (نمایه SRAX عبارت است از زاویه بین پرشیب‌ترین محور نیمه فوقانی و تحتانی قرنیه).

۴) Sim-K بیش از ۴۵/۷ دیوپتر که معادل کراتومتری است. وجود قوز قرنیه متوسط، در موارد مشکوک، توسط اورباسکن (Orbscan) بررسی شد.

#### یافته‌ها

در این مطالعه ۳۹۲ بیمار که فقط مبتلا به پرولاپس دریچه میترال بودند و هیچ‌گونه اختلال قلبی دیگری نداشتند؛ تحت توپوگرافی قرنیه قرار گرفتند. بیماران شامل ۲۴۷ مرد (۶۳ درصد) و ۱۴۵ زن (۳۷ درصد) بودند. متوسط سن بیماران  $31.27 \pm 11.29$  سال (۷۲-۱۵ سال) بود. بیش‌ترین افراد مبتلا، ۲۱ ساله بودند و ۵۰ درصد بیماران کم‌تر از ۳۰ سال داشتند.

در ۲۵ بیمار (۶/۳ درصد)، سابقه حساسیت‌های فصلی چشمی گزارش شد که ۱۴ نفر (۳/۵ درصد) شکایت خفیف و ۱۱ نفر (۲/۸ درصد) شکایت متوسط داشتند ولی هیچ‌کدام سابقه مصرف دارو به این علت را ذکر نکردند.

بیماران در ۳ مورد (۰/۷۶ درصد) سابقه خانوادگی قوز قرنیه را در خویشاوندان درجه یک ذکر می‌کردند ولی در هیچ‌کدام از بیماران قوز قرنیه دیده نشد.

نتایج توپوگرافی در دو بیمار به صورت مشکوک به قوز قرنیه (suspected KCN) گزارش شده بود که این تشخیص با انجام اورباسکن تایید نشد.

#### بحث

در این مطالعه که بر حسب اطلاع ما بزرگ‌ترین تحقیق موجود از نظر تعداد افراد مورد بررسی می‌باشد؛ تنها یافته، وجود دو بیمار مشکوک به قوز قرنیه بود که با انجام اورباسکن، تشخیص قوز قرنیه تایید نشد.

در مطالعه‌ای که توسط Lichter و همکاران<sup>۲۱</sup> بر روی ۳۶

شنیداری، یعنی کلیک و سوفل سیستولی، MVP تشخیص داده شده بودند؛ مورد بررسی قرار گرفتند. در افراد مبتلا به علایم بالینی فوق، اکوکاردیوگرافی دوبعدی، M-Mode و داپلر ساده و رنگی با استفاده از دستگاه Wingmed-۷۵۰ به عمل می‌آمد. در صورت وجود دست کم یکی از معیارهای اصلی پرلوف (Perloff)<sup>۱۸</sup> که در زیر آمده‌اند؛ بیمار مبتلا به MVP تلقی می‌شد. افراد از نظر وجود سایر بیماری‌های قلبی نیز بررسی گشتند و در صورت احراز عدم ابتلا به بیماری قلبی دیگر، جهت معاینه چشم‌پزشکی ارجاع شدند.

۱) شنیدن کلیک میانه تا پایان سیستولی (mid to late) و سوفل پایان سیستولی (late systolic murmur) یا صدای ووپ (whoop)، به تنهایی یا به صورت همراه، در نوک قلب.

۲) جابه‌جایی واضح لت‌های دریچه میترال در سیستول به سمت بالا، به صورتی که نقطه رزنانس دریچه میترال در اکوکاردیوگرافی (coaptation) در سطح حلقه دریچه یا بالاتر قرار گیرد.

۳) جابه‌جایی خفیف یا متوسط لت‌های میترال به سمت بالا در سیستول، همراه با پارگی طناب‌های وتری، نارسایی میترال یا اتساع حلقه دریچه.

۴) جابه‌جایی خفیف یا متوسط لت‌های دریچه میترال به سمت بالا در سیستول، همراه با سوفل میانه تا پایان سیستولی در نوک قلب، سوفل تمام سیستولی در نوک قلب، سوفل تمام سیستولی یا پایان سیستولی در نوک قلب در افراد جوان و یا ووپ در اواخر سیستول.

در مرحله معاینه چشم‌پزشکی، موارد افتادگی پلک، استفاده از لنز تراوا به اکسیژن (RGP) طی ۳ هفته اخیر یا استفاده از لنز نرم طی یک هفته اخیر، از مطالعه خارج می‌شدند. در افراد واجد شرایط، پس از معاینات بالینی از نظر ابتلا به قوز قرنیه، توپوگرافی قرنیه (دستگاه هامفری، ساخت آمریکا) انجام می‌شد.

در ضمن، از بیماران در مورد ابتلا به حساسیت فصلی نیز سوال می‌شد و در صورت ابتلا، از نظر علایم و مصرف دارو به سه دسته تقسیم می‌شدند: گروه اول، دارای علایم خفیف و بدون مصرف دارو؛ گروه دوم، دارای علایم شدید ولی بدون نیاز به دارو و گروه سوم، دارای علایم شدید و سابقه مصرف دارو.

توپوگرافی‌ها، به شرط نداشتن تصاویر خارج از مرکز، با توجه به معیارهای زیر، از نظر احتمال وجود قوز قرنیه بررسی شدند:

سالم و مشکوک به KCN برخوردار است.<sup>۱</sup>  
 (KISA شامل K به معنی کراتومتری مرکز قرنیه، I-S به معنی میزان اختلاف کراتومتری نیمه فوقانی و تحتانی قرنیه و A به مفهوم آستیگماتیسم منظم قرنیه است).  
 تفاوت نتایج به دست آمده با تنها مطالعه منتشرشده<sup>۲۱</sup> را می‌توان ناشی از اختلاف روش‌های تشخیصی به کار رفته و تفاوت جمعیت مورد بررسی دانست. در آن مطالعه، شیوع ۲۲ درصدی قوز قرنیه که در صددرصد موارد به صورت یک‌طرفه در توپوگرافی دیده شد؛ رابطه معنی‌داری بین بروز قوز قرنیه و واکنش‌های آلرژیک وجود داشت. در مطالعه حاضر، تنها ۲ مورد مشکوک به قوز قرنیه دیده شد که توسط اورباسکن تایید نشدند. هم‌چنین عدم وجود موارد شدید آلرژیک در مطالعه حاضر، بر این نکته تاکید می‌کند که شیوع بالای قوز قرنیه در مطالعه گفته‌شده، به دلیل احتمال وجود KCN ناشی از مالش (rubbing KCN) در جمعیت خاص مورد مطالعه بوده است.  
 در مطالعه Gonzales نیز قوز قرنیه یک‌طرفه تنها در ۱۴٫۰۳ درصد موارد توپوگرافی مشاهده شده بود.<sup>۱۸</sup>  
 در مجموع و با توجه به یافته‌های فوق به نظر می‌رسد که شیوع قوز قرنیه در مبتلایان به پرولاپس دریچه میترال در ایران کم‌تر از مقادیر منتشرشده سایر نقاط است و برای اثبات همراهی بین بیماری قوز قرنیه و MVP، به مطالعه‌ای در حجم وسیع و به صورت چندمرکزی نیاز خواهیم داشت. با توجه به بار وراثتی این بیماری؛ مطالعات ژنتیکی بر روی این عوامل، با نتایج مهمی همراه خواهند بود.

بیمار مبتلا به MVP انجام شد؛ شیوع قوز قرنیه ۲۲ درصد بود. در مطالعه‌ای که توسط نویسندگان بر روی مبتلایان به قوز قرنیه و گروه شاهد انجام شد؛ شیوع MVP در مبتلایان به قوز قرنیه ۲۲٫۶ درصد و در گروه شاهد ۶٫۶ درصد به دست آمد. به این ترتیب، به نظر می‌رسد که شیوع قوز قرنیه در مبتلایان به MVP از جمعیت عادی بالاتر باشد. با مراجعه به جدول استاندارد توزیع پواسون (Poisson) می‌توان این فرضیه را مطرح کرد که با احتمال ۸۵ درصد، شیوع MVP کم‌تر از ۰٫۵ درصد، یعنی ۱ در هر ۲۰۰ نفر باشد.

تفسیر نتیجه به دست آمده، پیچیده به نظر می‌رسد؛ زیرا از یک طرف، وجود ۸-۶ درصد سابقه خانوادگی در این عارضه که به صورت اتوزومی غالب و مغلوب به ارث می‌رسد و تظاهرات متفاوت نوع غالب آن به صورت قوز قرنیه نهفته (Fruste) و آستیگماتیسم نامنظم و خفیف، بروز متنوع این عارضه را سبب می‌شود<sup>۲۲-۲۴</sup> و از طرف دیگر با توجه به نامشخص بودن زمان آغاز و سیر قوز قرنیه، ممکن است بیماری که در معاینات و توپوگرافی اولیه خود، علامتی از قوز قرنیه نداشته است؛ در زمان دیگری علایم این بیماری را نشان دهد.

نکته مهم در این افراد، وجود سابقه خانوادگی در این بیماری است.<sup>۲۵</sup> بیش‌ترین افراد مورد مطالعه در این بررسی نیز در سن ۲۱ سالگی قرار داشتند.

نکته دیگر این است که نتایج توپوگرافیک به دست آمده نیز تنها در صورتی که از نمایه KISA (KISA index) جهت تفسیر آن استفاده شده باشد؛ از کم‌ترین احتمال هم‌پوشانی بین افراد

#### منابع

- 1- Rabinowitz SY. Major review of keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42:297-319.
- 2- Beardsley TL, Foulks GN. An association of keratoconus and mitral valve prolapse. *Ophthalmology* 1982;89:35-37.
- 3- جوادی محمدعلی. کراتوکونوس. مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۷۹؛ سال ۵، شماره ۴: ۳۴۲-۳۳۰.
- 4- Yue BY, Sugar J, Schrode K. Histochemical studies of keratoconus. *Curr Eye Res* 1988;7:81-86.
- 5- Chwa M, Kenny MC, Knin H, Brown DJ. Altered type VI collagen synthesis by keratoconus keratocytes in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;224:760-764.
- 6- Cannon DJ, Foster CS. Collagen crosslinking in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17:63-65.
- 7- Wentz-Hunter K, Cheng EL, Veda J, Sugar J, Yue BY. Keratocan expression is increased in the stroma of keratoconus corneas. *Mol Med* 2001;7:470-477.
- 8- Fukuchi T, Yue BY, Sugar J, Lam S. Lysosomal enzyme activity in conjunctival tissues of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1368-1374.

- 9- Sawaguchi S, Yue BY, Sugar J, Gilboy JE. Lyzosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1507-1510.
- 10- Jefferies LW, Alexander RA. Connective tissue fibre production in keratoconus. *Br J Biomed Sci* 1995;52:14-18.
- 11- Kopaeva VG, Zatulina NI, Legkikh LS. Clinical and morphological aspects of the state of the sclera in various types of genetically determined corneal changes. *Vestn Oftalmol* 1992;108:17-19. (Abstract)
- 12- Woodward EG, Morris MT. Joint hypermobility in keratoconus. *Ophthalmic Physiol Opt* 1990;10:360-362.
- ۱۳- جوادی محمدعلی، سعادت حبیباله، جعفری نسب محمدرضا، رفعتی نسرین، کارخانه یوسفی زهره، واشقانی فراهانی علی و همکاران. همراهی پرولاپس دریچه میترال و قوز قرنیه. مجله چشم پزشکی بینا ۱۳۸۱؛ سال ۷، شماره ۴: ۲۸۷-۲۸۱.
- 14- Goldhaber SZ, Rubin IL, Brown W, Robertson N, Stubblefield F, F, Sloss LJ. Valvular heart disease (AI&MVP) among institutionalized adults with Down's syndrome. *Am J Cardiol* 1986;57:278.
- 15- Devereux RB, Kramer-Fox R. Inheritance and phenotypic features of MVP. In: Boudoulas H, Wooley CF (eds). MVP and the MVP syndrome. Kisco Futura; 1988: 245-301.
- 16- Braunwald CH. Valvular disease. In: Braunwald CH. Textbook of heart disease. San Fransico: Mosby; 1997: 372-391.
- 17- Seelenfreund MG, Silverstone BZ, Hirsch I, Rosenmann D. Mitral valve prolapse (Barlow's syndrome) and retinal emboli. *MPS* 1988;11:119-121.
- 18- Perloff JK, Child JS, Edwards JE. New guidelines for the clinical. Diagnosis of MVP. *Am J Cardiol* 1986;57:1124.
- 19- Sharif KW, Casey TA. Prevalence of mitral valve prolapse in keratoconus patients. *J Roy Soc Med* 1992;85:446-448.
- 20- Street DA, Vinokur ET, Waring GO, Pollak SJ, Clements SD, Perkins JV. Lack of association between keratoconus, mitral valve prolapse, and joint hypermobility. *Ophthalmology* 1991;98:170-176.
- 21- Lichter H, Loya NEI, Sagie A. Keratoconus and mitral valve prolapse. *Am J Ophthalmol* 2000;129:667-668.
- 22- Ornek K, Yalcindag FN, Kanpolat A, Gunlap I. Corneal topographic change after retinal detachment surgery. *Cornea* 2002;21:803-806.
- 23- Hilton GF, McLean EB, Brinton DA. Retinal datachment principles and practice. 2ndedition. Ophthalmology monograph 1. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 1995.
- 24- Weinberger D, Lichter H, Loya N, Axer-Siegal R, Muzmacher L, Gabbay U, et al. Corneal topographic changes after retinal and vitreous surgery. *Ophthalmology* 1999;106:1521-1523.
- 25- Klyce SD, Maeda N, Byrd TJ. Corneal topography. In: Kaufman E, Barron BA, McDonald MB. The cornea. 2nd ed. Boston: Butterworth, Heinemann; 1998: 1055-1077.