

Vårdprogram för optikushypoplasi

Svensk Neuropediatrik Förening och Svensk Förening för Pediatrik Endokrinologi och Diabetes inom Svenska Barnläkarföreningen. Sveriges Ögonläkarförening. Ursprunglig version 210308.

Bakgrund

Optikushypoplasi (optic nerve hypoplasia, ONH) innebär att synnerven är tunn och underutvecklad p.g.a. färre retinala gangliocellsaxoner än normalt. Detta kan resultera i allt från en lindrig synnedsättning på ena ögat till total blindhet. ONH beror på en tidig avvikelse i fosterutvecklingen och kan drabba båda synnerverna (bilateral ONH) eller endast den ena (unilateral ONH). Den bakomliggande orsaken är multifaktoriell och behöver utvärderas i varje enskilt fall. Orsaker till ONH kan t.ex. vara genetiska avvikelser, exponering för alkohol eller infektion under fostertiden, men även andra teratogena droger och läkemedel misstänks orsaka ONH.¹⁻⁶ I många fall är och förblir dock orsaken oklar. ONH är den vanligaste synnervsmissbildningen och är en av de vanligaste orsakerna till synnedsättning hos barn i höginkomstländer.⁷⁻⁹ Förekomsten har beräknats till 10,9- 17,3/100 000 barn i England respektive Stockholm.^{10, 11} I den senare studien var drygt hälften av fallen bilaterala. Synnedsättningen vid ONH är oftast icke progressiv.

Diagnos

De första tecknen på svår bilateral ONH är vanligen att barnen uppvisar dålig fixation, avvikande ögonkontakt, skelning och/eller nystagmus. Andra barn som endast har en lättare synnedsättning kan t.ex. debutera med skelning eller upptäckas på barnavårdcentralen i samband med rutinscreening av synskärpan. Diagnosen är klinisk och ställs av ögonläkare när man ser en liten papill i kombination med en nedsatt synskärpa eller en synfältsdefekt. Papillen undersöks med direkt eller indirekt oftalmoskopi samt detaljgranskas om möjligt på ögonbottenfotografier och efter optisk koherenstomografi (OCT). Storleken på papillen bedöms i relation till vidden på ögonbottenkärlet och jämförs med papillen på det andra ögat. Storleken kan beräknas med en manuell Zeki-metod eller digitalt. Med den manuella Zeki-metoden så talar en kvot på tre eller mer starkt för ONH.¹² Man kan också mäta papillarean med en digital metod där en papillarea under 1,3 mm² indikerar ONH.¹³ Vid ONH är papillen dessutom ofta blek och ibland förekommer en dubbelring runt papillen med hypo- och/eller hyperpigmentering. Retinala kärl kan vara slingriga eller abnormt raka med få förgreningar.⁴ Magnetresonanstomografi (MR) av orbita och hjärna kan bidra till diagnostiken genom att visa tunna synnerver, men dock inte utesluta ONH. Med OCT kan man påvisa ONH genom att demonstrera mindre papilldiameter i kombination med förtunning av det retinala nervfiberlagret och gangliocellsagret, samt foveahypoplasi.^{14, 15}

Hypofysovikt vid ONH

Barn med ONH har en ökad risk för att ha, eller att utveckla, brister av ett eller flera hypofyshormon (s.k. hypofysinsufficiens) (28-69 %).¹⁶⁻¹⁸ Vanligast är tillväxthormonbrist (21-68 %), följt av ACTH-brist (central binjurebarksvikt) (16-31 %), central hypotyreos (12-44 %), diabetes insipidus (8-11 %), samt tidig, avstannad eller sen pubertet.¹⁷⁻¹⁹ I den svenska populationsbaserade studien hade 29 % någon form av hypofysinsufficiens, och det var lika vanligt vid bilateral som vid unilateral ONH, vilket även visats i två andra studier.^{17, 20, 21} Nyföddhetscreeningen upptäcker inte central hypotyreos eller annan hypofysinsufficiens.

Både ACTH-brist och diabetes insipidus är allvarliga tillstånd och inför eventuell narkos/operation är det särskilt viktigt att ACTH-brist (d.v.s. kortisolbrist) är utesluten. Flera studier har visat att största risken för att utveckla hypofysinsufficiens är under förskoleåldern.^{17, 21, 22} Det är dock viktigt att följa tillväxt och pubertetsutveckling så att eventuell nyttillkommen hypofysinsufficiens och central hypogonadism kan identifieras.^{17, 22}

Strukturell hypofysavvikelse på MR, t.ex. avsaknad av eller ektopisk neurohypofys och/eller hypoplastisk adenohypofys, har ett mycket högt positivt prediktivt värde för hypofysinsufficiens.¹⁶⁻¹⁸ En normal MR av hypofysen utesluter dock inte att hypofysinsufficiens föreligger eller kan uppkomma vid ett senare tillfälle.¹⁸ Eventuell septum pellucidum agenesi saknar klinisk relevans för bedömning av risk för hypofysinsufficiens och begreppet septo-optisk dysplasi som enhetlig diagnos är ifrågasatt.^{16-18, 20, 21}

Neurologi vid ONH

Vid ONH finns en ökad risk för andra hjärnmissbildningar, framför allt vid bilateral ONH.¹⁷ I Stockholmsstudien hade 56 % av barnen med bilateral ONH intellektuell funktionsnedsättning och 9 % i den unilaterala gruppen. Autism förekom hos 17 %.²³ Andra studier har visat att förekomsten av autism hos barn med bilateral ONH och svårare synnedsättning är 29-33 %.²⁴⁻²⁶ Synnedsättningen i kombination med andra neurologiska funktionsnedsättningar leder till att förekomsten av motoriska svårigheter är hög och cerebral pares finns hos 9-13 %.^{4, 17, 27} Dessutom har barn med ONH en ökad risk för epilepsi, framför allt vid bilateral ONH (21-23 %).^{17, 24} Sannolikt är även ADHD överrepresenterat.²³

Radiologisk utredning

Behovet av MR-hjärna (inkl. orbita och sella turcica) övervägs av de olika specialisterna utifrån frågeställningen. D.v.s. av oftalmologen vid behov av ytterligare diagnostik av hypoplasi/atrofi i synnerven, synnervskorsningen och bakre synbanor; av barnendokrinologen för att eftersöka förklaring till hypofysinsufficiens eller för att bättre kunna prognostisera risken för sådan; av barnneurologen för att eftersöka förklaring till motorisk eller intellektuell funktionsnedsättning, liksom vid epilepsi, i form av kortikala utvecklingsanomalier, andra medellinjmissbildningar, vitsubstansförändringar eller resttillstånd. Oavsett vem som beställer undersökningen är det av största vikt att den blir komplett och kan ge information även till övriga specialister, för att undvika ytterligare kompletterande undersökning. Mellan 6 månader till 6 års ålder krävs narkos för undersökningen, vilket innebär att ACTH-brist ska vara utesluten. Vid dessa MR-undersökningar behövs i normalfallet inte kontrastmedel. På MR-remissen föreslås följande frågeställningar: Tunna synnerver och chiasma? Avvikande hypofys och hypotalamus? Andra hjärnmissbildningar eller vitsubstansförändringar? Den anatomiska avbildningen bör vara optimal för patologi i små strukturer varför tunnare snitt alternativt volymssekvenser kan vara att föredra.

Genetisk utredning

Genetisk testning rekommenderas vid ONH med samtidig intellektuell funktionsnedsättning och/eller autism, och bör även övervägas vid andra missbildningar, hypofysinsufficiens, konsanguinitet och om det finns syskon med liknande sjukdomsbild.² Helgenomsekvensering har detekterat patologiska/sannolikt patologiska genetiska varianter hos 4/29 (14 %) individer med ONH.² Även gendosarray och sekvensering av misstänkta kandidatgener kan övervägas.¹

Uppföljningsprogram

	Tidpunkt	Vårdinstans	Utredning	Vidare åtgärd
Ögon	0-18 år	<p>ONH-diagnos ställs av barnoftalmolog/oftalmolog efter uteslutande av differentialdiagnoser</p> <p>Kontroller på ögonklinik var 6:e månad beroende på graden av synnedsättning och förekomst av amblyopi. Efter ca 7-8 års ålder, en gång årligen</p>	<p>Anamnes avseende hereditet, neonatal hypoglykemi, ikterus samt exponering för fosterskadande faktorer t.ex. alkohol och kongenital infektion</p> <p>Undersökning av synfunktion, skelning, ögonbottenstatus och om möjligt ögonbottenfoto och OCT papill och makula, samt ev. synfält</p> <p>Kontroller på syncentral sker parallellt och fortlöpande om barnen är synskadade, d.v.s. ser $\leq 0,3$</p>	<p>Information till familjen om ONH (inkl. prognos) och ökad risk för hypofysinsufficiens</p> <p>Omgående remisser till Barnendokrin och Barnneurolog (alt. till Barnmedicin om subspecialiteterna inte finns på orten)</p> <p>Överväg MR-hjärna (inkl. orbita och sella turcica)</p> <p>Remiss till syncentral vid synskärpa $\leq 0,3$ eller om misstanke om grav/svår synskada och behov av stöd och tidiga insatser</p>

	Tidpunkt	Vårdinstans	Utredning	Vidare åtgärd
Barnendokrin	0-5 år	Endokrin bedömning var 6:e månad till 3 års ålder, därefter årligen	<p>Bedömning av tillväxtkurva, leta symtom på hypofysinsufficiens^a</p> <p>Status, inkl. pubertetsbedömning</p> <p>Morgonblodprov kl 8^b: kortisol, IGF-1, TSH, fritt T4, natrium</p> <p>Vid symtom på central diabetes insipidus^c: urinosmolalitet</p>	<p>Information till familj om symtom vid hypofysinsufficiens</p> <p>Vid misstänkt hypofysinsufficiens överväg stimuleringstester, törstprovokation, skelettåldersbedömning</p> <p>Låg tröskel för Synachtenbelastning vid symtom förenliga med central binjurebarkssvikt och/eller lågt morgonkortisol</p> <p>Överväg MR-hjärna (inkl. orbita och sella turcica). Ev. hypofysavvikelse är viktig för prognosen</p> <p>Om 5-årskontroll <i>utan</i> hypofysinsufficiens remiss till barnläkarmottagning för fortsatt endokrinologisk uppföljning</p>

	Tidpunkt	Vårdinstans	Utredning	Vidare åtgärd
Barnneurolog	0-5 år	<p>Bedömning av utveckling och motorik på barnneurologisk mottagning. Görs efter ONH-diagnos och därefter individuell bedömning</p> <p>Sedvanliga rutinmässiga BVC-kontroller. Vid avvikelse remiss till barnläkare</p>	<p>Utvecklingsinriktad anamnes. Tecken till intellektuell funktionsnedsättning, autism, epilepsi? Sömnstörning? Hereditet?</p> <p>Neurologiskt status. Motorisk funktionsnedsättning? Cerebral pares?</p>	<p>Överväg MR-hjärna (inkl. orbita och sella turcica) och EEG</p> <p>Vid sömnstörning överväg Melatonin</p> <p>Vid behov neuropsykiatrisk utredning. Specialpedagogiska skolmyndigheten gör specialpedagogiska utredningar (inkl. psykologbedömning) av blinda/synskadade barn från ca 4 år. Förfrågan sker via förskolan</p> <p>Vid motorisk funktionsnedsättning bedömning hos fysioterapeut och/eller arbetsterapeut</p> <p>Vid oralmotoriska svårigheter eller misstänkt språkstörning remiss till logoped</p> <p>Vid sen språkutveckling remiss för hörselbedömning</p> <p>Vid intellektuell eller påtaglig motorisk funktionsnedsättning eller autism remiss till Habiliteringscentrum</p> <p>Överväg genetisk utredning framför allt vid icke-isolerad ONH^d</p> <p>Vid normal utveckling kan fortsatta BVC-kontroller vara tillräckliga</p>

	Tidpunkt	Vårdinstans	Utredning	Vidare åtgärd
Barnläkarmottagning	6-18 år	Om <i>ingen</i> konstaterad hypofysinsufficiens, årlig endokrinologisk uppföljning på barnläkarmottagning tills genomgången pubertet, samt uppföljning av utveckling	<p>Bedömning av tillväxtkurva, ev. symtom på hypofysinsufficiens^a</p> <p>Status. Dokumentera ålder för ev. menarche och pubertetsbedömning enl. Tanner</p> <p>Överväg årligen morgonblodprov kl 8: kortisol, IGF-1, TSH, fritt T4, natrium, FSH, LH, östradiol/testosteron</p> <p>Vid symtom på central diabetes insipidus^c: urinosmolalitet</p> <p>Neuropsykiatrisk screening inför skolstart, t.ex. med 5-15R-formuläret (www.5-15.org)</p>	<p>Vid misstänkt hypofysinsufficiens remiss till Barnendokrin</p> <p>Överväg neuropsykiatrisk utredning/ psykologbedömning. Specialpedagogiska skolmyndigheten gör specialpedagogiska utredningar (inkl. psykologbedömning) av blinda/synskadade barn. Förfrågan sker via förskola/skola</p> <p>Vid motorisk funktionsnedsättning bedömning hos fysioterapeut och/eller arbetsterapeut. Remiss till barnneurolog</p> <p>Vid intellektuell eller påtaglig motorisk funktionsnedsättning eller autism remiss till Habiliteringscentrum</p> <p>Överväg genetisk utredning framför allt vid icke-isolerad ONH^d</p>

^a Symtom på kongenital hypofysinsufficiens inkluderar mikropenis, retentio testis, neonatal hypoglykemi och neonatal hyperbilirubinemi/kolestas. Barn > 6 månader: bristande tillväxt, extrem trötthet, illamående, mer påverkad än förväntat/slö vid infektion, håravfall, obstipation, tidig pubertet (flickor < 8 år, pojkar < 9 år), sen pubertet (flickor > 13 år, pojkar > 14 år), ökad törst (polydipsi) och polyuri. ^b Prover tagna på morgonen ej nödvändigt vid ålder < 6 månader. ^c Utredning vid polyuri, polydipsi och/eller hypernatremi. ^d Förslagsvis helgenomsekvensering med initial filtrering av de 16 kandidatgenerna från Chen *et al*, samt *COL4A1* och *COL4A2*.^{1,2}

Vuxna med ONH

Individualiserad uppföljning på ögonklinik. Vid hypofysinsufficiens remiss till endokrinmottagning. Vid måttlig-svår intellektuell funktionsnedsättning, cerebral pares eller annan svårare motorisk funktionsnedsättning remiss till habiliteringsläkare/neurolog. Övriga får vid behov ta kontakt med sin distriktsläkare. Det är okänt om hypofysinsufficiens även kan uppkomma i vuxen ålder.

Uppföljningsprogrammet utgår ifrån Ryabets-Lienhards riktlinjer från 2016, men har anpassats till svenska förhållanden, senare forskningsresultat och klinisk erfarenhet.²⁸

Kontaktpersoner

Sara Dahl, barnneurolog, sara.dahl@ki.se

Kristina Teär Fahnehjelm, barnögonläkare, kristina.fahnehjelm@ki.se

Ola Nilsson, barnendokrinolog, ola.nilsson@ki.se

Övriga medverkande

Lars Sävendahl (barnendokrinolog), Ronny Wickström (barnneurolog), Eva Larsson (barnögonläkare), Britt-Marie Anderlid (klinisk genetiker), Kim De Verdier (psykolog), Daniel Martín Muñoz (barnneuroradiolog).

Referenser

1. Chen CA, Yin J, Lewis RA, Schaaf CP. Genetic causes of optic nerve hypoplasia. *J Med Genet.* 2017;54:441-9.
2. Dahl S, Pettersson M, Eisfeldt J, Schroder AK, Wickstrom R, Tear Fahnehjelm K, et al. Whole genome sequencing unveils genetic heterogeneity in optic nerve hypoplasia. *PLoS One.* 2020;15:e0228622.
3. Stromland K. Ocular abnormalities in the fetal alcohol syndrome. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1985;171:1-50.
4. Hellstrom A, Wiklund LM, Svensson E. The clinical and morphologic spectrum of optic nerve hypoplasia. *J AAPOS.* 1999;3:212-20.
5. Tornqvist K, Ericsson A, Kallen B. Optic nerve hypoplasia: Risk factors and epidemiology. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80:300-4.
6. Garcia-Filion P, Fink C, Geffner ME, Borchert M. Optic nerve hypoplasia in North America: a re-appraisal of perinatal risk factors. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:527-34.
7. Kim MR, Park SE, Oh SY. Clinical feature analysis of congenital optic nerve abnormalities. *Jpn J Ophthalmol.* 2006;50:250-5.
8. Blohme J, Tornqvist K. Visual impairment in Swedish children. III. Diagnoses. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;75:681-7.
9. de Verdier K, Ulla E, Lofgren S, Fernell E. Children with blindness - major causes, developmental outcomes and implications for habilitation and educational support: a two-decade, Swedish population-based study. *Acta Ophthalmol.* 2018;96:295-300.
10. Patel L, McNally RJ, Harrison E, Lloyd IC, Clayton PE. Geographical distribution of optic nerve hypoplasia and septo-optic dysplasia in Northwest England. *J Pediatr.* 2006;148:85-8.
11. Tear Fahnehjelm K, Dahl S, Martin L, Ek U. Optic nerve hypoplasia in children and adolescents; prevalence, ocular characteristics and behavioural problems. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:563-70.
12. Zeki SM, Dudgeon J, Dutton GN. Reappraisal of the ratio of disc to macula/disc diameter in optic nerve hypoplasia. *Br J Ophthalmol.* 1991;75:538-41.
13. Hellgren K, Hellstrom A, Martin L. Visual fields and optic disc morphology in very low birthweight adolescents examined with magnetic resonance imaging of the brain. *Acta Ophthalmol.* 2009;87:843-8.

14. Pilat A, Sibley D, McLean RJ, Proudlock FA, Gottlob I. High-Resolution Imaging of the Optic Nerve and Retina in Optic Nerve Hypoplasia. *Ophthalmology*. 2015;122:1330-9.
15. Katagiri S, Nishina S, Yokoi T, Mikami M, Nakayama Y, Tanaka M, et al. Retinal Structure and Function in Eyes with Optic Nerve Hypoplasia. *Sci Rep*. 2017;7:42480.
16. Ramakrishnaiah RH, Shelton JB, Glasier CM, Phillips PH. Reliability of magnetic resonance imaging for the detection of hypopituitarism in children with optic nerve hypoplasia. *Ophthalmology*. 2014;121:387-91.
17. Dahl S, Kristoffersen Wiberg M, Tear Fahnehjelm K, Savendahl L, Wickstrom R. High prevalence of pituitary hormone deficiency in both unilateral and bilateral optic nerve hypoplasia. *Acta Paediatr*. 2019;108:1677-85.
18. Garcia-Filion P, Almarzouki H, Fink C, Geffner M, Nelson M, Borchert M. Brain Malformations Do Not Predict Hypopituitarism in Young Children with Optic Nerve Hypoplasia. *Horm Res Paediatr*. 2017;88:251-7.
19. Oatman OJ, McClellan DR, Olson ML, Garcia-Filion P. Endocrine and pubertal disturbances in optic nerve hypoplasia, from infancy to adolescence. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2015;2015:8.
20. Ahmad T, Garcia-Filion P, Borchert M, Kaufman F, Burkett L, Geffner M. Endocrinological and auxological abnormalities in young children with optic nerve hypoplasia: a prospective study. *J Pediatr*. 2006;148:78-84.
21. Alyahyawi N, Dheensaw K, Islam N, Aroichane M, Amed S. Pituitary Dysfunction in Pediatric Patients with Optic Nerve Hypoplasia: A Retrospective Cohort Study (1975-2014). *Horm Res Paediatr*. 2018;89:22-30.
22. Wadams HD, Gupta N, Novotny P, Tebben PJ. Onset of pituitary hormone deficiencies in optic nerve hypoplasia: a temporal trend analysis of 32 children at Mayo Clinic. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33:139-45.
23. Dahl S, Wickstrom R, Ek U, Tear Fahnehjelm K. Children with optic nerve hypoplasia face a high risk of neurodevelopmental disorders. *Acta Paediatr*. 2018;107:484-9.
24. Tear Fahnehjelm K, Wide K, Flodmark O, Ek U, Hellstrom A. Posterior ocular malformations in children: somatic, neuroradiological and cognitive aspects. *Acta Paediatr*. 2003;92:301-8.
25. Parr JR, Dale NJ, Shaffer LM, Salt AT. Social communication difficulties and autism spectrum disorder in young children with optic nerve hypoplasia and/or septo-optic dysplasia. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52:917-21.
26. Jutley-Neilson J, Harris G, Kirk J. The identification and measurement of autistic features in children with septo-optic dysplasia, optic nerve hypoplasia and isolated hypopituitarism. *Res Dev Disabil*. 2013;34:4310-8.
27. Garcia ML, Ty EB, Taban M, David Rothner A, Rogers D, Traboulsi EI. Systemic and ocular findings in 100 patients with optic nerve hypoplasia. *J Child Neurol*. 2006;21:949-56.
28. Ryabets-Lienhard A, Stewart C, Borchert M, Geffner ME. The Optic Nerve Hypoplasia Spectrum: Review of the Literature and Clinical Guidelines. *Adv Pediatr*. 2016;63:127-46.