



## **Correlazione tra manifestazioni cliniche e potenziali evocati visivi in pazienti affetti da sindrome di Marfan**

Anna Sangiovanni<sup>1</sup>, Veronica Menchise<sup>1</sup>, Alessio Delfino<sup>1</sup>, Martina Maccarone<sup>1</sup>,  
Elena Antoniazzi<sup>1</sup>, Eloisa Arbustini<sup>2</sup>, Paolo Emilio Bianchi<sup>1</sup>

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

---

### ***Correlazione tra manifestazioni cliniche e potenziali evocati visivi in pazienti affetti da sindrome di Marfan***

La sindrome di Marfan è un disordine ereditario del tessuto connettivo causato da mutazioni del gene *FBNI*, codificante la fibrillina-1. Numerose sono le manifestazioni oftalmiche associate alla sindrome, le principali sono l'ectopia lentis (EL), ossia la dislocazione del cristallino, e la miopia. Nel presente studio è stata eseguita una valutazione elettrofisiologica nei pazienti affetti da sindrome di Marfan allo scopo di indagare la presenza di correlazioni tra alterazioni degli esami elettrofisiologici e la sublussazione lenticolare o la miopia elevata. Sono stati sottoposti a potenziali evocati visivi (PEV) 22 pazienti afferenti al Centro per le Malattie Genetiche Cardiovascolari della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, con mutazione causale del gene *FBNI*. È risultata statisticamente significativa la correlazione tra la latenza dell'onda P100 del PEV 15' e l'ectopia lentis. Tale ritardo di latenza potrebbe essere dovuto ad un ritardo di conduzione della via ottica o ad una causa di origine trasmissiva, come ad esempio da sfocamento dell'immagine dovuto all'aberrazione ottica di alto ordine determinata dalla sublussazione lenticolare. A tale avviso sarebbe utile studiare la risposta ai PEV, nel medesimo paziente, prima e dopo l'asportazione lenticolare.

### ***Correlation between clinical features and visual evoked potentials (VEP) in patients with Marfan syndrome***

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 electrophysiological evaluation in patients affected by Marfan syndrome in order to investigate the presence of correlations between alterations of electrophysiological testing and ectopia lentis or severe myopia. The test group was formed by 22 patients, presenting a mutation of *FBNI* gene, of the Center of Genetic Cardiovascular Diseases of the IRCCS Policlinico San Matteo Foundation of Pavia. The VEP test gave statistically significant results and was established a correlation between the 15'-VEP's P100 latency wave and ectopia lentis. The hypothesis risen to explain such a significant latency's delay were mainly two: it could be due to a conduction delay of the visual pathway or it could be addressed to transmission's causes, e.g. image blur from a high degree of optical aberration caused by ectopia lentis. Hence it would be useful testing patients' response to VEP before and after lens' removal.

---

## Introduzione

La sindrome di Marfan è un disordine ereditario del tessuto connettivo a trasmissione autosomica dominante determinato in oltre il 90% dei casi da mutazioni del gene *FBNI* codificante la fibrillina-1 [1], proteina che costituisce una delle principali componenti della fibre elastiche e delle fibre collagene della matrice extracellulare [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; a carico del cristallino, della cornea [5], dell'iride e del corpo ciliare, del bulbo e della retina [6-9]. Le anomalie del cristallino sono le principali e si distinguono in anomalie di posizione, sublussazione e lussazione lenticolare, anomalie di forma, miocroferofachia e coloboma lenticolare ed alterazioni della trasparenza, cioè la cataratta [10]. In particolare le anomalie di posizione, raggruppate con il termine di ectopia lentis (EL), rappresentano uno dei criteri diagnostici maggiori per la sindrome di Marfan [11-12]. Il cristallino è tenuto in sede dalle fibre della zonula ciliare, un sistema di fibre tese tra la lente e il corpo ciliare, particolarmente ricco di fibrillina-1 [13]. Nei pazienti affetti da sindrome di Marfan la fibrillina-1 mutata determina un'alterazione dell'integrità strutturale delle fibre del legamento sospensore che risultano ridotte di numero, sottili, stirate, di diametro irregolare, anelastiche e facilmente soggette a rottura, cui consegue un'alterazione della posizione della lente [14-15]. 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, 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 [11-12].

## 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 elettrofisiologico. Nel presente lavoro è stata eseguita una valutazione elettrofisiologica nei pazienti affetti da sindrome di Marfan allo scopo di indagare correlazioni tra la presenza di alterazioni degli esami elettrofisiologici e la sublussazione lenticolare o la miopia elevata.

## Materiali e metodi

Presso la Fondazione IRCSS Policlinico San Matteo di Pavia si trova il Centro di 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 stessa Fondazione sono stati valutati tra il 2003 e 2011 quasi 2000 pazienti, di cui 384 sono risultati positivi alla mutazione nel gene *FBNI*. Di questi 22 pazienti sono stati sottoposti ai potenziali evocati visivi. I potenziali evocati visivi (PEV) rappresentano variazioni dei potenziali bioelettrici dell'area corticale occipitale evocati da stimoli luminosi e sono utilizzati per misurare la funzionalità delle vie ottiche. In campo clinico i PEV offrono un metodo di valutazione del sistema visivo che ha il vantaggio di dare

informazioni obiettive e quantitative sulla funzione visiva anche a livelli di stimolazione molto al di sopra della soglia psicofisica, con una procedura a basso rischio e facilmente ripetibile.

Nel presente studio sono stati utilizzati PEV da pattern transiente con frequenze spaziali di 60' e 15' d'arco somministrate con contrasti pari a 75% e 15%. Il PEV da pattern è caratterizzato da una serie di onde a polarità alternante fra le quali è possibile distinguere tre componenti fondamentali indicate con la lettera indicante la loro polarità (N-negativa, P-positiva) seguita dal valore medio in latenza in ms nella popolazione normale: N75-P100-N145. La componente positiva P100 è classicamente definita come la più stabile e ripetibile. I parametri considerati nel presente studio per la correlazione tra clinica e esame elettrofisiologico sono i seguenti:

- Latenza e ampiezza della P100 calcolata da PEV con stimolo pattern contrasto pari a 75%.
- Latenza e ampiezza della P100 calcolata da PEV con stimolo pattern contrasto pari a 15%.
- Latenza e ampiezza della P100 calcolata da PEV con stimolo pattern con frequenza spaziale 60' d'arco.
- Latenza e ampiezza della P100 calcolata da PEV con stimolo pattern con frequenza spaziale 15' d'arco.

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  $P < 0.05$ .

## Risultati

L'obiettivo primario dello studio è trovare una correlazione tra la presenza di una sublussazione del cristallino e i parametri elettrofisiologici sopra citati. L'unica correlazione che ha evidenziato risultati statisticamente significativi ( $P=0.0190$ ) riguarda la latenza dell'onda P100 estrapolata da PEV con stimolazione pattern con frequenza spaziale pari a 15' d'arco (Figura 1). La mediana (p50) dei valori nei pazienti sublussati risulta essere pari a 132 msec, con un range interquartile compreso tra 123 e 138 msec, mentre nei pazienti non sublussati la mediana è pari a 117 msec, con un range interquartile compreso tra 106 e 130 msec. Per quello che riguarda la latenza e l'ampiezza delle rimanenti onde i valori trovati non sono statisticamente significativi (Tabella1).

Gli obiettivi secondari di questo studio sono trovare delle correlazioni significative tra i medesimi parametri elettrofisiologici ed acuità visiva o miopia. Per quanto riguarda l'acuità visiva, gli occhi dei pazienti sono stati divisi in due categorie. Nella prima categoria sono stati raggruppati gli occhi con Best Corrected Visual Acuity inferiore ai 10/10 (BCVA1), nella seconda gli occhi dei pazienti che hanno un visus pari o superiore ai 10/10 (BCVA0) (Tabella 2). Sono stati trovati valori statisticamente significativi per quanto riguarda: l'ampiezza dell'onda P100 eseguita con PEV 75% ( $P=0.0109$ , mediana pari a 13.4  $\mu V$  per gli occhi BCVA0 e 7.6  $\mu V$  per gli occhi BCVA1); latenza e ampiezza dell'onda P100 risultante da PEV 60', (il P-value risulta essere rispettivamente pari a 0.0271 e a 0.0035); ampiezza dell'onda P100 risultante da PEV 15' ( $P=0.0122$ , mediana uguale a 11.6  $\mu V$  per gli occhi BCVA0 e a 5.9  $\mu V$  per gli occhi). I risultati non statisticamente significativi appartengono alle seguenti variabili: latenza dell'onda P100 derivante dal PEV 75%, latenza e ampiezza dell'onda P100 estrapolata da PEV 15% (Figura 2).

Per quanto riguarda la correlazione tra latenza e ampiezza dell'onda P100 nelle varie esecuzioni e la miopia, gli occhi dei pazienti sono stati divisi in due categorie, in riferimento ai criteri di Ghent rivisti nel 2010. Nella prima categoria rientrano gli occhi che presentano una miopia che necessita una correzione ottica superiore alle -3 diottrie (miopia 1), nella seconda categoria invece, rientrano gli occhi dei pazienti che presentano qualsiasi vizio refrattivo che necessita una correzione ottica inferiore alle -3 diottrie (miopia 0) (Tabella 3). I valori statisticamente significativi risultanti da questa correlazione derivano dall'associazione con l'ampiezza dell'onda P100 estrapolata da PEV 75% ( $P=0.0476$ , mediana pari a  $6.7 \mu V$  per occhi miopia 1 e a  $12.8 \mu V$  per occhi miopia 0); l'ampiezza della P100 del PEV 15% ( $P=0.0023$ , mediana pari a  $2 \mu V$  negli occhi miopia 1 e a  $6.7 \mu V$  negli occhi miopia 0); la latenza e l'ampiezza dell'onda risultante da PEV 60' (il P-value è rispettivamente di 0.0065 e 0.0140) l'ampiezza dell'onda risultante da PEV 15' ( $P=0.0033$ , mediana pari a  $5.8 \mu V$  negli occhi miopia 1 e a  $12.7 \mu V$  negli occhi miopia 0). I valori che, alla luce delle nostre considerazioni sulle associazioni tra potenziali evocati visivi e miopia, non si sono rivelati significativi, sono: latenza dell'onda P100 del PEV 75%, latenza dell'onda P100 estrapolata dal PEV 15, latenza dell'onda P100 calcolata nel PEV 15% (Figura 3).

## Discussione

La correlazione tra la latenza risultante dell'onda P100 del PEV 15' e l'ectopia lentis, manifestazione oculare clinicamente più rilevante nella sindrome di Marfan, è risultata statisticamente significativa. Lo stimolo utilizzato per l'esecuzione di questo esame, ha la caratteristica di avere la frequenza spaziale più alta tra le modalità proposte ai pazienti; pertanto è la modalità di stimolazione con la maggiore sensibilità. Inoltre la latenza è il parametro che gode di maggiore stabilità. Questa correlazione potrebbe essere verosimilmente giustificata da:

- concomitante presenza di caratteristiche oculari che potrebbero influenzare la latenza dell'onda P100, come la miopia  $>-3D$  (7 occhi), l'afachia (6 occhi), altri difetti refrattivi (8 occhi);
- sfocamento dell'immagine dovuto all'aberrazione ottica di alto ordine (pertanto non correggibili con lenti) determinata dalla sublussazione lenticolare;
- ritardo di conduzione puro (ritardo nella conduzione da parte di uno o più neuroni facenti parte della via visiva).

La verifica di quest'ultima ipotesi potrebbe essere perseguita studiando la risposta ai PEV, nel medesimo paziente, prima e dopo l'asportazione lenticolare. Solo in questo modo sarà possibile capire se la causa dell'aumento della latenza sopra citata è dovuto effettivamente ad un ritardo di conduzione della via ottica o ad una causa di origine trasmissiva.

Le correlazioni tra l'ampiezza e la latenza della P100 del potenziale evocato visivo con stimolo pattern a frequenza spaziale 60' con l'acuità visiva (Best Corrected Visual Acuity) e la miopia ( $>-3D$ ) sono risultate statisticamente significative, mentre solamente l'ampiezza della P100 con stimolo pattern 15' è risultata correlata con l'acuità visiva e la miopia. Il precedente risultato potrebbe essere spiegato dalla più efficace modalità di stimolazione rappresentata dal pattern 60' che garantisce una migliore stimolazione dei campi recettivi dei 10 gradi centrali della macula. Lo stimolo rappresentato dal pattern 15' potrebbe essere eccessivamente sensibile per mettere a confronto condizioni patologiche della trasmissione del segnale e risulterà troppo destrutturato per essere quantificato in entrambi i casi. Per quanto riguarda la correlazione ottenuta tra acuità visiva e la miopia con l'ampiezza dell'onda P100 estrapolata da PEV con stimolo con contrasto pari a 75% e l'ampiezza dell'onda risultante da PEV con stimolo pattern a frequenza spaziale 15', i risultati ottenuti erano prevedibili poiché in let-

teratura l'ampiezza è solitamente correlata all'acuità visiva. Inoltre data la significatività della correlazione con lo stimolo pattern con frequenza spaziale 60' e la similitudine di questo pattern di stimolo con il pattern a contrasto pari al 75%, un risultato simile era attendibile. La maggior frequenza di correlazione dell'ampiezza della P100 rispetto alla latenza potrebbe essere conseguente alla maggior variabilità della prima rispetto alla seconda; l'ampiezza, pertanto, necessiterebbe di un campione di osservazione più ampio. Il presente studio ci ha consentito di comprendere che le indagini elettrofisiologiche non sono necessarie nell'inquadramento diagnostico di routine del paziente Marfana non sublussato. La correlazione tra PEV e EL è meritevole di ulteriori approfondimenti, in particolare per verificare la causa dell'aumento di latenza della P100, a tale fine sarebbe utile riproporre l'esame prima e dopo l'intervento di lensectomia nel medesimo paziente.

## Tabelle e figure

**Tabella 1. Correlazione tra ectopia lentis ed ampiezza e latenza della P100.**

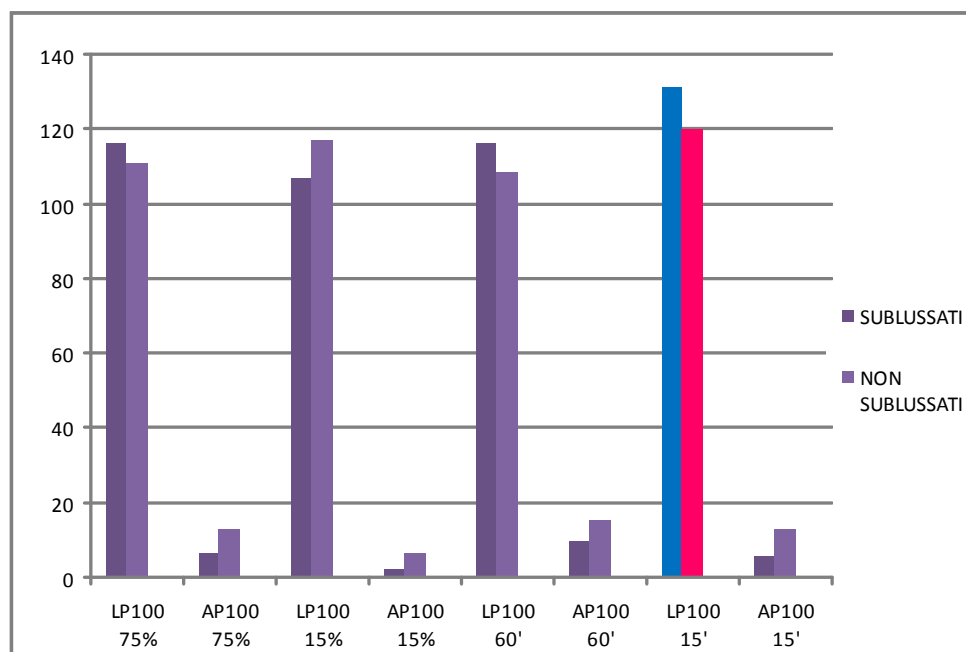
VARIABILE	SUBLUSSATI		NON SUBLUSSATI		P-value
	Mediana p50	Range interquartile p25-p75	Mediana p50	Range interquartile p25-p75	
L P100 75%	116	(111-123)	112	(108-124)	0.3714 (n.s.)
A P100 75%	9	(6.2-13.1)	12.3	(9.4-15.1)	0.2495 (n.s.)
L P100 15%	124	(113-129)	116	(111-123)	0.1905 (n.s.)
A P100 15%	5.5	(3.6-8)	5.1	(3.6-7.9)	0.8504(n.s.)
L P100 60'	115	(110-122)	110	(106-115)	0.1797(n.s.)
A P100 60'	11.5	(6.9-16)	14.9	(13-17.8)	0.1551(n.s.)
L P100 15'	132	(123-138)	117	(106-130)	<b>0.0190</b>
A P100 15'	7.8	(3.6-12.2)	8.8	(4.6-17.1)	0.4367(n.s.)

**Tabella 2. Correlazione tra BCVA ed ampiezza e latenza della P100.**

VARIABILE	BCVA0		BCVA1		P-value
	Mediana p50	Range interquartile p25-p75	Mediana p50	Range interquartile p25-p75	
L P100 75%	111	(108-117)	117.5	(112-125)	0.1210 (n.s.)
A P100 75%	13.4	(10.1-17.2)	7.65	(5.7-12.5)	<b>0.0109</b>
L P100 15%	115	(111-124)	123	(113-130)	0.1910 (n.s.)
A P100 15%	5.1	(3.6-8.6)	6	(3.6-7.9)	0.8783 (n.s.)
L P100 60'	109	(106-111)	115.5	(110-123)	<b>0.0271</b>
A P100 60'	15.3	(14.1-19.9)	11.15	(6.9-15.4)	<b>0.0035</b>
L P100 15'	120	(115-124)	130.5	(0-138)	0.1719 (n.s.)
A P100 15'	11.6	(6.8-20.8)	5.95	(0-10.1)	<b>0.0122</b>

**Tabella 3. Correlazione tra miopia ed ampiezza e latenza della P100.**

VARIABILE	MIOPIA 1		MIOPIA 0		P-value
	Mediana p50	Range interquartile p25-p75	Mediana p50	Range interquartile p25-p75	
L P100 75%	116	(113-124)	111	(108-115)	0.0973 (n.s.)
A P100 75%	6.7	(3.6-12.5)	12.8	(9.8-15.2)	0.0476
L P100 15%	107	(0-126)	117	(114-124)	0.2577 (n.s.)
A P100 15%	2	(0-4.4)	6.7	(4.8-8.6)	0.0023
L P100 60'	116	(111-129)	108.5	(106-111)	0.0065
A P100 60'	9.8	(4-14.8)	15.4	(13.8-18.1)	0.0140
L P100 15'	131	(0-136)	120	(116-130)	0.5380 (n.s.)
A P100 15'	5.8	(0-7.8)	12.7	(8.1-18.3)	0.0033



**Figura 1. Correlazione tra ectopia lentis ed ampiezza e latenza della P100 (sono evidenziati i valori statisticamente significativi).**

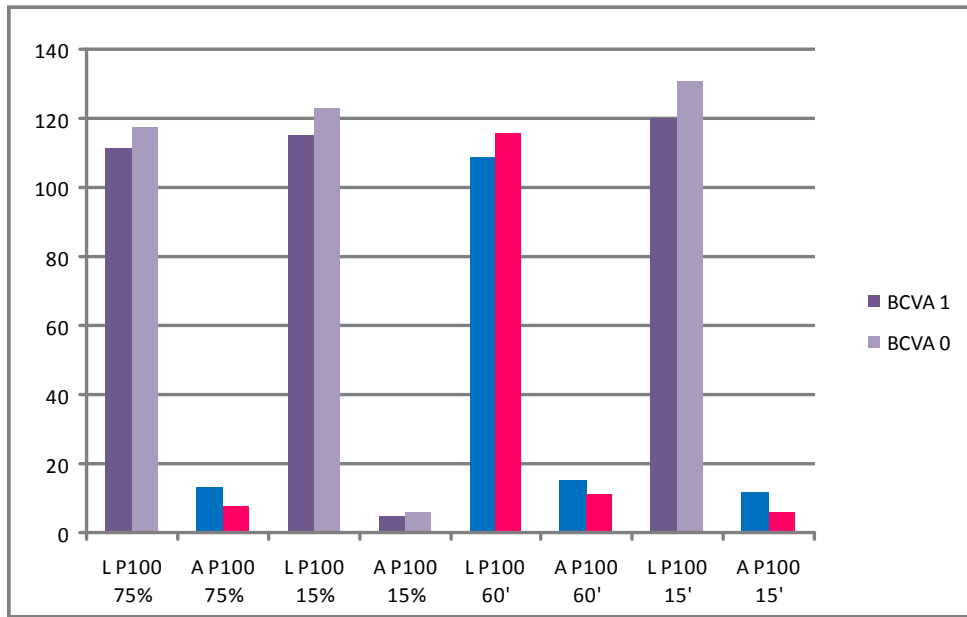


Figura 2. Correlazione tra BCVA ed ampiezza e latenza della P100 (sono evidenziati i valori statisticamente significativi).

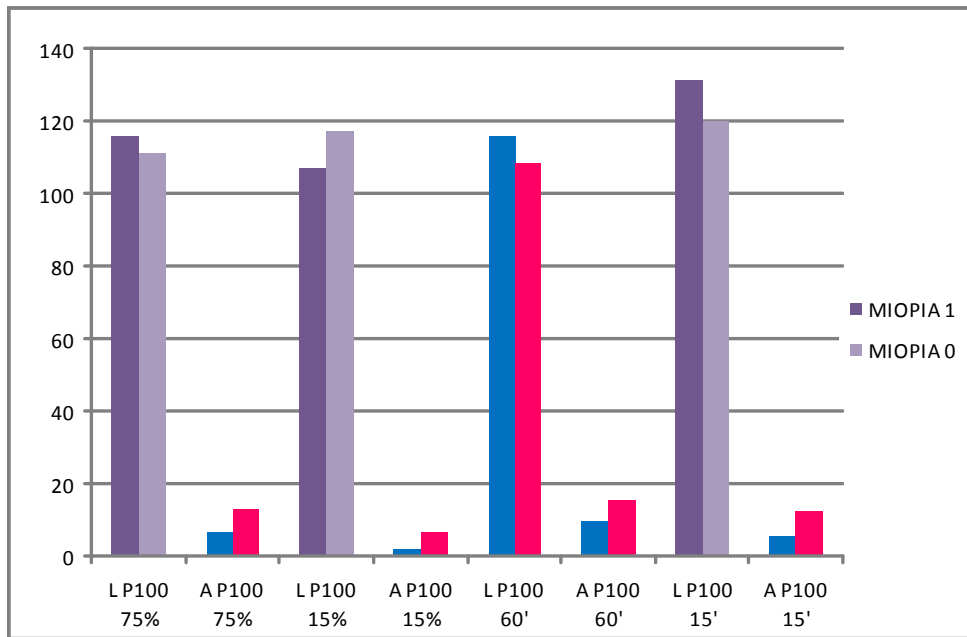


Figura 3. Correlazione tra miopia ed ampiezza e latenza della P100 (sono evidenziati i valori statisticamente significativi).

### **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. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;366:1965-1976.
4. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. *Annu Rev Med* 2000;51:481-510.
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. De Paepe A, Devereux R, Dietz H et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996;62:417-426.
12. Loyes BL, Dietz HC, Braverman AC et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476-485.
13. Ashworth JL, Kieley CM, McLeod D. Fibrillin and the eye. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1312-1317.
14. 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.
15. Farnsworth P, Burke P, Dotto M. Ultrastructural abnormalities in a Marfan syndrome lens. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1601-1606.