

Δασκαλάκης Γ., Μπάμπας Μ., Αναστασάκης Ε., Λυμπερόπουλος Η., Καλμαντής Κ., Παπαντωνίου Ν., Μεσογίτης Σ., Αντσακλής Α.

1η Κλινική Μαιευτικής και Γυναικολογίας,
Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»

Προγεννητική διάγνωση συγγενούς καταρράκτη σε έμβρυο με Σύνδρομο Lowe

Περίληψη

Το όφθαλμο-εγκεφαλο-νεφρικό σύνδρομο Lowe (OCRL) είναι μια σπάνια, φυλοσύνδετη διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από τον προγεννητικό σχηματισμό συγγενούς καταρράκτη. Τυπικά παρατηρείται θόλωση και δισκοειδής παραμόρφωση των φακών. Παρουσιάζουμε μια περίπτωση προγεννητικής διάγνωσης συγγενούς καταρράκτη σε ένα έμβρυο με σύνδρομο Lowe και κάνουμε ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας σχετικά με την παθοφυσιολογία του OCRL.

Λέξεις - κλειδιά: σύνδρομο Lowe, συγγενής καταρράκτης, προγεννητική διάγνωση

Εισαγωγή

Το σύνδρομο Lowe (ΣΛ) είναι μια σπάνια, φυλοσύνδετη, γενετική διαταραχή. Είναι επίσης γνωστό ως όφθαλμο-εγκεφαλο-νεφρικό σύνδρομο (oculo-cerebro-renal: OCRL), καθώς προσβάλλει τους οφθαλμούς, τον εγκέφαλο και τους νεφρούς.

Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1952 από τους Lowe, Terrey και MacLachlan στο Γενικό Νοσοκομείο της Μασαχουσέτης, στη Βοστώνη. Ο επιπολασμός του συνδρόμου στο γενικό πληθυσμό έχει εκτιμηθεί περίπου 1/ 500.000 και το προσδόκιμο ζωής είναι περίπου 30-40 έτη¹. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών είναι άρρενες. Πρόσφατα έχει αναφερθεί μικρός αριθμός θήλεων ασθενών με X-αυτοσω-

Ελευθέριος Αναστασάκης
Κουντουριώτου 14
152 35, Άνω Βριλήσσια, Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ.: 210 8054928, 6944697762

e-mail:
loufty28@yahoo.gr

Κατατέθηκε 11.7.2004
Έγινε δεκτή 5.8.2004

μικές μετατοπίσεις².

Χαρακτηριστικό γνώρισμα του συνδρόμου είναι η εμφάνιση συγγενούς αμφίπλευρου καταρράκτη³. Οι ασθενείς παρουσιάζουν καθυστέρηση της κινητικής και νοητικής ανάπτυξης, καθώς και νεφρική δυσλειτουργία τύπου Fanconi⁴.

Παρουσίαση περιστατικού

Παρουσιάζουμε περιστατικό προγεννητικής διάγνωσης συγγενούς καταρράκτη σε ένα έμβρυο με σύνδρομο Lowe, πραγματοποιώντας ταυτόχρονα ανασκόπηση στην πρόσφατη βιβλιογραφία σχετικά με τη παθοφυσιολογία του OCRL¹.

Ασθενής 33 ετών, gravida 2, para 1, στην 22η εβδομάδα κύησης, προσήλθε για υπερηχογράφημα β-επιπέδου. Το ιατρικό και μαιευτικό ιστορικό της ήταν ελεύθερο. Η αυχενική διαφάνεια σε συνδυασμό με τον βιοχημικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου, έδειξαν χαμηλό κίνδυνο ανευπλοειδίας. Κατά την διάρκεια της εξέτασης παρατηρήθηκε η ύπαρξη αμφίπλευρης θόλωσης των φακών (εικόνες 1-2). Καμία άλλη εμβρυϊκή ανωμαλία δεν ανιχνεύθηκε. Μετά την ιατρική συμβουλευτική για τους κινδύνους που σχετίζονται με το παραπάνω υπερηχογραφικό εύρημα, η μητέρα αποφάσισε τη συνέχιση της εγκυμοσύνης. Δεν έγινε αμνιοπαρακέντηση.

Η γυναίκα γέννησε ένα άρρεν νεογνό την 40η εβδομάδα κύησης, με καισαρική τομή, λόγω προηγηθείσας καισαρικής τομής. Το νεογνό παρουσίαζε σημεία υποτονίας και αμφίπλευρου καταρράκτη. Η παιδιατρική εκτίμηση ανέδειξε συστηματική οξέωση σε συνδυασμό με πολουρία και ήπια αμινοξουρία. Πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους όπως η δεσμευτική πρωτεΐνη της ρετινόλης (RBP) και η N-ακετυλ-γλυκοσαμινιδάση (NAG) βρέθηκαν αυξημένες στα δείγματα ούρων, καταδεικνύοντας σωληναριακή δυσλειτουργία τύπου Fanconi. Αξιοσημείωτα αυξημένα επίπεδα της RBP στα ούρα έχουν ανιχνευτεί σε ενήλικες με σύνδρομο Lowe. Αυτά τα ευρήματα υπεδείκνυαν έντονα ότι το νεογνό υπέφερε από το όφθαλμο-εγκεφαλο-νεφρικό σύνδρομο του Lowe και η διάγνωση αυτή επιβεβαιώθηκε από την ανάλυση του DNA. Το βρέφος υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση για εξαίρεση του αμφίπλευρου καταρράκτη σε ηλικία δεκαοκτώ μηνών. Η μητέρα υποβλήθηκε σε οφθαλμολογικό έλεγχο για να διερευνηθεί αν είναι φορέας του συνδρόμου Lowe. Ασυμπτωματικές γυναίκες φορείς του γονιδίου OCRL1 εμφανίζουν συγκεκριμένου τύπου θόλωση του φακού στην εξέταση με τη σχισμοειδή λυχνία (εικόνες 3-4). Η μητέρα εμφάνιζε πυκνές θολότητες, οι οποίες ήταν κατανεμημένες ακτινωτά, ενώ η κόρη, ηλικίας 9



Εικόνες 1-2: Ο εμβρυϊκός καταρράκτης απεικονίζεται ως υπερηχογενής δίσκος μέσα στους οφθαλμικούς κόγχους

ετών, εμφάνιζε θολότητες σε συστοιχίες, με ισημερινή κατανομή, τύπου «νιφάδας» χιονιού. Η κατάσταση της μητέρας ως φορέας επιβεβαιώθηκε. Στην ηλικία των δύο ετών, το αγόρι δυστυχώς εκδήλωσε περισσότερα συμπτώματα του συνδρόμου δηλαδή έλλειψη αντανακλαστικών και ψυχοκινητική καθυστέρηση (ήπιου τύπου). Δεν μας είναι γνωστή η περαιτέρω εξέλιξη της υγείας του.

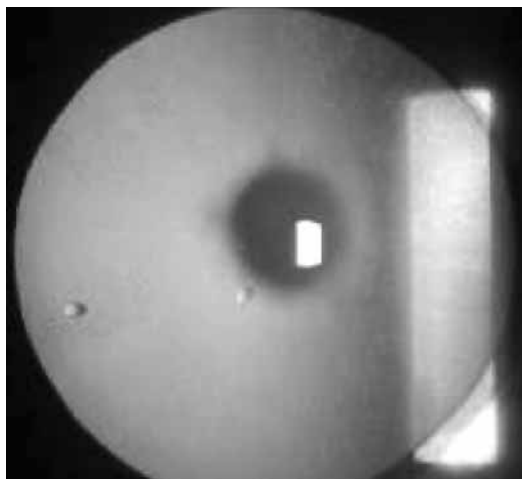
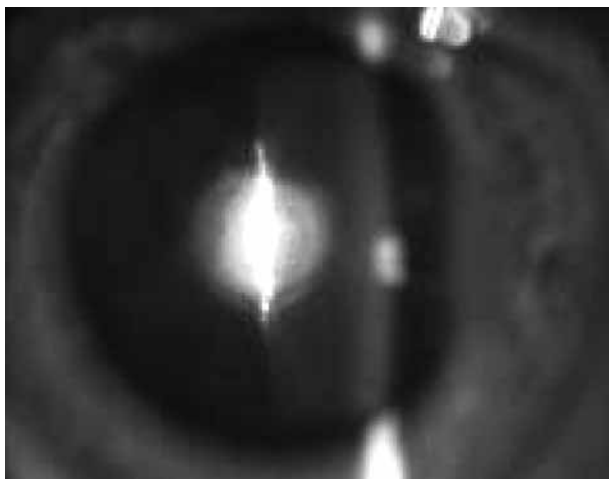
Συζήτηση

Το OCRL είναι ένα σπάνιο, φυλοσύνδετο σύνδρομο στο οποίο διαταράσσεται ο μεταβολισμός της φωσφοϊνοσιτόλης. Εκτιμάται ότι στις ΗΠΑ πάσχουν ένα με δέκα αγόρια ανά ένα εκατομμύριο, σε ηλικίες που κυμαίνονται από 4 μηνών έως 40 ετών. Η μακροβιότερη επιβίωση που έχει καταγραφεί είναι αυτή ενός ασθενή 54 ετών. Ο θάνατος συνήθως επέρχεται τη δεύτερη ή τρίτη δεκαετία, αλλά μπορεί να συμβεί και στους πρώτους μήνες ζωής. Οι ασθενείς έχουν τάση για σοβαρή οξέωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και αφυδάτωση. Οι αιτίες θανάτου περιλαμβάνουν νεφρική ανεπάρκεια, σπασμούς και αναπνευστικές λοιμώξεις (ως συνέπεια της υποτονίας και του ανεπαρκούς αντανακλαστικού του βήχα)¹. Αιφνίδιος θάνατος, συχνά κατά τη διάρκεια του ύπνου, έχει αναφερθεί σε πολλές περιπτώσεις.

Χαρακτηριστικό γνώρισμα του συνδρόμου είναι η εμφάνιση συγγενούς αμφίπλευρου καταρράκτη³. Στους μισούς ασθενείς παρουσιάζεται και γλαύκωμα, με ή χωρίς ανώμαλη μεγέθυνση των οφθαλμών, το οποίο είναι συνήθως αμφίπλευρο. Χηλοειδές (στο 25% των περιπτώσεων) μπορεί να σχηματιστεί στον κερατοειδή χιτώνα ή στον επιπεφυκότα. Ο στραβισμός δεν είναι ασυνήθης.

Η πάθηση των νεφρών χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία των νεφρικών σωληναρίων τύπου Fanconi⁴. Εμφανίζεται εγγύς σωληναρική οξέωση και πρωτεϊνουρία με πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους. Λόγω νεφρικής απώλειας φωσφόρου και ασβεστίου υπάρχει προδιάθεση για εμφάνιση ραχίτιδας, σκολίωσης και καταγμάτων στα οστά. Η απώλεια στα ούρα περιλαμβάνει επίσης, αμινοξέα, διττανθρακικά, νάτριο, κάλιο, αλβουμίνη και L-καρνιτίνη. Τα πρώτα συμπτώματα εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών ζωής και έχουν την τάση να χειροτερεύουν με την ηλικία. Η νεφρική βλάβη μπορεί να είναι ήπια ή σοβαρή, να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια και ανάγκη για αιμοκάθαρση.

Το σύνδρομο προσβάλλει το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα⁵, με αποτέλεσμα την εμφάνιση νεογνικής μυϊκής υποτονίας και την έλλειψη αντανακλαστικών από τον πρώτο χρόνο ζωής. Η καθυστέρηση της κινητικής



Εικόνες 3-4: Φωτογραφίες με τη σχισμοειδή λυχνία, από οφθαλμολογικό έλεγχο γυναικών φορέων του συνδρόμου, που αναδεικνύουν την χαρακτηριστική θολότητα των φακών.

ανάπτυξης είναι εμφανής. Η νοητική στέρηση είναι επίσης ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου. Η πλειοψηφία των αγοριών που προσβάλλονται έχουν μέτριο δείκτη IQ με εύρος μεταξύ 40-54, αλλά περίπου ένα στα τρία από αυτά έχουν σοβαρή διανοητική βλάβη. 10% των ασθενών έχουν IQ εντός των φυσιολογικών ορίων. Οι μισοί ασθενείς περίπου παρουσιάζουν σπασμούς. Η δυσκοιλιότητα επίσης είναι συχνή. Οι έμμονες ιδέες και η ψυχαναγκαστική συμπεριφορά είναι συνήθως. Το χαρακτηριστικό πρότυπο συμπεριφοράς περιλαμβάνει οξυθυμία, εκρήξεις οργής και αυτό-επιθετικότητα.

Το υπεύθυνο γονίδιο, OCRL¹, ταυτοποιήθηκε το 1992 και κλωνοποιήθηκε πέντε χρόνια αργότερα⁶. Εντοπίστηκε στο Xq26.1, περιέχει 24 εξόνια και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη OCRL1. Αυτή η πρωτεΐνη είναι μια φωσφατίδυλο-ινόσιτολ 4,5-διφωσφορική 5-φωσφατάση που εντοπίζεται στη συσκευή Golgi και στα πρώιμα ενδοσώματα⁷. Το μεταλλαγμένο γονίδιο κωδικοποιεί ένα ελαττωματικό ένζυμο (φωσφατάση) και τα προσβεβλημένα κύτταρα συσσωρεύουν φωσφατίδυλο-ινόσιτολ 4,5 διφωσφορικά [PtdIns(4,5)P₂].

Ως αποτέλεσμα, εμφανίζεται διαταραχή στον πολυμερισμό της ακτίνης του κυτταροσκελετού, αλλοιωμένη μεταφορά ουσιών στην κυτταρική μεμβράνη και μη φυσιολογική ενδοκυττάρωση. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν truncation μεταλλάξεις, σημειακές μεταλλάξεις ή μεγάλα ελλείμματα⁸. Νέες, de novo μεταλλάξεις έχουν εντοπιστεί στο 30% των ασθενών. Γοναδικοί και σωματικοί μωσαϊκισμοί έχουν περιγραφεί στο 4,5% των περιπτώσεων⁹. Η πρώτη επιτυχημένη χρήση της βιοχημικής μεθόδου μέτρησης της [PtdIns(4,5)P₂ φωσφατάσης] ανακοινώθηκε από τους Suchy και συνεργάτες το 1998¹⁰. Ένα χρόνο αργότερα περιγράφηκε η δυνατότητα προγεννητικού εντοπισμού του γονιδίου OCRL1 με τη χρήση ανάλυσης Northern σε μια οικογένεια με γνωστό ιστορικό¹¹.

Σε μια πιθανή περίπτωση προσβεβλημένου άρρενος, τα βήματα για ανίχνευση του συνδρόμου Lowe περιλαμβάνουν: α) κλινική διάγνωση, β) προσδιορισμό της ενζυμικής ανε-

πάρκειας και γ) ανάλυση DNA.

Η κλινική διάγνωση βασίζεται στα χαρακτηριστικά σημεία της ασθένειας. Ο καταρράκτης και στα δύο μάτια είναι πάντα παρών ενώ το γλαύκωμα εμφανίζεται στις μισές περίπου περιπτώσεις, συνήθως αμφίπλευρα. Η τυπική διαμόρφωση του προσώπου συνίσταται σε διόγκωση του μετώπου. Λιγότερο συχνά παρατηρούμενα χαρακτηριστικά είναι το επιμηκυμένο πρόσωπο, προεξέχοντα αυτιά και λεπτά, αραιά μαλλιά. Το τελικό ύψος των ενηλίκων είναι κατά μέσο όρο 1,55μ και οι ασθενείς έχουν την τάση να αναπτύσσουν ραχίτιδα, κατάγματα οστών (πιο συχνά του μηριαίου), σκολίωση και προβλήματα στις αρθρώσεις (νεφρική απώλεια φωσφορικών και ασβεστίου). Η εμπλοκή των νεφρών είναι επίσης φανερή με πολυουρία και αφυδάτωση. Τα αρχικά συμπτώματα εμφανίζονται κατά τους πρώτους μήνες ζωής, αλλά γίνονται σοβαρά αργότερα, κατά τη διάρκεια της 2ης ή 3ης δεκαετίας (νεφρική ανεπάρκεια). Συνήθη συμπτώματα του συνδρόμου είναι αδύναμος μυϊκός τόνος, καθυστερημένη κινητική ανάπτυξη και νοητική καθυστέρηση ποικίλης βαρύτητας. Οι σπασμοί (στις μισές περιπτώσεις) συνήθως εμφανίζονται σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών και περιλαμβάνουν βρεφικούς, μυοκλονικούς, τονοκλονικούς ή πυρετικούς σπασμούς (9% των ασθενών). Αυτά τα άτομα είναι γενικά φιλικά, αλλά με προβλήματα συμπεριφοράς, έμμονες και επιθετικότητα. Ένα άλλο σύμπτωμα (15-40% των περιπτώσεων) είναι η κρυσορχία.

Πρόσφατα αναφέρθηκαν στοματικές ανωμαλίες που σχετίζονται με το σύνδρομο OCRL¹². Περιλαμβάνουν υποπλασία αδαμαντίνης, χρόνια ουλίτιδα με ινώδη ούλα και μη σταθερά δόντια, με διευρυσμένους περιοδοντικούς χώρους. Ακτινολογικές εξετάσεις μπορούν να προσδιορίσουν την παρουσία στοματικών κύστεων, βραχύ κλάδο και κονδυλοειδή απόφυση στη κάτω γνάθο.

Η ανάλυση του ενζύμου εξετάζει την ποσοτική και ποιοτική ανεπάρκεια της φωσφατάσης που κωδικοποιείται από το μεταλλαγμένο OCRL¹. Η εξέταση γίνεται στους ινοβλάστες που προέρχονται από δείγμα δέρματος ενός

ενδεχομένως προσβεβλημένου άρρενος. Σημειώνεται ότι ενώ αυτή η δοκιμασία είναι διαθέσιμη για διάγνωση ενός προσβεβλημένου άρρενος, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αξιόπιστα για να διαπιστώσει φορείς του ΣΛ. Σε αντίθεση, η ανάλυση του DNA μπορεί να επιβεβαιώσει την παρουσία του μεταλλαγμένου OCRL¹ με ακρίβεια περίπου 95-99% τόσο σε άρρενες ασθενείς, αλλά και σε φορείς, δεδομένου ότι είναι ταυτοποιημένη η υπάρχουσα γονιδιακή μετάλλαξη σε ένα πάσχων μέλος της οικογένειας. Η οφθαλμολογική εκτίμηση είναι μια εφαρμόσιμη μέθοδος για να εξακριβωθεί ο φορέας του συνδρόμου¹³. Η απουσία θολότητας των φακών έχει υψηλή αξιοπιστία για την διάγνωση των μη φορέων. Ωστόσο, μητρικοί φακοί χωρίς θόλωση μπορεί να υπάρχουν εάν το σύνδρομο οφείλεται σε μια νέα τυχαία μετάλλαξη στον άρρενα απόγονο ή σε γοναδικό μωσαϊκισμό της μητέρας.

Η πιθανή προγεννητική διάγνωση μπορεί να πραγματοποιηθεί με υπερηχογραφική εξέταση του εμβρύου για ανίχνευση του καταρράκτη και να επιβεβαιωθεί με προσδιορισμό της ενζυμικής ανεπάρκειας και ανάλυση DNA. Η ανεπάρκεια του ενζύμου από το OCRL¹ εξετάζεται σε εμβρυϊκά κύτταρα που λαμβάνονται με αμνιοπαρακέντηση ή λήψη τροφοβλάστης. Η ανάλυση DNA μπορεί να πραγματοποιηθεί στα ίδια κύτταρα. Σε περιπτώσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης μπορεί να γίνει προεμφυτευτική διάγνωση.

Η διαφορική διάγνωση σε περίπτωση υπερηχογραφικής ανίχνευσης εμβρυϊκού καταρράκτη περιλαμβάνει: παραμονή υπερπλαστικού πρωτογενούς υαλοειδούς¹⁴, σύνδρομο Nance-Horan¹⁵ και Walker-Walbur¹⁶.

Ο εμβρυϊκός καταρράκτης έχει συνδεθεί επίσης με τοξοπλάσμωση¹⁷ και ανεμοβλογιά της εγκύου. Έχουν περιγραφεί περιστατικά με στική χονδροδυσπλασία¹⁸ και τρισωμία²¹.

Χρειάζονται περισσότερες πληροφορίες για την πρωτεΐνη OCRL¹, ώστε να αποσαφηνιστούν πλήρως οι μοριακοί μηχανισμοί που οδηγούν στη παθολογία του συνδρόμου Lowe. Συμπερασματικά, η ανίχνευση του εμβρυϊκού καταρράκτη είναι εφικτή και σε συνδυασμό με προσεχτική λήψη του οικογενειακού ιστο-

ρικού κάθε εγκύου, μπορεί να οδηγήσει σε ορθή προγεννητική διάγνωση. Οι φακοί του εμβρύου μπορούν να γίνουν ορατοί κατά το β' τρίμηνο της εγκυμοσύνης, γι' αυτό το λόγο πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην περιοχή των οφθαλμών κατά τη διεξαγωγή του υπερηχογραφικού ελέγχου.

Prenatal diagnosis of congenital cataract in a fetus with Lowe syndrome

Daskalakis G., Mparbas M., Anastasakis E., Limberopoulos E., Kalmantis K., Papantoniou N., Mesogitis S., Antsaklis A.

1st Department of Obstetrics and Gynaecology, "Alexandra" Maternity Hospital, University of Athens, Athens, Greece

Correspondence: Eleftherios Anastasakis,

14, Kountouriotou street, 152 35,

Ano Vrilissia, Athens, Greece

Tel: +30 6944697762

Fax: +30 210 8054928

E-mail: loufty28@yahoo.gr

Summary

The oculocerebrorenal syndrome of Lowe (OCRL) is a rare X-linked recessive genetic disorder characterized by the prenatal development of congenital cataract. Typically, opacification and discoid deformation of the lenses are seen. We report a case of prenatal detection of congenital cataract in a fetus with Lowe syndrome and we review the recent knowledge regarding OCRL1 pathophysiology.

Key words: LEKSEIS????????????

Βιβλιογραφία

1. Loi M. Lowe syndrome. Orphanet J Rare Dis 2006;18:1-16.
2. Mueller OY, Hartsfield JK Jr, Gallardo LA, Essig YP, Miller KL, Papemhausen PR, Tedesco TA. Lowe

- oculocerebrorenal syndrome in a female with a balanced X;20 translocation: Mapping of the X chromosome breakpoint. *Am J Hum Genet* 1991;49:804-811.
3. Tripathi, RC; Cibis, GW; Tripathi, BJ. Pathogenesis of cataracts in patients with Lowe's syndrome. *Ophthalmology* 1986;93:1046-1051.
 4. Kleta R. Fanconi or not Fanconi? Lowe syndrome revisited. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1244-1245.
 5. Kenworthy L, Park T, Charnas LR. Cognitive and behavioural profile of the oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Am J Med Genet* 1993;46:297-303.
 6. Nussbaum RL, Orrison BM, Janne PA, Charnas L, Chinault AC. Physical mapping and genomic structure of the Lowe syndrome gene OCRL1. *Hum Genet* 1997;99:145-150.
 7. Olivos-Glander IM, Janne PA, Nussbaum RL. The oculocerebrorenal syndrome gene product is a 105-kD protein localized to the Golgi complex. *Am J Hum Genet* 1995;57:817-823.
 8. Lin T, Orrison BM, Succhy SF, Lewis RA, Nussbaum RL. Mutations are not uniformly distributed throughout the OCRL1 gene in Lowe syndrome patients. *Mol Genet Metab* 1998;64:58-61.
 9. Monnier N, Satre V, Lerouge E, Berthoin F, Lunardi J. OCRL1 Mutation analysis in French Lowe syndrome patients: implications for molecular diagnosis strategy and genetic counselling. *Hum Mut* 2000;16:157-165.
 10. Suchy S, Lin T, Horwitz J, O'Brian W, Nussbaum R. First report of prenatal biochemical diagnosis of Lowe syndrome. *Prenat Diagn* 1998;18:1117-1121
 11. Tsuru T, Yamagata T, Momoi Y, Okabe I. Prenatal diagnosis of Lowe syndrome by OCRL1 messenger RNA analysis. *Prenat Diagn* 1999;19: 269-270.
 12. Brooks JK, Ahmad R. Oral anomalies associated with the oculocerebrorenal syndrome of Lowe: case report with multiple unruptured teeth and pericoronal radiolucencies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:e32-35.
 13. Roschinger W, Muntau AC, Rudolph G, Roscher AA, Kammerer S. Carrier assessment in families with lowe oculocerebrorenal syndrome: novel mutations in the OCRL1 gene and correlation of direct DNA diagnosis with ocular examination. *Mol Genet Metab* 2000;69:213-22.
 14. Katorza E, Rosner M, Zalel Y, Gilboa Y, Achiron R. Prenatal ultrasonographic diagnosis of persistent hyperplastic primary vitreous. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Aug;32:226-8.
 15. Reches A, Yaron Y, Burdon K, Crystal-Shalit O, Kidron D, Malcov M, Tepper R. Prenatal detection of congenital bilateral cataract leading to the diagnosis of Nance-Horan syndrome in the extended family. *Prenat Diagn* 2007;27:662-4.
 16. Beinder EJ, Pfeiffer RA, Bornemann A, Wenkel H. Second trimester diagnosis of fetal cataract in a fetus with Walker-Walburg syndrome. *Fetal Diagn Ther* 1997;12:197-199.
 17. Pedreira DA, Diniz EM, Schultz R, Faro LB, Zugaib M. Fetal cataract in congenital toxoplasmosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:266-267
 18. Ba_bu_M, Serin IS, Ozçelik B, Gune_T, Akçaku_M, Tayyar M. Prenatal ultrasonographic diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata by detection of rhizomelic shortening and bilateral cataracts. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:171-174.