



# Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2020 г.

ISSN 1314-3581  
<http://journal.raredis.org>

## Епидемиология на пигментен ретинит и Вродена слепота на Лебер

Елена Митова<sup>1</sup>, Георги Стефанов<sup>1</sup>, Анна Попова-Ташкова<sup>2</sup>,  
Марин Атанасов<sup>3,4</sup>, Румен Стефанов<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Институт по редки болести, Пловдив

<sup>2</sup>УМБАЛ „Александровска“, ДКЦ „Александровска“, Детски очен кабинет 2, София

<sup>3</sup>Катедра „Очни болести“, Медицински Университет – Пловдив

<sup>4</sup>Клиника по очни болести, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

<sup>5</sup>Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Факултет по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

### Резюме

Пигментните ретинити и Вродената слепота на Лебер са редки наследствени дистрофии на ретината, които водят до необратима гвучна слепота. Забележителната генетична хетерогенност на тези заболявания се дължи не само на големия брой засегнати гени, но и на факта, че мутациите в определен ген могат да причинят различни фенотипни варианти, различаващи се по тежест, прогресия на болестта и начин на унаследяване. Логично, към момента липсва еднна класификация, която да обедини всички клинични и генетични форми на пигментните дистрофии на ретината.

В този контекст, епидемиологичните проучвания в клиничната практика обхващат изучаваните контингенти според различни клинично-генетични и възрастови критерии. Това затруднява значително изучаването и оценяването на епидемиологията на различните форми наследствени дистрофии на ретината. Въпреки наличието на клиничен опит и задълбочено познаване на тези заболявания у нас, все още няма публикувани епидемиологични данни за българската популация.

Настоящата публикация има за цел да анализира епидемиологични данни за пигментния ретинит и Вродената слепота на Лебер и да предостави епидемиологична оценка за разпространението на тези заболявания в България.

**Ключови думи:** пигментен ретинит, епидемиология, наследствени дистрофии на ретината, конгенитална амавроза на Лебер

## Epidemiology of Retinitis pigmentosa and Leber's congenital blindness

Elena Mitova<sup>1</sup>, Georgi Stefanov<sup>1</sup>, Anna Popova-Tashkova<sup>2</sup>,  
Marin Atanasov<sup>3,4</sup>, Rumen Stefanov<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Institute for Rare Diseases, Plovdiv

<sup>2</sup>University Hospital „Alexandrovskia“, „Alexandrovskia“, Children's Eye Medical Office 2, Sofia

<sup>3</sup>Department of Eye Diseases, Medical University of Plovdiv

<sup>4</sup>Clinic of Eye Diseases, University Hospital „St. George“, Plovdiv

<sup>5</sup>Department of Social Medicine and Public Health, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv

### Abstract

Retinitis pigmentosa and Leber's congenital amaurosis are rare inherited retinal dystrophies that lead to irreversible blindness. The remarkable genetic heterogeneity of these diseases is due not only to the large number of genes involved, but also to the fact that mutations in a particular gene can cause different phenotypic variants, varying in severity, disease progression and inheritance. Logically, there is no unified classification that combines all clinical and genetic forms of the retinal pigment dystrophies.

In this context, epidemiological research in clinical practice encompasses the studied contingents by different clinical-genetic and age criteria. This makes it extremely difficult to study and evaluate the epidemiology of the various forms of inherited retinal dystrophy. Despite the existence of clinical experience and a thorough knowledge of these diseases in Bulgaria, there is no published epidemiological data for the local population.

This publication aims to analyze epidemiological data on retinitis pigmentosa and Leber congenital amaurosis and to provide an epidemiological assessment of the prevalence of these diseases in Bulgaria.

**Keywords:** retinitis pigmentosa, epidemiology, inherited retinal dystrophies, Leber's congenital amaurosis

### Кореспонденция:

Проф. г-р Румен Стефанов  
e-mail: stefanov@raredis.org

### Correspondence:

Prof. Rumen Stefanov, MD  
e-mail: stefanov@raredis.org

## Въведение

Разбирането и познаването на клинично-генетичната сложност на пигментните ретинити и вродената слепота на Лебер е предмет на множество мащабни проекти, в които колаборацията между епидемиолози, офталмолози и генетици е от решаващо значение. Това са редки патологични състояния, които водят до необратима двучна слепота.

В световен мащаб 253 милиона души са с нарушено зрение. Тридесет и шест милиона от тях са слепи, като 14 милиона са деца под 15 годишна възраст. Най-честите причини за детска слепота в развитите страни са церебрално увреждане на зрението, хипоплазия на зрителния нерв и наследствени дистрофии на ретината. Наследствените дистрофии на ретината (НДР) представляват група заболявания с голяма клинична и генетична хетерогенност и засягат приблизително 1 на 2 000 до 3 000 индивида [1]. Според Информационната Мрежа за болести на ретината (Retinal Information Network), над 250 гени причиняват НДР, много от тях с повече от един фенотип [2].

Най-честата форма НДР е пигментният ретинит (ПР, Retinitis Pigmentosa, RP), който се получава при мутации в над 90 гени и засяга 1 на ~ 4 000 души [1].

Понятието пигментен ретинит обхваща група наследствени дистрофии на ретината, характеризирани се с първична дегенерация на пигментните фоторецептори. ПР е главна причина за нарушено зрение и слепота, засягаща над 1.5 млн души по света [3].

За първи път през 1857 година холандският офталмолог F.C. Donders използва терминът Retinitis Pigmentosa. Заболява-

нето се характеризира с прогресивна дегенерация на фоторецепторите и пигментния епител на ретината, водещи до нощна слепота, тунелно виждане и постепенно намаляване на централното зрение. Клиничната находка при ПР варира в широки граници поради големия брой генетични варианти, като всеки от гените може да има по няколко алела [3].

Пигментният ретинит се класифицира като несиндромен (не засягащ други органи и тъкани), синдромен (засягащ и други невросензорни системи, като например слуха) и системен (засягащ множество органи и тъкани) [4].

През последните три десетилетия са описани голям брой причиняващи болестта варианти в над 90 гени, асоциирани с несиндромния ПР [3]. Въпреки откритите до сега над 200 мутации, молекулярният дефект може да се идентифицира в едва около 50% от изследваните пациенти с пигментен ретинит [5]. Освен генотипната хетерогенност, се наблюдават и различни фенотипни прояви при пациентите с една и съща мутация [5]. Унаследяването на ПР може да бъде автосомно доминантно (АД), автосомно рецесивно (АР) и X-свързано, като са описани и спорадични форми [4-5].

В допълнение около 15-30% от пациентите с ПР се представят със синдромна форма, асоциирана с екстраокуларни нарушения [3-4]. Най-честите синдроми, асоциирани с ПР са синдром на Usher, на Bardet-Biedl, на Laurence-Moon, абеталипопротеинемия, атаксия на Friedreich и други [5].

Сред другите наследствени дистрофии на ретината са вродената слепота (амавроза) на Лебер, (Leber Congenital Amaurosis, LCA), конусчево-пръчкови дистрофии, макуларни

**Таблица 1. Генетично припокриване между пигментния ретинит и други наследствени дистрофии на ретината. Адаптирано по Verbakel [3].**

	RP	CRD	LCA	MD	ESCS	CSNB
RP	ADGRA3*, AGBL5, AHI1, ARHGEF18, ARL2BP, ARL3*, ARL6, BBS1, BBS2, BBS9, C2orf71, CA4, CERKL, CLN3, CLRN1, CNGA1, CNGB1, DHDDS, DHX38*, EMC1*, EYS, FAM161A, HGSNAT, HK1, IDH3A, IDH3B, IFT172, KIAA1549*, KIZ, KLHL7, MAK, MVK, NEK2, NEUROD1*, OFD1, PANK2, PDE6A, PDE6G, POMGNT1, PRCD, PRPF3, PRPF4, PRPF6, PRPF8, PRPF31, RBP3, RDH11, REEP6, RGR, ROM1, RP1, RP2, RP9, SAMD11, SLC7A14, SNRNP200, TOPORS, TTC8, USH2A, ZNF408, ZNF513	C8orf37, CDHR1, RPGR, SEMA4A	CRB1, CWC27, IFT140, IMPDH1, LRAT, MERTK, RDH12, RPE65, SPATA7, TULP1	BEST1, FSCN2, GUCA18, IMP62, RP1L1	NR2E3, NRL	GNAT1, PDE68, RHO, RLBP1, SAG
CRD			CRX*, RPGRIP1			
MD		ABCA4, PROM1, PRPH2				

Всяка отделна част представлява специфична клинична диагноза. Наличието на имена на гени в припокриващите се зони показва, че мутациите в тези гени водят до различни фенотипи. Гените със звездичка са кандидат гени за несиндромен пигментен ретинит.

Съкращения: RP: Пигментен ретинит; LCA: Вродена слепота на Лебер (Leber Congenital Amaurosis); MD: Макуларна дистрофия; CRD: Cone-rod дистрофия (Конусчево-пръчицева дистрофия); CSNB: Congenital Stationary Night Blindness (Вродена непрогресираща нощна слепота); ESCS: Enhanced S-cone syndrome (Ретиноскопия, асоциирана с ранна никталопия).

дистрофии, заболявания с непрогресивен ход като ахроматопсия, вродена стационарна нощна слепота и други.

Пациентите с вродена слепота на Лебер често имат тежко нарушено зрение от раждането, нистагъм и липсващ или едва доловим отговор на електрофизиологична стимулация при електроретинограма [6-7].

Всички тези състояния оформят заедно един континуум от дистрофии на ретината, които се припокриват в клиничен аспект и/или като генетична находка (Таблица 1).

Въпреки относително високата честота на тази хетерогенна група заболявания (един на 3 000 - 5 000 души), която е допълнително повишена в етнически групи с голям процент кръвно-родствени бракове, различните форми на пигментен ретинит са определени като редки заболявания.

Настоящата публикация има за цел да анализира епидемиологични данни за ПР и вродената амавроза на Лебер и да предостави епидемиологична оценка за разпространението на тези заболявания в България.

## Материал и методи

Осъществено е търсене по ключови думи: „пигментен ретинит“, „епидемиология“, „наследствени дистрофии на ретината“, „конгенитална амавроза на Лебер“ в OMIM (Online Mendelian inheritance in Man, Класификация на наследствените болести при човека), Retina International и PubMed. Разгледани са публикациите и епидемиологичните данни за пигментния ретинит в европейския референтен портал за редки болести Orphanet. Търсени са публикации и монографии на български език в базите данни на Централна Медицинска библиотека и Google Scholar за проследяване на изследванията и опита с тези заболявания в България.

## Резултати

### Обобщени данни от Orphanet, Retina International и OMIM

#### А. Пигментен ретинит

Европейският референтен портал за редки болести Orphanet определя пигментния ретинит като вродена дистрофия на ретината, водеща до прогресивна загуба на фоторецептори и пигментен епител, като в резултат се стига до слепота в рамките на няколко десетилетия от живота. Коговете по OMIM са: #180100, #180104, #180105, #180210, #268000, #268025, #268060, #300029, #300155, #300424, #300605, #312600, #312612, #400004, #600059, #600105, #600132, #600138, #600852, #601414, #601718, #602594, #602772, #604232, #604393, #606068, #607921, #608133, #608380, #609913, #609923, #610282, #610359, #610599, #611131, #612095, #612165, #612572, #612712, #612943, #613194, #613341, #613428, #613464, #613575, #613581, #613582, #613617, #613660, #613731, #613750,

#613756, #613758, #613767, #613769, #613794, #613801, #613809, #613810, #613827, #613861, #613862, #613983, #614180, #614181, #614494, #614500, #615233, #615434, #615565, #615725, #615780, #615922, #616188, #616394, #616469, #616544, #616562, #617023, #617123, #617304, #617433, #617460, #617781, #618173, #618195, #618220, #618345, #618613, #618697, ког по МКБ 10 H35.5 и по ORPHA: 791 [7-8].

Заболеваемостта от ПР е 1-5 на 10 000 (от 1 на 3 000 до 1 на 5 000), без етническа специфика, но с усилен ефект при кръвнородствените бракове, а унаследяването е автозомно доминантно (в 15-25%), автозомно рецесивно (в 35-50%), X-свързано рецесивно (7-15%) или от митохондриално естество [7,9].

ПР обикновено е несиндромен (в 70 до 80%), но съществуват и над 30 синдромни форми, включващи множество органи и плейотропни ефекти. Най-чест е синдромът на Usher, асоцииран с невросензорна глухота и вестибуларна дисфункция и съставляващ 15 до 20% от всички случаи на ПР. Следващ по честота е синдромът на Bardet-Biedl, отговорен за 20-25% от синдромните форми или за около 5% от всички случаи на ПР [9].

#### Б. Вродена слепота на Лебер (BSL, LCA)

Вродената слепота на Лебер, която се описва със следните кодове в системата OMIM: # 179900, # 204000, # 204100, # 604232, # 604393, # 604537, # 608553, # 610612, # 611755, # 612712, # 613341, # 613826, # 613829, # 613835, # 613837, # 613843, # 614186, # 615360, # 618513), в МКБ 10 е с ког H35.5 и в ORPHA с ког 65 е дистрофия на ретината, дефинирана със слепота, изявена през първата година от живота и незначителен до липсващ отговор на електрофизиологична стимулация (електроретинограма на Ganzfeld, ERG) [7-8].

LCA е най-тежката форма на вродена слепота поради дистрофия на ретината. Описана е за първи път през 1869 от немския офталмолог Theodor Karl Gustav von Leber като вродена форма на Retinitis Pigmentosa. Загубата на зрението е по-тежка и бързо прогресираща в сравнение с останалите форми на ПР, като симптомите (нистагъм, окулодигитален рефлекс и др.) се наблюдават веднага след раждането или през първите месеци от живота [2,10].

LCA е рядко заболяване, засягащо 1 до 9 на 100 000 живородени деца (от 1 на 80 000 до 1 на 33 000) и съставлява 5% от вродените дистрофии на ретината [2,7]. Причинява се от мутации в над 18 гени, като унаследяването е предимно от автозомно рецесивен тип, а в редки случаи може да е автозомно доминантно [6-7,10].

Основни методи, използвани за идентифициране и класифициране на различните форми пигментен ретинит

са: електроретинограма, офталмоскопско изследване на ретината, установяване начина на унаследяване, възраст на клиничната изява, молекулярно генетични тестове, които включват и всички възможни мутации, причиняващи различните фенотипове [5].

#### **Епидемиологични данни от клиничната практика**

Открити са проучвания от Дания, Южна Корея, Норвегия, Словения, Израел, Испания, Бразилия, Великобритания и САЩ, като в първите четири са обобщени данни и е извършен анализ на база цялата популация, а в останалите са описани наблюдения и изследвания в определени ограничени области и специфични етнически групи.

През 2014 г. Bertelsen et al. [11] публикуват популационно проучване, базирано на данни от датския регистър за пигментен ретинит, обхващащ всички пациенти с ретинални и хориоретинални дистрофии от 1850 г. до януари 2013 г. За идентифициране на пациентите са използвани стриктни диагностични критерии. Авторите разделят случаите в клиничен аспект на системни и несистемни генерализирани дистрофии на ретината. Генетичното класифициране е основано на намерените известни патогенни мутации, а за останалите болни с неизвестен генотип, преценката е направена според фамилната анамнеза. Авторите са направили оценка за болестност и заболяемост от ПР в датската популация.

От регистрираните 5 602 628 датски граждани на 1 януари 2013 г., 1 622 живи пациенти са били с диагноза генерализирана ретинална дистрофия и са живеели в Дания. Това

съответства на болестност от 1 на 3 454 души. Оценката за заболяемост е базирана на новодиагностицираните случаи за период 1990 – 2013 г. и е изчислена на приблизително 1 на 100 000 датски граждани за година, а кумулативната заболяемост е 79 нови случаи на 100 000 новородени за описания период от 23 години.

Генерализирана дистрофия на ретината без асоциирани системни нарушения е намерена в 72% от пациентите (45% жени и 55% мъже), а останалите 28% от пациентите са имали и различни системни нарушения (Таблица 2).

Регистрираните 1 622 пациенти с НДР произхождат от 1 266 фамилии. Типът наследственост е определен като автосомно рецесивен в 23%, Х-свързан в 10% и автосомно доминантен в 6%, а 45% от случаите са спорадични.

През 2002 година Haim [12] публикува дисертационен труд изучаващ епидемиологията на пигментния ретинит в Дания. Обстойно е проучен датският регистър за ПР, както и многобройни епидемиологични проучвания на различни автори. Изчисленията за болестност от ПР са стандартизирани според данните на СЗО за честота на разпространение (WHO World Standardized Prevalence Rates, WSPR) и са сравнени с проучвания от САЩ и Великобритания. Не е открита статистически значима разлика. Намерената заболяемост според автора е 0.79 на 100 000, а болестността, изчислена съобразно WSPR е 22.4 на 100 000.

През 2017 г. Rim и съавтори [13] публикуват четири-годишно ретроспективно кохортно проучване за честотата на пигментния ретинит в Южна Корея. Авторите разглеждат данните от националната здравноосигурителна система

**Таблица 2. Заболяемост и диагностичен спектър при пациенти с генерализирана дистрофия на ретината в Дания**

Диагноза	Случаи, Брой (% от всички случаи)	Заболяемост
<b>Несистемна</b>	1172 (72.3)	1:4780
Пигментен ретинит (типичен, несистемен)	865 (53.3)	1:6477
Вродена слепота на Лебер	133 (8.2)	1:42125
Cone-rod (конусчево-пръчицева) дистрофия	68 (4.2)	1:82392
Хоридеремия	25 (1.5)	1:224105
Витреоретинална дистрофия	9 (0.6)	1:622514
Некласифицирана хориоретинална дистрофия	47 (2.9)	1:119204
Некласифицирана ретинална дистрофия	25 (1.5)	1:224105
<b>Системна</b>	446 (27.5)	1:12562
Синдром на Ушер (Usher)	217 (13.4)	1:25819
Синдром на Бардет- Бигл (Bardet-Biedl)	96 (5.9)	1:58361
Невронална цероидна липофусциноза	20 (1.2)	1:280131
Други познати синдроми	38 (2.3)	1:147438
Непознати синдроми	75 (4.62)	1:74702
Непознати дали са синдроми	4 (0.3)	
<b>Общо</b>	<b>1622 (100.0)</b>	<b>1:3454</b>

за периода януари 2011 – декември 2014 г., свързани с потвърдена диагноза за ПР при строго стандартизирани диагностични критерии. Годишните популационни данни са получени от корейския информационен статистически регистър. Изчислена е заболяемостта от пигментен ретинит за периода 2011-2014 г. и е описана честотата за двата пола, както и за различни възрастови групи. Общият брой регистрирани случаи за южнокорейската популация от 47 990 761 души за този период е 3 144, от които 1 567 са мъже (49.9%) и 1 577 жени (50.1%). Заболяемостта е определена на 1.64 случая на 100 000 човеко-години (1.58 до 1.70 при 95% интервал на доверителност) със сходна честота в двата пола и отклонение с два пункта във възрастовите групи 20-24 и 65-69 години.

Едно по-старо изследване в Норвегия от 1987 (Grøndahl, [14]) предоставя прогнозната болестност от ПР и синдром на Usher чрез проследяване на Националния регистър на слепите и Централния регистър на наследствените заболявания в Норвегия. В допълнение са извършени клинични прегледи на пациентите и техните роднини от първа линия в 4 области на страната, с население около 20% от общото за Норвегия. Намерени са 101 пациенти от 53 фамилии и болестността е определена на 1 към 4 440 за пигментния ретинит и 3.6 на 100 000 за синдрома на Usher.

През 1992 г. Peterlin и съавт. [15] описват изследване и проследяване на симптоматичните пациенти с ПР в Словения за периода 1986-1990 г. В допълнение на намерените 229 пациенти за този период, са диагностицирани още 23, след допълнително задълбочено изследване на 63 фамилии с вече регистрирани 82 пациенти. Прогнозната болестност за словенската популация (население 1 999 477 през 1990 г.) е 1 на 6 023 души. Начинът на унаследяване при анализираниите 63 фамилии е съответно 27% АД, 21% АР, 1.5% Х-свързано и 47.5% спорадични случаи.

Bunday et al. [16] намират честота на пигментния ретинит от 1 на 4 869 за живеещите в Бирмингам, Англия, а Vunker et al. [17] прогнозира обща болестност от ПР за популацията в Мейн, САЩ от 21 души на 100 000 (1 на 4 756). Последните са изчислили заболяемост от несиндромен ПР 1 на 3 544 живородени и честота на новодиагностицираните случаи в Мейн за година ~6 на 1 000 000.

Sharon и Vanin [18] намират болестност от ПР 1 на 2 086 в региона на Йерусалим, Израел като честотата е по-висока при мюсюлманските арабски семейства (1 на 1 798), в сравнение с тази при еврейските (1 на 2 230). В 49% от изследваните 183 фамилии, е намерен автозомно рецесивен начин на унаследяване. Авторите обясняват по-високата заболяемост с по-честите кръвнородствени бракове в изследвания регион, както и с висок процент първични мутации (в 42 от изследваните 64 фамилии, 66%).

През 2013 г. Восquet и съавт. [19] описват задълбочено изследване на диагностицираните и проследени за 21 години пациенти в специализираната клиника за невросензорни заболявания, Монпелие, Франция. При скринираните чрез PCR 107 гени, са намерени 1 957 случаи с наследствени дистрофии на ретината у общо 1 481 фамилии. В близо половината от случаите (47%) се касае за ПР.

Подобен анализ, обхващащ ретроспективно 20 годишен регистър, е направен и в Бразилия през 2018 г. [1]. ПР преобладава, с честота над 40% в разглежданата популация от 1 246 пациенти от 1 159 различни фамилии.

В две студии Bravo-Gil, [20] и Martin-Merida, [21] описват проведен анализ на молекулярно генетичната характеристика на ПР в испанската популация. В първата авторите разглеждат 106 случая с изолиран ПР, като намират автозомно рецесивно (АР) унаследяване в 62.1%, автозомно доминантно (АД) в 24.2% и Х-свързано в 13.6%. Във втората са изследвани 258 испански фамилии с ПР и предполагаем автозомно доминантен тип унаследяване. Чрез ретроспективен и проспективен молекулярно генетичен анализ и секвениране от следващо поколение (next-generation sequencing (NGS)) е намерено АД унаследяване в 55%.

#### **Епидемиологична оценка за България**

У нас първото епидемиологично и същевременно клинично-генетично проучване на пигментните ретинити, включително на амаврозата на Лебер е проведено от Филипов, Е. (цит. по А. Попова, 2018, [22]). То е отразено в неговия дисертационен труд (1979 г.), въз основа на комплексна методика, която включва всички клинично-генетични методи (прилагани до 1979 г.). При съвсем условно приет „минимален“ епидемиологичен статус на наследствената слепота в България, Филипов, Е. изчислява „минималните“ генни честоти и очакваните „минимални“ размери на рисковите групи на общо 23 АД и на 45 АР очни увреждания, водещи до двустранна слепота у нас, при общо 1 536 слепи и слабозрящи деца и възрастни, включващо и пигментните ретинити. Освен това, Е.Филипов отбелязва необходимостта у нас да се организира единна система за първична обществена профилактика на наследствените и вродените очни заболявания.

При изучаване на българската литература и научни публикации относно наследствените ретинопатии, е намерен дисертационният труд на Накова, А. от 1990 г., която проучва състоянието на фотоптичните функции в момента на поставяне на диагнозата ПР върху контингент от 1 196 болни подложени на комплексни изследвания в Сектора по функционална диагностика на ИСУЛ и НИОБ, гр. София. За 20 годишен период на наблюдение новорегистрираните пациенти са били между 14 и 53 на година [23].

Попова, А. (1994 г.) в дисертационен труд „Клинико-генетични форми и варианти на детската очна патология, водеща до слепота“ първа у нас насочено изучава клинико-генетичния полиморфизъм при контингент от 414 деца от Училището за деца с нарушено зрение – София, включително деца с пигментни ретинити – изолирани и като асоциирани с общи увреждания [22].

Пигментните дегенерации на ретината са описани в монографията на Коев, К. (2017 г.) с фокус върху клиничните характеристики и начини на унаследяване. Цитираната честота за пигментния ретинит в световен мащаб е 1 на 5 000 [24].

Разгледана е обширната монография от Попова, А. (2018 г.) описваща всички диморфични синдроми в офталмологията. В раздела заболявания на ретината са коментирани видовете пигментни дегенерации с техния клинично генетичен полиморфизъм, както и липсата на единна класификация, която да обедини всички форми. Цитираната честотата на пигментния ретинит за САЩ и Европа е 1 на 3 500 – 1 на 4 000. Проследени дългосрочно и описани са голям брой болни с ПР, при които за изолираната очна форма са идентифицирани мутации в 71 различни гена, като най-чести са автозомно рецесивните форми. Попова, А. предоставя също и задълбочено описание на амаврозата на Лебер с нейното клинично разнообразие, генна и алелна хетерогенност [22].

### Обсъждане

Забележителната генетична хетерогенност на наследствените дистрофии на ретината се дължи не само на големия брой засегнати гени, но и на факта, че мутациите в определен ген могат да причинят различни фенотипни варианти, различаващи се по тежест, прогресия на болестта и по начин на унаследяване. Освен това, някои гени могат да причиняват както синдромни, така и несиндромни форми на ретинални дистрофии [1].

Липсва единна класификация, която да обедини всички клинични и генетични форми на пигментните дегенерации на ретината, поради многото критерии, по които могат да бъдат класифицирани, например: според хода си на стационарни и прогресиращи, според предилекционното засягане – на пръчицовата или конусчевата фоторецепторна система, на периферни (генерализирани) дистрофии и централни (макулни) дистрофии. При една част от боледувашите заболяването е с начало от детска възраст, съществуват и вродени форми (вродената дегенерация на ретината тип Лебер), макар болшинството от описаните в литературата случаи да са при възрастни [22].

В тази връзка, епидемиологичните проучвания в клиничната практика обхващат изучаваните контингенти

по различни клинично-генетични и възрастови критерии. Това затруднява значително изучаването и оценяването на епидемиологията на различните форми наследствени дистрофии на ретината.

Въпреки наличието на клиничен опит и задълбочено познаване на тези заболявания у нас, все още няма публикувани епидемиологични данни за българската популация. Това прави екстраполацията на резултати от други страни единствен възможен начин за оценка на разпространението на наследствените дистрофии на ретината, пигментния ретинит и вродената амавроза на Лебер у нас.

Използвайки данните от Orphanet, Retina International и извършения обзор на научната литература може да се направят следните изводи. Очакваният брой пациенти с наследствени дистрофии на ретината за България е 2085 (95%CI 1997÷2176), съобразно литературните данни [11]. Очакваният брой пациенти с пигментен ретинит е 1 856 (95%CI 1773÷1942), а на тези с изолирана несиндромна форма между 1 073 и 1 580 [7, 11, 14, 25]. Очакваният брой пациенти с вродена амавроза на Лебер за България е 174 (95%CI 150÷202) [7]. С оглед многообразната клинична и генетична характеристика на тези заболявания и възможните спорадични случаи можем да очакваме по-висок брой пациенти.

Направената прогнозна оценка за разпространението на наследствените дистрофии на ретината, пигментния ретинит и вродената амавроза на Лебер в България трябва да бъде интерпретирана при следните ограничения. Данните представляват оценка на базата на изследвания в различни популации при различни методи на подбор и многообразие на генетичния скрининг, както и при използването на различни клинично-генетични класификации. Относно заболяемостта, поради многообразието на методите на екстраполация в епидемиологичните модели от клиничната практика, прогнозната заболяемост от ПР и вродена амавроза на Лебер е предложена на база данни от Orphanet и Retina International [2,7]. Липсата на системни изследвания и епидемиологичен регистър на тези заболявания у нас предполага възможност и за по-висок брой пациенти.

### Заклучение

Данните от научната литература недвусмислено показват, че наследствените дистрофии на ретината, в частност пигментния ретинит и вродената амавроза на Лебер представляват клиничен и научноизследователски интерес за специалистите по офталмология, педиатрия, медицинска генетика, епидемиология и групи.

Различните форми на пигментен ретинит са определени като редки заболявания и е необходимо създаването на систематичен епидемиологичен и bio-bank регистър на тази група болести, отличаващи се с изключителен клинично-

генетичен полиморфизъм. Епидемиологичните регистри могат да дадат основа за разрешаване на тези проблеми чрез събирането както на ретроспективни, така и на проспективни данни. Регистрите могат да са полезни за всички заинтересовани страни, а именно: за пациентите и пациентските организации, търсещи помощ и информация, за инвеститорите, провеждащи проучвания, за клиницистите, лекуващи пациентите, за епидемиолозите, които анализират данните, за фармацевтичните компании, проучващи нови пазари, за здравните власти, вземащи решения за планиране в системата на здравеопазване [26]. Фенотипното уточняване както на изолираната, така и на синдромната форма на ПР е предизвикателство, което следва да се решава в специализирани центрове, използващи стандартизирани диагностични процедури и методи на проследяване.

Коллаборативният подход при обхващането на засегнатите от заболяването фамилии би подобрил навременната молекулярно генетична диагностика. Новите възможности в областта на генната терапия ще дадат по-добра прогноза на страдащите от пигментен ретинит и вродена слепота на Лебер пациенти.

## Библиография

- Motta FL, Martin RP, Filippelli-Silva R, Salles MV, Sallum JM. Relative frequency of inherited retinal dystrophies in Brazil. *Scientific reports*. 2018 Oct 29;8(1):1-9.
- Retina International. <http://www.retina-international.org/> [last accessed on April 3, 2020]
- Verbakel SK, van Huet RA, Boon CJ, den Hollander AI, Collin RW, Klaver CC, Hoyng CB, Roepman R, Klevering BJ. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018 Sep 1;66:157-86.
- Fahim AT, Daiger SP, Weleber RG. Nonsyndromic retinitis pigmentosa overview. In: *GeneReviews*® [Internet]. 2017 Jan 19. University of Washington, Seattle.
- Chizzolini M, Galan A, Milan E, Sebastiani A, Costagliola C, Parmeggiani F. Good epidemiologic practice in retinitis pigmentosa: from phenotyping to biobanking. *Current genomics*. 2011 Jun 1;12(4):260-6.
- Tsang S.H., Sharma T. (2018) Leber Congenital Amaurosis. In: Tsang S., Sharma T. (eds) *Atlas of Inherited Retinal Diseases*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1085. Springer, Cham
- Orphanet. <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>, [last accessed on April 3, 2020]
- OMIM. <https://omim.org/> [last accessed on April 3, 2020]
- Ayuso C, Millan JM. Retinitis pigmentosa and allied conditions today: a paradigm of translational research. *Genome medicine*. 2010 May;2(5):34.
- den Hollander AI, Roepman R, Koeneke RK, Cremers FP. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Progress in retinal and eye research*. 2008 Jul 1;27(4):391-419.
- Bertelsen M, Jensen H, Bregnhøj JF, Rosenberg T. Prevalence of generalized retinal dystrophy in Denmark. *Ophthalmic epidemiology*. 2014 Aug 1;21(4):217-23.
- Haim M. The epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2002 Feb;80:1-34.
- Rim TH, Park HW, Kim DW, Chung EJ. Four-year nationwide incidence of retinitis pigmentosa in South Korea: a population-based retrospective study from 2011 to 2014. *BMJ open*. 2017 May 1;7(5):e015531.
- Grøndahl J. Estimation of prognosis and prevalence of retinitis pigmentosa and Usher syndrome in Norway. *Clinical genetics*. 1987 Apr;31(4):255-64.
- Peterlin B, Cankl-Klain N, Morela V, Stirn B, Rainer S, Cerar V. Prevalence of retinitis pigmentosa in Slovenia. *Clinical genetics*. 1992 Sep;42(3):122-3.
- Bunday SA, Crews SJ. A study of retinitis pigmentosa in the City of Birmingham. I Prevalence. *Journal of medical genetics*. 1984 Dec 1;21(6):417-20.
- Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, Hayes RP, Roderick TH. Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine. *American journal of ophthalmology*. 1984 Mar 1;97(3):357-65.
- Sharon D, Banin E. Nonsyndromic retinitis pigmentosa is highly prevalent in the Jerusalem region with a high frequency of founder mutations. *Molecular vision*. 2015;21:783.
- Bocquet B, Lacroux A, Surget MO, Baudoin C, Marquette V, Manes G, Hebrard M, Sénéchal A, Delettre C, Roux AF, Claustres M. Relative frequencies of inherited retinal dystrophies and optic neuropathies in Southern France: assessment of 21-year data management. *Ophthalmic epidemiology*. 2013 Feb 1;20(1):13-25.
- Bravo-Gil N, González-del Pozo M, Martín-Sánchez M, Méndez-Vidal C, Rodríguez-de La Rúa E, Borrego S, Antiñolo G. Unravelling the genetic basis of simplex Retinitis Pigmentosa cases. *Scientific reports*. 2017 Feb 3;7:41937
- Martin-Merida I, Aguilera-Garcia D, Fernandez-San Jose P, Blanco-Kelly F, Zurita O, Almoguera B, Garcia-Sandoval B, Avila-Fernandez A, Arteché A, Minguez P, Carballo M. Toward the mutational landscape of autosomal dominant retinitis pigmentosa: a comprehensive analysis of 258 spanish families. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2018 May 1;59(6):2345-54.
- Попова А. Дисморфични синдроми в офталмологията. Монография. Централна медицинска библиотека – Медицински университет София, 2018 г.
- Накова А. Функционални фототопични аномалии при Retinitis Pigmentosa. Автореферат на дисертация за получаване научната степен „Доктор на медицинските науки“, София, 1990 г.
- Коев К. Клинични проучвания на някои ретки пигментни дегенерации на ретината и макулата, София, 2017 г.
- Iftikhar M, Lemus M, Usmani B, et al. Classification of disease severity in retinitis pigmentosa. *British Journal of Ophthalmology*. 2019;103:1595-1599.
- Митева-Катранджиева Ц. Реални ползи от приложението на епидемиологични регистри в областта на ретките болести. *Ретки болести и лекарства сираци* 2017;8(2):8-12.