

Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 3 / 2020 г.

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

Съвременна диагностика на наследствените ретинални дистрофии

Елена Мермеклиева

Клиника по офталмология, УБ „Лозенец“
Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

Резюме

Въведение: Наследствените ретинални дистрофии са хетерогенна група наследствени заболявания със сравнително ниска честота в човешката популация, характеризиращи се със засягане на различни слоеве на ретината, най-често комплексът ретинен пигментен епител – фоторецептори и причиняващи тежко зрително увреждане – загуба на нощно зрение, зрително поле, цветно зрение и зрителна острота в началните етапи и водещи до прогресивна и тежка загуба на зрителната функция чрез промяна в анатомията и функцията на ретината.

Цел: Да се представят съвременните диагностични методи, осигуряващи точна диагностика на наследствените ретинални дистрофии, което е от съществено значение за правилен терапевтичен подход.

Методи и резултати: С развитието на медицинската наука и технологиите се въвеждат нови, все по-усъвършенствани методи за ранна диагностика на тези заболявания – електрофизиологичните изследвания стават все по-сложни и информативни. Заедно с компютърната периметрия, оптичната кохерентна томография (ОСТ), ангиОСТ, флуоресцеиновата ангиография, фундусаавтофлуоресценцията и адаптивната оптика позволяват много точна топографска локализация на дефекта. А заедно с напредъка в генетиката, оптогенетиката, молекулярната биология, биохимията на ретината и регенеративната медицина, те осигуряват по-добро разбиране на механизма на тези заболявания и увеличават терапевтичните възможности.

Заклучение: Познаването на съвременните методи за диагностика на наследствените ретинални дистрофии осигурява точно диагностициране на отделните нозологични единици, което е предпоставка за правилна терапия.

Ключови думи: наследствени ретинални дистрофии, електрофизиология, оптична кохерентна томография, генетика, редки очни болести

Modern diagnosis of hereditary retinal dystrophies

Elena Mermeklieva

Clinic of ophthalmology, “Lozenetz” University hospital
Medical Faculty, Sofia University “St. Kliment Ohridski”

Abstract

Introduction: Hereditary retinal dystrophies are a heterogeneous group of diseases with a relatively low frequency in the human population, characterized by involvement of different retinal layers, most often the complex retinal pigment epithelium – photoreceptors and causing severe visual impairment – loss of night vision, visual field, color vision and visual acuity in the initial stages and leading to progressive and severe loss of visual function by altering the retinal anatomy and function..

Objective: To present the modern diagnostic methods that provide accurate diagnosis of hereditary retinal dystrophies, which is essential for a proper therapeutic approach.

Methods and results: The development of medical science and technology has led to the introduction of new, increasingly sophisticated methods for early diagnosis of these diseases – the electrophysiological studies have become more complex and informative. Together with computer automated perimetry, optical coherence tomography (OCT), angioOCT, fluorescein angiography, fundus autofluorescence and adaptive optics, they allow very accurate topographical localization of the defect. And together with the advances in genetics, optogenetics, molecular biology, retinal biochemistry and regenerative medicine, they provide a better understanding of the mechanism of these diseases and increase the therapeutic opportunities.

Conclusion: The knowledge of modern methods of diagnosis of hereditary retinal dystrophies ensures accurate diagnosis of the different nosological groups, which is a prerequisite for a proper therapy.

Keywords: hereditary retinal dystrophies, electrophysiology, optical coherence tomography, genetics, rare eye diseases

Кореспонденция:

Доц. г-р Елена Мермеклиева, гм
e-mail: elenamermeklieva@yahoo.com

Correspondence:

Assoc. Prof. Elena Mermeklieva, MD, PhD
e-mail: elenamermeklieva@yahoo.com

Въведение

„Редките очни болести“ са заболявания със сравнително ниска честота в човешката популация. За „редки болести“ се приемат тези, чиято честота е по-малка от 1:2000 души население. Познати са около 900 „редки очни болести“. От тях най-голям дял имат наследствените дистрофии на ретината (НДР). Според различни източници около 750 са дистрофиите на ретината, хориоидеята или и на двете заедно, като специфичният генен дефект е идентифициран при около 270 от тях [1].

Наследствените дистрофии на ретината са хетерогенна група наследствени заболявания, характеризиращи се с увреждане на различни слоеве на ретината, най-често комплексът ретинен изменен епител (РПЕ) – фоторецептори и причиняват тежко зрително увреждане – загуба на нощно зрение, зрително поле, цветно зрение и зрителна острота в началните етапи и водят до прогресивна и тежка загуба на зрителната функция чрез промяна на анатомията и функцията на ретината [2].

И тъй като това са заболявания със сравнително малка честота в човешката популация, точната топографска локализация на дефекта, както и тяхното генетично диагностициране се пренебрегваше доскоро, още повече че не съществуваше надеждно лечение. Терапията на много от тези заболявания е все още проблематична, но тъй като в по-голямата си част те са силно инвалидизиращи индивида, усилията на учените по света са насочени към намирането на подходящо лечение и в близко бъдеще се очакват нови надеждни терапии [1].

Класификация на наследствените ретинални дистрофии

Съществуват различни класификации, но най-често използвана е анатомичната, която се базира на първично засегнатия слой – ретина, макула, РПЕ, хориоидея, стъкловидното тяло / ретина. Но този подход не винаги е най-правилен, защото при някои дистрофии са засегнати няколко слоя или области едновременно [2].

Друг вид класификация се базира на наследствеността. Изучени са много родословия, което дава възможност за проучване на начините на унаследяване в поколенията.

Съществува и трети тип класификация, която почива на фенотипната оценка, извършена след клиничен преглед, електрофизиологични и психофизични изследвания. Внимателният анализ на резултатите от всички тези изследвания дава възможност за причисляване към определена нозологична група клинично, а по-късно потвърдена и от молекулярната генетика [2].

Дистрофиите с първично дифузно засягане на фоторецепторите се класифицират отделно от тези с

преобладаващо централно (макулно) засягане, тъй като се различават съществено по симптомите и прогнозата.

Дифузната дистрофия на фоторецепторите е разделена в зависимост от първично засегнатата група фоторецептори на cone-rod и rod-cone дистрофии.

Съществуват и групи с първично засягане на хориоидеята, както и витрео-ретинални дистрофии.

В зависимост от хода на развитие на заболяването, те се делят на стационарни и прогресивни.

Наследствените заболявания на околото имат двустранно симетрично засягане и ако процесът е едностранен, трябва да се търсят други причини – интраутеринни инфекции, травми или възпалителни заболявания.

Съществуват изолирани форми, които протичат само с очно засягане, както и синдромни дистрофии, които са част от по-широк болестен процес, ангажиращ и други тъкани и органи [2].

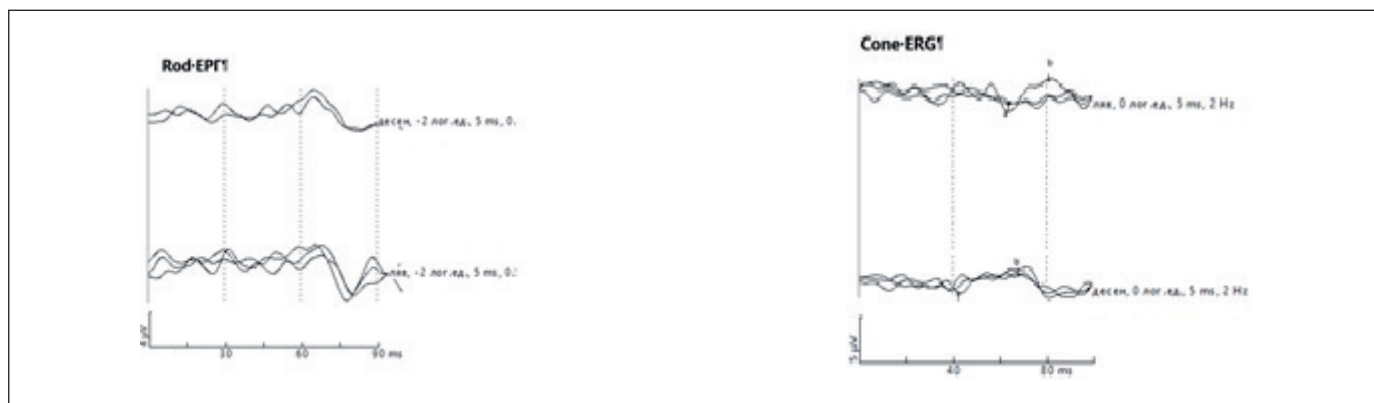
Съвременни диагностични методи

Развитието на медицинската наука и технологии доведе до въвеждането на нови, все по-усъвършенствани методи за ранна диагностика на тези заболявания – електрофизиологичните (ЕФ) изследвания станаха по-сложни и информативни. Заедно с компютърната автоматизирана периметрия, оптична кохерентна томография (ОСТ), ангио-ОСТ, флуоресцеиновата ангиография (ФА) фундусавтофлуоресценцията (ФАФ) и адаптивната оптика, позволяват много точна топографска локализация на дефекта. А заедно с напредъка в генетиката, оптогенетиката, молекулярната биология, биохимията на ретината и регенеративната медицина, те осигуряват по-добро разбиране на механизма на тези заболявания и увеличават терапевтичните възможности.

Наличността на съвременна диагностична апаратура позволява адекватна оценка на структурата и функцията на ретината.

Основните диагностични методи за изследване на ретиналните дистрофии са:

- офталмоскопия / фундобиомикроскопия
- оптична кохерентна томография (ОСТ), ангио-ОСТ
- флуоресцеинова ангиография (ФА)
- фундусова автофлуоресценция (ФАФ)
- електрофизиологични методи
 - 1) фулфилд електроретинография (ффЕРГ)
 - 2) мултифокална електроретинография (мфЕРГ)
 - 3) патерна електроретинография (ПЕРГ)
 - 4) електроокулография (ЕОГ)
 - 5) зрителни евокирани потенциали (ЗЕП)
- психофизични тестове
 - 1) изследване на зрителна острота
 - 2) изследване на контрастна чувствителност



Фигура 1. ФФЕРГ на пациент с cone-rod дистрофия

- 3) стандартна автоматизирана компютърна периметрия
- 4) изследване на адаптацията
- 5) изследване на цветното зрение

- генетични тестове, пренатална диагностика

Електрофизиологичните методи са най-важни в диагностиката на НДР. Те са „златният стандарт“, особено ценен в началните етапи или при асимптомни форми, когато субективните симптоми отсъстват и в много случаи при нормален фундус. Те са особено важни и за проследяване на промените в динамиката, което е от основно значение за прогнозата на увреждането [3]. ЕФ методи са много информативни, тъй като чрез правилния подбор на подходящото ЕФ изследване може да се направи диференциална диагноза между различните видове наследствени ретинални дистрофии, което понякога е много трудно, а е от особена важност при избора на правилен терапевтичен подход.

ЕФ методи са обективни методи за изследване функцията на зрителния анализатор. Към тях спадат различните видове електроретинография (ЕРГ), електроокулографията (ЕОГ) и зрителните евокирани потенциали (ЗЕП) [4].

Фулфилд ЕРГ (ффЕРГ) е ЕФ метод за обективно измерване на общата функция на ретината, изолираната обща функция на конусчетата и изолираната обща функция на пръчиците. Според някои автори трябва да се засегнат фоторецепторите на поне половината ретина, за да се получи редукция на амплитудата на ЕРГ при фулфилд техниката [5]. Нормална ЕРГ може да се получи при заболявания със значително намалена зрителна острота (ЗО) при тази техника, както и обратното – при $ZO=1.0$ и дифузно засягане на фоторецепторите може да се получи нерегистрираща се ЕРГ, напр. при пигментен ретинит (ПР) [6]. ФФЕРГ е особено информативна при генерализирани дистрофии на ретината като ПР и други rod-cone дистрофии като вродена амавроза на Лебер, cone-rod- или cone-дистрофиите (Фигура 1) [4].

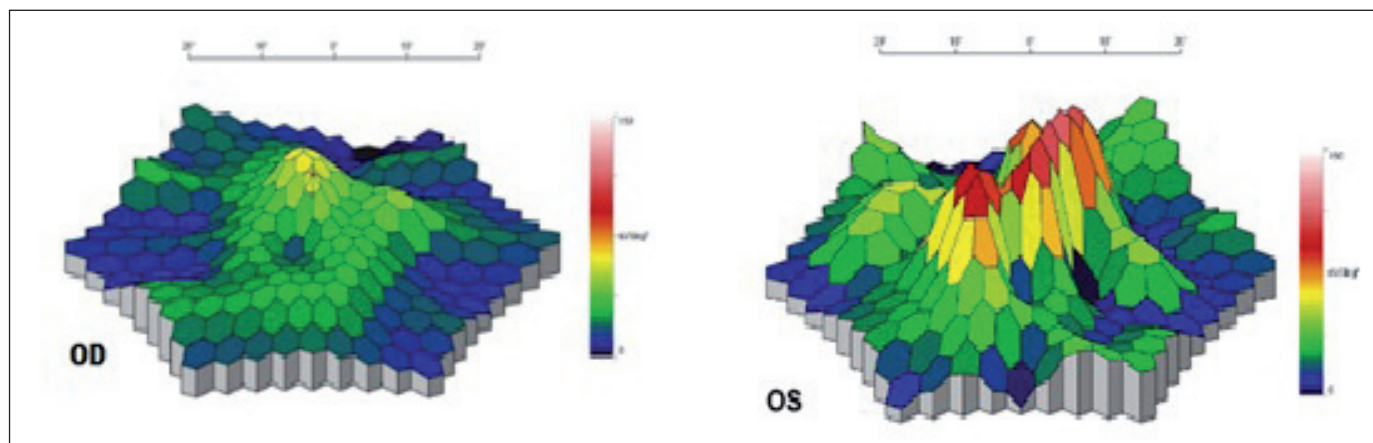
Мултифокалната ЕРГ (мФЕРГ) е сравнително нова техника, която позволява локални ЕРГ отговори да се записват едновременно от много региони на ретината. Отговорите при мФЕРГ се смята, че произхождат от конусчетата, тъй като е доказано, че има тясна връзка в генерирането и формата на сигнала на мФЕРГ, от една страна, и на фФЕРГ-конусчевия отговор от друга. МФЕРГ е много полезна при заболявания на макулата, както и за откриване на локализиран абнормности в ретината като болестта на Stargardt или Best (Фигура 2) [7].

Електроокулографията (ЕОГ) за разлика от ЕРГ, не е стимулиран отговор, тя записва постоянния потенциал, който съществува в очната ябълка. Потенциалите, записани по време на ЕОГ, се използват за изчисляване на коефициента на Arden. Получава се чрез разделяне на пиковата амплитуда (А) при фотопични условия на максималния спад на А при скотопична стимулация. ЕОГ отразява главно функцията на РПЕ, но зависи от интегритета на РПЕ, фоторецепторите и интерфоторецепторния матрикс. Поради тази причина ЕОГ е патологична при фоторецепторно засягане и други генерализирани заболявания на външната ретина и РПЕ, като болестта на Best [4].

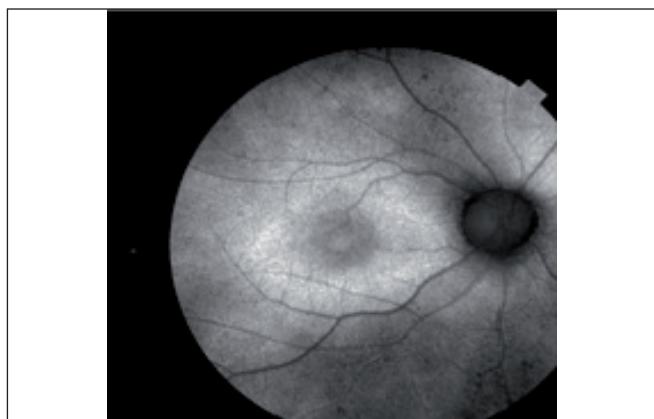
Флуоресцеиновата ангиография (ФА) се използва за визуализиране на кръвообращението в ретиналните и хориоидните съдове. Както знаем, патологичните симптоми, които могат да се наблюдават при този вид изследване, са: хипо-, хипер- и автофлуоресценция.

Фундусавтофлуоресценцията (ФАФ) се използва за оценка на функцията на РПЕ. След облъчване с ексцитираща светлина някои очни структури имат способността да флуоресцират. Такива структури са пигментите в клетките на РПЕ, грузите, липофусцина при болест на Best (Фигура 3).

Изследване на контрастна чувствителност – метод, който позволява качествена оценка на зрението. Дава информация за различителната светлочувствителност, т. е. способността на окото да прави разлика между яркостта на фона и обекта. Контрастната чувствителност се нарушава



Фигура 2. МФЕРГ на пациент с cone-rod дистрофия



Фигура 3. ФАФ на пациент с болест на Stargardt

много по-рано от зрителната острота, тъй като при зрителната острота условията са максимално контрастни, което в нормалното ежедневие е много рядко срещано и това прави местът за изследване на контрастната чувствителност по-сензитивен при заболявания на ретината и по-точно макулата [8-9].

Стандартна автоматизирана компютърна периметрия. Използва се за субективно изследване на зрителното поле чрез последователно определяне на разделителната светлочувствителност на ретината чрез долавяне на разликата в яркостта на фона и тази на тест-обекта в предварително подбрани статични точки в 30°, 60° или 90° зрително поле.

За обективно измерване на зрителното поле все още само за научни цели се използват мултифокални зрителни евокирани потенциали (ЗЕП) [10-11].

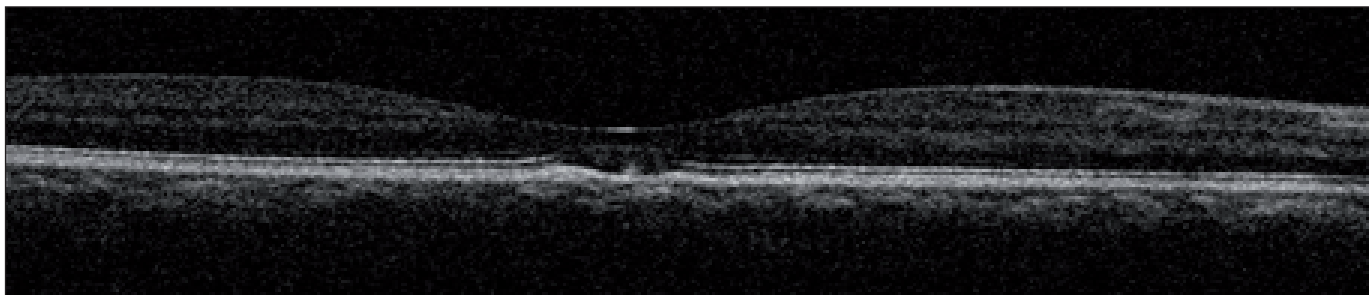
Изследване на адаптацията. Възможността на окото да възприема минимални по интензитет и площ количества светлинна енергия се нарича абсолютна светлочувствителност и е най-голяма във фиксационната точка. Морфологичният и субстрат са пръчиците [12-13]. Способността на окото да се приспособява към различни степени и нива на осветеност се нарича адаптация. Съществува адаптация към тъмно

и светло. Тя е динамичен процес, в основата на който са процесите на синтез и разграждане на зрителните пигменти [14]. Смутената адаптация към тъмно се нарича никталопия, чест симптом при ПР. Нарушената адаптация към светло се нарича хемералопия и се среща при дистрофиите на макулата, често съчетана с нистагъм, намалена зрителна острота и контрастна чувствителност и нарушено цветоусещане.

Изследване на цветното зрение. Способността на зрителната система да възприема гразнения на лъчи с различна дължина на вълната, в резултат на което се поражда субективно усещане за цвят се нарича светлоусещане. Морфологичният и субстрат са колбичките. В ретината има три вида колбички, различаващи се по пигмента, който се намира във външния им сегмент – еритролаб (или L-cone), хлоролаб (или M-cone) и цианолаб (или S-cone). Отделните групи колбички се гразнят от лъчи с точно определена дължина на вълната. За изследването на цветното зрение се използват различни методи. Най-разпространени в практиката са пигментните методи, които почиват на принципа на псевдоизохроматичността – различни монохроматични цветове могат да се възприемат като еднакви, поради еднаквата си яркост и наситеност при определени аномалии. Farnsworth–тестът също е вид пигментен тест, но по-сензитивен [15-16]. Други методи, които се използват, са спектралните. При тях целта е чрез смесването на два чисти спектрални цвята (червен и зелен) в определено съотношение да се получи цвят, еднакъв със зададения контролен монохроматичен цвят (жълт). Такъв метод е аномалоскопията.

Обективното изследване на цветоусещането се извършва чрез спектрална ЕРГ и ЗЕП, получени при цветна стимулация, но те все още имат ограничено приложение само при научни изследвания [4].

Оптичната кохерентна томография (ОСТ) е неинвазивно изследване, което осигурява обективна оценка на различните слоеве на ретината. Тя позволява



Фигура 4. ОСТ – изтъняване и дефект на фоторецепторния слой и РПЕ при пациент с cone-rod дистрофия

извършване на напречни оптични срезове на ретината с висока разделителна способност. При НДР, които са много разнородна група, най-често се наблюдава атрофия на засегнатите слоеве на ретината – намаляване на дебелината на невросензорната ретина, слоя на фоторецепторите или РПЕ (Фигура 4).

Напоследък все по-често се използват най-новите ангио-ОСТ апарати, които съчетават информацията, получена от ОСТ и ФА. Предимството им е, че осигуряват триизмерно изображение на съдовете на ретината и хориокапиляриса на различна дълбочина с тенденция за разработване на технологии, които позволяват визуализация на хориоидните съдове, което ще обогати научните знания за това как различните дистрофии на ретината променят ретинната и хориоидна съдова система. Значителен недостатък на наличната апаратура е липсата на информация за ретинната периферия, много важна при някои от НДР и особено значима при пациенти с ПР.

Все още оборудването, с което разполагаме, няма необходимата резолюция за визуализиране на отделните фоторецептори на клетъчно ниво.

Адаптивната оптика е нова стратегия, при която отделните фоторецепторни клетки се визуализират чрез сложни системи за измерване на аберацията на светлината. Адаптивните оптични системи все още не са широко достъпни, но те са ценни изследователски инструменти, които помагат да се изследва на клетъчно ниво механизъмът на фоторецепторно увреждане в различни етапи на НДР и имат потенциал като нов чувствителен, обективен метод за откриване на патоморфологичните механизми, както и за гарантиране на безопасността и ефикасността на клиничните изпитвания на различни нови терапии при пациенти с тези заболявания [1].

Генетични местове. Пренатална диагностика. Генетиката на НДР е сложна: едно и също заболяване може да бъде причинено от дефект в няколко гена. В същото време един и същ ген може да бъде свързан с различни заболявания. Към днешна дата са описани повече от 270 гена, свързани с дегенерация на ретината, но се смята, че много скоро ще бъдат идентифицирани много повече [17].

Напоследък много усилия са насочени към търсенето на генетичните дефекти и патофизиологичните механизми на дистрофиите на ретината. Много е важно да се установи точното местоположение на мутацията, тъй като е известно, че в зависимост от това генът може да има различна експресивност или дори различна фенотипна изява. Това явление е наблюдавано при редица автозомни доминантни гени. Например мутации в RDS/периферин гена (PRPH2) може да причини cone-rod дистрофия или ПР. Мутациите в гена на рогопсина (RHO) могат да причинят стационарна нощна слепота (CSNB) или ПР. А мутациите в гена CRX могат да доведат до проява на вродена амавроза на Лебер или на cone-rod дистрофия [17-18].

Автозомно рецесивните гени също демонстрират различни фенотипове в зависимост от местоположението и вида на мутацията в рамките на гена. Например, мутациите в гена ABCA4 причиняват болестта на Stargardt, юношеска макулна дистрофия, ПР или cone-rod дистрофия [19-20].

Заклучение

Познаването на съвременните методи за диагностика на наследствените ретинални дистрофии осигурява точно диагностициране на отделните нозологични единици, тъй като понякога диференциална диагноза между тях е много трудна, а това е предпоставка за правилна терапия.

Библиография

1. Henderson RH. Inherited retinal dystrophies. Paediatrics and child health. 2020; 30(1):19-27.
2. AAO. Retina and vitreous. Basic and clinical science course 2017-2018. 2017; 180-215.
3. Praidou A, Hagan R, Newman W et al. Early diagnosis of Stargardt disease with multifocal electroretinogram in children. Int Ophthalmol. 2014; 34(3):613-621.
4. Fishman GA, Birch DG, Holder GE et al. Electrophysiological testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway. 2nd ed., The Foundation of The American Academy of Ophthalmology, Ophthalmology monographs. 2001;7-270.
5. Lamb BL. Full-field electroretinogram. In: Lam B.L., editor. Lam, Byron L. Boca Raton, Taylor & Francis. 2005;1-64.
6. Lubinski W. Full-field ERG: basics, normal results and clinical application. Roland Consult Electrophysiological diagnostic workshop and hands-on course, Berlin, 5-7 April 2017.

7. Ambrosio L, Ambrosio G, Nicoletti G et al. The value of multifocal electroretinography to predict progressive visual acuity loss in early AMD. *Doc Ophthalmol*. 2015;131(2):125-35.
8. Marc RE. The synaptic organization of the retina. In: Levin LA., Nilsson SFE., Ver Hoeve J., Wu S., Kaufman PL., eds. *Adler's Physiology of the Eye*. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011; 443–458.
9. Prokofyeva E, Troeger E, Bernd A et al. Visual acuity changes in cone and cone-rod dystrophies. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2012; 32:53–59.
10. Jogi R. *Basic Ophthalmology* 4 ed. Jaypee brothers. 2009;22-46.
11. Lang GK. *Ophthalmology A short textbook*. Thieme Stuttgart. 2000;4-35.
12. Dacheux RF, Raviola E. Functional anatomy of the neural retina. In: *Principles and practice of ophthalmology*. Edited by Jakobiec A, Sanders Co. Philadelphia, 2000;1601-1624.
13. Marmor MF, Wolfensberger TJ, eds. *The Retinal Pigment Epithelium: Function and Disease*. New York: Oxford. 1998;103–134.
14. Thiadens AA, Phan TM, Zekveld-Vroon RC et al. Clinical course, genetic etiology and visual outcome in cone and cone-rod dystrophy. *Ophthalmology*. 2012;119:819–826.
15. AAO. *Fundamentals and principles of ophthalmology. Basic and clinical science course 2016-2017*. 2016;63-81.
16. Tang PH, Kono M, Koutalos Y et al. New insights into retinoid metabolism and cycling within the retina. *Prog Retin Eye Res*. 2013 Jan;32:48-63.
17. Davis JL. The Blunt End: Surgical Challenges of Gene Therapy for Inherited Retinal Diseases. *Am J Ophthalmol*, 2018 Dec;196:xxv-xxix.
18. Palmowski-Wolfe A, Stingl K, Habibi I et al. Novel PDE6B Mutation Presenting with Retinitis Pigmentosa - A Case Series of Three Patients. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2019; 236(4):562-567.
19. Eagle RC, Lucier AC, Bernardino VB et al. Natural history of phenotypic changes in Stargardt macular dystrophy. *Ophthalmic Genet*. 2009; 30(2):63–68.
20. Sears AE, Bernstein PS, Cideciyan AV et al. Towards Treatment of Stargardt Disease: Workshop Organized and Sponsored by the Foundation Fighting Blindness. *Transl Vis Sci Technol*. 2017 Sep 14;6(5):6.