

Алгоритъм за диагностика на болест на Stargardt и cone-rod дистрофии

Елена Мермеклиева

Клиника по Офтальмология, УМБАЛ „Лозенец“
Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

Резюме

Цел: Да представим алгоритъм, включващ задълбочени клинични, електрофизиологични и генетични изследвания, благодарение на които е поставена правилна диагноза на пациенти с болест на Stargardt и cone-rod дистрофии.

Материал и методи: Представяме двама пациенти, на които са извършени пълен офтальмологичен преглед, оптична кохерентна томография, фундусова автотофлуоресценция и/или флуоресцинова ангиография, компютърна периметрия и фулфилд и мултифокална електроретинография, чрез които е поставена клиничната диагноза, потвърдена и генетично.

Резултати: Част от симптоматиката на пациентите с cone-rod дистрофия, както и някои от клиничните изследвания биха могли погрешно да се интерпретират като болест на Stargardt, но след задълбочени електрофизиологични изследвания, които показват намалена дифузна електрофизиологична активност на конусчетата и в по-малка степен на пръчиците, се налага ревизия на първоначалната клинична диагноза, потвърдена по-късно и генетично.

Заключение: Задълбоченото клинично, електрофизиологично и генетично изследване на пациентите с наследствени ретинални дистрофии е от съществено значение за правилната диагноза и избора на терапевтично поведение. Представеният алгоритъм е полезен за диференциално-диагностичното разграничаване на различните видове наследствени ретинални дистрофии, което в някои случаи е много трудно и изисква диференциран подход.

Ключови думи: наследствени дистрофии на ретината, болест на Stargardt, cone-rod дистрофия, електрофизиология, генетика

Algorithm for diagnosing Stargardt disease and cone-rod dystrophies

Elena Mermeklieva

Clinic of Ophthalmology, University Hospital "Lozenetz"
Medical Faculty, Sofia University "St. Kliment Ohridski"

Abstract

Objective: To present an algorithm, including in-depth clinical, electrophysiological and genetic studies, thanks to which a correct diagnosis of patients with Stargardt disease and cone-rod dystrophy was established.

Material and methods: We present two patients who underwent a full ophthalmological examination, optical coherence tomography, fundus autofluorescence and/or fluorescein angiography, visual field testing and fullfield and multifocal electroretinography and the clinical diagnosis was established, confirmed and genetically.

Results: Some of the symptoms of the patient with cone-rod dystrophy, as well as some of the clinical studies could be misinterpreted as Stargardt disease, but after in-depth electrophysiological studies demonstrated reduced diffuse electrophysiological activity of cones and to a lesser extent of rods, a revision of the initial clinical diagnosis was required, confirmed later genetically.

Conclusion: In-depth clinical, electrophysiological and genetic testing of patients with hereditary retinal dystrophies is essential for the correct diagnosis and choice of therapeutic approach. The presented algorithm is useful for differential diagnosis between the different types of hereditary retinal dystrophies, which is very difficult in some cases and requires a differentiated approach.

Keywords: hereditary retinal dystrophies, Stargardt disease, cone-rod dystrophy, electrophysiology, genetics

Кореспонденция:

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

Correspondence:

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

Въведение

Наследствените ретинални гистрофи (НРД) са клинично и генетично хетерогенна група заболявания, която се характеризира със засягане на различни слоеве на ретината, най-често комплексът ретинен пигментен епител (РПЕ) – фоторецептори и водят до значително засягане на зрителната функция като нарушават анатомията и функцията на ретината [1-2].

Cone-rod гистрофите (КРД) са хетерогенна група наследствени заболявания, при които се наблюдава дифузно засягане на конусчетата, а на по-късен етап и пръчиците. Протичат с намаляване на централното зрение, засягане на цветното зрение, наличие на централни и парациентрални скотоми и намалена амплитуда в началото на фотопичния, а по-късно и на скотопичния отговор при фулфилд електроретинография (ФФЕРГ), като скотопичният отговор остава по-съхранен. При някои пациенти с КРД могат да се наблюдават и съдови и пигментни промени в отделни периферни участъци на ретината, характерни за rod-cone гистрофите (РКД). В тези случаи е трудно да се определи клинично дали това е КР или РК гистрофия. Водещ фактор са началните симптоми на пациентата, находката при фундоскопия, както и кой отговор е по-съхранен при ЕРГ [2-3].

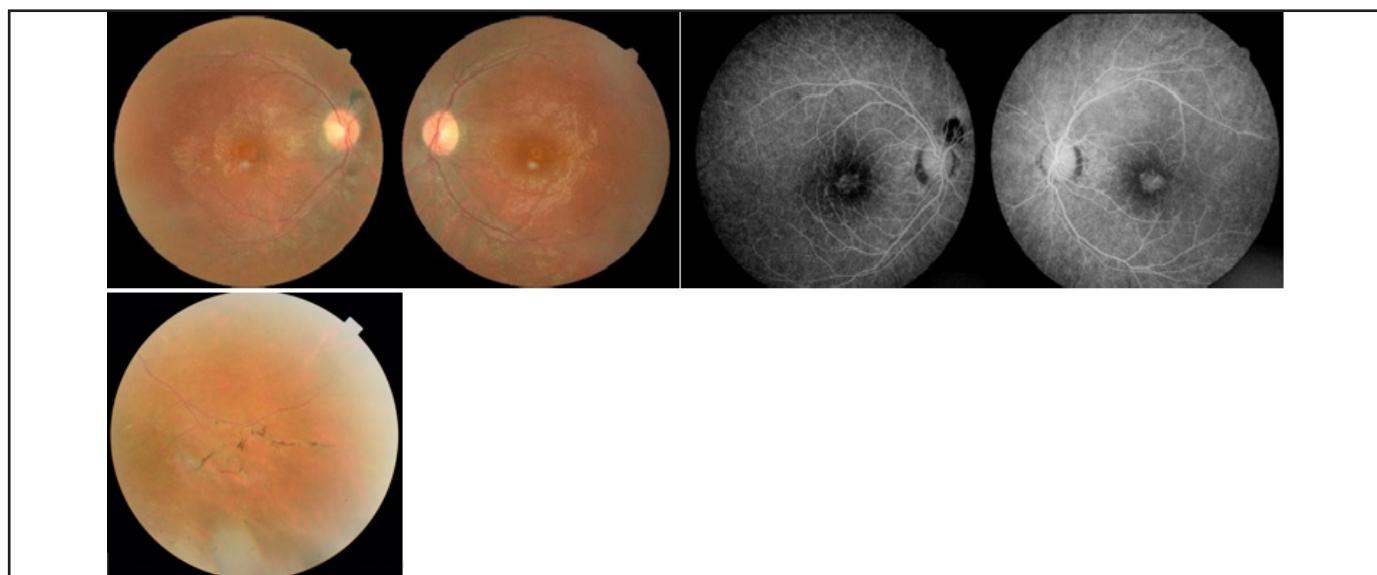
Болестта на Stargardt е най-често срещаната ювенилна макулна гистрофия и честа причина за загуба на централното зрение във възрастта до 50 години. За наследствените макулопатии е характерно локализираното засягане на конусчетата в областта на макулата. Зрителната острота обикновено остава в рамките на няколко десети. Класическият фенотип на болестта на Stargardt се характеризира с атрофия на фовеята, заобиколена от гискретни, жълтеникави, окръглени петна на нивото на РПЕ, с начало още в юношеска възраст. Ако петната са

разпръснати по цялото очно дъно, състоянието се нарича fundus flavimaculatus [1-2]. Могат да се наблюдават централни периметрични дефекти. На фундусавтофлуоресценция (ФАФ) се установяват характерни промени: перипапиларна атрофия на РПЕ, хипоавтофлуоресценция във фовеята и редуващи се радиерни ивици на хипер- и хипоавтофлуоресценция с периферен ход. Клиничната диагноза на болестта на Stargardt може да бъде потвърдена с откриването на т. нар. „хориоидно мълчание“ на флуоресцинова ангиография (ФА). В макулата се наблюдават участъци на хипо- и хиперфлуоресценция. С прогресията на заболяването в РПЕ се натрупва липофусциноподобен материал [4-6]. На ЕРГ фотопичният отговор е нормален или субнормален, скотопичният обикновено е нормален. Диференциалната диагноза е с различните cone- и cone-rod гистрофии [4, 7-9].

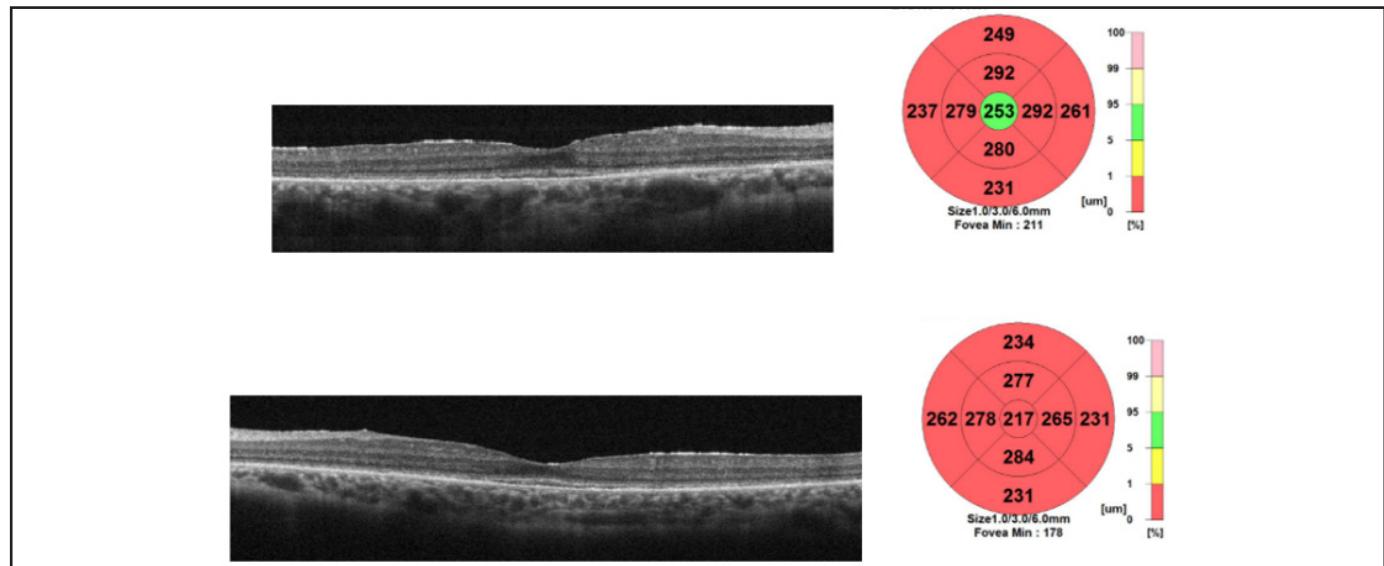
Материал и методи

Пациент 1: Жена на 26 години, на която е извършен пълен офтамологичен преглед, фундоскопия, ФФЕРГ и мФЕРГ, компютърна периметрия (КП), изследване на цветно зрение и зрителна острота, оптична кохерентна томография (ОКТ) и ФА, чрез които се постави клиничната диагноза, потвърдена и генетично.

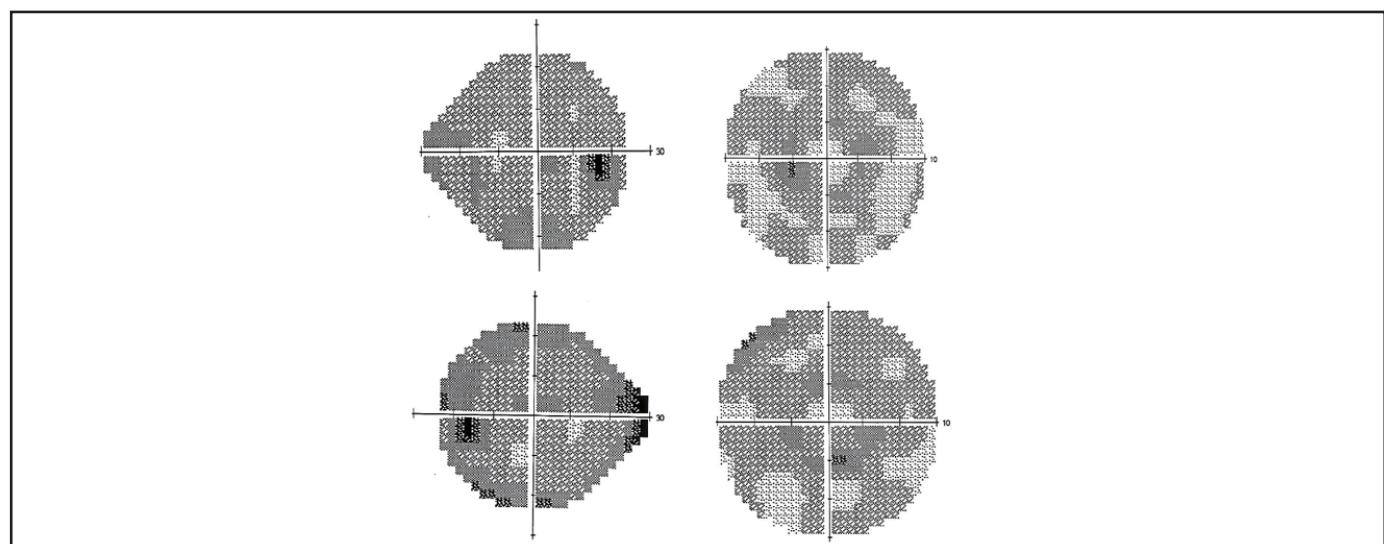
Резултати: Анамнестично – постепенна загуба на зрение, забелязана от около 2 години, фотофобия, нарушено цветно зрение. Не са ѝ известни родственици с подобни оплаквания. BCVA = 0.5 н.к. Очни дъна – леко по-бледи папили, умерено стеснени ретинални съдове и единични пигментни структури периферно в гъбете очи и в близост до диска на зрителния нерв (ДЗН) в ясно око (ДО), както и жълтеникава оцветка на макулата вдъвустранно. На ФА – генерализирано изтъняване на РПЕ периферно и хиперфлуоресценция в центъра на макулата в гъбете очи (Фигура 1).



Фигура 1. Цветна фотография и ФА на първия пациент



Фигура 2. OCT на първия пациент



Фигура 3. КП – 30° и 10° зрително поле

На OCT се наблюдава абнормен фоеоларен контур с ретинално изтъняване в отделни макулни участъци в двете очи със засягане предимно на фоторецепторния и РПЕ слоеве (Фигура 2). Централни и парациентрални скотоми се установяват на КП при 30° и 10° зрително поле (Фигура 3).

На фФЕРГ, която регистрира разделно генерализирания отговор на пръчиците и на конусчетата, се установява силно намален фотопичен отговор с абнормна конфигурация и намалена амплитуда и пролонгирана латентност до почти нерегистрираща се вълна в ляво око (ЛО). Скотопичният отговор е също патологичен, въпреки че е по-съхранен от фотопичния (Фигура 4).

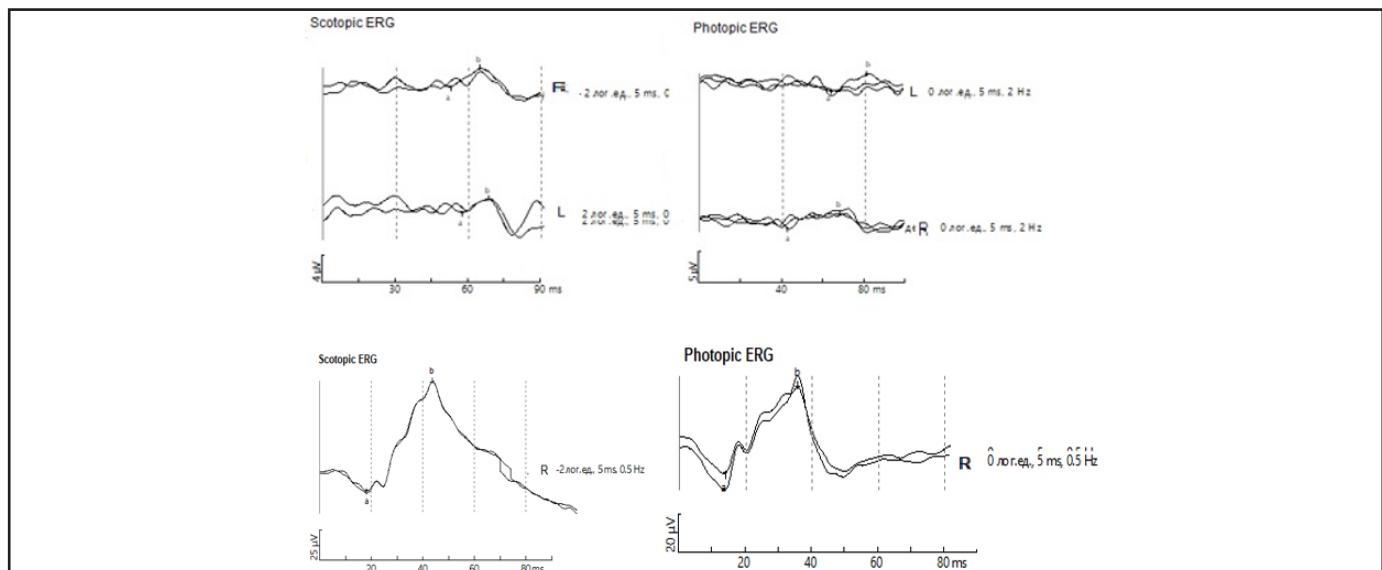
На мФЕРГ, която позволява да се регистрират локализирани увреди, се установява по-ниска функционална активност на конусчетата в макулата на двете очи, по-тежко в ДО, но в ЛО се наблюдава централен пик на запазена локална конусчева активност в центъра на макулата.

Установяват се промени и периферно, което кореспондира с промените във фотопичния и скотопичния отговор при фФЕРГ (Фигура 5).

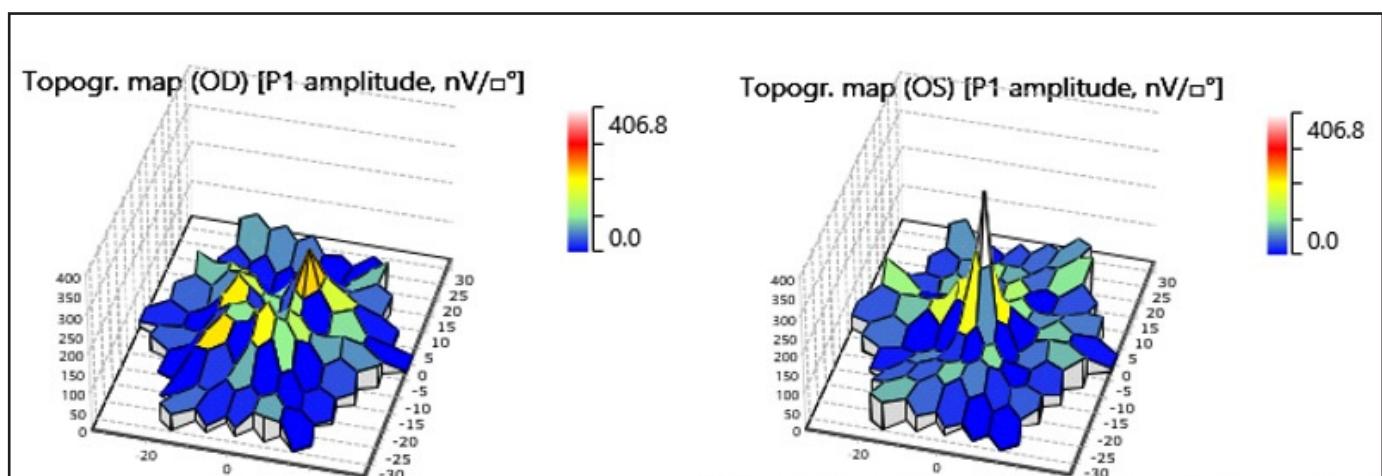
Пациент 2: На момче на 10-годишна възраст бяха извършени пълен офтамологичен преглед, ФАФ, OCT, фФЕРГ и мФЕРГ, благодарение на които бе поставена клинична диагноза, потвърдена и генетично.

Резултати: Анамнестично – постепенно намаление на зрението от около година. Родителите не съобщават за фамилна анамнеза. Няма оплаквания от фотофобия, има нормално цветно зрение. BCVA=0,15 с -2.0 g сф на ДО, BCVA=0,3 с -2.5 g сф на ЛО. Фундус – разместен пигмент в централната макула, на ФАФ – хипоафтофлуоресценция във фоеята, на ФА – хориоидно мълчание и хиперфлуоресценция в областта на централната макула (Фигура 6).

На OCT се визуализира атрофия на фоторецепторния и



Фигура 4. ффЕРГ на първия пациент (първи reg) и на здрав индивид (втори reg)



Фигура 5. мфЕРГ на първия пациент

РПЕ слоеве и натрупване на хиперрефлектична материя в областта на макулата (Фигура 7)

На ффЕРГ, която измерва генерализираната активност на пръчици и конусчета се демонстрира, че няма дифузно засягане на конусчетата, тъй като техният електрофизиологичен (ЕФ) отговор е доста съхранен, малко по-нискоамплитуден от този на пръчиците, който е нормален, като по-засегнат е в ДО (Фигура 8).

Но на мфЕРГ, която ни дава възможност за оценка на локализирани макулни увреди, се демонстрира по-ниска конусчева активност в областта на централната макула в двете очи. В този случай на ффЕРГ се установява, че няма дифузно засягане на конусчетата, характерно за КРД, а на мфЕРГ се демонстрира по-ниска конусчева активност в областта на централната макула в двете очи, което е характерно за наследствените макулопатии и ги отличава от КРД, при които се наблюдава генерализирана увреда на фоторецепторите в ретината (Фигура 9).

Обсъждане

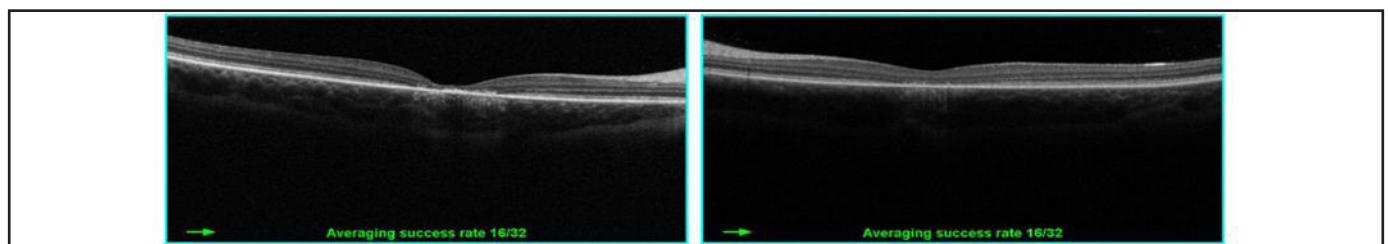
При първия пациент ЕФ изследвания установяват генерализирано тежко засягане на конусчевата функция, но и намалена функционална активност на пръчиците при скотопична стимулация – и вдвете нетипично за наследствените макулни дистрофии, към които принадлежи и болестта на Stargardt, а характерни за КРД [4,7,9].

При мфЕРГ се установява намалена активност на конусчета и пръчици, характерна за наследствените КРД, което ги различава от макулопатии, при които се наблюдава локализирана увреда на конусчетата в централната ретина [4,6,8-9].

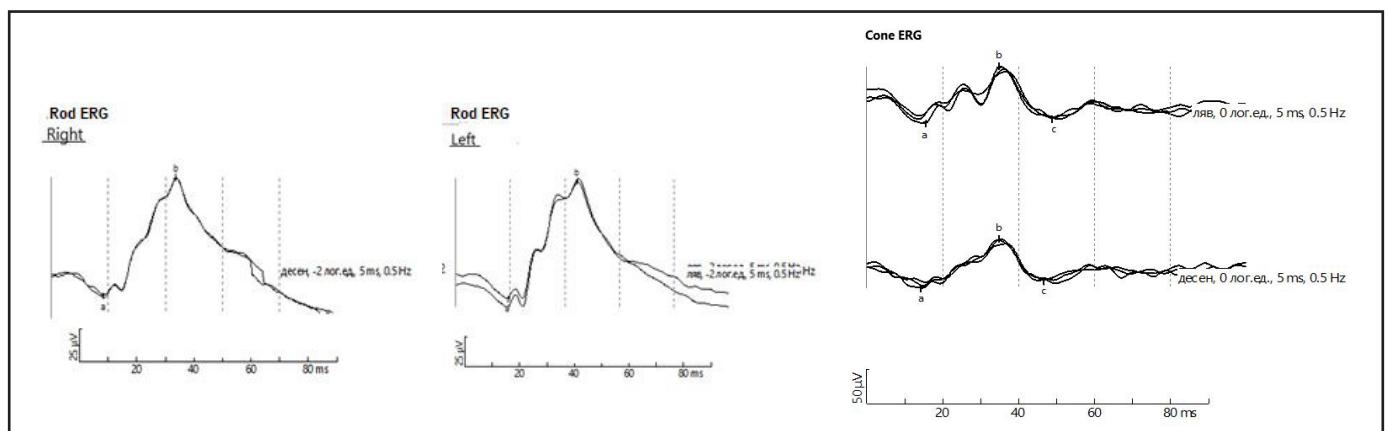
При втория пациент на ффЕРГ се установява запазена генерализирана активност на пръчиците и много слабо променена на конусчетата, а на мфЕРГ се установява значително локализирано засягане на функцията на конусчетата в макулите на двете очи, което е типично за болестта на Stargardt [4,6-7].



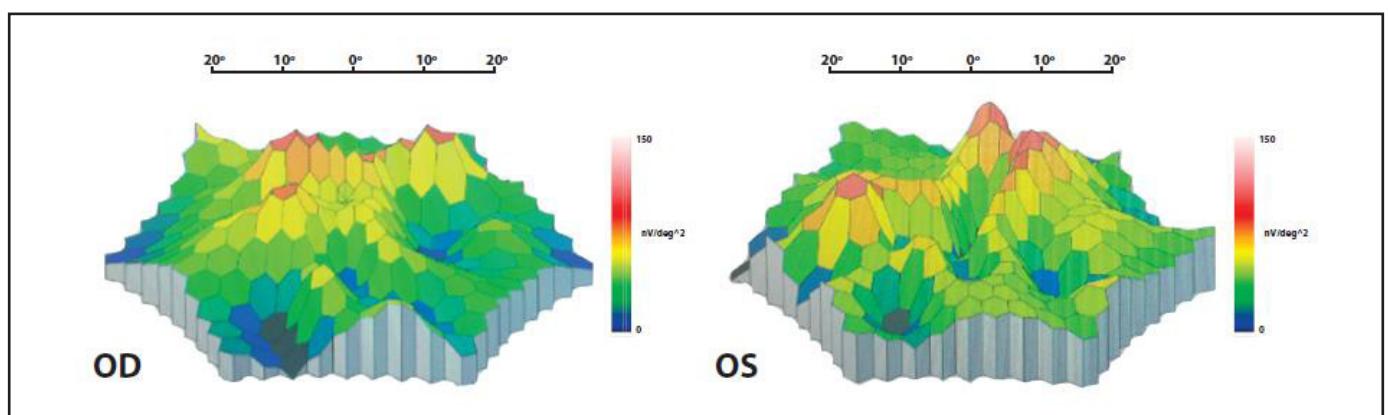
Фигура 6. Цветна фотография, ФАО и ФА на Втория пациент



Фигура 7. ОСТ на Втория пациент



Фигура 8. ффЕРГ на Втория пациент



Фигура 9. мфЕРГ на Втория пациент

ЕФ изследвания, които се считат за „златен стандарт“ в диагностиката на НРД, са много информативни, тъй като чрез правилния подбор на подходящото ЕФ изследване може да се направи диференциална диагноза между различните видове НРД [4].

Поставянето на правилната диагноза е от изключителна важност, тъй като има голямо значение при терапевтичното поведение – при пациентите с болест на Stargardt винаги трябва да се избягва, тъй като ускорява натрупването на липофусцин във фoveята. Правилната диагноза има значение и за прилагането на новите, все още експериментални терапии при тези заболявания [1,10-11].

Алгоритъм за диагностика на НРД

- Пълен офтамологичен преглед
- Изследване на цветно зрение
- ФАФ, ФА
- OCT
- КП
- ффЕРГ, мфЕРГ
- Генетично изследване

Заключение

Част от симптоматиката на първия пациент, както и някои от клиничните изследвания биха могли погрешно да се интерпретират като болест на Stargardt, но след задълбочено ЕФ изследване, което показва намалена дифузна ЕФ активност на конусчетата и в по-малка степен на пръчиците, се налага ревизия на клиничната диагноза, потвърдена по-късно и генетично. Задълбоченото клинично, електрофизиологично и генетично изследване на пациентите с НРД е от съществено значение за правилната диагноза и избора на терапевтично поведение.

Представеният алгоритъм е полезен за диференциално-диагностичното разграничаване на различните видове НРД, което в някои случаи е много трудно и изисква диференциран подход.

Библиография

1. AAO Retina and Vitreous (Basic and Clinical Science Course 2017-2018), 2017;180-215.
2. Bowling B. Kanski's Clinical ophthalmology A systematic approach 8 ed. Elsevier Limited, 2016; 640-677.
3. Noel NCL, MacDonald IM. RP1L1 and inherited photoreceptor disease: A review. Surv Ophthalmol. 2020 Nov-Dec;65(6):725-739.
4. Fishman GA, Birch DG, Holder GE, et al. Electrophysiologic testing in disorders of the retina,optic nerve and visual pathway. 2nd ed. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology monographs. 2001;34-118.
5. Walia S, Fishman GA. Natural history of phenotypic changes in Stargardt macular dystrophy. Ophthalmic Genet. 2009 Jun;30(2):63-8.
6. Praidou A, Hagan R, Newman W, et al. Early diagnosis of Stargardt disease with multifocal electroretinogram in children. Int Ophthalmol. 2014 Jun;34(3):613-21.
7. Zahid S, Jayasundera T, Rhoades W, et al. Clinical phenotypes and prognostic full-field electroretinographic findings in Stargardt disease. Am J Ophthalmol. 2013 Mar;155(3):465-473.e3.
8. Vincent A, Robson AG, Holder GE. Pathognomonic (diagnostic) ERGs. A review and update. Retina. 2013 Jan;33(1):5-12.
9. Creel DJ. The Electroretinogram and Electro-oculogram: Clinical Applications, Webvision, the Organization of the Retina and Visual System <https://webvision.med.utah.edu/book/electrophysiology/the-electroretinogram-clinical-applications/>
10. Davis JL. The Blunt End: Surgical Challenges of Gene Therapy for Inherited Retinal Diseases. Am J Ophthalmol. 2018 Dec;196:xxv-xxix.
11. 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.