

КЛИНИЧНА ПРАКТИКА – ТРУДНОСТИ В ДИАГНОСТИКАТА

ТРИ ФАМИЛНИ СЛУЧАЯ ОТ ТРИ РАЗЛИЧНИ ПОКОЛЕНИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНО УНАСЛЕДЯВАНЕ НА RETINITIS PIGMENTOSA, ДОКАЗАНИ С ДИГИТАЛНО ERG

К. Коев¹, Р. Георгиев¹ и С. Черникова²

¹Клиника по очни болести, УМБАЛ „Александровска“

²Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“

THREE FAMILY CASES OF DIFFERENT GENERATIONS WITH AUTOSOMAL DOMINANT INHERITANCE OF RETINITIS PIGMENTOSA, PROVED BY DIGITAL ELECTRORETINOGRAM (ERG)

К. Коев¹, R. Georgiev¹ and S. Cherninkova²

¹Clinic of Ophthalmology, Alexandrovska University Multiprofile Active Treatment Hospital

²Clinic of Neurology, Alexandrovska University Multiprofile Active Treatment Hospital

Резюме: Диагностицирани са и са проследени три фамилни случая – баба, син и внучка с *retinitis pigmentosa RP Rod-cone dystrophy* с автозомно-доминантно унаследяване по класификацията на Американската академия по офталмология. При проведеното за първи път у нас изследване с дигитално ERG се наблюдаваше и при трите случая при фотопичното провеждане на изследването ретинограма с нормална морфология и полярност, но със силно понижена амплитуда – средно 50 mV. В хода на тъмнинната адаптация се установи понижаване на биоелектричната активност от субнормална до нерегистрираща се ERG при бял и съответно син светлинен стимул с честота 30 Hz. Диференциалната диагноза с другите форми на тапеторетинални дегенерации беше направена със специфичния дигитален образ на предизвиканата биоелектрична активност. И в трите случая на трите поколения установихме изчерпване на остатъчната биоелектрична активност в хода на прогресиращо дегенеративно заболяване RP с напредване на възрастта. Диагнозата се потвърди клинично (офтальмоскопски с характерния вид на очното дъно), с цветно тестване (ATL, таблиците на Ишихара и Рабкин, All color Anomaloscope IF-2 TOMEY, Test 28 HUE de Roth Farnsworth-Munsell), с кинетична Кугел-периметрия и автоматична Хъмфри-периметрия с програмата SITA-Fast. При цветното изследване бабата и бащата четат само ATL, което доказва, че няма придобито цветно разстройство. Това е в подкрепа на автозомно-доминантния тип на унаследяване. При аномалоскопското изследване и цветните таблици на Ишихара и Рабкин и Test 28 HUE de Roth Farnsworth-Munsell при бабата и бащата се установи дейтераномалия. Внучката е с нормална трихромазия. От направените периметри се наблюдава концентрично стесняване на зрителното поле до тръбовидно зрение. При трите фамилни случая беше взет серум за генетично изследване за потвърждаване на диагнозата и за последваща генна терапия.

Ключови думи: пигментен ретинит, електроретинограма, автозомно-доминантно унаследяване, периметърно цветно зрение

Адрес за кореспонденция: Д-р Красимир Коев, д.м., Очна клиника, УМБАЛ Александровска, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, тел. 8365504, e-mail: sofia56@abv.bg

Summary: Three family cases with *Retinitis pigmentosa (RP) rod-cone dystrophy* with autosomal dominant inheritance according to American Academy of Ophthalmology classification were diagnosed and studied: the grandmother G. D., 83 years old; the son A.D., 61 years old and granddaughter A.B., 27 years old. The test with digital ERG was conducted for the first time in Bulgaria. During the photopic test, there was observed retinogram with normal morphology and polarity but with drastic decline of the amplitude by 50 mV on

average. In the process of dark adaptation, a decline of bioelectric activity was detected: from subnormal to non-recording ERG during white and blue flashes at 30 Hz. Differential diagnosis with other forms of tapetoretinal degenerations was established through specific digital image of induced bioelectric activity. In all of the three different generations' cases, there was established reduction in residual bioelectric activity with the advancing of age of the patients with progressive degenerative RP disease. The diagnosis was confirmed clinically/ophthalmoscopically with the typical appearance of the fundus of the eye (with colour tests) ATL, Ishihara table and Rabkin chart, All color Anomaloscope IF-2 TOMEY, Test 28 HUE de Roth Farnsworth-Munsell, with kinetic Kugel perimeter and automated Humphrey perimeter using the SITA-Fast computerized perimetric threshold strategy. During the colour test, the grandmother and the father could read only ATL, which proves there was no acquired colour vision disorder. This is in confirmation of the autosomal dominant inheritance. In the process of anomaloscopic test and the colour tables and charts of Ishihara and Rabkin, as well as Test 28 HUE de Roth Farnsworth-Munsell, the grandmother and the father were found to be with deuteranomaly. The granddaughter had a normal trichromacy. The perimetric tests showed concentric narrowing of the visual field to tubular vision. Serum for genetic tests was taken from the three family cases in order to confirm the diagnosis and administer a gene therapy.

Key words: retinitis pigmentosa, electroretinogram, autosomal dominant inheritance, perimeter, colour vision

Address for correspondence: Krassimir Koev, MD, Clinic of Ophthalmology, UMBAL "Aleksandrovska", 1, Sv. G. Sofiiski Str., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 8365504, e-mail: sofia56@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Retinitis pigmentosa (RP) е хетерогенна група наследствени очни заболявания, при които абнормности на фоторецепторните пръчици и конусчета или на ретиналния пигментен епител водят до прогресивна загуба на зрението [1, 2, 3, 4, 5]. Честотата е от 19 до 27 на 100 000 души [6].

Основните критерии за диагностициране на болестта са дисфункцията на пръчиците, установена чрез електроретинографско изследване, а така също загубата на периферното зрение, пациентите виждат като през тръба, двустранността на процеса и характерната офталмологична находка, както и наличието на пигментни струпвания под формата на костни клетки [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

Начинът на унаследяване при RP се класифицира като автозомно-доминантно (adRP), автозомно-рецесивно (arRP), X-свързано (xLRP), просто/мултиплено [12, 13, 14, 15, 16].

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

Диагностицирани и проследени са три фамилни случая – баба (Г. Д. на 83 год.), син (А. В. на 61 год.) и внучка (А. В. на 27 год.) с retinitis pigmentosa RP Rode-con dystrophy с автозомно-доминантно унаследяване по класификацията на Американската академия по офталмология.

При проведеното за първи път у нас изследване с дигитално ERG се наблюдаваше и при трите случая при фотопичното провеждане на изследването ретинограма с нормална морфология и полярност, но със силно понижена амплитуда средно 50 mV.

В хода на тъмнинната адаптация се установи понижаване на биоелектричната активност от

субнормална до нерегистрираща се ERG при бял и съответно син светлинен стимул с честота 30 Hz.

Диференциалната диагноза с другите форми на тапеторетинални дегенерации беше направена със специфичния дигитален образ на предизвиканата биоелектрична активност.

И в трите случая на трите поколения установихме изчерпване на остатъчната биоелектрична активност в хода на прогресиращо дегенеративно заболяване RP с напредване на възрастта. Пълно изчерпване на биоелектричната активност наблюдавахме при бабата и бащата, докато при внучката се установи остатъчна биоелектрична активност.

Диагнозата се потвърди клинично:

– офталмоскопски с характерния вид на очното дъно. Докато при внучката наблюдавахме праховидна интратинална пигментация, то при бащата и бабата се констатираха груби пигментни струпвания под формата на костни клетки. Папилата при бащата и при бабата имаше восьноблед цвят.

– с цветно тестване (ATL, таблиците на Исшихара и Рабкин, All color Anomaloscope IF-2 TOMEY, Test 28 HUE de Roth Farnsworth-Munsell). При цветното изследване бабата и бащата четат само ATL, което доказва, че няма придобито цветно разстройство. Това е в подкрепа на автозомно-доминантния тип на унаследяване. При аномалоскопското изследване и цветните таблици на Исшихара и Рабкин и Test 28 HUE de Roth Farnsworth-Munsell при бабата и бащата се установи дейтераномалия. Внучката е с нормална трихромазия.

– с кинетична Кугел-периметрия и автоматична Хъмфри-периметрия с програмата SITA-Fast. От направените периметри се наблюдава концентрично стесняване на зрителното поле до

тръбовидно зрение при бащата и внучката и при бабата, при която е най-силно изразено.

Най-силно понижение на зрителната острота се наблюдаваше при бабата VOD = 0,03 VOS = 0,04, по-слабо изразено – при бащата VOD = 0,1 VOS = 01, и най-слабо понижение – при внучката VOD = 0,5 VOS = 06.

При трите фамилни случая беше взет серум за генетично изследване за потвърждаване на диагнозата и за последваща генна терапия.

ОБСЪЖДАНЕ

При направеното от нас дигитално ERG се установи и в трите случая, на трите поколения, с напредване на възрастта изчерпване на остатъчната биоелектрична активност – най-силно изразено при бабата и бащата и по-слабо при внучката. ERG е един от основните диагностични и показателни методи, които доказват диагнозата RP [17-23]. При представените от нас случаи с RP унаследяването е автозомно-доминантно.

Прецизно генетично изследване, идентифициращо генна мутация, би могло да помогне на болни с RP, особено с автозомно-доминантни мутации, чрез елиминиране трансфера на мутиралия ген. Прилагането на преимплантационна генетична диагноза и избирането на зигота за имплантация, несъдържаща мутиралия ген, ще попречи на трансфера на идентифицирания ген.

Учени от Института по офталмология във Великобритания (от очната болница в Мърфилдс от екипа на проф. Робин Али [24]) представят резултатите от първото в света клинично проучване при тестване на революционна генна терапия за лечение на един тип наследствена слепота, конгенитална амавроза на Лебер – рядко наследствено очно заболяване, причинено от изменение в гена, наречен RPE65. То се появява при раждането или през първите месеци от живота и причинява прогресивна дезориентация и загуба на зрение. Засега няма ефективно лечение на това заболяване. Провеждайки лечението върху трима пациенти с конгенитална амавроза на Лебер, болните са били подложени на серия от тестове, с цел да се установят ефектите от терапията. Всички те достигат нива на зрение, равни поне на първоначалните преди операцията. Един пациент достига значително подобрение на нощното си зрение. Това е демонстрирано чрез неговата способност да се справи със специално проектирана симулация при движение

през нощта. Преди операцията той е достигал целта бавно и е направил няколко грешки, но следвайки инструкциите на хирурга, се е справил сравнително бързо и без грешки.

Техниката, използвана в този опит, включва инсерцирани здрави копия на липсващия ген RPE65 в клетките на ретината, за да им помага да функционират нормално. Това включва операция, чрез която да се доставят нормалните гени в ретината, като се използва безвреден вирус или „вектор“, който да пренесе гена в клетките – векторът е произведен от американската компания Targeted Genetics.

Създаден е хирургичен метод, който позволява достъп до клетките, разположени под ретината на пациентите, като се използва много тънка игла, за да се постави модифицираният вирус в изолирана област на ретината, което позволява векторът да бъде абсорбиран.

Публикуваните резултати показват, че експерименталното лечение е безопасно и би могло да има напредък. Откритията са доказателство за генната технология и могат да имат значително влияние върху бъдещи изследвания на очни заболявания.

При експериментални изследвания, използващи животински модели с RP, е доказано, че тази генна терапия може да подобри и превантира зрението. По време на опитите зрението на кучета с дефекта било възстановено до ниво, до което те са способни да преминават през лабиринт безпроблемно – нещо, което не са могли да направят преди лечението. Понеже този опит е първият по рода си за лечение на очно заболяване, при който се използва метод на генна терапия, включваща доставка на вектори до човешките ретини, екипът е направил множество предклинични тестове. Целта на експеримента е да покаже колко безопасна и ефективна е новата интервенция при хора.

Тези изследвания откриват принципа на генната терапия за наследствени заболявания на ретината. Те предначертavat пътя за развитието на генната терапия за огромен брой очни заболявания.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Ohguro, H. [New drug therapy for retinal degeneration]. – Nippon Ganka Gakkai Zasshi, **112**, 2008, № 1, 7-21.
2. Janaky, M., An. Palffy et G. Horvath. Pattern-reversal electroretinograms and visual evoked potentials in retinitis pigmentosa. – Doc. Ophthalmol., **117**, 2008, № 1, 27-36.
3. Ahmed, Z. M. et al. The molecular genetics of Usher syndrome. – Clin. Genet., **63**, 2003, 431-444.
4. Bolz, H. et al. Mutation of CDH23, encoding a new member of the cadherin gene family, causes Usher syndrome type 1D. – Nat. Genet., **27**, 2001, 108-112.

5. Bork, J. M. et al. Usher syndrome 1D and nonsyndromic autosomal recessive deafness DFNB12 are caused by allelic mutations of the novel cadherin-like gene CDH23. – *Am. J. Hum. Genet.*, **68**, 2001, 26-37.
6. Ouyang, X. et al. Mutations in the alternatively spliced exons of USH1C cause nonsyndromic recessive deafness. – *Hum. Genet.*, **111**, 2002, 26-30.
7. Campbell, C. et al. Pendred syndrome, DFNB4, and PDS/SLC26A4 identification of eight novel mutations and possible genotype-phenotype correlations. – *Hum. Mutat.*, **17**, 2001, 403-411.
8. Bernalova, I. N. et al. Mutations in the Wolfram syndrome 1 gene (WFS1) are a common cause of low frequency sensorineural hearing loss. – *Hum. Mol. Genet.*, **15**, 2001, 2501-2508.
9. McGuirt, W. T. et al. Mutations in COL11A2 cause nonsyndromic hearing loss (DFNA13). – *Nat. Genet.*, **23**, 1999, 413-419.
10. Weil, D. et al. The autosomal recessive isolated deafness, DFNB2, and the Usher 1B syndrome are allelic defects of the myosin-VIIA gene. – *Nat. Genet.*, **16**, 1997, 191-193.
11. Tamagawa, Y. et al. Phenotype of DFNA11: a nonsyndromic hearing loss caused by a myosin VIIA mutation. – *Laryngoscope*, **112**, 2002, 292-297.
12. Astuto, L. M. et al. CDH23 mutation and phenotype heterogeneity: a profile of 107 diverse families with Usher syndrome and nonsyndromic deafness. – *Am. J. Hum. Genet.*, **71**, 2002, 262-275.
13. Berkeley Drosophila Genome Project splice site prediction program. Available at: http://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html. Accessed August 1, 2003.
14. De Brouwer, A. P. M. et al. Mutations in the calcium-binding motifs of CDH23 and the 35delG mutation in GJB2 cause hearing loss in one family. – *Hum. Genet.*, **112**, 2003, 156-163.
15. Marmor, M. F. et E. Zrenner. Standard for clinical electroretinography (1999 update): International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV). – *Doc. Ophthalmol.*, **97**, 1998, 143-156.
16. Marmor, M. F. et E. Zrenner. Standard for clinical electro-oculography: International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV). – *Doc. Ophthalmol.*, **85**, 1993, 115-124.
17. Pinckers, A. Clinical color vision examination. – *Doc. Ophthalmol. Proc. Ser.*, **39**, 1984, 171-179.
18. Di Palma, F., R. Pellegrino et K. Noben-Trauth. Genomic structure, alternative splice forms and normal and mutant alleles of cadherin 23 (Cdh23). – *Gene*, **281**, 2001, 31-41.
19. Di Palma, F. et al. Mutations in Cdh23, encoding a new type of cadherin, cause stereocilia disorganisation in waltzer, the mouse model for Usher syndrome type 1D. – *Nat. Genet.*, **27**, 2001, 103-107.
20. Steel, K. P. Et C. J. Kros. A genetic approach to understanding auditory function. – *Nat. Genet.*, **27**, 2001, 143-149.
21. Wilson, S. M. et al. Mutations in Cdh23 cause nonsyndromic hearing loss in waltzer mice. – *Genomics*, **74**, 2001, 228-233.
22. Gibbs, D, J. Kitamoto et D. S. Williams. Abnormal phagocytosis by retinal pigmented epithelium that lacks myosin VIIa, the Usher syndrome 1B protein. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 2003, 6481-6486.
23. Kolb, H. et P. Gouras. Electron microscopic observations of human retinitis pigmentosa, dominantly inherited. – *Invest. Ophthalmol.*, **13**, 1974, 487-498.
24. Ali, R. Gene therapy success reported in blindness cases. – *World Science*, **2**, 2008, 35-39.

Постъпила – 22 септември 2009 г.