

ЕЛЕКТРОРЕТИНОГРАФСКИ АНАЛИЗ ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ С КОНГЕНИТАЛНА СТАЦИОНАРНА НОЩНА СЛЕПОТА

К. Коев

Клиника по очни болести, УМБАЛ „Царица Йоанна“

ELECTRORETINOGRAPHIC ANALYSIS OF CONGENITAL STATIONARY NIGHT BLINDNESS DISORDERS

К. Коев

Department of Ophthalmology, University Hospital "Tsaritsa Yoanna" – Sofia

Резюме. Представят се автозомно-рецесивни, X-свързани рецесивни и автозомно-доминантни форми на конгениталните наследствени заболявания със стационарна нощна слепота. Представени са типове на Nougaret, Schubert-Bornschein, Riggs и съответните електроретинографски промени (ЕРГ) и зрително предизвикани потенциали (ЗПП). Представени са ЕРГ промени и ЗПП при морбус Огуши, което е автозомно-рецесивно унаследено заболяване, където фотопичната ЕРГ функция е нормална или понякога субнормална, докато скотопичните "а" вълна и "b" вълна са с намалени амплитуди. Представени са ЕРГ промените и ЗПП при fundus albipunctatus, което е автозомно-рецесивно заболяване и се характеризира с ранно начало на непрогресиращо слабо нощно зрение и наличието на многобройни дискретни матовобели петна.

Ключови думи: стационарна нощна слепота, ЕРГ промени, зрително предизвикани потенциали

Адрес за кореспонденция: К. Коев, Клиника по очни болести, УМБАЛ „Царица Йоанна“ – ИСУЛ, ул. „Бяло море“ 8, 1427 София, тел.: 836-55-04, e-mail: sofia56@abv.bg

Summary. The autosomal-recessive, X-linked recessive and autosomal-dominant forms of congenital hereditary diseases with stationary night blindness is are discussed. The types of Nougaret, Schubert-Bornschein, Riggs and the corresponding ERG and VEP are presented in Morbus Ogushi which is an autosomal-recessive inherited disease where the photopic ERG function is normal or sometimes subnormal while the scotopic "a" wave and "b" wave amplitudes are reduced. ERG changes and VEP are presented in fundus albipunctatus which is autosomal-recessive disorder, characterized by the early onset of non-progressive night vision and presence of numerous discrete matte-white spots.

Key words: congenital stationary night blindness, ERG, VEP

Address for correspondence: K. Koev, Department of Ophthalmology, University Hospital "Tsaritsa Yoanna", 8 str. Byalo more", Bg-1427, Sofia, tel.: 836-55-04, e-mail: sofia56@abv.bg

1. ФОРМИ НА CSNB

Наблюдават се автозомно-рецесивни, X-свързани рецесивни и автозомно-доминантни форми на конгениталната стационарна нощна слепота (congenital stationary night blindness) (CSNB).

Пациентите с автозомно-рецесивна и X-свързана конгенитална стационарна нощна слепота са обикновено миопи (от -3,5 до -14,5 диоптъра) и имат анамнеза на слабо нощно виждане.

Зрителната острота на пациентите с X-свързаната форма е между 0,5 и 0,1.

Пациентите с автозомно-рецесивна форма, които имат намаление на зрителната острота (между 0,5 и 0,3), са обикновено също миопи. Някои от пациентите с тези две форми на конгенитална стационарна нощна слепота обаче не са миопи. Освен това в някои случаи пациентите могат да се оплакват от нарушено нощно виждане [1]. При тези обстоятелства окончателна диагноза

може да бъде поставена единствено чрез характерните промени на амплитудите на "b"-вълна при регистриране на цяло поле ЕРГ. Пациентите със загуба на зрението често имат нистагъм. Пациентите с автозомно-доминантната форма на унаследяване обикновено не са миопи и имат нормална зрителна острота. Един подтип с доминантен начин на унаследяване е известен като типа на Nougaret с автозомно-доминантна CSNB, проследен в 11 поколения. Традиционно находките при изследването на очното дъно са нормални, въпреки че папилата на зрителния нерв е описвана като бледа [2].

Скотопичните ЕРГ потенциали са предсказуемо тези, които са най-често по-силно засегнати. Обаче фотопичните (конусчеви) потенциали, макар и посочвани с нормална амплитуда, при някои пациенти доста често показват селективно намаление на амплитудата на "b"-вълната [3-5].

Въпреки че някои изследователи [4] са намирали нормална пикова латентност на фотопичната "b"-вълна, други автори [3, 5] съобщават за пациенти с удължена пикова латентност на фотопичната "b"-вълна.

При X-свързаната и автозомно-рецесивната форма на унаследяване са наблюдавани образци на негативна ЕРГ със скотопична "a"-вълна, по-голяма по амплитуда, отколкото намалената скотопична "b"-вълна. Noble и сътр. [6] също описват електронегативна форма на вълната на ЕРГ при фамилия с автозомно-доминантна CSNB.

Важно е да се приближи еднаквостта на пиковите латентности на "b"-вълната и при фотопични, и при скотопични условия при сходна интензивност на стимула при много пациенти с CSNB или с X-свързано или с автозомно-рецесивно унаследяване. Нормално пиковата латентност на скотопичната "b"-вълна е поне два пъти по-дълга, отколкото на фотопичната "b"-вълна. По такъв начин при тези ЕРГ образци (тип Schubert-Bornschein) е намерена негативна ЕРГ с нормална по същество скотопична "a"-вълна, заедно с намалена "b"-вълна, която се състои от преобладаващо конусчев компонент, защото при тези пациенти пръчиците допринасят минимално за амплитудата на "b1" вълната или за формирането на "b2" компонента. При пациенти с висока степен на миопия обаче намалението на амплитудата на "a"-вълна, сравнено с тази при нормалните лица, може да бъде явно, макар и не така обширно, както намалението на амплитудата на "b"-вълна.

При типа на Riggs, отбелязан при някои случаи на CSNB, скотопичната "b"-вълна превишава "a"-вълната, но все още е намалена по амплитуда. Скотопичната амплитуда на "a"-вълната е наблюдавана най-често като умерено субнормална. Въпреки че конусчевият компонент изглежда нормален, налице е дефектно развитие на приноса на пръчиците спрямо скотопичната "b"-вълна. Резултатът е намаление на амплитудата на вълна "b1" и неуспех при формиране на нормална вълна "b2". Фотопичните и скотопичните пикови латентности, за разлика от тези, намерени при образците тип Schubert-Bornschein, са повече сходни с нормалните временни взаимоотношения, очаквани при фотопични и скотопични условия. Пациенти с CSNB, изглежда, имат нормално количество и гъстота на пръчицев зрителен пигмент и нормална "a"-вълна при типа Schubert-Bornschein. Динамиката на възстановяването на пръчицевия фотопигмент е изцяло нормална. При тези случаи фоторецепторните клетки следователно са незасегнати и първични-

ят дефект не е свойствен на външния сегмент на тези клетки, но по-скоро на предаването на техния зрително предизвикан сигнал.

Caro и сътр. [7] проучват пациент с автозомно-рецесивна CSNB и друг пациент с автозомно-доминантна CSNB. При автозомно-рецесивната форма скотопичната "a"-вълна е била нормална, докато скотопичната "b"-вълна е била намалена по амплитуда; наблюдавало се е нормално ЕОГ светлинно покачване. При автозомно-доминантната форма ЕОГ светлинното покачване не е било нормално и всички ЕРГ потенциали, както и фотопичните и скотопичните "a"-вълни и "b"-вълни са били скрити. Тези автори заключават, че заболяването вероятно отразява дефект в предаването на потенциалите на ЕРГ вълните. При автозомно-доминантната форма този дефект вероятно е свойствен за нивото на фоторецепторите на вътрешния и външния сегмент.

При типа Nougaret на автозомно-доминантна CSNB с нормално изглеждаща ретина дефектът е бил демонстриран в алфа-подединицата на пръчицевия трансдусин [8].

ЕРГ изследването показва, че пръчицевата функция може да бъде налице макар и субнормална и че е налице незначително увреждане на конусчевата функция [9, 10]. Ранното описание на засегнатите членове на този род отбелязва пълна загуба на пръчицевата функция и нормална конусчева функция [11]. ЕРГ находките при тези пациенти могат да бъдат приети при светлинна адаптация както при нормална ретина. Базирайки се на дефект в светлината, се установява, че амплитудите и на "a"-вълната, и на "b"-вълната са намалени при скотопични условия.

При пациенти от други подтипове на CSNB и с нормален изглед на очното дъно е установено, че са с намалени амплитуди на "a"-вълна и "b"-вълна на ЕРГ [12-15], което е очаквано.

Miyake и сътр. [16] класифицират пациентите, показващи Schubert-Bornschein ЕРГ образци, в две форми: пълен (завършен) подтип и непълен (незавършен) подтип, базирайки се на психо-физичните измерени прагове и на ЕРГ амплитудите. При пълната (завършена) форма абсолютните психо-физични прагове са главно конусчево осъществени. Пръчицевите ЕРГ потенциали спрямо слабите с къса дължина на светлинната вълна (синя светлина) са липсващи и амплитудите на конусчевите ЕРГ са само умерено намалени. При непълната (незавършена форма) абсолютните прагове, макар и повишени над нормалните, са пръчицево осъществени. Пръчицевите ЕРГ потенциали, макар и намалени по амплитуда, са още измерими при слаба

късовълнова дължина на светлината, докато конусчевата ЕРГ е забележително субнормална. Следователно при незавършения (непълн) тип пръчицевата система е по-малко засегната, а конусчевата система е по-увредена, отколкото при завършената (пълната) форма.

При непълния (незавършения) тип осцилаторните потенциали (OPs) са по-често регистрируеми, отколкото при завършения (пълния) тип. Освен това пациентите с незавършен (непълн) тип показват прекомерно увеличение на амплитудите на 30 херца фликер ЕРГ. Много пациенти в групата с пълен (завършен) тип имат високи или умерени миопични рефракционни отклонения, докато пациентите от групата с незавършен (непълн) тип проявяват склонност към слаби миопични или хиперметропични рефракционни отклонения.

Досега няма род, който да е показал убедително пълен и непълен тип в една и съща фамилия. ЕРГ записите, добавени към психофизичните измервания, са от голямо значение при разграничаването на тези два различни подтипа.

Miyake и Kawase [17] съобщават за селективно намаление на амплитудата на осцилаторните потенциали при жени, носителки на X-свързана рецесивна CSNB.

Придобит тип на нощна слепота с ЕРГ потенциали, подобни на тези, наблюдавани при пациенти с CSNB, е бил съобщен при пациенти с кожен малигнен меланом [18, 19]. Характерните особености на това заболяване, отнесено към синдрома на ретинопатия, свързана с меланома, включват бързо начало на нощната слепота, придружено с постоянно усещане за блещукаща и пулсираща светлина. Селективното намаление на амплитудата на „b”-вълната при тъмнинно адаптирано ЕРГ е отличителна находка при такива пациенти. Изследването на ретините на тези пациенти не разкрива никакви характерни ненормалности.

В други съобщения не е било установено химиотерапевтичните агенти да са причина за придобитата нощна слепота при пациенти с кожен меланом [19, 20]. Съобразно с това главният дефект в синаптичното предаване между фоторецепторните клетки и деполяризираните биполярни клетки може да даде обяснение за ненормалните пръчицеви и конусчеви ЕРГ потенциали при пациентите с нощна слепота [20].

2. БОЛЕСТТА НА ОГУШИ

Пациентите с болестта на Огуши имат ранна анамнеза на дефектно нощно зрение. Повечето

от редките случаи на това автозомно-рецесивно унаследено заболяване са от Япония, но Franceschetti и сътр. [21] съобщават за случаи на заболяването и в Европа. Зрителната острота и периферното зрение на тези пациенти са, общо взето, нормални или незначително увредени при дневна светлина, при слабо осветление обаче те имат забележими дефекти в зрителната чувствителност. Фотопичната ЕРГ функция е, общо взето, нормална или понякога субнормална, докато скотопичните „a”-вълна и „b”-вълна са с намалени амплитуди [22]. Понеже намалението на амплитудата на „b”-вълна е по-силно, отколкото при амплитудата на „a”-вълна [23], са наблюдавани негативни ЕРГ потенциали при стимули с висока интензивност на светлината [24].

Miyake и сътр. [22] намират, че и „on”, и „off” потенциалите на фотопичната ЕРГ са нормални при болестта на Огуши за разлика от пациентите с пълната форма на CSNB, които показват намалени „on” потенциали. Осцилаторните потенциали са показвали различни стойности – нормални или с намалена амплитуда [22, 25].

Болестта на Огуши се характеризира с подобно на жълтовата фосфоресценция обезцветяване най-често в периферната ретина. В повечето случаи обезцветяването на очното дъно се връща към нормален вид на очното дъно след няколко часа на адаптация на тъмно (феноменът на Mizuo-Nakamura). При продължителен период на адаптация на тъмно повечето пациенти, но не всички с болестта на Огуши, манифестират подобрене на праговете на тъмнинната адаптация и подобрене на ЕРГ амплитудите до нормални или близки до нормалните стойности. Пиковите латентности на пръчицевата и конусчевата „b”-вълни са нормални след съответни периоди на адаптация. При прилагане на компютърно усредняваща техника и стимул с голяма дължина на вълната обаче може да се установи забавяне на пръчицевата пикова латентност [23]. Мястото на ретинното увреждане и природата на светлочувствителния пигмент, отговорен за феномена на Mizuo-Nakamura, все още не са известни. Логично е да се смята, че нормалният процес на адаптация на тъмно е компрометиран при пациентите с това заболяване отчасти поради нарушената функция на пострецепторните клетъчни елементи, отговорни за възникването на „b”-вълната на ЕРГ [26]. Освен това намалената скотопична „a”-вълна спрямо стимул с висока интензивност превръща самата функция на пръчицевите фоторецепторни клетки в нарушена при болестта на Огуши [22].

3. FUNDUS ALBIPUNCTATUS

Автозомно-рецесивното заболяване fundus albipunctatus се характеризира с ранно начало на непрогресиращо слабо нощно зрение и наличие на многобройни дискретни матовобели петна, разпръснати по всички краища на очното дъно с изключение на фовеята. Папилата на зрителния нерв и ретинните съдове са нормални и няма периферно натрупване на ретинния пигмент. И конусчевата, и пръчицевата адаптация на тъмно следват удължен ход във времето с различна тежест – за пръчиците приблизително от 45 минути до няколко часа. Тази тежест на субективното увреждане на нощното зрение, а също така и скоростта на възстановяване по време на изследването на адаптацията на тъмно може да варира между пациентите и дори между членовете на една и съща фамилия, но в края на краищата достигат нормалните прагове.

ЕРГ и ЕОГ потенциалите могат да достигат нормалните стойности, но след продължителен период на адаптация на тъмно преди изследването. Времетраенето на възстановяването на ЕРГ съответства на времето на регенерация на зрителния пигмент и на праговете на психофизичната адаптация на тъмно [27, 28].

Обаче пациентите с fundus albipunctatus имат нормални равнища на витамин А в кръвния серум и не показват признаци на системен дефицит на витамин А [29, 30].

4. ТОЧКОВИДНИ ПЕТНА ПО РЕТИНАТА НА KANDORI

За това рядко заболяване се предполага, че е автозомно-рецесивно унаследено, и е било описано от Кандори [31]. Главно слаба до умерена степен на непрогресиращо увреждане на нощното зрение е наличното оплакване. Централното зрение, цветното зрение и периферните зрителни полета са нормални. Заболяването се характеризира с дълбоко разположени, неправилни, рязко очертани, "мръсно изглеждащи" жълти петна, разпределени главно в назалната екваториална област на очното дъно и вариращи по големина от диаметъра на малките ретинни кръвоносни съдове до 1,5 пъти диаметъра на папилата на зрителния нерв.

ЕРГ изследването със стимул с висока интензивност показва наличие на негативен образец с нормална „а“-вълна, но с „b“-вълна, която е с намалена амплитуда спрямо „а“-вълната и при скотопични, и при фотопични условия [32]. При някои пациенти може да бъде необходим незначително по-удължен период на тъмнина

адаптация, преди да бъдат наблюдавани максимални ЕРГ амплитуди. ЕОГ отношенията са съобщавани като нормални. Изглежда, че уврежданията на очното дъно водят до разстройство на равнището на ретинния пигментен епител (RPE), докато негативната ЕРГ амплитуда говори за функционално увреждане в по-проксималната част на ретината [33].

БИБЛИОГРАФИЯ

- Price, M. J., G. F. Judisch et H. S. Thompson: X-linked congenital stationary night blindness with myopia and nystagmus without clinical complaints of nyctalopia. – J. Paediatr. Ophthalmol. Strabismus, **25**, 1988, 33-36.
- Heckenlively, J. R., D. A. Martin et A. L. Rosenbaum. Loss of electroretinographic oscillatory potential, optic atrophy and dysplasia in congenital stationary night blindness. – Am. J. Ophthalmol., **96**, 1983, 526-534.
- Krill, A. E. et D. Martin. Photopic abnormalities in congenital stationary night blindness. – Invest. Ophthalmol., **10**, 1971, 625-636.
- Hill, D. A., K. F. Arbel et E. L. Berson. Cone electroretinograms in congenital nyctalopia with myopia. – Am. J. Ophthalmol., **78**, 1974, 127-136.
- Siegel, I. M. et al. Cone function in congenital nyctalopia. – Doc. Ophthalmol., **65**, 1987, 307-318.
- Noble, K. G., R. E. Carr et I. M. Siegel. Autosomal dominant congenital stationary night blindness and normal fundus with an electronegative electroretinogram. – Am. J. Ophthalmol., **109**, 1990, 44-48.
- Carr, R. E. et al. Rhodopsin and the electrical activity of the retina in congenital night blindness. – Invest. Ophthalmol., **5**, 1966, 497-507.
- Dryja, T. P. et al. Missense mutation in the gene encoding the alpha subunit of rod transducin in the Nougaret form of congenital stationary night blindness. – Nat. Genet., **13**, 1996, 358-360.
- Rosenberg, T. et al. Autosomal dominant stationary night-blindness: large family rediscovered. – Acta Ophthalmol., **69**, 1991, 694-702.
- Sandberg, M. A. et al. Rod and cone function in the Nougaret form of stationary night blindness. – Arch. Ophthalmol., **116**, 1998, 867-872.
- Francois, J. et al. [The visual function on hemeralopia in Nougaret's disorder.]. – Ophthalmologica, **132**, 1956, 244-257.
- Dryja, T. P. et al. Heterozygous missense mutation in the rhodopsin gene as a cause of congenital stationary night blindness. – Nat. Genet., **4**, 1993, 280-283.
- Gal, A. et al. Heterozygous missense mutation in the rod cGMP phosphodiesterase beta subunit gene in autosomal dominant stationary night blindness. – Nat. Genet., **7**, 1994, 64-68.
- Peachey, N. S. et al. A form of congenital stationary night blindness with apparent defect of rod phototransduction. – Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., **31**, 1990, 237-246.
- Al-Jandal, N. et al. A novel mutation within the rhodopsin gene (Thr-94-Ile) causing autosomal dominant congenital stationary night blindness. – Hum. Mutat., **13**, 1999, 75-81.
- Miyake, Y. et al. Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram: a new classification. – Arch. Ophthalmol., **104**, 1986, 1013-1020.
- Miyake, Y. et Y. Kawase. Reduced amplitude of oscillatory potentials in female carriers of X-linked recessive congenital stationary night blindness. – Am. J. Ophthalmol., **98**, 1984, 208-215.

18. Ripps, H. et al. Functional abnormalities in vincristine – induced night blindness. – *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **25**, 1984, 187-194.
19. Berson, E. L. et S. Lessell. Paraneoplastic night blindness with malignant melanoma. – *Am. J. Ophthalmol.*, **106**, 1988, 307-311.
20. Alexander, K. R. et al. “On” response defect in paraneoplastic night blindness with cutaneous malignant melanoma. – *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **33**, 1992, 477-483.
21. Franceschetti, A., J. Francois et J. Babel. [Hereditary Chorioretinal Degenerations: Tapeto-Retinal Degenerations.] Vol. 2. Paris, Masson, 1963, 1205-1250.
22. Miyake, Y. et al. Electrophysiological findings in patients with Oguchi’s disease. – *Jpn. J. Ophthalmol.*, **40**, 1996, 511-519.
23. Carr, R. E. et P. Gouras. Oguchi’s disease. – *Arch. Ophthalmol.*, **73**, 1965, 646-656.
24. Nakazawa, M. et al. Oguchi disease phenotypic characteristics of patients with the frequent 1147delA mutation in the arrestin gene. – *Retina*, **17**, 1997, 17-22.
25. Kubota, Y. The oscillatory potentials of the ERG in Oguchi’s disease. – *Doc. Ophthalmol. Proc. Ser.*, **10**, 1974, 317-324.
26. Carr, R. E. et H. Ripps. Rhodopsin kinetics and rod adaptation in Oguchi’s disease. – *Invest. Ophthalmol.*, **6**, 1967, 426-436.
27. Carr, R. E. et H. Ripps. Visual pigment kinetics and adaptation in fundus albipunctatus. – *Doc. Ophthalmol. Proc. Ser.*, **9**, 1974, 193-199.
28. Marmor, M. F. Defining fundus albipunctatus. 14th IS-CERG Symposium 1976. – *Doc. Ophthalmol. Proc. Ser.*, **13**, 1977, 227-234.
29. Marmor, M. F. Fundus albipunctatus: a clinical study of the fundus lesions, the physiologic deficit, and the vitamin A metabolism. – *Doc. Ophthalmol.*, **43**, 1977, 277-302.
30. Genaid, M. A., G. A. Fishman et M. Lindeman. Spectral-domain optical coherence tomography and fundus autofluorescence characteristics in patients with fundus albipunctatus and retinitis punctata albescens. – *Ophthalmic Genet.*, **31**, 2010, 66-72.
31. Kandori, F. A very rare cause of congenital nonprogressive night blindness with fleck retina. – *Jpn. J. Ophthalmol.*, **13**, 1959, 384-386.
32. Kandori, F., T. Setogawa et A. Tamai. ERG of new cause of the congenital night blindness with fleck retina. – *Jpn. J. Ophthalmol.*, **10**, 1966, Suppl., 301-316.
33. Kandori, F. et al. Fleck retina. – *Am. J. Ophthalmol.*, **73**, 1972, 673-685.

Постъпила – 2010 г.