

Доц. д-р ЕЛЕНА МЕРМЕКЛИЕВА д.м.

НАСЛЕДСТВЕНИ РЕТИНАЛНИ ДИСТРОФИИ

София, 2020

© Издателство „Изток-Запад“, юни 2020

Всички права запазени. Нито една част от тази книга не може да бъде размножавана или предавана по какъвто и да било начин без изричното писмено съгласие на автора и на издателство „Изток-Запад“.

© Елена Мермеклиева, автор, юни 2020

ISBN 978-619-01-0682-1

ДОЦ. Д-Р ЕЛЕНА МЕРМЕКЛИЕВА Д.М.

НАСЛЕДСТВЕНИ РЕТИНАЛНИ ДИСТРОФИИ



СЪДЪРЖАНИЕ

Рецензия (акад. проф. д-р Петя Василева дмн FEBO)	9
Рецензия (доц. д-р Борислав Дъбов д.м.)	12
Въведение	15
Генетика на ретиналните дистрофии.....	17
Анатомия на ретината	24
Диагностични методи.....	35
Офталмоскопия/фундобиомикроскопия	35
Оптическа кохерентна томография (ОСТ)/ангио-ОСТ	36
Адаптивна оптика.....	39
Флуоресцеинова ангиография (ФА)	40
Индоцианова ангиография (ICG)	43
Фундусова автофлуоресценция (ФАФ)	43
Електрофизиологични методи.....	45
Електроретинография.....	45
Фулфилд ЕРГ (ффЕРГ).....	52
Фокална ЕРГ (фЕРГ).....	56
Мултифокална електроретинография (мфЕРГ)	56
Патерна ЕРГ (ПЕРГ)	63
Електроокулография (ЕОГ)	66
Зрителни евокирани потенциали (ЗЕП, VEP)	69
Психофизични методи	81
Изследване на зрителна острота за близо и далече	81
Изследване на контрастна чувствителност	83
Стандартна автоматизирана компютърна периметрия	84

Изследване на адаптацията.....	85
Изследване на цветното зрение	86
Генетични тестове. Пренатална диагностика	88
Класификация на наследствените ретинални дистрофии	90
Дифузна дистрофия на фоторецепторите	92
Дистрофии на пръчиците и конусчетата (rod-cone дистрофии).....	92
Пигментен ретинит	92
Синдромни ПР	109
Синдром на Usher.....	109
Синдром на Laurence-Moon-Bardet-Biedl.....	112
Болест на Refsum	112
Retinitis punctata albescens	113
Fundus albipunctatus.....	113
Леберова амавроза.....	115
Дистрофии на конусчетата и пръчиците (cone-rod дистрофии).....	117
Дисфункция на конусчетата.....	127
Заболявания, протичащи със стационарна „нощна слепота“	129
Конгенитална стационарна нощна слепота (Congenital stationary night blindness – CSNB)	129
Болест на Oguchi.....	131
Ретина на Kandori.....	132
Конгенитален монохроматизъм (ахроматопсия).....	132
Наследствени макулни дистрофии	135
Болест на Stargardt/fundus flavimaculatus	135
Кристалинна корнео-ретинална дистрофия на Bietti.....	142
Синдром на Alport	143
Вителиформена дистрофия на Vest.....	143
Вителиформени ретинални лезии с късно начало.	
Моделни дистрофии	145
„North Carolina“ макулна дистрофия.Фамилни друзи с ранно начало	146
Хориоидни дистрофии	149
Хориоидеремия	149
Гиратна атрофия.....	151

Наследствени витреоретинални дистрофии	153
Ювенилна X-свързана ретиносхиза	153
Синдром на Stickler	155
Синдром на Wagner	156
Фамилна ексудативна витреоретинопатия	156
Синдром на Goldmann–Favre (хиперфункция на S-cones)	156
Метаболитни заболявания.....	161
Албинизъм	161
Мукополизахаридози	163
Терапия на ретиналните дистрофии.	
Социални аспекти. Перспективи.	165
Заключение.....	173

Използвани съкращения

А	амплитуда
АД	автозомо доминантно
АР	автозомно рецесивно
ГКК	ганглийно-клетъчен комплекс
ДО	дясно око
ДЗН	диск на зрителния нерв
ЕФ	електрофизиологични
ЕОГ	електроокулография
ЕРГ	електроретинография
ЗА	зрителен анализатор
ЗЕП (VER)	зрителни евокирани потенциални
ЗО	зрителна острота
ЛВ	латентно време
ЛО	ляво око
мФЕРГ	мултифокална ЕРГ
мФЗЕП	мултифокални ЗЕП
МСС	максимален скотопичен спад
МФП	максимален фотопичен пик
ОП	осцилаторни потенциални
ОСТ	оптична кохерентна томография
ПЕРГ	патерна електроретинография
ПЗЕП	патерни зрителни евокирани потенциални
ПЛ	пикова латентност
ПММА	полиметилметакрилат
ППЛЦ	perceptio et proectio lucis certa
ПР	пигментен ретинит
РНФС	ретинен неврофibriлерен слой
РПЕ	ретинен пигментен епител
ФА	флуоресцеинова ангиография
фЕРГ	фокална ЕРГ
ффЕРГ	фулфилд ЕРГ
ХР	Х-рецесивно
цГМФ-ФДЕ	цикличен гуанозин монофосфат фосфодиестераза
ps	реверсии за секунда
CSNB	Congenital stationary night blindness
ELM	external limiting membrane
INL	inner nuclear layer
IPL	inner plexiform layer
ISCEV	The International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
IS/OS	inner and outer segments
GCL	ganglion cell layer
ms	милисекунди
NFL	nerve fiber layer
ONL	outer nuclear layer
OPL	outer plexiform layer
RPE	retinal pigment epithelium

РЕЦЕНЗИЯ

НА МОНОГРАФИЯТА „НАСЛЕДСТВЕНИ РЕТИНАЛНИ ДИСТРОФИИ“
ОТ ДОЦ. Д-Р ЕЛЕНА МЕРМЕКЛИЕВА Д.М.

Съвременните диагностични възможности в клиничната медицина и генетиката доведоха до значителен прогрес при изучаването на група заболявания в офталмологията - наследствените ретинални дистрофии, т.нар. редки очни болести. Известно е, че тези болести се диагностицират много късно, в напреднал стадий на патологичния процес, след като пациентите са обикаляли редица очни клиники у нас и в чужбина, без да получат истинска помощ. За съжаление, повечето очни структури са специализирани почти изключително в областта на популярните хирургически интервенции. Диагнозата на редките заболявания е много трудна, изисква се допълнителна квалификация, наличие на специализирана апаратура, както и осигуряване на интердисциплинарен подход. Съществена роля имат функционалните изследвания и електрофизиологичните методи, които засега се използват много ограничено у нас, единици са специалистите, които са компетентни в тази материя.

Предложената монография се появява съвсем навреме. В нея авторката предоставя най-съвременна информация върху „редките очни болести“. В литературата са описани над 750 вида наследствени ретинални дистрофии като са прилагани различни класификации- анатомична, базирана на наследствеността, на фенотипната оценка (след клиничен преглед и генетичен анализ), на електрофизиологични и психофизични изследвания. В монографията са групирани според специфичната локализация и симптоматика, наблегнато е на необходимостта от комплекс специализирани изследвания - някои вече известни, а други съвсем нови, с големи диагностични възможности. Авторката дава и допълнителна интерпретация на резултатите от вече известни методи, много информативни в диагностиката на ретинните дистрофии.

Наследствените очни дистрофии се характеризират с бавна прогресия, но водят до тежки увреждания и зрителна инвалидност. За диагностицирането им е необходима допълнителна компетентност и специализирана подготовка за по-

вишаване знанията и подобряване грижите за засегнатите. Представената монография е първото издание у нас, което може да служи като изключително полезно ръководство за диагностиката, клиниката, лечението и рехабилитацията при тези трудни пациенти, които изискват много повече време и усилия, за да им се помогне. Авторката се основава на наличната литература и на богатия си клиничен опит, като организира, систематизира и споделя ценните си наблюдения и проучвания в тази бързо развиваща се област. Важен принос на монографията е убедителното представяне и доказване необходимостта от прилагане на електрофизиологичните методи при диагностиката и проследяването на болните с ретинални дистрофии. Трябва да отчетем, че засега тези методи се прилагат само в специални институции и не са навлезли широко в клиничната практика. Доцент Мермеклиева демонстрира, че те биха били полезни и за по-широко приложение, тъй като дават ценна информация за функционалното състояние на ретината и на централната част на зрителния анализатор, особено в ранен стадий на очното заболяване, преди видими промени в структурите. Получените обективни резултати за жизнеността на ретиналните неврони може да имат решаващо значение за поставяне на диагноза, за определяне на клиничното поведение и прогнозата от провежданото лечение или предстояща хирургическа интервенция.

Съществуват становища, че електрофизиологичните методи са трудни за изпълнение, предизвикват дискомфорт на пациента и имат много ограничени индикации. В описаната съвременна апаратура са направени редица подобрения и улеснения при провеждането им. Погрешно е също становището, че тези сложни методи се прилагат само от научен интерес и са без практическа полза за болния. Последни проучвания, включително и на авторката, показват ролята им в диагностиката не само на „редките болести“, но и насочват към рисковете от структурни нарушения след получени данни за начално функционално увреждане при разпространени социално значими болести като глаукома, диабет и др.

Монографията на доц. Мермеклиева предоставя добре подредена и отлично онагледена информация за наследствените ретинални дистрофии – най-разпространените „редки очни болести“. Особено полезни за практиката са препоръките за подхода при оказване на помощ при тях чрез подходящ хранителен режим, фотопротекция и използване на разнообразни увеличителни устройства с помощта на съвременни технологии. Пожелавам ѝ книгата да мотивира последователи в тази трудна мисия. Надявам се, че в резултат на извършваните понастоящем клинични проучвания предстои прогрес в генната терапия, приложението на дезинтоксикаращи медикаменти, антиоксиданти, ретинални стимулатори, имплантирането на стволови клетки и др.

Този труд има и важни социални аспекти поради необходимостта от специални насочени грижи към тези трудни болни при липсата на възможности

за лечение и високия риск от ослепяване. Желателно е нашето включване в Европейската референтна мрежа по „редки очни болести“ (ERN-EYE), за което е необходимо създаване на обособен експертен център у нас за специализирани грижи при пациентите с наследствени ретинални дистрофии. В него трябва да се включат клиницисти, електрофизиолози и генетици за интердисциплинарно обсъждане на всеки болен: корелация между фенотип/генотип, определяне на диагностични критерии и поставяне на правилна диагноза на базата на клинично, електрофизиологично и генетично заключение. Книгата ще допринесе за изграждане на съвременна представа за същността и поведението при тези болести, като се набляга на възможностите за модерна диагностика, терапия, както и превенция на генетичните проблеми.

Похвално е насочването на авторката към тази изключително трудна очна патология и високо оценявам постигнатия резултат- създаването на ценно и необходимо ръководство в офталмологията.

Акад. проф. д-р Петя Василева д.м.н. FEBO

РЕЦЕНЗИЯ

НА МОНОГРАФИЯТА „НАСЛЕДСТВЕНИ РЕТИНАЛНИ ДИСТРОФИИ“
ОТ ДОЦ. Д-Р ЕЛЕНА МЕРМЕКЛИЕВА Д.М.

Монографията на доц. д-р Елена Мермеклиева д.м. е посветена на изключително важна, но малко застъпена в нашето обучение област, а именно наследствените дистрофии на ретината. Това са дегенеративни заболявания на ретината, които в повечето случаи се развиват още в ранна детска възраст и често водят до значително засягане на зрението до практическа слепота, поради което спадат към силно инвалидизиращите индивида заболявания. Те се срещат сравнително рядко и затова се причисляват към т.нар. редки болести, за които е характерна и нуждата от скъпоструващо лечение.

Развитието на модерните технологии в нашето съвремие ни дава възможност да изследваме и изясним етиологията и патогенетичния механизъм на по-голямата част от тези заболявания, за които до скоро се знаеше много малко. С усъвършенстването на генетичните методи стана възможно да се разбере кои са дефектните гени и начините на предаване в поколенията. С развитието на електрофизиологичните методи, които се смятат за „златен стандарт“ в диагностиката им, имаме възможност да изследваме функцията на ниво клетка в сложно устроената човешка ретина. Образните методи на изследване дават ценна информация относно морфологията на отделните структури и заедно с напредъка в биохимията и фармацевтичната индустрия дават точна представа за развитието и прогнозата на голяма част от тези заболявания, а при една част от тях много интензивно се извършват иновативни експериментални лечения, чиито резултати засега са обнадеждаващи и се очакват с надежда от офталмологичната общност в световен мащаб.

Настоящата монография представлява обобщение на съвременното познание за тези болести, включващо последните научни разработки. Доц. Мермеклиева представя съвременните постижения в генетиката на тези заболявания, обстойно разглежда всички съществуващи методи за изследване като акцентира на най-подходящите за диагностика и проследяване при различните нозологии.

Тъй като в България някои от тези изследвания са внедрени от нея, тя е и човекът с най-много практически опит в извършването и интерпретацията им. Доц. Мермеклиева ни запознава и с най-новите терапевтични перспективи за лечение на тези заболявания, тъй като у нас все още битува схващането за нелечимост и обреченост на тези пациенти. С новите терапии, върху които се работи много усилено през последните години, се надяваме в най-близко бъдеще те да станат лечими и предотвратими.

За съжаление, сред широката офталмологична общност у нас все още малко се знае за новите генни терапии, за възможностите за генетична консултация на тези пациенти и тъй като не съществуват тесни специалисти, които да се занимават приоритетно с тези проблеми, считам, че издаването на тази монография е много полезно и ще допринесе за обогатяване на познанията ни в тази област. Монографията дава надежда и на страдащите от тези заболявания пациенти, изяснява и на вече засегнатите в по-напреднал стадий индивиди какво биха могли да очакват, как да се приспособят към средата и към съвременната действителност, за да живеят пълноценно. Посочва и проблемите, които стоят пред тези пациенти, пред лекуващите им лекари, пред обществото и държавата ни, защото има още какво да се желае в грижата за тези болни. От тази гледна точка монографията е много навременна и полезна.

Доц. Мермеклиева е използвала богатата, както класическа, така и съвременна литература, отразяваща напредъка в науката. Онагледяването на монографията е изключително богато и много ценно за разбиране на изложението.

Тази монография е закономерен етап в научното и клинично развитие на доц. д-р Елена Мермеклиева д.м., което проследявам още от студентските и години. Тя е доказал се във времето ретинален специалист и електрофизиолог с дълъг клиничен опит и множество специализации в чужбина, помогнали и да придобие богат опит, който всеотдайно прилага в страната ни.

Монографията е много полезна за офталмолози, генетици, молекулярни биолози и електрофизиолози.

Доц. д-р Борислав Дъбов д.м.

ВЪВЕДЕНИЕ

Наследствените ретинални дистрофии са група унаследяващи се заболявания, характеризиращи се със засягане на различни слоеве на ретината, най-често комплекса ретинен пигментен епител (РПЕ) – фоторецептори и протичащи с различни зрителни увреждания в началните стадии и водещи до значителна редукция на зрителните функции при развито вече заболяване.

Според различни източници около 750 са дистрофиите на ретината, хориоидеята или и двете заедно. като при около 270 ретинални дистрофии е идентифициран специфичният генен дефект.

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.

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, електрофизиологичните 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 молекулярни изследвания.

За нуждите на клиничната идентификация 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 витреоретинални дистрофии.

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

Някои от дистрофиите се проявяват още в ранна детска възраст, а други са с по-късно начало и по-добра прогноза. Повечето от тях са с изразена наследственост, поради което фамилната анамнеза е от изключителна важност.

Понякога пациентът може да има мутация „de novo“, която обаче да се наследява в следващите поколения или при някои от представителите на фамилията заболяването може да е относително безсимптомно. Поради тази причина винаги е важно да се изследват и клинично здравите членове на фамилията.

Наследствените заболявания на окото 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^[1].

Недостатъчното развитие на електрофизиологията на зрението в България, финансовата недостъпност за генетични изследвания и липсата на терапия в световен мащаб обричаше до неотдавна пациентите с тези заболявания на сигурно ослепяване и неяснота относно прогнозата, точния генетичен дефект и семейното планиране.

Развитието на медицинската наука и технологиите доведе до внедряването на нови, все по-усъвършенствани методи за ранна диагностика на тези заболявания – ЕФ изследвания станаха все по-сложни и по-информативни. Те, заедно с компютърната периметрия, оптичната кохерентна томография (ОСТ), флуоресцеиновата ангиография (ФА) и адаптивната оптика ни дават възможност за много точна топографска локализация на увредата. А заедно с напредъка в генетиката, оптогенетиката, ретинната биохимия и регенеративната медицина, осигуряват едно по-добро разбиране на механизма на тези заболявания и увеличават терапевтичните възможности.

И тъй като това са заболявания със сравнително малка честота в човешката популация, поради което и се причисляват към групата на „редките болести“, точната топографска локализация на дефекта, както и тяхното генетично диагностициране, се пренебрегваше, 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 подходяща терапия, което дава лъч надежда за тези пациенти, както и за нас като техни лекари.