



Zuzanna Niedziela-Schwartz

**Naturalny przebieg choroby i badania diagnostyczne
a ostateczne rozpoznanie genetycznie uwarunkowanych
chorób narządu wzroku**

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Promotor: prof. dr hab. n. med. Maciej R. Krawczyński

Promotor pomocniczy: dr n. biol. Anna Wawrocka

Katedra i Zakład Genetyki Medycznej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

Serdeczne podziękowania składam:

Promotorowi Profesorowi Maciejowi R. Krawczyńskiemu za opiekę naukową, cenne uwagi na każdym etapie tworzenia pracy, poświęcony czas oraz pokazanie, że okulistyka i genetyka to połączenie idealne.

Pani Profesor Annie Latos-Bieleńskiej za życzliwość oraz umożliwienie realizowania pracy doktorskiej.

Calemu zespołowi Katedry i Zakładu Genetyki Medycznej UM w Poznaniu oraz Centrum Genetyki Medycznej Genesis za przemiłą atmosferę i owocną współpracę.

Rodzicom i Siostrze za wiarę w moje możliwości, nieustanną inspirację, pomoc, na którą zawsze mogłam liczyć oraz dzielenie pasji do medycyny.

Mikołajowi za codzienną motywację i pomoc graficzną.

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	6
1.1. Typy dziedziczenia chorób uwarunkowanych genetycznie.....	6
1.2. Poradnictwo genetyczne.....	9
1.3. Budowa siatkówki.....	10
1.4. Siatkówka neurosensoryczna.....	10
1.5. Warstwa włókien nerwowych siatkówki i nerw wzrokowy.....	13
1.6. Podział chorób narządu wzroku uwarunkowanych genetycznie.....	14
1.7. Objawy genetycznie uwarunkowanych chorób narządu wzroku.....	16
1.7.1. Objawy centralnych dystrofii siatkówki.....	16
1.7.1.1. Choroba Stargarda.....	16
1.7.1.2. Wrodzona ślepotą Lebera.....	17
1.7.1.3. Dystrofie czopkowo-pręcikowe.....	18
1.7.1.4. Achromatopsja.....	19
1.7.2. Objawy dystrofii obwodowych.....	20
1.7.3. Objawy zaników nerwów wzrokowych.....	21
1.7.4 Heterogenność genetyczna.....	23
2. CELE PRACY	25
3. PACJENCI, MATERIAŁ I METODY.....	26
3.1. Kryteria włączenia pacjentów do analizy.....	26
3.2. Materiał	26
3.3. Badanie podmiotowe	27
3.3.1. Wywiad rodzinny.....	27
3.3.2. Wywiad okołoporodowy.....	27
3.3.3. Wywiad okulistyczny.....	27
3.4. Badanie przedmiotowe – okulistyczne	27
3.4.1. Badanie ostrości wzroku.....	28
3.4.2. Ocena aparatu ochronnego oka.....	28
3.4.3. Ocena odcinka przedniego oka.....	28
3.4.4. Ocena odcinka tylnego oka.....	28
3.5. Badania dodatkowe	29
3.5.1. Optyczna koherentna tomografia.....	29
3.5.2. Angiografia fluoresceinowa.....	29
3.5.3. Pole widzenia.....	32

3.5.4. Badania elektrofizjologiczne.....	32
3.5.5. Badania genetyczne.....	33
3.6 Analiza danych.....	34
4. WYNIKI	35
4.1. Wyniki ogólne.....	35
4.2. Przyczyny skierowania na konsultację.....	35
4.3. Przyczyna skierowania a pierwotne rozpoznanie.....	41
4.4. Pierwotne rozpoznanie u pacjentów konsultowanych bez skierowania do poradni genetycznej.....	48
4.5. Pierwsze objawy subiektywne i wiek ich wystąpienia.....	50
4.6. Początkowa i ostateczna ostrość wzroku oraz tempo progresji pogorszenia widzenia.....	51
4.7. Obciążony wywiad rodzinny i wynikający z niego typ dziedziczenia choroby.....	52
4.8. Wada refrakcji.....	52
4.9. Zaburzenia widzenia barwnego.....	53
4.10. Światłowstręt.....	54
4.11. Oczopląs.....	56
4.12. Widzenie nocne.....	57
4.13. Badania genetyczne.....	58
4.14. Rozpoznanie ostateczne.....	60
4.15. Rozpoznanie pierwotne a ostateczne.....	62
4.16. Charakterystyka objawów i obrazu klinicznego w poszczególnych grupach....	64
4.16.1. Zanik nerwów wzrokowych.....	64
4.16.2. Choroba Stargarda.....	66
4.16.3. Zwyródnienie barwnikowe siatkówki.....	67
4.16.4. Dystrofia siatkówki o niejasnej etiologii.....	68
4.17. Analiza rozpoznań ostatecznych w grupach o różnych objawach pierwotnych	70
4.17.1. Pogorszenie widzenia jako pierwszy objaw.....	70
4.17.2. Oczopląs jako pierwszy objaw.....	72
4.17.3. Ślepotą zmierzchową jako pierwszy objaw.....	73
4.17.4. Zaburzenia słuchu jako pierwszy objaw.....	75
4.17.5. Nieprawidłowości w badaniu dna oka jako pierwszy objaw.....	75
4.17.6. Ubytki pola widzenia jako pierwszy objaw.....	76
4.17.7. Światłowstręt jako pierwszy objaw.....	77

4.17.8. Wady anatomiczne przedniego odcinka oka jako pierwszy objaw.....	77
5. DYSKUSJA	78
5.1 Uwagi ogólne.....	78
5.2 Przyczyny skierowania na konsultację.....	78
5.3 Przyczyna skierowania a pierwotne rozpoznanie.....	80
5.4 Pierwsze objawy subiektywne	81
5.5 Pogorszenie ostrości wzroku i tempo jego progresji	82
5.6 Wywiad rodzinny	83
5.7 Zaburzenia widzenia barwnego.....	84
5.8 Światłowstręt.....	84
5.9 Oczopląs.....	85
5.10. Widzenie nocne.....	85
5.11 Badania genetyczne.....	85
5.12 Charakterystyka objawów i obrazu klinicznego w poszczególnych grupach.....	88
5.12.1 Zanik nerwów wzrokowych.....	88
5.12.2 Choroba Stargarda.....	89
5.12.3 Zwrodnienie barwnikowe siatkówki.....	89
5.12.4 Dystrofia siatkówki o niejasnej etiologii.....	90
5.13 Analiza rozpoznań ostatecznych w grupach o różnych objawach pierwotnych..	90
5.13.1 Pogorszenie widzenia jako pierwszy objaw.....	91
5.13.2 Oczopląs jako pierwszy objaw.....	93
5.13.3 Ślepotą zmierzchową jako pierwszy objaw.....	93
5.13.4 Zaburzenia słuchu jako pierwszy objaw.....	94
5.13.5 Nieprawidłowości w badaniu dna oka jako pierwszy objaw.....	94
5.13.6 Ubytki pola widzenia jako pierwszy objaw.....	95
5.13.7 Światłowstręt jako pierwszy objaw.....	96
5.13.8 Wady anatomiczne przedniego odcinka oka jako pierwszy objaw.....	97
6. WNIOSKI	99
7. STRESZCZENIE	100
8. SUMMARY	102
9. SPIS RYCIN.....	104
11. SPIS TABEL.....	107
12. PIŚMIENNICTWO.....	108

WYKAZ SKRÓTÓW

AD	autosomalny dominujący typ dziedziczenia
AF	angiografia fluoresceinowa
AMD	zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (<i>ang. age-related macular degeneration</i>)
AR	autosomalny recesywny typ dziedziczenia
CD	dystrofia czopkowa (<i>ang. cone dystrophy</i>)
CFOM	wrodzone zwłóknienie mięśni zewnątrzgałkowych (<i>ang. congenital fibrosis of extraocular muscles</i>)
CRD	dystrofia czopkowo-pręcikowa (<i>ang. cone-rod dystrophy</i>)
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowe (<i>ang. deoxyribonucleic acid</i>)
ERG	elektroretinografia (<i>ang. electroretinography</i>)
GCC	warstwa komórek zwojowych siatkówki (<i>ang. ganglion cell complex</i>)
KSS	zespół Kearns-Sayre (<i>ang. Kearns-Sayre syndrome</i>)
LCA	wrodzona ślepota Lebera (<i>ang. Leber congenital amaurosis</i>)
LHON	dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera (<i>ang. Leber hereditary optic neuropathy</i>)
mfERG	wieloogniskowa elektroretinografia (<i>ang. multifocal electroretinography</i>)
MLPA	kompleksowa amplifikacja sond zależna od ligacji (<i>ang. multiplex ligation-dependent probe amplification</i>)
mtDNA	DNA mitochondrialny (<i>ang. mitochondrial DNA</i>)
NGS	sekwencjonowanie następnej generacji (<i>ang. next generation sequencing</i>)
OCT	optyczna koherentna tomografia (<i>ang. optical coherence tomography</i>)
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (<i>ang. polymerase chain reaction</i>)
RNFL	warstwa włókien nerwowych siatkówki (<i>ang. retinal nerve fiber layer</i>)
RP	zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (<i>ang. retinitis pigmentosa</i>)
RPE	nabłonek barwnikowy siatkówki (<i>ang. retinal pigment epithelium</i>)
STDG	choroba Stargarda (<i>ang. Stargardt disease</i>)
USG	ultrasonografia
VEP	wzrokowe potencjały wywołane (<i>ang. visual evoked potentials</i>)
VHL	zespół von Hippel Lindau (<i>ang. von Hippel Lindau disease</i>)
XR	sprzężony z chromosomem X recesywny typ dziedziczenia
XLRS	młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki sprzężone z chromosomem X (<i>ang. X-linked juvenile retinoschisis</i>)

WSTĘP

Genetycznie uwarunkowane choroby narządu wzroku stanowią dużą grupę chorób heterogennych zarówno pod względem przebiegu klinicznego, jak i podłoża genetycznego. Obecnie poznanych jest około 500 genów odpowiedzialnych za choroby narządu wzroku, z czego uszkodzenia około 300 z nich powodują wyłącznie dziedziczne choroby siatkówki (1).

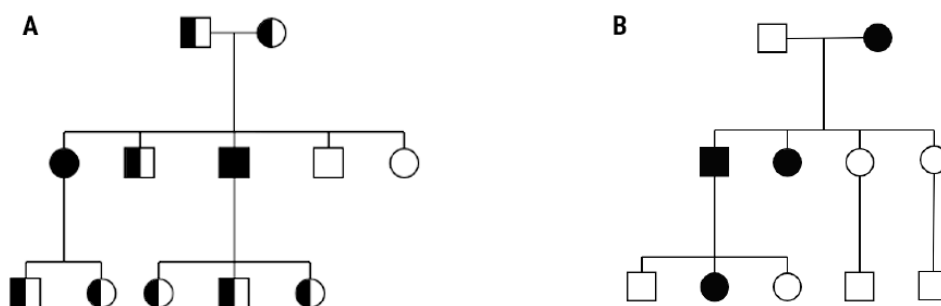
Choroby dziedziczne stanowią jedną z najważniejszych przyczyn częściowej lub całkowitej utraty wzroku w wieku młodzieńczym i dorosłym. Zalicza się do nich zarówno wrodzone wady anatomiczne oka i jego przydatków, choroby dystroficzne siatkówki, naczyńiówki, dziedziczne witreoretinopatie, jak i dziedziczne neuropatie nerwów wzrokowych. Określenie typu dziedziczenia poszczególnych chorób jest kluczowe dla poradnictwa genetycznego i świadomego planowania rodziny (1, 2).

1.1 Typy dziedziczenia chorób

Choroby narządu wzroku mogą dziedziczyć się w sposób autosomalny dominujący, autosomalny recesywny, sprzężony z płcią recesywny lub dominujący, mitochondrialny, a także oligo- i wielogenowo. Prawidłowe rozpoznanie typu dziedziczenia może być kluczowe dla rodziny, w której występują zaburzenia wzroku i pozwala na udzielenie właściwej porady genetycznej. W przypadku niektórych jednostek chorobowych zawsze ma miejsce jeden określony typ dziedziczenia, w przypadku innych - ta sama choroba może mieć różne wzory dziedziczenia (3, 4).

Dziedziczenie autosomalne recesywne występuje, jeśli choroba rozwija się u pacjenta tylko, gdy oba allele genu zawierają mutacje (w układzie homozygotycznym lub jako heterozygota złożona) (**Ryc. 1A**). Charakterystyczna dla tego typu dziedziczenia jest powtarzalność pozioma (występowanie choroby u rodzeństwa) z 25% ryzykiem występowania choroby u potomstwa pary będącej nosicielami choroby (heterozygoty proste). Istotną informacją dla chorych osób jest fakt, że ryzyko powtórzenia się choroby u ich potomstwa jest niskie (poniżej 1%) zakładając, że partner nie jest spokrewniony, nie pochodzi z rodziny, w której dana choroba występuje, ani sam nie jest osobą chorą. W grupie chorób dziedziczonych autosomalnie recesywnie znajduje się m.in. choroba Stargardta, wrodzona ślepota Lebera, achromatopsja wrodzona, albinizm oczno-skróny czy zespół Ushera (5, 6).

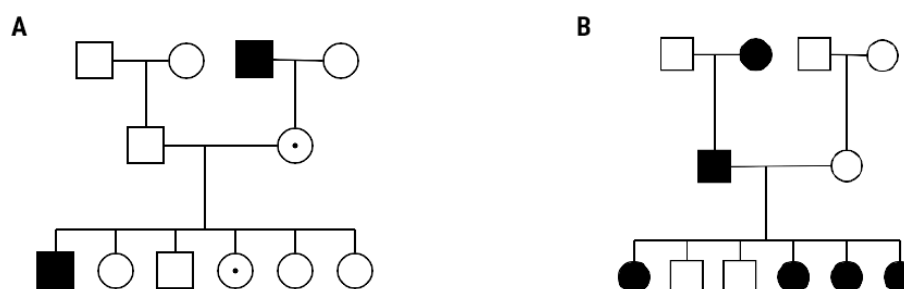
Dziedziczenie autosomalne dominujące występuje wówczas, gdy do wystąpienia choroby wystarczy mutacja jednego allela genu (heterozygota prosta) (**Ryc. 1B**). Mutacje bialleliczne, są w tym przypadku skrajnie rzadkie i mogą charakteryzować się ciężkim przebiegiem lub być letalne dla płodu. Zmutowany allel może być dziedziczony po chorym rodzicu lub może być efektem tzw. świeżej mutacji (mutacja *de novo*). W tym typie dziedziczenia można zaobserwować pionową powtarzalność choroby z rodzica na dziecko, bez względu na płeć z 50% ryzykiem wystąpienia choroby. Uważa się, że w przypadku chorób o różnym typie dziedziczenia to właśnie autosomalne dominujące postacie chorób mogą mieć późniejszy początek i/lub łagodniejszy przebieg, niż te dziedziczone autosomalnie recesywnie. Do chorób dziedziczonych autosomalnie dominująco zaliczamy m.in. aniridię, chorobę Besta, czy dziedziczną neuropatię nerwów wzrokowych typu Kjera (5, 6).



Ryc. 1 Schemat dziedziczenia autosomalnie recesywnego (A) oraz autosomalnie dominującego (B) [materiał własny].

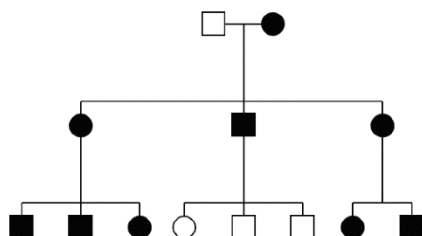
Dziedziczenie sprzężone z chromosomem X recesywne charakteryzuje się występowaniem choroby u mężczyzn oraz jej zwykle bezobjawowego nosicielstwa u kobiet (**Ryc. 2A**). Mężczyźni nie przekazują choroby swoim dzieciom, jednak wszystkie ich córki są nosicielkami choroby. Kobiety nosicielki mają 50% ryzyko wystąpienia choroby u synów i powtórzenia nosicielstwa u córek, a niekiedy mogą wykazywać pewne łagodne cechy kliniczne choroby. Mężczyzna choruje w wyniku odziedziczenia mutacji na chromosomie X po matce nosicielce lub w wyniku świeżej mutacji. Do chorób dziedziczonych w ten sposób zaliczamy m.in. choroideremię, chorobę Norriego, czy albinizm oczny (5, 6).

Dziedziczenie sprzężone z chromosomem X dominujące charakteryzuje się występowaniem choroby zarówno u kobiet jak i mężczyzn, z możliwym poważniejszym przebiegiem klinicznym u mężczyzn (**Ryc. 2B**). Do wystąpienia choroby wystarcza mutacja w obrębie genu na jednym chromosomie X, a więc typowe jest przekazywanie choroby z matki na dzieci (50% bez względu na ich płeć) oraz z ojca na córkę (100%). Brak jest natomiast przekazywania choroby z ojca na syna. Do chorób dziedziczonych w ten sposób zaliczamy m.in. zespół Aicardiego, zespół Alporta oraz zespół nietrzymania barwnika (*incontinentia pigmenti*) (5, 6).



Ryc. 2 Schemat dziedziczenia sprzężonego z chromosomem X recesywnego (A) oraz sprzężonego z chromosomem X dominującego (B) [materiał własny].

Dziedziczenie mitochondrialne związane jest z mutacją w obrębie mitochondrialnego DNA, a choroba może być przekazywana na potomstwo jedynie przez kobiety (**Ryc. 3**). Pierwszą chorobą, w której opisane zostało dziedziczenie mitochondrialne była choroba narządu wzroku - dziedziczny zanik nerwów wzrokowych Lebera. Do innych chorób dziedziczonych w ten sposób należą zespół Kearns-Sayre, przewlekła postępująca zewnętrzna oftalmoplegia (CPEO) czy zespół MELAS (5, 6).



Ryc. 3 Schemat dziedziczenia mitochondrialnego [materiał własny].

1.2 Poradnictwo genetyczne

W przypadku rozpoznania lub podejrzenia choroby uwarunkowanej genetycznie, znaczącą rolę pełni diagnostyka i poradnictwo genetyczne. Istotnym elementem postępowania powinno być skierowanie pacjenta do poradni genetycznej w celu wykonania celowanych badań i udzielenia porady. W wielu sytuacjach zdarza się, iż konsultacja lekarza specjalisty genetyki klinicznej proponowana jest za późno, dopiero w sytuacji, kiedy inne drogi do postawienia rozpoznania zawodzą. W efekcie, wykonywanych jest wcześniej wiele dodatkowych badań laboratoryjnych, obrazowych oraz konsultacji innych specjalistów, nieprzybliżających do postawienia ostatecznego rozpoznania. Ze względu na różnorodność objawów klinicznych oraz naturalny przebieg choroby, kluczowym jest, aby odpowiednie badania były wykonywane u pacjentów na wcześniejszym etapie postępowania diagnostycznego. Postawienie rozpoznania zapobiega również stosowaniu nieskutecznych czy wręcz potencjalnie szkodliwych metod leczenia (7).

Pewne rozpoznanie choroby uwarunkowanej genetycznie jest trudnym zadaniem, wymagającym wiedzy, doświadczenia klinicznego, prawidłowej kwalifikacji i wykonania określonych badań genetycznych, a później umiejętności ich odpowiedniej interpretacji. Nie można zapomnieć też o aspekcie finansowym wykonania badań molekularnych (7).

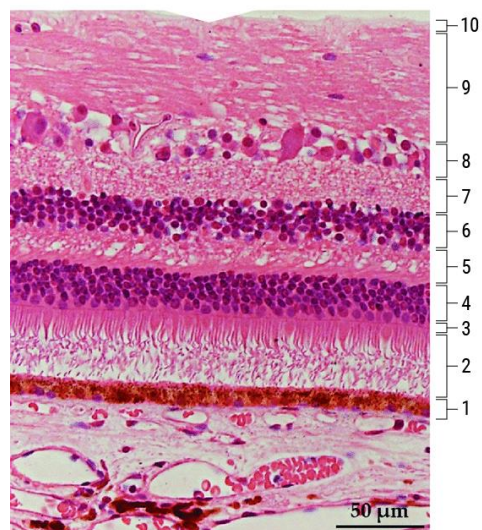
Podczas gdy w przeszłości rozpoznanie kliniczne było wystarczające dla wielu lekarzy i pacjentów, tak w obecnej dobie dostępności badań genetycznych pogląd ten powinien być zweryfikowany. Lekarze okuliści, po poznaniu podstaw poradnictwa genetycznego i jego możliwości, powinni kierować pacjentów do poradni genetycznej w celu potwierdzenia rozpoznania klinicznego i postawienia niepodważalnego i ostatecznego rozpoznania przyczynowego popartego badaniem molekularnym. W sytuacji, kiedy mutacja w określonym genie zostanie potwierdzona u pacjenta, może przełożyć się to na precyzyjniejszą poradę genetyczną, dotyczącą również przewidywanego przebiegu choroby i rokowania wzrokowego. Zaznaczyć należy również, iż wynik badania molekularnego może być podstawą do zakwalifikowania pacjenta do terapii genowych prowadzonych już w niektórych jednostkach chorobowych, takich jak wrodzona ślepota Lebera lub choroideremia, przy założeniu posiadania przez pacjenta potwierdzonej konkretnej mutacji w jednym z genów przyczynowych (7, 8, 9, 10).

Kwestią podlegającą stałym dyskusjom jest wykonywanie badań genetycznych u dzieci zagrożonych wystąpieniem genetycznie uwarunkowanej choroby narządu wzroku, zanim wystąpią jej pierwsze objawy. W większości przypadków powinno się wykonywać badania genetyczne u osób niepełnoletnich dopiero w sytuacji pojawienia się objawów klinicznych oraz nieprawidłowości w badaniach dodatkowych. Wyjątek stanowią choroby, w których możliwa jest profilaktyka lub znane i dostępne są terapie opóźniające lub łagodzące przebieg choroby (8, 11, 12).

1.3 Budowa siatkówki

Siatkówka jest wewnętrzną, światłoczułą błoną wyściełającą gałkę oczną, zawierającą pierwsze 3 neurony drogi wzrokowej. W jej budowie, na podstawie obrazu histologicznego wyróżniono 10 warstw (**Ryc. 4**) (13, 14):

- 1) Nabłonek barwnikowy (RPE)
- 2) Warstwa fotoreceptorów
- 3) Błona graniczna zewnętrzna
- 4) Warstwa jądrzasta zewnętrzna
- 5) Warstwa spłotowata zewnętrzna
- 6) Warstwa jądrzasta wewnętrzna
- 7) Warstwa spłotowata wewnętrzna
- 8) Warstwa komórek zwojowych
- 9) Warstwa włókien nerwowych
- 10) Błona graniczna wewnętrzna



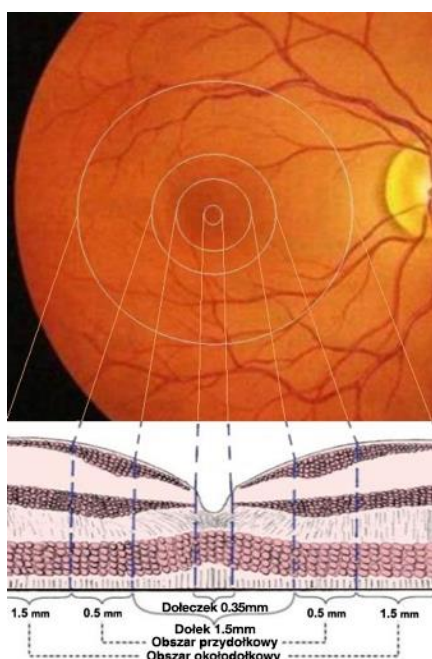
Ryc. 4 Warstwy siatkówki [zmodyfikowano za (15)].

1.4 Siatkówka neurosensoryczna

Klasyczny podział dystrofii siatkówki na dystrofie centralne i dystrofie obwodowe związany jest z budową siatkówki neurosensorycznej i rozmieszczeniem w jej obszarze fotoreceptorów. Obszar siatkówki o średnicy około 5,5 mm w tylnym biegunie oka nazywany jest plamką (ang. *macula*) (**Ryc. 5**). Histologicznie granicą plamki jest obszar, w którym znajdują się dwie lub więcej warstw komórek zwojowych. Przestrzeń ta bywa również nazywana plamką żółtą, ze względu na widoczne w autopsji zabarwienie, spowodowane obecnością utlenionych karotenoidów - luteiny i zeaksantyny. Obecność karotenoidów wpływa również na obraz hipofluorescencji

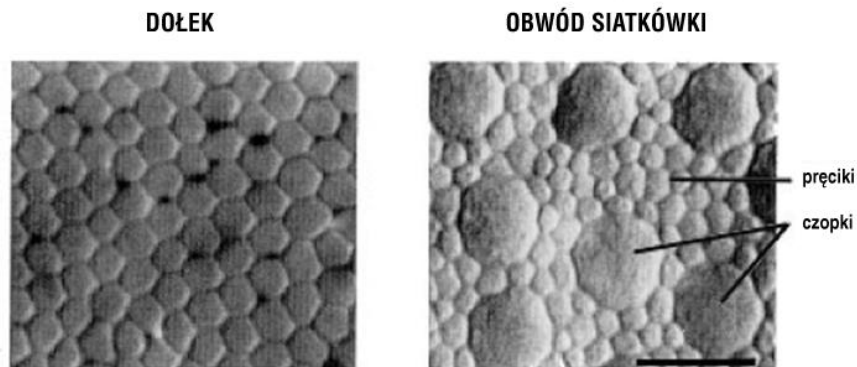
widoczny w badaniu angiografii fluoresceinowej (AF) charakterystyczny dla niektórych schorzeń siatkówki (16).

W centrum plamki wyróżniamy dołek (ang. *fovea*), zagłębienie centralne widoczne w lampie szczelinowej jako obszar o średnicy 1,5 mm. W tej strefie, w warstwie fotoreceptorów, znajdują się wyłącznie czopki, nie ma natomiast warstwy jądrzastej wewnętrznej i warstwy komórek zwojowych. W obrębie dołka znajduje się centralny punkt – tzw. dołeczek (ang. *foveola*) z refleksem świetlnym odpowiadającym pępкови. W obszarze dołeczka o średnicy 0,35 mm występuje największe zagęszczenie czopków, a dodatkowo obszar ten pozbawiony jest naczyń siatkówkowych, stąd nazywany jest strefą awaskularną (ang. *foveal avascular zone*, FAZ (13, 16).



Ryc. 5 Prawidłowy obraz tylnego bieguna dna oka wraz z wyróżnieniem strefy dołka, dołeczka oraz obszaru okołodołkowego [zmodyfikowano wg (17)].

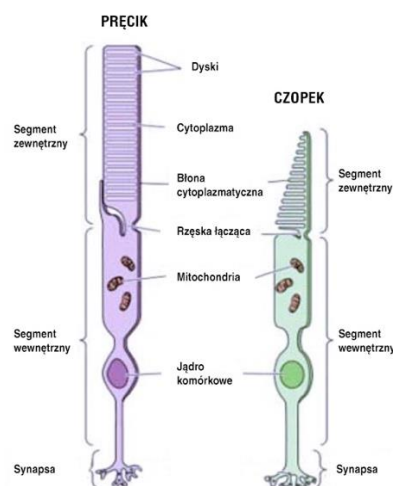
Siatkówkę poza plamką dzielimy na strefę równikową i obwodową dochodzącą do rąbka zębatego. Wraz ze zmianą odległości od plamki, zmianie ulega również rozmieszczenie fotoreceptorów (**Ryc. 6**). W kierunku obwodu siatkówki zmniejsza się liczba czopków, a wzrasta zagęszczenie komórek pręcikowych. Następuje to aż do obszaru około 20° od punktu fiksacji, gdzie ich zagęszczenie wynosi 160 tysięcy pręcików na milimetr kwadratowy, aby dalej ku obwodowi znów zmniejszać się. Na skrajnym obwodzie stwierdza się zupełny brak czopków i rozrzedzenie pręcików. Ze względu na budowę histologiczną i procesy fizjologiczne czopki oraz pręciki pełnią nieco odmienną rolę w procesie widzenia (13, 17).



Ryc. 6 Rozmieszczenie czopków i pręcików w okolicy plamki oraz na obwodzie siatkówki, przekrój przez siatkówkę na poziomie segmentów wewnętrznych fotoreceptorów [zmodyfikowano wg <http://www.faculty.virginia.edu>].

1.4.1 Pręciki

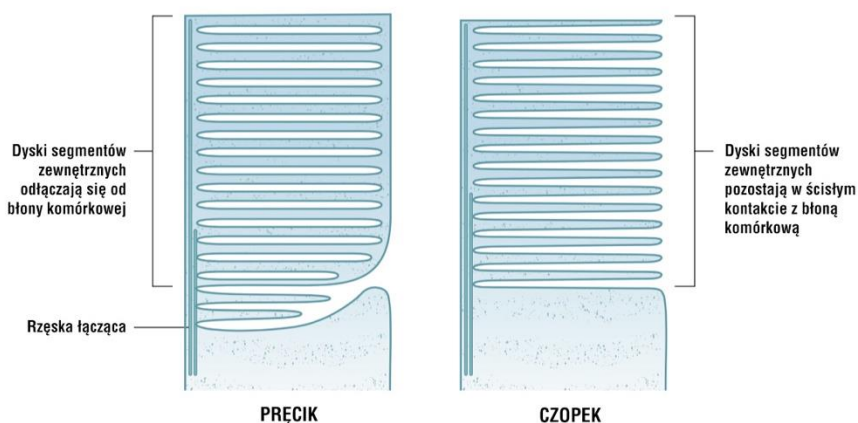
Pręciki są komórkami fotoreceptorowymi najliczniej występującymi w siatkówce. Liczbę pręcików szacuje się na około 120 milionów, a ich największe zagęszczenie znajduje się w obrębie środkowego obwodu siatkówki. W swoich segmentach zewnętrznych, które mają budowę walcową, posiadają dyski zawierające barwnik wzrokowy – rodopsynę (**Ryc. 7**). Pręciki wykazują największą wrażliwość na światło, odpowiadając za tzw. widzenie skotopowe - nocne. Pręciki umożliwiają widzenie achromatyczne, widzenie kształtów przedmiotów oraz ich ruchu. Pręciki są wrażliwe na wszystkie długości fal z maksymalną wrażliwością na fale o długości 440 nm. Ze względu na budowę fotoreceptorów pręcikowych, proces przesuwania się dysków ku części szczytowej komórki zachodzi wraz z ich odłączaniem się od błony komórkowej fotoreceptora (**Ryc. 8**). Powoduje to regularną wymianę dysków i skutkuje wolną adaptacją pręcików (13, 18).



Ryc. 7 Budowa czopków i pręcików [zmodyfikowane wg <http://thebrain.mcgill.ca>].

1.4.2 Czopki

Czopki są fotoreceptorami występującymi w siatkówce w liczbie około 6 milionów, a ich największe zagęszczenie znajduje się w dołeczku. W swoich segmentach zewnętrznych, które mają kształt stożkowaty i są krótsze niż pręciki, zawierają jeden z trzech typów barwnika wzrokowego zwanego jodopsyną (**Ryc. 7**). Czopki wykazują niższą czułość na światło, odpowiadając za tzw. widzenie fotopowe - dzienne. Umożliwiają też widzenie chromatyczne (barwne) o wysokiej rozdzielczości, ale jedynie w warunkach intensywnego oświetlenia. Wyróżniamy 3 rodzaje czopków, które różnią się długością fal, dla których charakteryzują się maksymalną wrażliwością. Wyróżniamy czopki L o maksymalnej czułości na fale o długości 560 nm (barwa czerwona), czopki M o maksymalnej czułości na fale 530 nm (barwa zielona) oraz czopki S czułe na fale krótkie o długości 430 nm (barwa niebieska). Dyski czopków pozostają w ścisłym kontakcie z błoną komórkową fotoreceptora, co pozwala na szybszą regenerację i adaptację (**Ryc. 8**) (13, 17).



Ryc. 8 Budowa zewnętrznych segmentów pręcików i czopków [zmodyfikowano za (13)].

1.5 Warstwa włókien nerwowych siatkówki i nerw wzrokowy

Warstwę włókien nerwowych siatkówki tworzą aksony komórek zwojowych będących drugim neuronem drogi wzrokowej. Aksony te, jako włókna bez osłonki mielinowej, kierują się w stronę tarczy nerwu wzrokowego i opuszczają gałkę oczną tworząc nerw wzrokowy. Następnie, na poziomie blaszki sitowej, nerw wzrokowy zyskuje osłonkę mielinową i kieruje się w stronę skrzyżowania wzrokowego, gdzie informacje nim przewodzone przekazywane są do pasm wzrokowych, a następnie do kory wzrokowej. Ze względu na obecność osłonki mielinowej oraz osłonięcie nerwu wzrokowego przez opony mózgowia (oponę miękka, pajęczynówkę i oponę twardą), po

przejściu przez blaszkę sitową średnica nerwu wzrokowego wzrasta z około 1,5 mm do 3,0 mm (18, 19).

Tarcza nerwu wzrokowego jest obszarem, w którym widać wrodzone oraz nabyte nieprawidłowości. Należą do nich między innymi zespół kwiatu powoju, szczelina tarczy nerwu wzrokowego, hipoplazja nerwu wzrokowego, czy dołek tarczy. W centrum tarczy nerwu wzrokowego, nieco bardziej skroniowo, znajduje się zagłębienie odpowiadające obszarowi bez warstwy włókien nerwowych. Tarcze nerwów wzrokowych powinny być różowe, w poziomie dna oka, o wyraźnych granicach oraz symetryczne w obu oczach (20, 21).

1.6 Podział chorób narządu wzroku uwarunkowanych genetycznie

W literaturze spotkać można różne klasyfikacje chorób narządu wzroku uwarunkowanych genetycznie. W tej grupie chorób wyróżnić należy dysgenezje odcinka przedniego, choroby dystroficzne rogówki, zaćmę wrodzoną, jaskrę wrodzoną, choroby dystroficzne siatkówki, zaniki nerwów wzrokowych oraz choroby wieloukładowe z zajęciem oczu. Ze względu na rozpoznania stawiane u kierowanych na konsultację oftalmogenetyczną pacjentów, szczególniejszej klasyfikacji poddane zostaną choroby dystroficzne siatkówki oraz zaniki nerwów wzrokowych.

Najszerzy podział dystrofii siatkówki wyróżnia dwie główne grupy – dystrofie uogólnione, które obejmują całe dno oka oraz dystrofie miejscowe, kiedy zajęta jest jedynie plamka. Kolejne podziały dotyczą określenia struktury, w której znajduje się pierwotna patologia, w zależności czy są nią fotoreceptory, naczyniówka czy nabłonek barwnikowy. W procesie klasyfikacji istotny jest również typ dziedziczenia. Proponowana w tej pracy klasyfikacja wyróżnia choroby dystroficzne siatkówki z dominującymi objawami pierwotnymi ze strony plamki, choroby dystroficzne siatkówki z dominującymi objawami pierwotnymi ze strony obwodu siatkówki, choroby dystroficzne z objawami pierwotnie dotyczącymi naczyniówki, dziedziczne witreoretinopatie oraz albinizmy. W grupie dziedzicznych zaników nerwów wzrokowych wyróżniamy izolowane zaniki takie jak dziedziczny zanik nerwów wzrokowych Lebera, autosomalny dominujący zanik nerwów wzrokowych Kjera, autosomalny recesywny zanik nerwów wzrokowych Behra, sprzężony z płcią recesywny zanik nerwów wzrokowych oraz zaniki nerwów wzrokowych w przebiegu innych zespołów genetycznych (20).

Klasyfikacja chorób narządu wzroku uwarunkowanych genetycznie.

1. Choroby dystroficzne siatkówki
 - a. Z dominującymi objawami pierwotnymi ze strony plamki (centralne)
 - i. Choroba Stargardta
 - ii. Wrodzona ślepotą Lebera
 - iii. Młodzieńcza dystrofia Besta
 - iv. Dystrofia wzorzysta
 - v. Dystrofia plamki typu Północna Karolina
 - vi. Druży rodzinne dominujące
 - vii. Dystrofie czopkowo-pręcikowe
 - viii. Achromatopsja wrodzona
 - b. Z dominującymi objawami pierwotnymi ze strony obwodu siatkówki
 - i. Zwrodnienie barwnikowe siatkówki - *retinitis pigmentosa*
 - ii. *Retinitis punctata albescens*
 - iii. Dno białoplamiste
 - iv. Dno żółtoplamiste
 - v. Wrodzona stacjonarna ślepotą nocną
2. Choroby dystroficzne z objawami pierwotnie dotyczącymi naczyńówki
 - a. Choroideremia
 - b. Zanik girlandowaty siatkówki i naczyńówki
 - c. Centralna alweolarna dystrofia naczyńówki
3. Dziedziczne witreoretinopatie
 - a. Młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki
 - b. Rodzinna wysiękowa witreoretinopatia (FEVR)
 - c. Witreoretinopatie w przebiegu zespołów genetycznych (choroba Norriego, zespół Goldmann-Favre, zespół Sticklera, zespół Wagnera, zespół Marshalla)
4. Albinizmy
 - a. Albinizm oczny
 - b. Albinizm oczno-skróny
5. Dziedziczne zaniki nerwów wzrokowych
 - a. Dziedziczny zanik nerwów wzrokowych Lebera
 - b. Autosomalny dominujący zanik nerwów wzrokowych Kjera
 - c. Autosomalny recesywny zanik nerwów wzrokowych Behra

- d. Sprzężony z chromosomem X recesywny zanik nerwów wzrokowych
- e. Zaniki nerwów wzrokowych w przebiegu innych zespołów genetycznych (np. zespół Wolframa)

1.7 Objawy genetycznie uwarunkowanych chorób oczu

1.7.1 Objawy centralnych dystrofii siatkówki

Centralne dystrofie siatkówki, nazywane również dystrofiami plamki, są heterogenną klinicznie grupą chorób, w których dochodzi do pierwotnego zajęcia czopków. Zatem, do najczęściej występujących objawów dystrofii centralnych należą: pogorszenie centralnej ostrości wzroku, zaburzenia widzenia barwnego oraz ubytki w centralnym polu widzenia. Do grupy tej należą między innymi choroba Stargardta (STGD - ang. *Stargardt disease*), wrodzona ślepota Lebera (LCA - ang. *Leber's congenital amaurosis*), dystrofie czopkowo-pręcikowe (CRD - ang. *cone-rod dystrophies*) oraz achromatopsja (ACHT) (1, 7).

1.7.1.1 Choroba Stargardta

Choroba Stargardta jest najczęstszą centralną dystrofią siatkówki, występującą z częstością około 1 na 10 000 urodzeń, niezależnie od płci. Najczęściej, pierwsze objawy choroby pojawiają się w pierwszej lub drugiej dekadzie życia, manifestując się stopniowym, powolnym pogorszeniem widzenia centralnego oraz zaburzeniami widzenia barwnego. Po pierwszym etapie pogorszenia widzenia stabilizuje się ono na poziomie około 0,1 Snellena i na takim poziomie pozostaje przez wiele lat. Pogorszeniu widzenia centralnego z zaoszczędzeniem widzenia obwodowego niekiedy towarzyszy również światłowstręt (około 10% przypadków). Pacjenci zgłaszają, iż lepiej funkcjonują w warunkach mniejszego nasilenia światła, wieczorem (22, 23).

W badaniu dna oka pacjentów obraz jest różnorodny i ulega zmianie wraz z czasem trwania choroby. Początkowo zmiany pod postacią matowej plamki oraz przegrupowań barwnika są dyskretne. Wraz z naturalnym przebiegiem choroby dochodzi do nasilenia zmian zwyrodnieniowych o charakterze „kutej metalu” czy „ślada ślimaka”, a obszar zaniku dołka zostaje otoczony żółto-białymi plamkami. Zanik geograficzny na dnie oka przybiera często konfigurację typu „bawole oko”. W miarę upływu lat, u części pacjentów pojawiać się mogą obwodowe skupiska barwnika. Należy zwrócić uwagę, iż 1/3 pacjentów może nie mieć żadnych zmian w narządzie wzroku przy pierwszych badaniach okulistycznych (24, 25, 26).

Postawienie diagnozy ułatwia wynik angiografii fluoresceinowej (lub autofluorescencji) dna oczu oraz OCT plamki. W angiografii fluoresceinowej typowym obrazem, występującym u około 80% pacjentów, jest tzw. „cisza naczyniówkowa” z uwypukleniem naczyń siatkówki. Objaw ciemnej naczyniówki można wytłumaczyć maskowaniem fluorescencji naczyniówkowej przez nagromadzenie lipofuscyny w komórkach nabłonka barwnikowego siatkówki. W badaniu OCT występuje zazwyczaj ścięczenie i dezintegracja struktury plamki z utratą zewnętrznych warstw siatkówki. Zanik nabłonka barwnikowego umożliwia zwiększenie przenikania światła i wynikającą z tego wysoką reflektywność naczyniówki. Zmiany w centralnej części siatkówki uwidaczniają się też w badaniu pola widzenia pod postacią mroczka centralnego, a także w badaniu mfERG, w którym obniżeniu ulegają zapisy centralne (27, 28, 29).

1.7.1.2 Wrodzona ślepota Lebera

Wrodzona ślepota Lebera (LCA) jest ciężką dystrofią siatkówki występującą z częstością około 1:50 000 - 1:33 000 osób i objawiającą się zwykle przed szóstym miesiącem życia. Do przeważających objawów należą: głębokie upośledzenie widzenia, oczopląs oraz leniwa lub nieobecna reakcja źrenic na światło. Dziecko zwykle nie wodzi wzrokiem za przedmiotami, ma światłowstręt i manifestuje patognomoniczny dla tej jednostki chorobowej odruch palcowo-oczny Franceschettiiego, polegający na pocieraniu lub uciskaniu gałek ocznych (30, 31).

Ostrość wzroku, jaką osiągają dzieci z wrodzoną ślepotą Lebera waha się od braku pocucia światła, w mniej więcej 1/3 przypadków, do 0,1 Snellena w łagodniejszych formach. U pacjentów wraz z wiekiem może rozwijać się wysoka nadwzroczność, zaćma lub stożek rogówki. Początkowo w badaniu oftalmoskopowym zmiany na dnie oka mogą być nieobecne. Z czasem rozwijać mogą się okrągłe skupiska barwnika, a w niektórych przypadkach barwnik może przypominać komórki kostne. W obrębie tarczy nerwu wzrokowego pojawić się mogą druzy, obrzęk lub neowaskularyzacja okołotarczowa (32).

Dla postawienia rozpoznania kluczowe jest badanie ERG, wykazujące od urodzenia resztkową lub niewykrywalną odpowiedź z fotoreceptorów. Nieprawidłowy wynik badania należy powtórzyć po kilku miesiącach ze względu na fizjologicznie obniżoną odpowiedź w pierwszych miesiącach życia (17).

Dziedziczenie LCA jest w większości autosomalne recesywne, poznane są jednak również 3 geny odpowiedzialne za autosomalne dominujące postacie choroby.

Heterozygotyczni nosiciele mutacji są zwykle bezobjawowi, chociaż mogą prezentować łagodną dysfunkcję czopków widoczną w badaniu ERG.

1.7.1.3 Dystrofie czopkowo-pręcikowe

Dystrofie czopkowo-pręcikowe to wrodzone, postępujące zaburzenia warstwy fotoreceptorów – pierwotnie czopków wraz z późniejszymi zaburzeniami pręcików. Występują one z częstością około 1:40 000 urodzeń należąc do grupy chorób ultraradkich. Pierwsze objawy choroby pojawiają się zazwyczaj w 2 lub 3 dekadzie życia. Termin dystrofii czopkowo-pręcikowych jest odzwierciedleniem wyniku badania elektrofizjologicznego, w którym izolowana odpowiedź czopkowa jest proporcjonalnie gorsza od izolowanej odpowiedzi pręcikowej, chociaż obie są nieprawidłowe (33, 34, 35).

Do klasycznych objawów dystrofii czopkowo-pręcikowych wynikających z uszkodzenia czopków należą: obniżenie ostrości wzroku, światłowstręt i zaburzenia widzenia barwnego. Na późniejszym etapie, kiedy dochodzi do uszkodzenia pręcików, do objawów może dołączyć również nyktalopia. W badaniu pola widzenia początkowo występuje mroczek centralny, następnie rozlane ubytki paracentralne, aż do koncentrycznego zawężenia pola widzenia (36).

W oftalmoskopii obserwuje się typowy obraz morfologiczny „wolego oka” (ang. *bull's eye*), odpowiadający wyspie prawidłowego barwnika w obszarze dołeczka środkowego otoczonego pierścieniowatym zanikiem barwnika. Widoczne może być również zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego, szczególnie od skroni, gdzie dochodzą do niego włókna plamkowe, zwężenie naczyń oraz obecność przegrupowania barwnika w obszarze plamki. Wiele jednostek chorobowych może prowadzić do takiego obrazu klinicznego, co przysporzyć może trudności diagnostycznych w różnicowaniu dystrofii czopkowo-pręcikowych z chorobą Stargardta, achromatopsją czy innymi rzadkimi dystrofiami plamki. Spowodowane może być to również faktem, iż geny odpowiedzialne za rozwój dystrofii czopkowo-pręcikowych w zależności od typu mutacji mogą powodować także inne choroby. Do genów tych należą gen *GUCY2D*, którego mutacje powodują także wrodzoną ślepotę Lebera, gen *ABCA4* związany z chorobą Stargardta, *ALMS1* przypisywany zespołowi Alströma, czy gen *CRX* kojarzony ze zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki i wrodzoną ślepotą Lebera (26, 33, 37, 38, 39).

1.7.1.4 Achromatopsja

Achromatopsja (ACHT), nazywana również monochromatyzmem pręcikowym, jest dziedziczną chorobą siatkówki występującą z częstością około 1:30 000 urodzeń. Podobnie jak we wrodzonej ślepcie Lebera, pierwsze objawy widoczne są na wczesnym etapie pod postacią braku lub znacznie osłabionych reakcji wzrokowych i oczopląsu wahadłowego, a w późniejszym wieku całkowitą niezdolnością do rozpoznawania barw oraz wyraźnym światłowstrętem. Zaburzenia te wynikają z braku funkcjonalnych czopków w warstwie fotoreceptorów. Zaburzenia widzenia barwnego dotyczą jego wszystkich osi. Innymi objawami mogą być: mroczek centralny w polu widzenia oraz ekscentryczna fiksacja. Oczopląs oraz światłowstręt mogą ulegać złagodzeniu wraz z wiekiem, natomiast pogorszenie widzenia jest stabilne i waha się w granicach od 0,1 w achromatopsji całkowitej do 0,2 w przypadkach niekompletnej achromatopsji. Pacjenci na ogół doskonale widzą o zmroku i w ciemności (40, 41).

W badaniu dna oka zazwyczaj trudno znaleźć nieprawidłowości. Naczynia krwionośne mogą być zwężone, refleks z dołka jest często osłabiony, a nabłonek barwnikowy siatkówki wykazywać może dyskretne nieprawidłowości pod postacią przegrupowania barwnika (42).

W badaniach dodatkowych, ERG wykazuje brak odpowiedzi czopkowej przy zachowaniu prawidłowej odpowiedzi pręcikowej. Pomocne w postawieniu rozpoznania achromatopsji może też być wykonanie wieloogniskowego ERG (ang. *multifocal ERG*, *mfERG*) służącego ocenie topograficznych biopotencjałów siatkówki, szczególnie lokalizującego zmiany czynności bioelektrycznej w obszarze plamki, okołoplamkowym czy na średnim obwodzie siatkówki (40, 43).

Bardzo dobrym narzędziem diagnostycznym, jednak zarezerwowanym dla nieco starszych pacjentów, jest badanie OCT uwidaczniające utratę warstwy fotoreceptorów w dołeczku, przerwanie strefy elipsoidalnej, hipoplazję plamki (u 70-80% pacjentów) oraz zmniejszenie grubości siatkówki w obszarze plamki. Hipoplazja plamki w przebiegu achromatopsji bywa nazywana atypową, ponieważ charakteryzuje się statystycznie większym spadkiem grubości siatkówki oraz warstwy jądrzastej zewnętrznej (44, 45, 46).

Badanie autofluorescencji (FAF) znalazło również zastosowanie w diagnostyce achromatopsji. W tej grupie pacjentów zaobserwowano występowanie centralnej hipofluorescencji ograniczonej do obszaru dołeczka, wraz z otaczającą ją hiperfluorescencją. Zmiany te mają kształt owalny w poziomie i świadczą o pierwotnym

zaburzeniu czopków, odzwierciedlając zwiększoną rotację ich zewnętrznych segmentów (47).

1.7.2 Objawy dystrofii obwodowych

Dystrofie obwodowe siatkówki to grupa chorób, w których dochodzi do pierwotnego uszkodzenia pręcików. Pręciki odpowiedzialne za widzenie zmierzchowe i rozpoznawanie kształtów, ulegając uszkodzeniu mogą powodować między innymi takie objawy, jak pogorszenie widzenia obwodowego czy ślepotę zmierzchową. W grupie dystrofii obwodowych, najistotniejszą i zarazem najczęściej występującą dystrofią jest zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (ang. *retinitis pigmentosa*). Zwyrodnienie to nazywane jest dystrofią pręcikowo-czopkową, ze względu na objęcie procesem chorobowym początkowo przede wszystkim pręcików, a w późniejszych etapach również czopków. Częstość występowania *retinitis pigmentosa* szacuje się na około 1:4000 (48).

Wiek, w którym pojawiają się u pacjenta pierwsze objawy, stopień obniżenia ostrości wzroku, tempo progresji czy inne objawy okulistyczne i ogólne zależne są od podłoża genetycznego. Dotychczas poznano ponad 75 genów, których mutacje odpowiadają za obraz kliniczny zwyrodnienia barwnikowego siatkówki i mogą one podlegać każdemu z czterech typów dziedziczenia mendlowskiego, dziedziczeniu mitochondrialnemu oraz dwugenowemu. Na ogół, postać autosomalna dominująca choroby zaczyna się najpóźniej i przebiega najwolniej, zaś dziedziczona w sprzężeniu z chromosomem X charakteryzuje się najwcześniejszymi objawami i najcięższym przebiegiem. Jeśli zwyrodnieniu barwnikowemu siatkówki towarzyszą inne objawy układowe mówimy o postaci zespołowej. Do postaci tych należą między innymi choroba Refsuma, lub zespoły Kearns-Sayre, Ushera oraz Bardeta-Biedla (48, 49).

Do charakterystycznych objawów zwyrodnienia barwnikowego siatkówki należą nyktalopia oraz koncentryczne zawężenie pola widzenia. Pogorszenie widzenia centralnego może pojawić się na późniejszym etapie choroby, natomiast widzenie barwne jest przez wiele lat prawidłowe (48, 50).

W badaniu dna oka, klasyczna jest triada objawów: ogniska przegrupowania barwnika w obszarze siatkówki obwodowej, zwężenie naczyń tętniczych oraz zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego. Barwnik rozmieszczony bywa na całym obwodzie siatkówki lub tylko w niektórych jego częściach (sektorowo) i zazwyczaj formuje się w widoczne na dnie oka skupiska w kształcie tzw. „komórek kostnych”. Dodatkowymi objawami mogą być brak odbłasku plamki (matowa plamka), torbielowaty obrzęk plamki, a w

przednim odcinku oka na pogorszenie widzenia wpływać może zaćma podtorebkowa tylna (48, 50).

Do najczęściej występujących, autosomalnych recesywnych, zespołowych form zwyrodnienia barwnikowego należy zespół Ushera. Wyróżniamy 3 typy zespołu Ushera: typ I (75% pacjentów) charakteryzujący się wrodzonym głębokim niedosłuchem (głuchotą), typ II (23% pacjentów) z umiarkowanym lub ciężkim, ale stabilnym niedosłuchem oraz typ III (2% pacjentów) z postępującym niedosłuchem odbiorczym. Do pogorszenia widzenia, wynikającego ze zwyrodnienia barwnikowego siatkówki, dochodzi u pacjentów w różnym wieku – z typem I w pierwszej dekadzie życia, z typem II w drugiej dekadzie życia, a u pacjentów z typem III, względnie późnym pojawieniem się objawów okulistycznych, pomiędzy drugą a czwartą dekadą życia (51, 52, 53).

1.7.3 Objawy dziedzicznych zaników nerwów wzrokowych

Zaniki nerwów wzrokowych możemy podzielić na zaniki proste oraz złożone, w przebiegu których występują inne objawy neurologiczne lub systemowe. Obniżenie ostrości wzroku może być umiarkowane lub znaczne, wręcz z brakiem poczucia światła. Innymi objawami mogą być ubytki pola widzenia, zaburzenia widzenia barwnego oraz widzenia kontrastowego. Zazwyczaj nie obserwuje się oczopląsu (20, 54, 55, 56).

Dziedziczny zanik nerwów wzrokowych Lebera ujawnia się najczęściej pomiędzy 15. a 35. rokiem życia jako bezbolesna, nagła, początkowo jednooczna utrata widzenia, z następowym wystąpieniem objawów w obrębie drugiego oka. Objawy w oku towarzyszącym mogą pojawić od kilku dni do kilku miesięcy później, a 25% pacjentów zgłasza jednoczasową, obuoczną utratę widzenia. Na dziedziczny zanik nerwów wzrokowych Lebera mężczyźni chorują około 8 razy częściej niż kobiety, u których czas wystąpienia objawów jest o dekadę późniejszy (30-40 rok życia). W badaniu pola widzenia, stwierdza się występowanie mroczka centrocekalnego, obejmującego też plamę ślepą. Zaburzenia widzenia barwnego dotyczą głównie osi czerwono-zielonej. Badania oftalmoskopowe pacjentów uwidaczniają zblednięcie oraz zatarcie granic tarczy nerwu wzrokowego, jak również poszerzenie i kręty przebieg naczyń krwionośnych. W fazie ostrej mogą wystąpić krwotoki siatkówkowe i na tarczy nerwu wzrokowego oraz drobne teleangiektazje w okolicy tarczy (bez przecieku w badaniu angiografii fluoresceinowej). W obrazowaniu teleangiektacji okołotarczowych co raz częściej wykorzystuje się również badanie OCTA, w którym widoczny może być wzmożony przepływ naczyniowy w części skroniowej lub nosowej tarczy nerwu (57, 58, 59, 60).

Zanik nerwów wzrokowych typu Kjera wykazuje większe zróżnicowanie co do wieku wystąpienia oraz tempa progresji pogorszenia widzenia. Do pogorszenia widzenia dochodzi najczęściej pomiędzy 1. a 15. rokiem życia. Późniejsze wystąpienie objawów i wolniejsze tempo progresji warunkują lepsze rokowanie co do utrzymania użytecznej ostrości wzroku, a u ponad 80% pacjentów widzenie pozostaje na poziomie 0,1 Snellena. Zgłaszane przez pacjentów zaburzenia widzenia barwnego dotyczą częściej osi niebiesko-żółtej. W badaniu pola widzenia widoczne mogą być mroczek centrocekalny lub mroczek paracentralny. Na dnie oka charakterystyczne jest skroniowe zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego oraz okołotarczowy zanik siatkówkowo-naczyniówkowy. W kontekście autosomalnie dominujących zaników nerwów wzrokowych, należy wspomnieć również o autosomalnie dominującym zaniku nerwu wzrokowego „plus” (ADOA+) w którym poza zanikiem nerwu wzrokowego występuje postępująca zewnętrzna oftalmoplegia, ataksja, niedosłuch wraz z neuropatią czuciowo-ruchową i miopatią w późniejszym okresie życia. Zanik ten związany jest z mutacjami specyficznej GTPazy, kodowanej przez gen *OPA1*. W piśmiennictwie można znaleźć również informacje o autosomalnie dominującym zaniku nerwu wzrokowego z zaćmą (ADOAC) w którym mutacje znajdują się zwykle w obrębie genu *OPA3* (61, 62, 63).

Zanik nerwów wzrokowych dziedziczony autosomalnie recesywnie, którego przykładem jest zespół Behra, może ujawniać objawy zaraz po urodzeniu lub nieznacznie później. Charakteryzuje się głębokim upośledzeniem widzenia, oczopląsem i znaczną błądzą tarczy nerwu wzrokowego w badaniu oftalmoskopowym (56).

Zanik nerwów wzrokowych sprzężony z chromosomem X cechuje się występowaniem objawów we wczesnym dzieciństwie wyłącznie u chłopców. Typowym obrazem dna oka jest całkowite zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego, a obniżenie ostrości wzroku jest łagodniejsze. Kobiety będące nosicielkami mutacji w genie *OPA2* na chromosomie X nie mają żadnych objawów (64, 65).

Zaniki nerwów wzrokowych mogą występować również w przebiegu innych zespołów genetycznych oraz uwarunkowanych genetycznie chorób metabolicznych. Jest to bardzo heterogenna grupa pacjentów z zanikiem nerwów wzrokowych połączonych z objawami pozaocznymi. Do grupy tej należy między innymi zespół Wolframa w którym poza zanikiem nerwów wzrokowych obserwować można u pacjentów moczówkę prostą, cukrzycę oraz głuchotę (DIDMOAD). Dodatkowo mogą występować u nich objawy psychiatryczne i neurologiczne, co powoduje sklasyfikowanie tej choroby w grupie zaburzeń neurodegeneracyjnych. Zaniki nerwu wzrokowego mogą występować w

różnych zespołach mitochondrialnych, takich jak zespół MELAS, w którym dodatkowymi objawami są miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, incydenty podobne do udarów oraz głuchota. Innymi zespołami o podobnym podłożu, w przebiegu których występuje między innymi zanik nerwów wzrokowych, są zespół Leigha czy zespół Kearns-Sayre. W grupie zaburzeń peroksysomalnych z towarzyszącym zanikiem nerwów wzrokowych znajdują się między innymi zespół Zellwegera, adrenoleukodystrofia czy choroba Refsuma. Objawy ze strony nerwu wzrokowego znaleźć można w chorobach lizosomalnych, takich jak mukopolisacharydozy, lipidozy (sfingolipidozy) czy lipofuscynozy. Zaburzenia nerwu wzrokowego w tych jednostkach chorobowych związane są z zaburzeniami metabolicznymi, nieprawidłową funkcją enzymatyczną i kumulacją nieprawidłowych metabolitów w obrębie struktur nerwu wzrokowego. Innymi nieco rzadziej występującymi zespołami, w przebiegu których występuje między innymi zanik nerwów wzrokowych są zespół Charcot-Marie-Tooth 2A, zespół Mohr-Tranebjaerg, czy ataksja Friedreicha. Uważa się, iż częstość upośledzenia funkcji nerwu wzrokowego w tych zespołach mogła być dotychczas niedoszacowana (66, 67, 68).

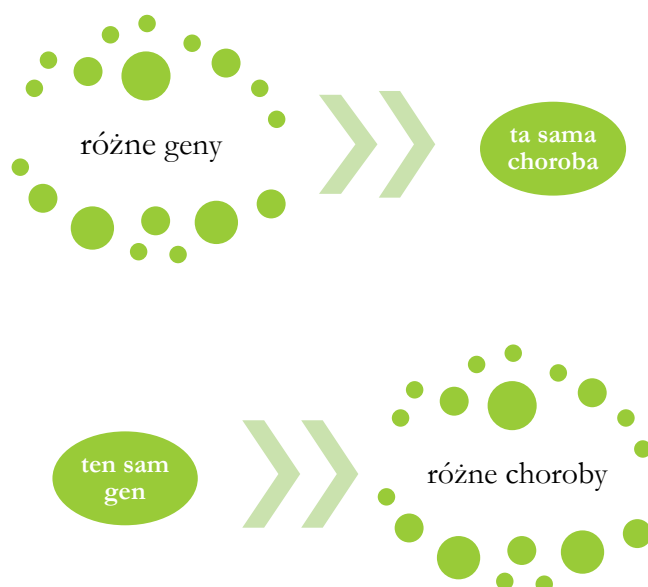
1.7.4 Heterogenność genetyczna

Dziedziczne choroby narządu wzroku są niezwykle heterogenną grupą chorób co powoduje duże trudności diagnostyczne. Poznanych jest wiele genów, których mutacje odpowiadają za występowanie tej samej jednostki chorobowej (**Ryc. 9**). W takich sytuacjach na podstawie zgłaszanych objawów oraz obrazu stwierdzonego w czasie badania oftalmoskopowego podejrzewamy tą samą chorobę, a po wykonaniu badań molekularnych może okazać się, że są one spowodowane różnymi mutacjami tego samego genu lub mutacjami różnych genów. Do takich chorób należą między innymi dystrofie czopkowo-pręcikowe, za które odpowiadają między innymi mutacje w genach *ABCA4*, *ADAM9*, *GUCY2D*, *CORDX3*, *PROM1* i wiele innych.

Z drugiej jednak strony mutacje w obrębie tego samego genu prowadzić mogą do całkowicie odmiennego obrazu klinicznego i postawienia ostatecznie różnych rozpoznań (**Ryc. 9**). Przykładem mogą być mutacje w obrębie genu *ABCA4*, które najczęściej prowadzą do rozpoznania choroby Stargardta, ale mogą być również przyczyną dystrofii czopkowo-pręcikowej czy zwyrodnienia barwnikowej siatkówki. Podobnie sytuacja wygląda w przypadku genu *RPE65* którego mutacje kojarzone są z wrodzoną ślepotą Lebera, lecz nie można zapomnieć, iż odpowiadają również za jedną z autosomalnie

recesywnie dziedziczonych postaci zwyrodnienia barwnikowego siatkówki. Z tego powodu w literaturze anglojęzycznej co raz częściej pojawiają się takie określenia jak „*RPE65* mutation - associated retinal dystrophies” oznaczające dystrofie siatkówki związane z mutacjami w genie *RPE65* czy „*ABCA4*-associated diseases” wskazujące na choroby związane z mutacją w genie *ABCA4*.

W obrębie danej jednostki chorobowej rodzaj mutacji ją powodującej określa często rokowanie co do progresji i ciężkości objawów. W ten sposób objawy kliniczne również mogą naprowadzić na konkretny typ dziedziczenia czy gen powodujący chorobę.



Ryc. 9 Schemat ogólny heterogenności genetycznej [materiał własny].

1. CELE PRACY

1. Charakterystyka grupy pacjentów kierowanych do poradni genetycznej z podejrzeniem genetycznie uwarunkowanej choroby narządu wzroku.
2. Określenie częstości występowania poszczególnych objawów klinicznych w przebiegu genetycznie uwarunkowanych chorób narządu wzroku.
3. Określenie zależności pomiędzy początkowymi objawami choroby narządu wzroku, a rozpoznaniem ostatecznym.
4. Określenie wskazań do wykonania badań obrazowych, elektrofizjologicznych oraz genetycznych u pacjentów w badanej grupie.
5. Ocena skuteczności diagnostycznej konsultacji oftalmogenetycznej oraz zleconych badań molekularnych.
6. Stworzenie algorytmów dla lekarzy okulistów oraz genetyków klinicznych, w zakresie postępowania diagnostycznego u pacjentów z podejrzeniem genetycznie uwarunkowanej choroby narządu wzroku.

2. PACJENCI, MATERIAŁY I METODY

2.1 Kryteria włączenia pacjentów do analizy

Badaniami objęta została grupa 415 pacjentów skierowanych do Centrum Genetyki Medycznej Genesis w Poznaniu lub do Pracowni Poradnictwa Genetycznego w Chorobach Narządu Wzroku Katedry i Zakładu Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, w celu udzielenia porady genetycznej, weryfikacji rozpoznania choroby narządu wzroku i/lub wykonania badań genetycznych w celu potwierdzenia rozpoznania.

Pacjenci kierowani byli w latach 2014-2016 przez lekarzy okulistów, genetyków, neurologów, pediatrów oraz lekarzy rodzinnych z Poradni Okulistycznych, Poradni Genetycznych oraz szpitali i poradni z obszaru całej Polski.

Wszyscy pacjenci konsultowani w Centrum Genetyki Medycznej Genesis lub w Pracowni Poradnictwa Genetycznego w Chorobach Narządu Wzroku byli uprzednio badani okulistycznie i dokumentacja ta stanowiła istotny element prowadzący do ustalenia rozpoznania. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, która wydała opinię, iż badanie nie nosi cech eksperymentu medycznego (Załącznik nr 1).

2.2 Materiały

Materiałem do badań była dokumentacja medyczna obejmująca wywiad, wyniki badań klinicznych oraz dodatkowych badań obrazowych, zebrana w czasie wizyty ambulatoryjnej. W zebranej dokumentacji zwrócono uwagę na najlepszą skorygowaną ostrość wzroku, opis przedniego odcinka oka oraz dna oka, wynik optycznej koherentnej tomografii oka (OCT), angiografii fluoresceinowej oraz badań elektrofizjologicznych. W ramach poradni genetycznej nie było możliwości wykonania badań okulistycznych, dlatego niezmiennie istotne było posiadanie przez pacjenta pełnej dokumentacji medycznej.

W przypadku decyzji o wykonaniu badania molekularnego, materiałem do badań była krew obwodowa pobrana od pacjentów podczas wizyty w poradni. Z krwi obwodowej izolowano DNA, po uprzednim wyrażeniu świadomej, pisemnej zgody przez osobę poddaną badaniu lub opiekunów prawnych w przypadku osób niepełnoletnich (Załącznik nr 2).

3.3 Badanie podmiotowe

Badanie podmiotowe składało się z trzech części: wywiadu rodzinnego, wywiadu okołoporodowego oraz wywiadu okulistycznego. Dodatkowo zbierano również wywiad dotyczący chorób współistniejących.

3.3.1 Wywiad rodzinny

Wywiad rodzinny obejmował pytania dotyczące rodziców pacjenta, możliwości wystąpienia pokrewieństwa między nimi (jeśli pokrewieństwo występowało - określenie jego stopnia), chorób ogólnych, zaburzeń dotyczących narządu wzroku czy narażenia na czynniki toksyczne. Uzyskano ponadto informacje o obciążeniach rodzinnych zaburzeniami narządu wzroku ze strony rodzeństwa, rodziców, dziadków oraz krewnych dalszego stopnia. Po zebraniu szczegółowego wywiadu rodzinnego wykreślono rodowód. Występowanie nieprawidłowości o podobnym charakterze u innych członków rodziny było istotnym elementem przemawiającym za etiologią genetyczną. W niektórych przypadkach możliwe było również określenie wzoru dziedziczenia, dzięki czemu możliwe było wytypowanie genów potencjalnie odpowiedzialnych za chorobę i wykonanie celowanego badania molekularnego.

3.3.2 Wywiad okołoporodowy

W wywiadzie okołoporodowym znalazły się pytania o wiek ciążowy w chwili porodu, przebieg porodu, ewentualne powikłania zdrowotne związane z wcześniactwem lub porodem inwazyjnym, ocenę w skali Apgar oraz masę i długość urodzeniową.

3.3.3 Wywiad okulistyczny

Wywiad okulistyczny obejmował pytania o pierwsze objawy, czas ich wystąpienia, tempo progresji zmian w opinii pacjenta, aktualne dolegliwości ze strony narządu wzroku oraz rozpoznane wcześniej choroby oczu. W tej części wywiadu pytano również o widzenie barwne, widzenie zmierzchowe, światłowstręt oraz oczopląs jako często współistniejące objawy uwarunkowanych genetycznie zaburzeń narządu wzroku.

3.4. Badanie przedmiotowe

W pełnym badaniu okulistycznym pacjenta powinny znaleźć się następujące składowe: najlepsza skorygowana ostrość wzroku, ocena aparatu ochronnego oka,

odcinka przedniego oka, a także odcinka tylnego oka po podaniu kropli rozszerzających źrenicę w celu uwidocznienia nerwu wzrokowego, plamki, naczyń siatkówki oraz obwodowej części siatkówki. W niektórych przypadkach pacjenci posiadali zlecone uprzednio badania dodatkowe, takie jak: OCT plamki i/lub tarczy nerwu wzrokowego, angiografię fluoresceinową, badania autofluorescencji dna oczu, pole widzenia oraz badania elektrofizjologiczne. Wielu pacjentów w przebiegu wcześniejszej diagnostyki wykonane miało również badanie obrazowe głowy - tomografię komputerową i/lub rezonans magnetyczny. W przypadku braku niezbędnych badań, zlecano ich wykonanie, a wyniki analizowano w czasie następnej wizyty.

3.4.1. Badanie ostrości wzroku

Informacje o najlepszej ostrości wzroku z odpowiednią korekcją okularową, dla każdego oka osobno, zapisywano w wartościach dziesiętnych. W sytuacji, gdy ostrość wzroku była poniżej największego optotypu na tablicy Snellena, odnotowywano ostrość widzenia z mniejszej odległości: liczenie palców przed okiem, ruchy ręki przed okiem lub poczucie i rzutowanie światła. W tej części dokumentacji znajdowała się również informacja o wadzie refrakcji danego pacjenta.

3.4.2. Ocena aparatu ochronnego oka

Ocenę aparatu ochronnego oka oceniano makroskopowo, oceniając szerokość i ustawienie szpar powiekowych oraz ruchomość gałek ocznych oceniając zakres i symetrię ruchu.

3.4.3. Ocena odcinka przedniego oka

W odniesieniu do przedniego odcinka oka poszukiwano informacji o reakcji źrenic na światło, ocenie struktury i przezierności rogówki, budowy tęczówki, głębokości komory przedniej oraz przejrzystości ośrodków optycznych.

3.4.4. Ocena odcinka tylnego oka

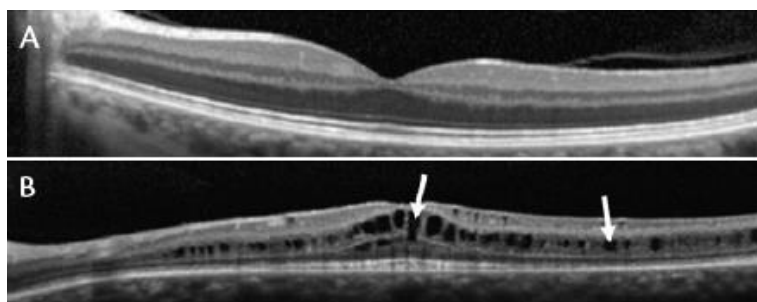
W opisie dna oka najistotniejszymi były informacje o nerwie wzrokowym, plamce, naczyniach siatkówki, jej strukturze w tylnym biegunie oraz na obwodzie. W obrębie nerwu wzrokowego oceniano jego kolor (różowy, bladoróżowy, błądy), występowanie zaniku okołotarczowego, obrzęku, druz, uniesienia tarczy. W ocenie plamki istotna była obecność refleksu, zmian dystroficznych, przegrupowania barwnika

i złogów podsiatkówkowych. Budowę naczyń żylnych i tętniczych oceniano pod względem ich grubości (prawidłowe, wąskie), zmian sklerotycznych oraz nieprawidłowości anatomicznych (tętniaki naczyń siatkówki). W opisie bieguna tylnego oraz obwodowej części siatkówki szczególną uwagę zwracano na występowanie przegrupowania barwnika, obecność komórek kostnych, zmian zwyrodnieniowo-zanikowych oraz rozrzedzonej struktury siatkówki.

3.5 Badania dodatkowe

3.5.1. Optyczna koherentna tomografia

U części pacjentów ze zmianami w obrębie plamki do dokumentacji dołączone było badanie OCT, wykonywane w celu oceny morfologii plamki, struktury poszczególnych warstw siatkówki, fotoreceptorów, obecności hipoplazji w obrębie plamki, ścieńczenia warstw, błon nasiatkówkowych, obrzęku torbielowatego oraz złogów podsiatkówkowych (**Ryc. 10A-B**). Badanie OCT znalazło również zastosowanie w obrazowaniu nerwu wzrokowego, w szczególności dzięki parametrom grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki i kompleksu komórek zwojowych (GCC).

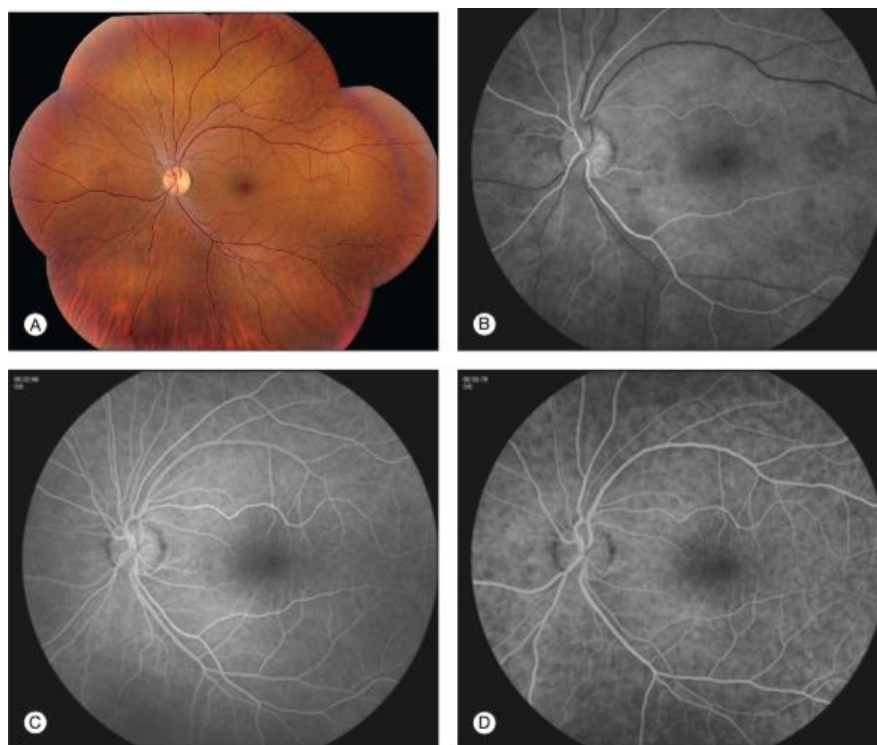


Ryc. 10A-B Badanie OCT. A - prawidłowy obraz plamki, B - obraz rozwarstwienia siatkówki w plamce u pacjenta z XLRs [zmodyfikowano za www.retinatoday.com].

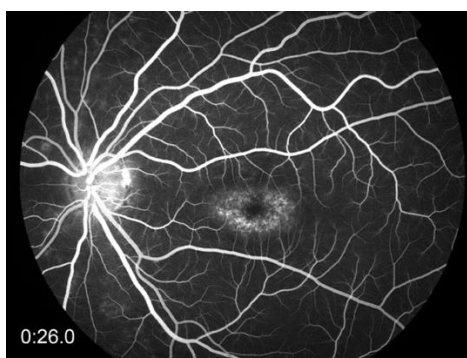
3.5.2. Angiografia fluoresceinowa i autofluorescencja

Angiografia fluoresceinowa jest metodą diagnostyczną umożliwiającą ocenę krążenia siatkówkowego i naczyniówkowego. Polega ona na wykonaniu serii zdjęć dna oka po dożylnym podaniu fluoresceiny (**Ryc. 11A-D**). Opis angiogramu składa się z opisu kilku następujących po sobie faz. Pierwszą z nich jest faza naczyniówkowa występująca zaraz po dożylnym podaniu barwnika. W fazie tej następuje wypełnienie naczyń naczyniówki. Kolejna jest faza tętnicza, kiedy dochodzi do wypełniania krwią tętnic siatkówki, po niej następuje faza tętniczo-żylna, a następnie żylna. Pod koniec

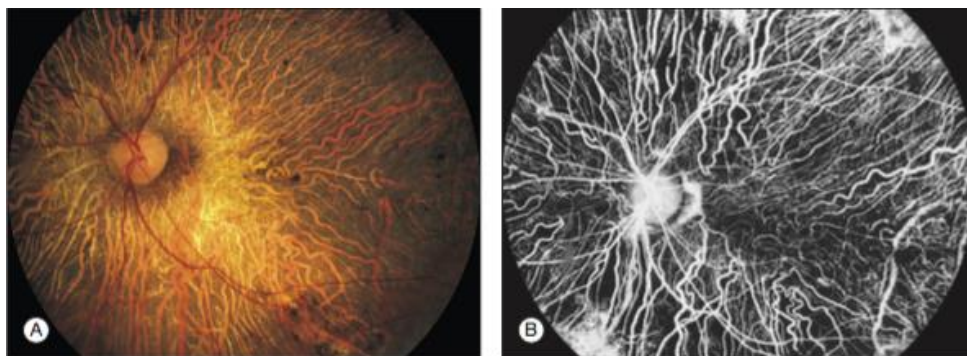
badania widoczna jest faza eliminacji (późna) a po niej ciemny obraz dołka. Nieprawidłowości uwidaczniają się w postaci hipofluorescencji, odpowiadającej defektowi wypełnienia naczyń lub zablokowaniu fluorescencji oraz hiperfluorescencji w przypadku przecieku, zastoju barwnika, gromadzenia się płynu czy zaburzonej transmisji (**Ryc. 12-13A-B**) (18, 20, 69, 70).



Ryc. 11A-D Prawidłowy obraz dna oka w oftamoskopii oraz w angiografii fluoresceinowej [zmodyfikowano wg (70)].

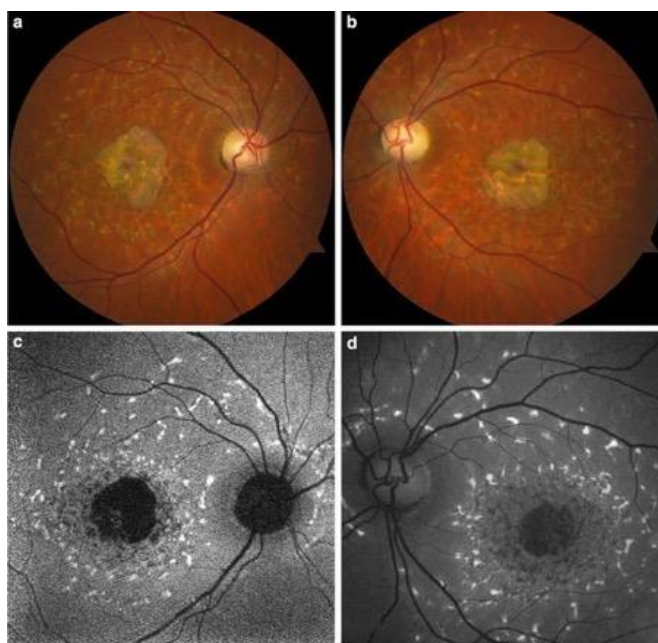


Ryc. 12 Wynik badania angiografii fluoresceinowej oka u pacjenta z chorobą Stargarda [zmodyfikowano za (<https://webvision.med.utah.edu>)].



Ryc. 13A-B Zdjęcie dna oka oraz angiografii fluoresceinowej u pacjenta z choroideremią [zmodyfikowano wg (70)].

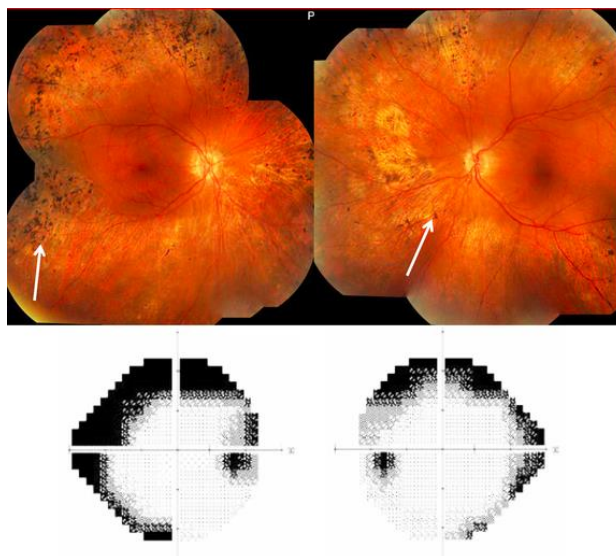
Autofluorescencja (FAF) jest metodą obrazowania stanu nabłonka barwnikowego siatkówki w świetle bezczerwienym, bez dożylnego podawania fluorochromu. Umożliwia uwidocznienie złogów lipofuscyny, która będąc wskaźnikiem metabolizmu w komórkach nabłonka barwnikowego siatkówki, dostarcza informacji dotyczących stanu siatkówki (**Ryc. 14A-D**). Dzięki temu autofluorescencja jest co raz częściej wykorzystywana w diagnostyce dystrofii siatkówki (w chorobie Besta, chorobie Stargardta, dystrofiach czopkowych, pręcikowych oraz czopkowo-pręcikowych), druz tarczy nerwu wzrokowego, centralnej surowiczej chorioretinopatii czy guzów wewnątrzgałkowych (71, 72, 73).



Ryc. 14 A-D Obraz dna oka oraz autofluorescencji u pacjenta z zaawansowaną chorobą Stargardta [zmodyfikowano za (72)].

3.5.3. Pole widzenia

Badanie pola widzenia jest oceną zakresu przestrzeni, którą badana osoba obejmuje wzrokiem. Ubytki w polu widzenia mogą być centralne, obwodowe lub tworzyć rozlane wyspy (**Ryc. 15A-D**). Z wyniku badania odnotowywano lokalizację ubytku pola widzenia (centralny, paracentralny, obwodowy) oraz jego rozległość, a w przypadku koncentrycznego zawężenia pola widzenia stopnie ograniczenia pola widzenia (18, 74).



Ryc. 15A-D Obraz dna oka oraz pole widzenia u pacjenta z rozpoznaniem zwyrodnienia barwnikowego siatkówki [zmodyfikowano za www.retinareference.com].

3.5.4. Badania elektrofizjologiczne

W celu oceny czynnościowej narządu wzroku, pacjenci mieli na ogół zlecone badania elektrofizjologiczne, a ich wynik przedstawiali podczas konsultacji genetycznej. W zależności od sposobu rozmieszczenia elektrod oraz rodzaju mierzonych potencjałów można było wykonać wzrokowe potencjały wywołane (VEP), elektroretinografię (ERG, mfERG, PERG) oraz elektrookulografię (EOG), dobierane odpowiednio do podejrzanego schorzenia (18, 75).

Opis prawidłowego badania ERG składał się z pięciu zapisów potencjałów czynnościowych siatkówki, z których trzy były zapisami po adaptacji do ciemności (zapisy skotopowe), a kolejne dwa zapisami po adaptacji do światła (zapisy fotopowe). Do zapisów skotopowych należały odpowiedzi pręcikowe, odpowiedzi połączone pręcikowo-czopkowe oraz potencjały oscylacyjne. W ramach odpowiedzi fotopowych rozróżniano odpowiedzi czopkowe oraz odpowiedzi czopkowe na migocący bodziec świetlny. Wieloogniskowe badanie ERG (mfERG) wykonywane było w celu uzyskania

odpowiedzi z czopków zlokalizowanych w centralnym obszarze 25 stopni od punktu fiksacji, a badanie wzorca ERG (pattern ERG, PERG) umożliwiało ocenę komórek zwojowych wraz z ich siatkówkowymi połączeniami. Uogólnione zaburzenia na poziomie RPE uwidaczniały się w badaniu EOG, a do ich analizy ilościowej stosowano współczynnik Ardena, będący iloczynem maksymalnej amplitudy potencjału w warunkach fotopowych do minimalnej amplitudy potencjału w warunkach skotopowych. Za prawidłową wartość współczynnika Ardena przyjmuje się wartości większe niż 1,85 (76, 77, 78, 79, 80, 81).

W ocenie funkcji nerwu wzrokowego istotne znaczenie miało wykonanie badania VEP. Ocenia się w nim amplitudę oraz latencję fali P100 w celu potwierdzenia nieprawidłowości czynności drogi wzrokowej na odcinku od nerwu wzrokowego do kory wzrokowej. Najczęściej badanie VEP jest wykonywane w celu potwierdzenia neuropatii nerwu wzrokowego jednak badanie to ma również inne zastosowania w diagnostyce różnicowej chorób demielinizacyjnych, ocenie przebiegu włókien nerwowych u pacjentów z podejrzeniem albinizmu czy ocenie ostrości wzroku u dzieci w okresie przedwerbalnym. W celu różnicowania czy obniżenie parametrów w badaniu VEP ma swoje podłoże w chorobie nerwu wzrokowego czy pierwotnym zaburzeniem jest dysfunkcja centralnej siatkówki z wtórnym zajęciem nerwu wzrokowego, wykonać można dodatkowo badania PERG i mfERG (82, 83, 84, 85).

3.5.5 Badania genetyczne

W zależności od początkowych podejrzeń, wyników badania podmiotowego oraz przedmiotowego i po postawieniu wstępnej diagnozy klinicznej oceniano dostępność badań genetycznych. Część badań molekularnych mogła zostać wykonana w Centrum Genetyki Medycznej Genesis w Poznaniu w ramach finansowania przez NFZ lub ze środków prywatnych. Niektóre z badań wykonywano w ośrodku zagranicznym - Asper Biotech AS w Tartu (Estonia). Od wszystkich pacjentów zebrano deklarację świadomej zgody na wykonanie badań genetycznych oraz na zbankowanie materiału biologicznego. W przypadku pacjentów niepełnoletnich zgoda podpisywana była przez ich rodziców lub opiekunów prawnych (Załącznik nr 2).

Ze względu na finansowy aspekt badań molekularnych, część z pacjentów nie zdecydowała się na badania genetyczne i rozpoznanie choroby postawione zostało jedynie na podstawie obrazu klinicznego oraz badań obrazowych. W innych przypadkach przedstawiona dokumentacja nie była wystarczająca do postawienia rozpoznania

klinicznego na tyle prawdopodobnego, aby pacjenta zakwalifikować do badania genetycznego. Część z pacjentów poproszona została o uzupełnienie badań okulistycznych i zaplanowano u nich kolejną wizytę w poradni po zebraniu dokumentacji.

3.6. Analiza danych

W analizie danych wykorzystano elementy statystyki opisowej, takie jak opis tabelaryczny, graficzną prezentację wyników oraz miary rozkładu (średnia arytmetyczna, mediana, odchylenie standardowe). Ze względu na charakter danych nie było konieczności wprowadzania zaawansowanych analiz statystycznych.

WYNIKI

4.1. Wyniki ogólne

Badaną grupę stanowiło 415 pacjentów z podejrzeniem zaburzeń widzenia o podłożu genetycznym w wieku od 2 miesięcy do 68 lat (średni wiek pacjentów $24,8 \pm 17,5$ lat). W badanej grupie znalazło się 184 pacjentów płci żeńskiej w wieku od 2 miesięcy do 68 lat (średnia $26,3$ lat) i 231 pacjentów płci męskiej w wieku od 2 miesięcy do 66 lat (średnia $23,7$ lat) (**Tabela 1**).

Tabela 1. Charakterystyka wiekowa badanej grupy

Płeć	n	%	Min. wiek	Maks. wiek	Średni wiek
Kobiety	184	44,3 %	2 miesiące	68 lat	$26,3 \pm 18,3$ lat
Mężczyźni	231	55,7 %	2 miesiące	66 lat	$23,7 \pm 16,7$ lat
Razem	415	100 %	2 miesiące	68 lat	$24,8 \pm 17,5$ lat

4.2. Przyczyny skierowania na konsultację

Spośród pacjentów konsultowanych w poradni genetycznej, 311 osób (74,9%) posiadało skierowanie na konsultację wystawione przez lekarza okulistę lub lekarza rodzinnego. Pozostałe 104 osoby (25,1%) zdecydowały się na wizytę prywatną bez wymaganego skierowania.

Najliczniejszą grupę - 73 osoby (17,6%) stanowili pacjenci skierowani ze wstępnym rozpoznaniem neuropatii nerwów wzrokowych. W obrębie tej grupy znajdowało się 44 pacjentów (10,6%) z zanikiem nerwów wzrokowych o nieznanej etiologii, u 27 (6,5%) podejrzewano dziedziczną neuropatię nerwów wzrokowych Lebera, a u dwóch (0,5%) dziedziczną autosomalnie dominującą neuropatię nerwów wzrokowych Kjera.

Drugą grupę pod względem liczebności - 62 osoby (14,9%) stanowili pacjenci z sugerowanym zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki (nazywanym przez niektórych lekarzy kierujących zwyrodnieniem tapetoretinalnym).

Kolejną dużą grupę – 59 pacjentów (14,2%) stanowili pacjenci skierowani z podejrzeniem centralnej dystrofii lub zwyrodnienia siatkówki. Wśród nich, chorobę Stargardta, dno żółtoplamiste lub makulopatię typu „wolego oka” podejrzewano u 28 osób (6,7%), dystrofię plamki u 12 osób (3,4%), zwyrodnienia plamki u 13 osób (3,1%), dystrofię czopkową u 2 osób (0,5%) oraz chorobę Besta u 2 osób (0,5%).

Wśród analizowanych pacjentów znalazła się też grupa 31 osób (7,2%) z podejrzeniem innych chorób dystroficznych siatkówki, takich jak: rozwarstwienie siatkówki lub torbielowaty obrzęk plamki - 10 pacjentów (2,4%), achromatopsja - 9 pacjentów (2,2%), dystrofia czopkowo-pręcikowa - 4 pacjentów (0,9%), choroideremia - 3 pacjentów (0,7%) oraz dystrofia siatkówki o niejasnej etiologii – 14 pacjentów (3%).

13 osób (3,1%) zostało skierowanych na konsultację z powodu oczopląsu. Jedynie 10 pacjentów (2,4%) skierowano z powodu pogorszenia widzenia i zaburzeń widzenia o niejasnej etiologii. Pełną listę rozpoznań ze skierowań lekarskich przedstawia **Tabela 2**.

Tabela 2. Przyczyny skierowania pacjentów na konsultacje oftalmogenetyczną w latach 2014-2016 w Centrum Genetyki Medycznej Genesis w Poznaniu

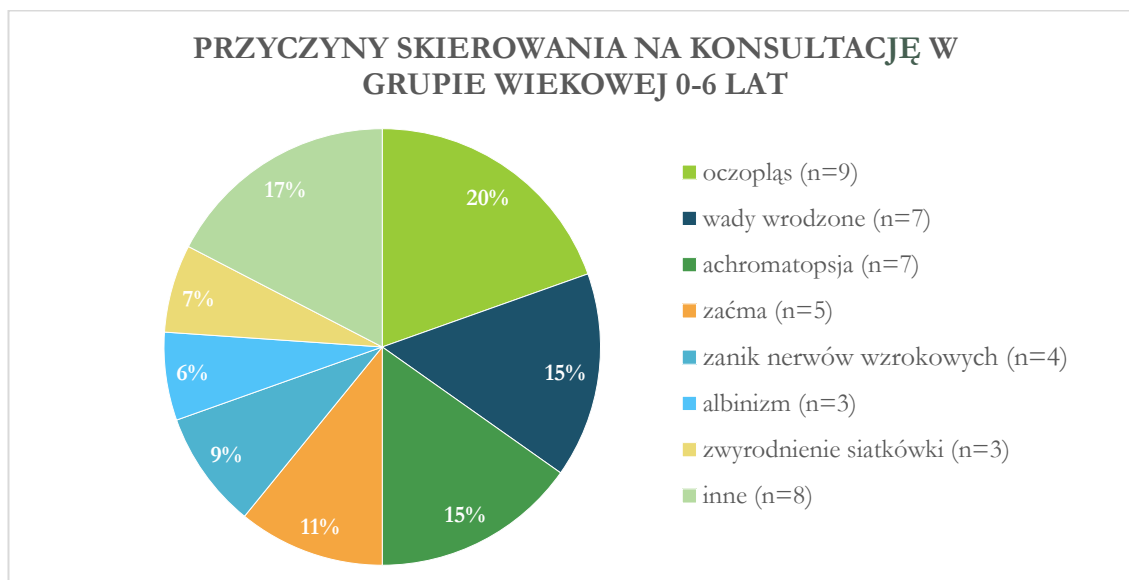
Przyczyna skierowania	Liczba pacjentów
Neuropatia nerwów wzrokowych, zanik nerwów wzrokowych, zaburzenie drogi wzrokowej	73
Zanik nerwów wzrokowych o nieznannej etiologii	44
Zanik nerwów wzrokowych Lebera LHON	27
Zanik nerwów wzorkowych Kjera ADOA	2
Zwyrodnienie barwnikowe, zwyrodnienie tapetoretinalne	62
Centralne dystrofie siatkówki	59
Choroba Stargarda, dno żółtoplamiste, makulopatia bawole oko	28
Zwyrodnienie/ dystrofia plamki	25
Dystrofia czopkowa	2
Dystrofia wzorzysta	2
Choroba Besta	2
Uogólnione dystrofie siatkówki	31
Rozwarstwienie siatkówki, torbielowaty obrzęk plamki	10
Dystrofia czopkowo-pręcikowa	4
Choroideremia	3
Dystrofia siatkówki o nieznannej etiologii	14
Wady wrodzone narządu wzroku	19
Zaćma wrodzona	7
Wrodzony brak tęczówek (aniridia)	4

Zespół WAGR	2
Szczelina tęczęwki	1
Podwichnięcie soczewki	1
Bezsoczewkowość	1
Inne wady wrodzone gałki ocznej (anophthalmia, nanophthalmos)	3
Inne	56
Oczopląs	13
Pogorszenie widzenia, zaburzenia widzenia, utrata widzenia, ślepotą	10
Achromatopsja	9
Zespół Ushera	8
Albinizm: albinizm oczny, albinizm oczno-skinny	5
Zawężenie pola widzenia	3
Choroba Norriego, zespół witreoretinalny	2
Odwarstwienie siatkówki	2
Postępująca krótkowzroczność	2
Zapalenie nerwu wzrokowego	2
Stwardnienie guzowate	1
Trombofilia i pogorszenie widzenia	1
Zespół Alströma	1
Zespół Axenfeld-Rieger	1
Zespół Kearns-Sayre	1
Niedobór masy ciała i pogorszenie widzenia	1
Wysoka nadwzroczność	1
Makrotętniak naczyń siatkówki oka lewego	1
Hipoplazja nerwu wzrokowego	1
Głuchota i pogorszenie widzenia	1
Zapalenie siatkówki i naczyńiówki	1

Grupę analizowano w całości bądź dzielono ją na 4 podgrupy - według przedziałów wiekowych - na pacjentów w wieku niemowlęcym i przedszkolnym (0-6 lat), w wieku szkolnym (7-18 lat), młodych dorosłych (19-35 lat) oraz starszych dorosłych (powyżej 35 roku życia) (**Tabela 3**).

Tabela 3. Liczba pacjentów w poszczególnych podgrupach wiekowych

Podgrupa	Przedział lat	Liczba pacjentów w danej grupie	Liczba pacjentów posiadających skierowanie (%)
Pacjenci w wieku przedszkolnym	0-6	62	46 (74,2%)
Pacjenci w wieku szkolnym	7-18	115	91 (79,1%)
Młodzi dorośli	19-35	127	91 (71,7%)
Dorośli	>35	111	83 (74,8%)
	Razem	415	311 (74,9%)

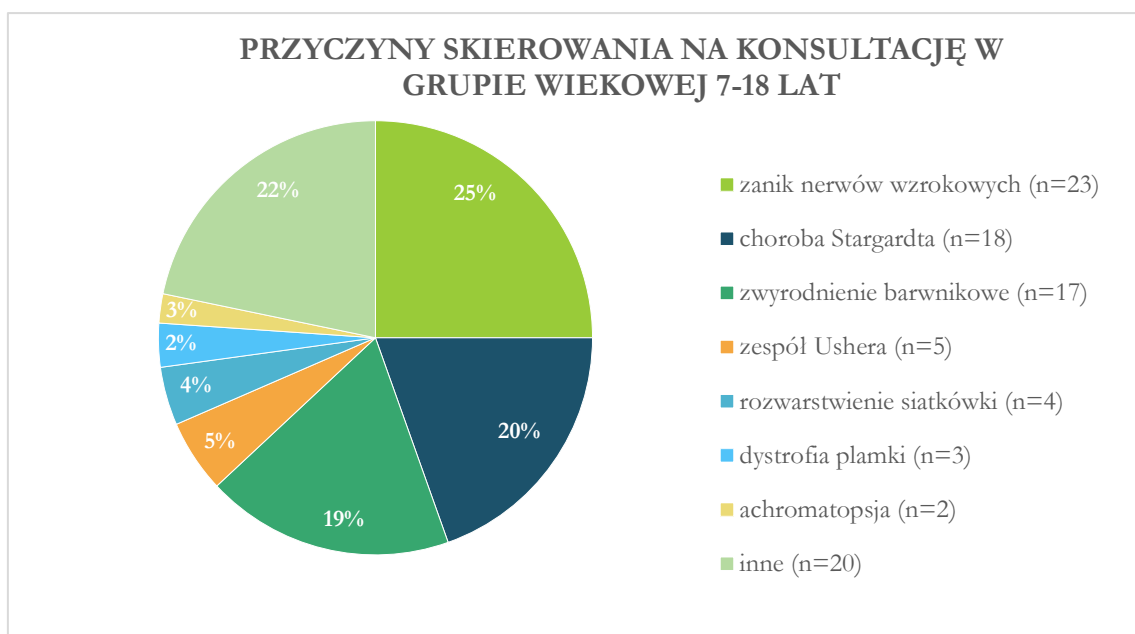


Ryc. 16 Przyczyny skierowania na konsultację w grupie wiekowej 0-6 lat.

W pierwszej grupie w wieku 0-6 lat znajdowało się 62 pacjentów, wśród których 46 osób (74,2%) posiadało skierowanie. W grupie tej 20% stanowili pacjenci z rozpoznaniem oczopląsu niemowlęcego, następnie dwie grupy po 15% pacjentów skierowanych z podejrzeniem achromatopsji oraz wad wrodzonych gałki ocznej, takich jak wrodzony brak tęczówki (aniridia), bezocze (anophthalmia), małoocze (nanophthalmos) czy wrodzona bezsoczewkowość. 11% pacjentów w tej grupie wiekowej stanowili pacjenci z rozpoznaną wstępnie zaćmą wrodzoną oraz 9% pacjentów z zanikiem nerwów wzrokowych. Pacjentów kierowanych z powodu albinizmu oraz zwyrodnienia siatkówki było po 6,5%. Pozostali, pojedynczy pacjenci stanowiący 17%

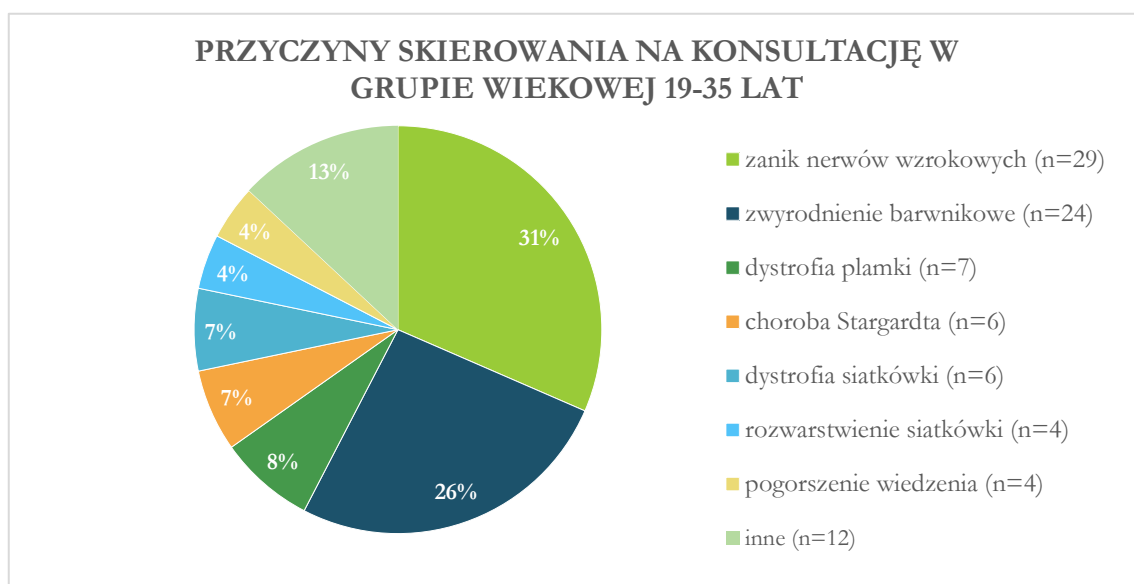
tej grupy, mieli wysuwane takie podejrzenia, jak: hipoplazja nerwu wzrokowego, torbiele śródsiatkówkowe, choroba Norriego, choroba Besta, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, zwyrodnienie siatkówki oraz postępująca krótkowzroczność (**Ryc. 16**).

W drugiej grupie, pacjentów w wieku szkolnym, znajdowało się 115 osób, wśród których 91 osób (79,1%) posiadało skierowanie do poradni genetycznej. Najczęstszą przyczyną skierowania w tej grupie był zanik nerwów wzrokowych stanowiący 25% pacjentów, następnie choroba Stargarda reprezentowana przez 20% pacjentów oraz zwyrodnienie barwnikowe siatkówki rozpoznawane u 19% pacjentów. Kolejnymi mniej licznie reprezentowanymi przyczynami skierowań były zespół Ushera (5%), młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki (4%), dystrofia plamki (3%) oraz achromatopsja (2%). Pozostałych pacjentów zakwalifikowano do grupy innych przyczyn skierowania, stanowiącej 22% pacjentów. W grupie tej znajdowali się pacjenci z takimi rozpoznaniem jak albinizm, aniria, choroba Besta, choroideremia, ślepotą, zaćmą wrodzoną, zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Alströma, zespół Axenfelda-Riegera, zespół Kearns-Sayre, zespół WAGR, wiotkość siatkówki czy zespół wrodzonego zwłóknienia mięśni zewnątrzgałkowych (**Ryc. 17**).



Ryc. 17 Przyczyny skierowania na konsultację w grupie wiekowej 7-18 lat.

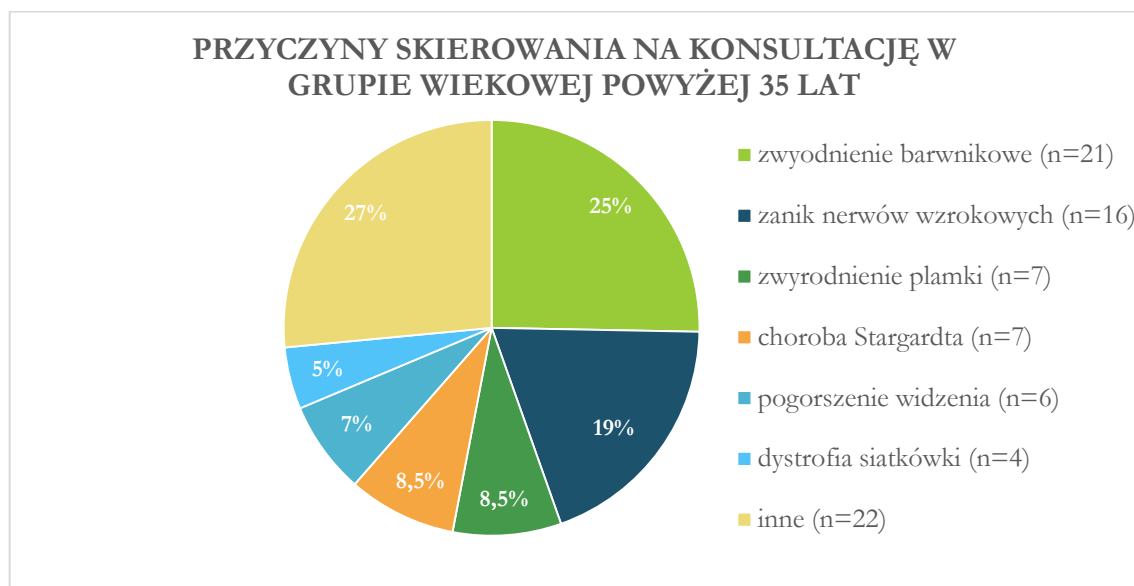
Trzecią grupę pacjentów - tzw. młodych dorosłych - stanowiło 127 pacjentów, z których 91 osób (71,7%) otrzymało skierowanie od lekarza prowadzącego. Dwoma najczęściej pojawiającymi się rozpoznaniem występującymi w tej grupie były zanik nerwów wzrokowych (31%) oraz zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (26%). Następne przyczyny występowały już znacznie rzadziej, a były nimi: dystrofia plamki (8%), choroba Stargarda (7%), dystrofia siatkówki (7%), rozwarstwienie siatkówki (4%) i pogorszenie widzenia (4%). Grupę pacjentów z innym rozpoznaniem stanowiło 13% i znajdowali się w niej pacjenci kierowani z takich przyczyn, jak anophthalmia, dystrofia czopkowa, oczopląs, retinopatia, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie naczyń, zawężenie pola widzenia i stwardnienie guzowate (**Ryc. 18**).



Ryc. 18 Przyczyny skierowania na konsultację w grupie wiekowej 19-35 lat.

Ostatnia grupa pacjentów - powyżej 35 roku życia - składała się ze 111 pacjentów, spośród których 83 osoby (74,8%) posiadały skierowanie ze wstępnym rozpoznaniem. Podobnie jak w grupie pacjentów tzw. młodych dorosłych, dwoma najczęstszymi rozpoznaniem były zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (25%) oraz zanik nerwów wzrokowych (19%). Zwyrodnienie plamki oraz podejrzenie choroby Stargarda były przyczyną skierowania takiej samej liczby osób odpowiadającej 8,5% pacjentów, pogorszenie widzenia występowało u 7% pacjentów, a dystrofia siatkówki u 5% pacjentów. Do grupy innych przyczyn stanowiącej 27% ogółu pacjentów należały takie rozpoznania jak albinizm oczno-skranny, choroideremia, dystrofia czopkowo-pręcikowa, dystrofia plamki, oczopląs, postępująca krótkowzroczność, zanik RPE, rozwarstwienie

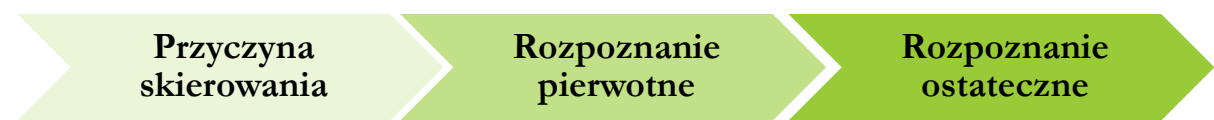
siatkówki, zaćma wrodzona, zanik siatkówki, zespół Ushera, zawężenie pola widzenia, oraz makrotętniak naczyń siatkówki oka lewego (**Ryc. 19**).



Ryc. 19 Przyczyny skierowania na konsultację w grupie wiekowej powyżej 35 lat.

4.3. Przyczyna skierowania a pierwotne rozpoznanie

Podczas wizyty w Poradni Genetycznej na początkowym etapie konsultacji stawiane było rozpoznanie pierwotne, które w toku dalszej diagnostyki było weryfikowane. Rozpoznanie pierwotne stawiane było po uzyskaniu od pacjenta pierwszych informacji z jakimi dolegliwościami, ze strony narządu wzroku zgłaszał się, zanim zebrano pełen wywiad i zanim zapoznano się dokumentacją. Następnie na podstawie zebranego wywiadu oraz dostępnych badań dodatkowych stawiana była diagnoza ostateczna o charakterze klinicznym, która, jeśli była taka możliwość potwierdzana była badaniami genetycznymi (**Ryc. 20**).



Ryc. 20 Schemat analizy rozpoznań okulistycznych u pacjentów kierowanych na konsultację.

W analizowanej grupie znalazły się pierwotne rozpoznania pokrywające się w 100% z przyczyną skierowania, a były nimi: choroba Besta (2 pacjentów), odwarstwienie siatkówki (2 pacjentów), zespół Ushera (8 pacjentów), zaćma wrodzona (7 pacjentów) oraz dystrofia czopkowo-pręcikowa (5 pacjentów). W przypadku innych przyczyn skierowań, pierwotne rozpoznania były odmienne w różnym odsetku.

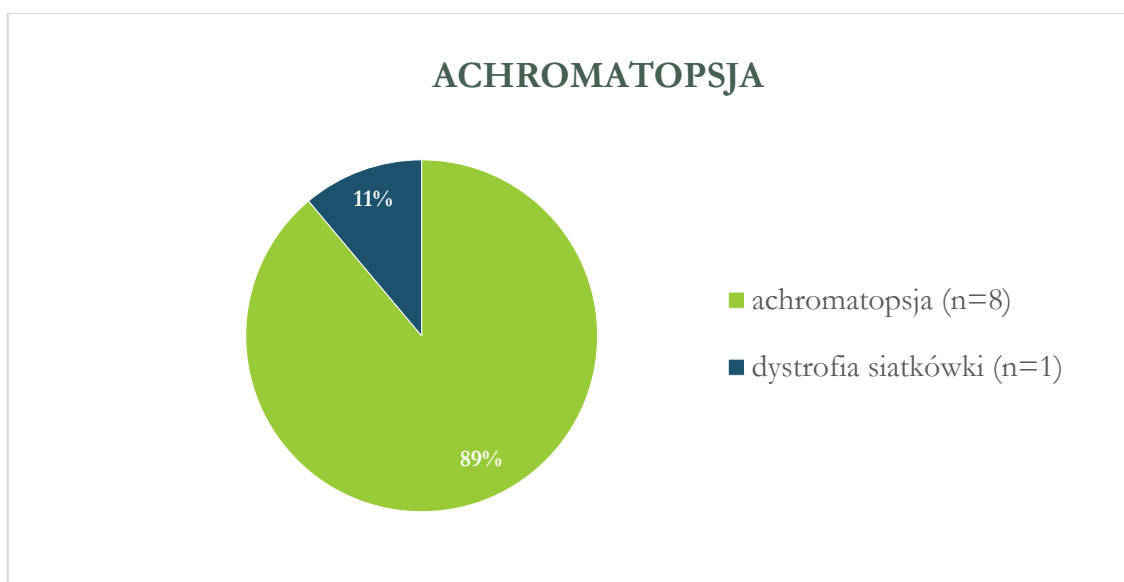
W grupie pacjentów skierowanych z podejrzeniem **achromatopsji** u 8 pacjentów (89%) pierwotne rozpoznanie pokrywało się z podejrzanym. U jednego pacjenta (11%) postawiono pierwotne rozpoznanie dystrofii siatkówki o nieznannej etiologii (**Ryc. 21**). Inną grupą z wysokim odsetkiem zgodności tych dwóch rozpoznań była grupa pacjentów z **chorobą Stargardta** w której 23 pacjentów (82,1%) miało zgodne rozpoznanie pierwotne z przyczyną skierowania. U pozostałych pacjentów rozpoznano na wstępie konsultacji dystrofię siatkówki (7,1%), dystrofię plamki (7,1%) oraz neuropatię nerwów wzrokowych (3,6%) (**Ryc. 22**). Pacjenci kierowani z powodu **młodzieńczego rozwarstwienia siatkówki** w 70% postawione mieli takie samo rozpoznanie wstępne, u pozostałych pacjentów rozpoznaniem tymi były zespół Sticklera (10%), zespół Ushera (10%) oraz zwyrodnienie siatkówki (10%) (**Ryc. 23**). Wśród pacjentów kierowanych z powodu podejrzenia **albinizmu**, w 2 przypadkach (40%) rozpoznaniem postawionym w poradni genetycznej był albinizm oczno-skórny, w 2 przypadkach (40%) albinizm oczny, a u 1 pacjenta (20%) oczopląs idiopatyczny (**Ryc. 24**). Wśród pacjentów z podejrzeniem **choroideremii**, u dwóch z nich (66%) pierwotnym rozpoznaniem była choroideremia, u trzeciego (33%) natomiast dystrofia siatkówki. W grupie pacjentów kierowanych z powodu **oczopląsu** u czterech (30,8%) rozpoznano oczopląs idiopatyczny, u 3 (23,1%) zanik nerwów wzrokowych, dwóch (15,4%) prezentowało objawy hipoplazji nerwów wzrokowych, dwóch kolejnych (15,4%) dystrofię siatkówki oraz po jednym pacjencie (7,7%) albinizm oraz dystrofię czopkowo-pręcikową (**Ryc. 25**).

Grupami bardzo zróżnicowanymi pod względem rozpoznań wstępnych były grupy pacjentów skierowanych z powodu dystrofii plamki, zwyrodnienia plamki, dystrofii siatkówki oraz plamistości siatkówki. W grupie pacjentów z podejrzeniem **dystrofii plamki** liczącej 11 osób jako rozpoznanie pierwotne dystrofię plamki miało 6 pacjentów (54,5%), chorobę Stargardta 3 osoby (27,3%), 1 osoba (9,1%) dystrofię czopkowo-pręcikową oraz 1 osoba (9,1%) atypową dystrofię żółtkowatą plamki (**Ryc. 26**). W grupie 13 pacjentów kierowanych z powodu **zwyrodnienia plamki** najwięcej osób – cztery (30,8%), otrzymało pierwotne rozpoznanie choroby Stargardta, trzy osoby zwyrodnienia plamki, dwie osoby dystrofii czopkowo-pręcikowej oraz po jednej osobie z rozpoznaniem młodzieńczego rozwarstwienia siatkówki, achromatopsji wrodzonej oraz centralnej alweolarnej dystrofii (**Ryc. 27**). Pacjenci skierowani z powodu **dystrofii siatkówki** według pierwotnych rozpoznań mieli dystrofię siatkówki w dwóch przypadkach, dystrofię czopkowo-pręcikową w dwóch przypadkach oraz po jednym

przypadku centralnej alweolarnej dystrofii, atypowego zwyrodnienia siatkówki, choroideremii oraz wrodzonej ślepoty Lebera (**Ryc. 28**). Dwóch pacjentów skierowanych z powodu plamistości siatkówki miało pierwotne rozpoznanie dna białoplamistego oraz choroby Stargardta.

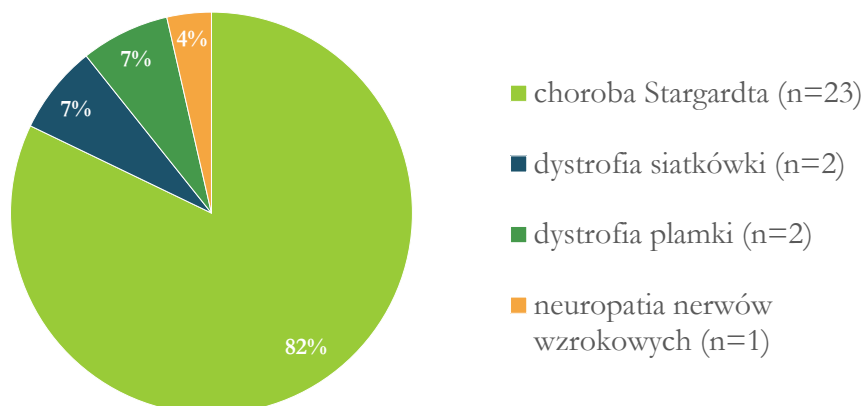
W grupie pacjentów skierowanych z powodu **zaniku nerwów wzrokowych**, do której należało 73 pacjentów, zgodność rozpoznania dotyczyła 67 z nich (91,8%). Jedynie u 6 osób postawiono inne rozpoznanie pierwotne i należeli do nich dwaj pacjenci (2,7%) z podejrzeniem hipoplazji nerwów wzrokowych, jeden pacjent (1,4%) z wrodzoną ślepotą Lebera, jedna osoba (1,4%) ze zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki, jedna (1,4%) z dystrofią siatkówki oraz jeden pacjent (1,4%) u którego wysunięto podejrzenie zespołu Wolframa (**Ryc. 29**).

Pacjenci kierowani do poradni genetycznej z powodu **zwyrodnienia barwnikowego siatkówki** lub zwyrodnienia tapetoretinalnego (62 osoby) w 61% otrzymali takie samo rozpoznanie pierwotne. Dodatkowo osiem osób (13,5%) prezentowało objawy zespołu Ushera, sześć osób (10,2%) choroby Stargardta, sześć (8,5%) dystrofii siatkówki, dwie (3,4%) choroideremii oraz 2 osoby (3,4%) dystrofii czopkowo-pręcikowej (**Ryc. 30**).



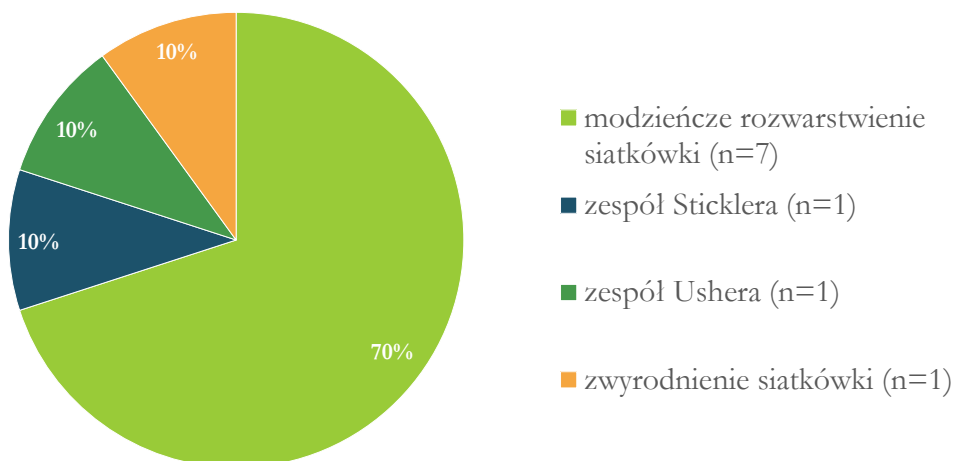
Ryc. 21 Rozpoznania pierwotne u pacjentów skierowanych na konsultację z powodu achromatopsji.

CHOROBA STARGARDTA

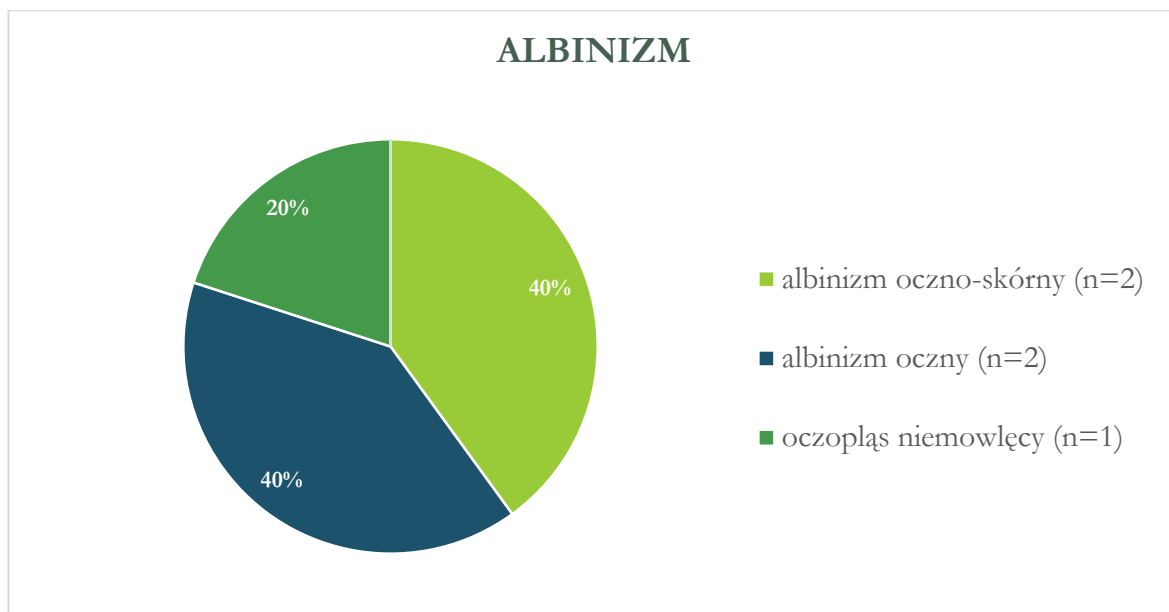


Ryc. 22 Rozpoznania u pacjentów skierowanych na konsultację z powodu choroby Stargardta.

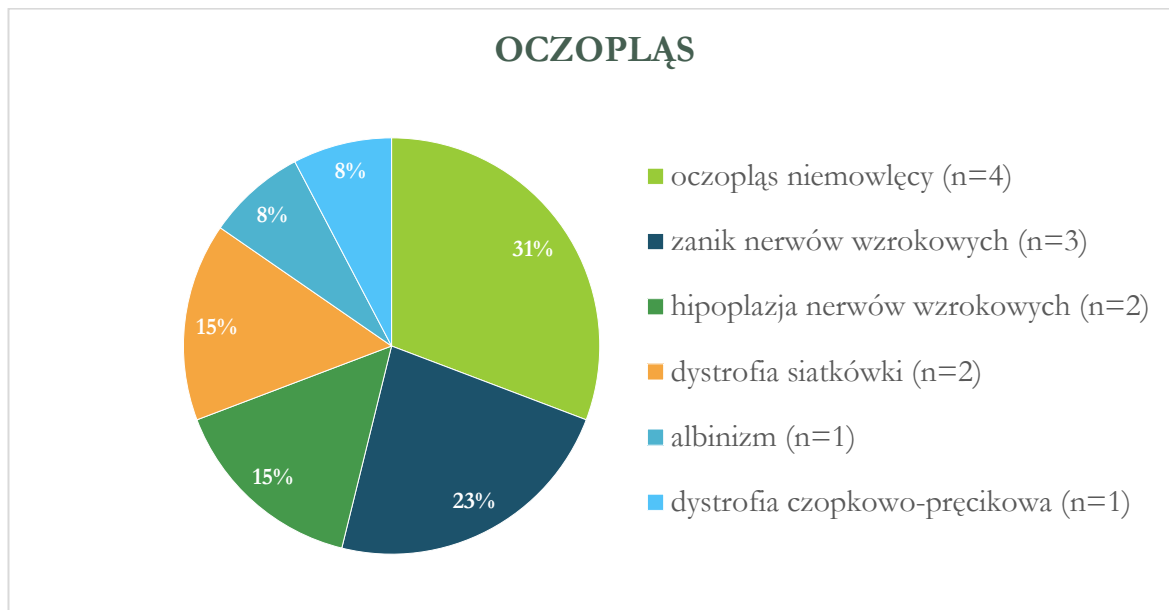
MŁODZIEŃCZE ROZWARSTWIENIE SIATKÓWKI



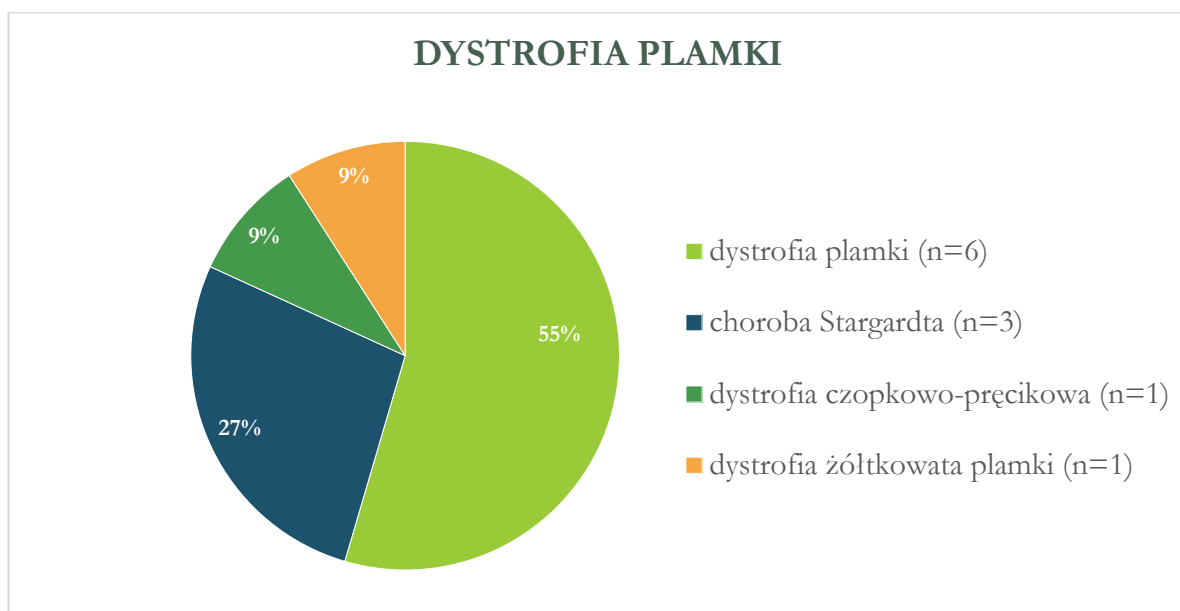
Ryc. 23 Rozpoznania pierwotne u pacjentów skierowanych na konsultację z powodu rozwarstwienia siatkówki.



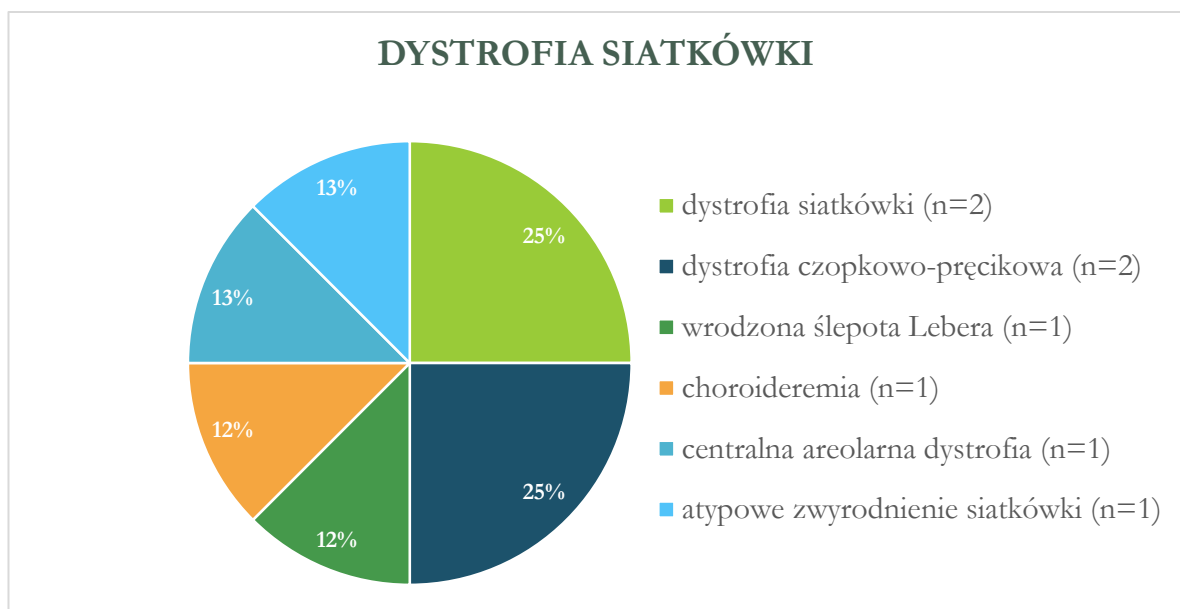
Ryc. 24 Rozpoznania pierwotne u pacjentów skierowanych na konsultację z powodu albinizmu.



Ryc. 25 Rozpoznania pierwotne u pacjentów skierowanych na konsultację z powodu oczopląsu.

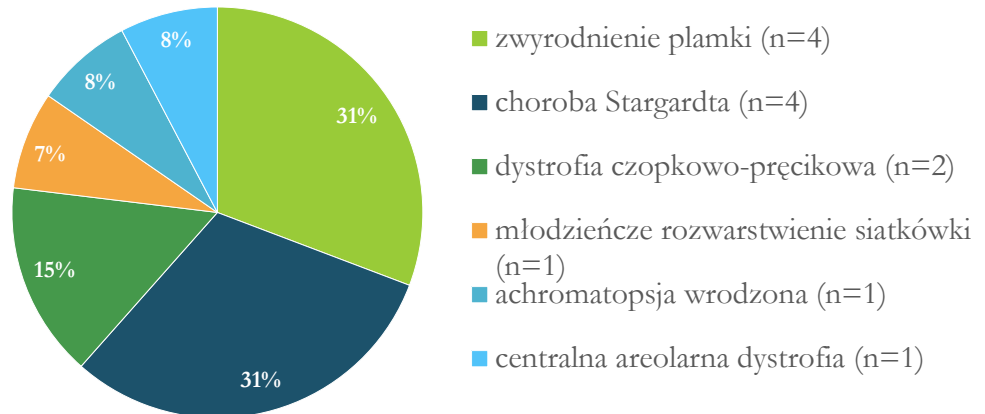


Ryc. 26 Rozpoznania pierwotne u pacjentów skierowanych na konsultację z podejrzeniem dystrofii płamki.



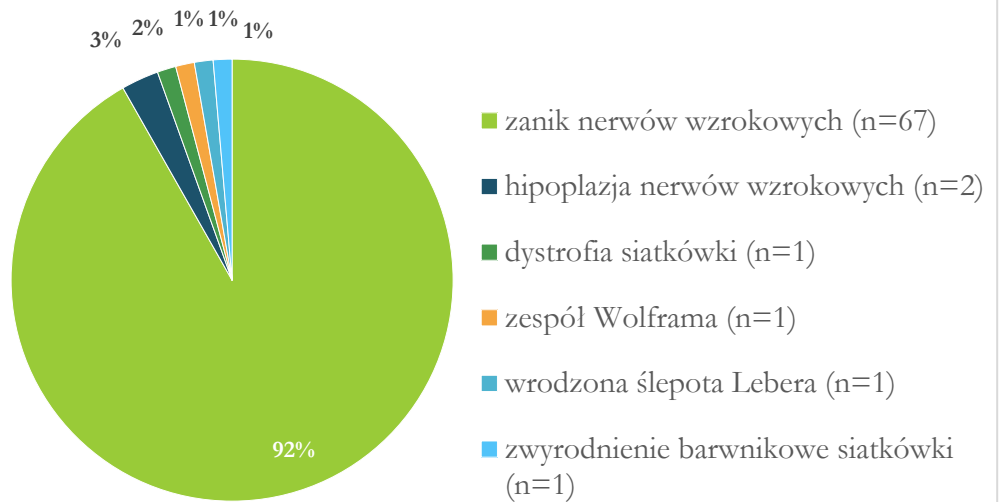
Ryc. 27 Rozpoznania pierwotne u pacjentów skierowanych na konsultację z podejrzeniem dystrofii siatkówki.

ZWYRODNIENIE PLAMKI

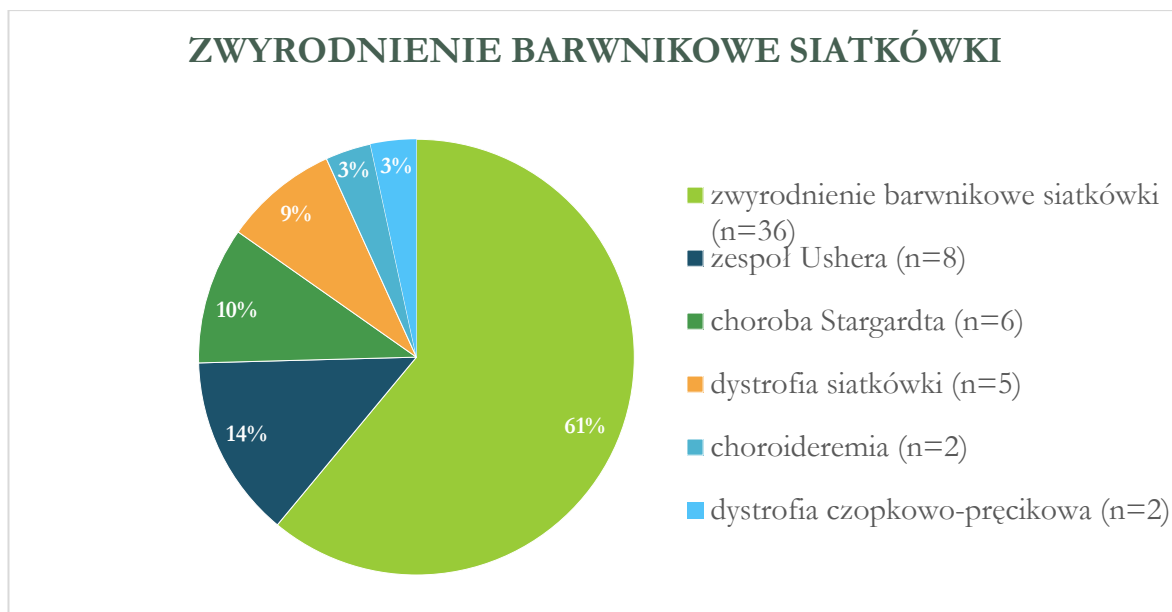


Ryc. 28 Rozpoznania pierwotne u pacjentów skierowanych na konsultację z podejrzeniem zwyrodnienia plamki.

ZANIK NERWÓW WZROKOWYCH



Ryc. 29 Rozpoznania pierwotne u pacjentów skierowanych na konsultację z podejrzeniem zaniku nerwów wzrokowych.



Ryc. 30 Rozpoznania pierwotne u pacjentów skierowanych na konsultację z podejrzeniem zwyrodnienia barwnikowego siatkówki.

4.4. Pierwotne rozpoznanie u pacjentów konsultowanych bez skierowania do poradni genetycznej

W grupie pacjentów nieposiadających skierowania do poradni genetycznej trzy grupy charakteryzowały się największą liczebnością. 18 osób (17,3%) prezentowało objawy zaniku nerwów wzrokowych, 17 osób (16,3%) zwyrodnienia barwnikowego siatkówki, a 16 osób (15,4%) choroby Stargardta. Kolejnymi mniej licznymi grupami byli pacjenci z podejrzeniem dystrofii siatkówki (7 osób), wrodzonej ślepoty Lebera (5 osób), choroideremii (4 osoby), dystrofii czopkowo-pręcikowej (4 osoby) oraz zwyrodnienia siatkówki (4 osoby). Dodatkowo oczopląs niemowlęcy, achromatopsję, zespół Ushera rozpoznano u 3% pacjentów a zespół Kearns-Sayre, zaćmę wrodzoną i zwyrodnienie plamki u 2%. Pojedynczy pacjenci postawione mieli pierwotne rozpoznanie hipoplazji nerwów wzrokowych, zespołu Bardeta-Biedla, zespołu WAGR, aniridii, małowocza, rodzinnej witreoretinopatii wysiękowej, młodzieńczego rozwarstwienia siatkówki, szczeliny siatkówki, teleangiektazji siatkówki i dystrofii plamki co odpowiadało 1% pacjentów dla każdego rozpoznania (**Tabela 4**).

Tabela 4. Rozpoznanie pierwotne u pacjentów bez skierowania do poradni genetycznej

Rozpoznanie pierwotne	Liczba pacjentów (%)
Zanik nerwów wzrokowych	18 (17,3%)
Zwyrodnienie barwnikowe	17 (16,3%)
Choroba Stargardta	16 (15,4%)
Dystrofia siatkówki	7 (6,7%)
Wrodzona ślepotą Lebera	5 (4,8%)
Choroideremia	4 (4,0%)
Dystrofia czopkowo-pręcikowa	4 (4,0%)
Zwyrodnienie siatkówki	4 (4,0%)
Oczopląs niemowlęcy	3 (2,9%)
Achromatopsja	3 (2,9%)
Zespół Ushera	3 (2,9%)
Zespół Kearns-Sayre	2 (1,9%)
Zaćma wrodzona	2 (1,9%)
Zwyrodnienie plamki	2 (1,9%)
Hipoplasja nerwów wzrokowych	2 (1,9%)
Zespół Bardeta-Biedla	1 (1,0%)
Rodzinna witreoretinopatia wysiękowa	1 (1,0%)
Młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki	1 (1,0%)
Szczelina tęczówki	1 (1,0%)
Teleangiektazje siatkówkowe	1 (1,0%)
Dystrofia plamki	1 (1,0%)
Zespół WAGR	1 (1,0%)
Aniridia	1 (1,0%)
Małoocze	1 (1,0%)
Zespół Marshalla	1 (1,0%)
Zespół Marfana	1 (1,0%)
Zespół wrodzonego zwłóknienia mięśni okołogłokowych	1 (1,0%)

4.5. Pierwsze objawy subiektywne i wiek ich wystąpienia

Najczęściej występującym u pacjentów objawem było **pogorszenie ostrości wzroku**, obecne u 222 pacjentów, przy czym u 20 osób było ono jednostronne. Kolejnym niepokojącym objawem, który powodował skierowanie do poradni okulistycznej oraz genetycznej był **oczopląs** występujący u 58 pacjentów, dodatkowo w tej grupie u 11 osób oczopląsowi towarzyszył **światłowstręt**. W badanej grupie 49 pacjentów jako pierwszy objaw choroby podawało **ślepotę zmierzchową**, a 10 z nich współistniejące **zawężenie pola widzenia**. 17 pacjentów podawało jako pierwszy niepokojący objaw **niedosłuch**, a 4 **głuchotę**. U 15 pacjentów pierwszymi objawami były **zmiany na dnie oka** zauważone przez lekarza podczas badania okulistycznego, które nie przekładały się na subiektywne odczucia pacjenta. **Nieprawidłowości w budowie anatomicznej gałek ocznych** pod postacią zniekształcenia źrenicy lub wielkości gałek ocznych były pierwszym objawem u 7 pacjentów. Pozostałe objawy pojawiały się u znacznie mniejszej liczby pacjentów i były nimi ubytki pola widzenia, zawężenie pola widzenia, zez, światłowstręt, głuchota, opadanie powiek, brak wodzenia, biały odbłask źrenicy, otwór siatkówki oraz wysoka krótkowzroczność (Tabela 5).

Tabela 5. Pierwsze objawy chorób narządu wzroku oraz średni wiek ich wystąpienia

Pierwsze objawy	Liczba pacjentów	Średni wiek wystąpienia objawów (lat)
Pogorszenie ostrości wzroku	222	19,1 ($\pm$ 14,0)
Oczopląs	58	Pierwsze miesiące życia
Ślepotą zmierzchową	49	16,4 ($\pm$ 13,5)
Niedosłuch	17	4,7 ($\pm$ 1,7)
Zmiany na dnie oka	15	31,3 ($\pm$ 15,7)
Zez	10	3,3 ($\pm$ 1,5)
Ubytki pola widzenia	8	24,5 ($\pm$ 13,5)
Zawężenie pola widzenia	7	18,3 ($\pm$ 8,4)
Światłowstręt	6	10,5 ($\pm$ 9,6)
Nieprawidłowości anatomiczne gałek ocznych	3	Pierwsze miesiące życia
Opadanie powiek	5	26,8 ($\pm$ 26,9)
Głuchota	4	2,2 ($\pm$ 3,2)
Brak reakcji wzrokowych	3	Pierwsze miesiące życia
Szczelina tęczówki, zniekształcenie źrenicy	4	Pierwsze miesiące życia
Biały odbłask źrenicy	1	Pierwsze miesiące życia
Otwór siatkówki, odwarstwienie siatkówki	1	15
Wysoka krótkowzroczność	1	2
Inne	1	Pierwsze miesiące życia

Średni wiek wystąpienia pogorszenia ostrości wzroku jako pierwszego objawu w badanej grupie wynosił 19,1 lat i mieścił się w przedziale od kilku miesięcy życia do 52 lat. W grupie pacjentów z oczopląsem jako pierwszym objawem, 44 osoby (89,8%) prezentowały objawy w pierwszych miesiącach życia, a jedynie 10,2% (5 osób) po ukończeniu 1 roku życia, natomiast u wszystkich pacjentów objawił się on przed końcem 3 roku życia. Ślepotą zmierzchowa występowała u pacjentów w średnim wieku 16,4 lat, a niedosłuch i głuchota odpowiednio w wieku 4,7 lat oraz 2,2 lat, wyprzedzając zmiany w narządzie wzroku. Bezobjawowe zmiany na dnie oka, ubytki pola widzenia oraz opadanie powiek były pierwszym objawem w starszej grupie pacjentów ze średnią wieku odpowiednio 31,3 lat, 24,5 lat oraz 26,8 lat.

4.6. Początkowa i ostateczna ostrość wzroku oraz tempo progresji pogorszenia ostrości wzroku

Według relacji pacjentów z grupy badanej, u 55 z nich (13,3%) nie wystąpiło pogorszenie ostrości wzroku, 335 pacjentów (80,7%) w wywiadzie podało pogorszenie widzenia od początku trwania choroby, a od 25 pacjentów (6,0%) nie uzyskano tej informacji. Wśród pacjentów zgłaszających pogorszenie ostrości wzroku u 119 progresja pogorszenia widzenia była szybka, u 116 pacjentów powolna, 36 określiło utratę widzenia jako nagłą, natomiast 65 z nich nie określiła tempa progresji. Informacja na temat pogorszenia ostrości wzroku i jego tempa była trudna do określenia dla pacjentów z podejrzeniem achromatopsji wrodzonej, albinizmu ocznego, hipoplazji nerwów wzrokowych, oczopląsu niemowlęcego czy wrodzonej ślepoty Lebera ze względu na wiek pacjentów – okres przedwerbalny.

Analizując tempo pogorszenia ostrości wzroku, w poszczególnych podgrupach kształtowało się ono różnorodnie. Pacjenci z pierwotnym rozpoznaniem młodzieńczego rozwarstwienia siatkówki w 100% zgłaszali pogorszenie widzenia, z czego u 77,7% tempo było powolne, a 22,3% nie określiło tempa. Innymi grupami, w których duży odsetek pacjentów zgłaszał pogorszenie widzenia byli pacjenci z podejrzeniem choroby Stargardta – 94,3% oraz z podejrzeniem zaniku nerwów wzrokowych – 92,5%. Grupy te były podobne też pod względem tempa progresji, ponieważ w chorobie Stargardta 84,9% określało je jako nagłe i szybkie, podczas gdy u pacjentów z zanikiem nerwów wzrokowych odsetek ten wynosił 83,7%. Odmiennie sytuacja kształtowała się wśród pacjentów z podejrzeniem zwyrodnienia barwnikowego siatkówki i zespołu Ushera. 78%

pacjentów ze zwyrodnieniem barwnikowym podawała pogorszenie widzenia, z czego 80,5% stanowili Ci, u których było ono powolne. Podobnie w zespole Ushera 54,5% pacjentów zgłaszała pogorszenie widzenia i 100% z nich określała je jako powolne. Pacjenci z pierwotnym rozpoznaniem dystrofii czopkowo-pręcikowej zgłaszali pogorszenie widzenia w 95,5% przypadków, a ci u których podejrzewano dystrofię siatkówki w 73,1%. W obu tych grupach tempo pogarszania się widzenia było bardziej różnicowane – od powolnego, po szybkie i nagłe.

4.7. Obciążony wywiad rodzinny i wynikający z niego typ dziedziczenia choroby

W analizowanej grupie znajdowało się 14 rodzin (po 2 lub 3 pacjentów z każdej rodziny), pozostali pacjenci byli jedynymi członkami rodziny poddawanyymi konsultacji genetycznej. Jedynie 5 pacjentów, w tym 3 z tej samej rodziny przyznało, iż wysoce prawdopodobne jest spokrewnienie ich rodziców. Zbierając wywiad, zadawano również pytanie o innych członków rodziny z podobnymi objawami lub rozpoznaniem choroby narządu wzroku uwarunkowanej genetycznie. 289 pacjentów (69,6%) podało, iż są pierwszymi osobami w rodzinie z takimi objawami, zatem wywiad rodzinny uznano za negatywny. W przypadku pozostałych 126 osób (30,4%) wywiad rodzinny był obciążony. Pozytywny wywiad rodzinny występował najczęściej wśród pacjentów z podejrzeniem dziedzicznej neuropatii nerwów wzrokowych (33 osoby), zwyrodnienia barwnikowego siatkówki (25 osób) oraz choroby Stargardta (15 osób). W obciążonych rodzinach, na jednego pacjenta przypadało średnio 1,9 krewnego z podobnymi objawami, w zakresie pomiędzy minimum jednym krewnym, a maksimum - siedmioma.

Najczęstszym typem dziedziczenia wynikającym z wywiadu rodzinnego były: dziedziczenie autosomalne dominujące (47,3%) oraz autosomalne recesywne (27,5%), a następnie sprzężone z chromosomem X recesywne (18,6%). Czasami, jeśli pacjent posiadał tylko jednego krewnego z podobnymi objawami klinicznymi, niemożliwe było jednoznaczne określenie typu dziedziczenia. W takich sytuacjach brano pod uwagę więcej niż jeden możliwy typ dziedziczenia na przykład autosomalny dominujący i mitochondrialny (u 4,9% pacjentów) lub autosomalny recesywny i sprzężony z chromosomem X (2,9%).

4.8. Wada refrakcji

W kwestii wady refrakcji w badanej grupie, wśród pacjentów, u których była ona znana, największa część pacjentów prezentowała astygmatyzm krótkowzroczny (86

osób), astygmatyzm nadwzroczny (54 osoby) oraz krótkowzroczność (47 osób). Nadwzroczność i nieokreślony astygmatyzm prezentowało odpowiednio 22 i 19 pacjentów. Jedynie 3 pacjentów miało wysoką krótkowzroczność, a 10 osób brak wady refrakcji w dokumentacji medycznej (**Tabela 6**).

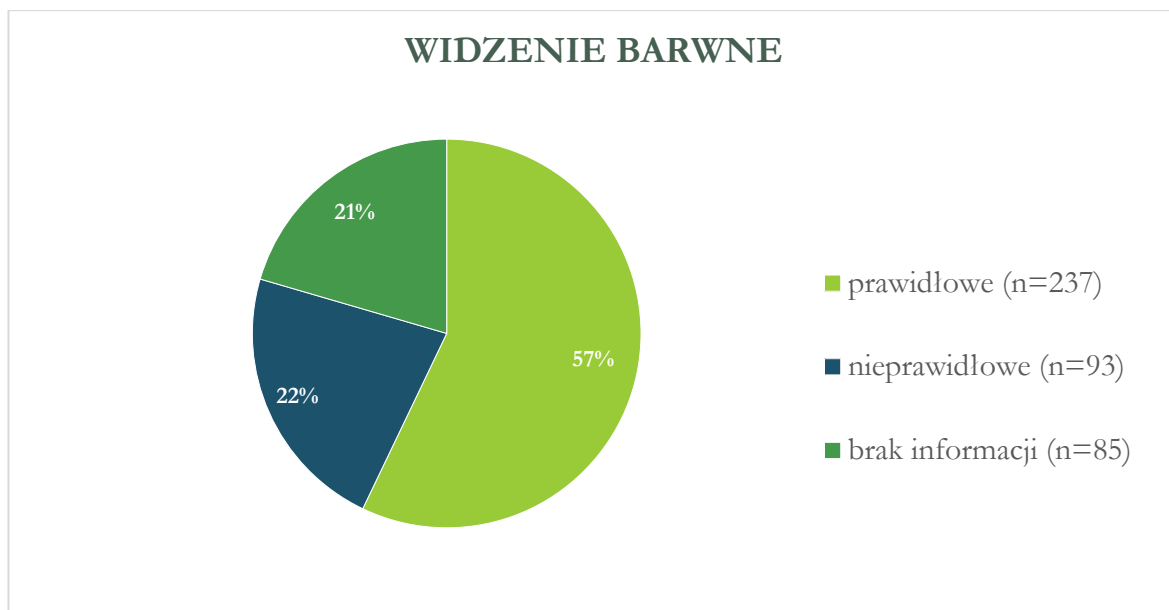
Tabela 6. Wada refrakcji wśród pacjentów

Wada refrakcji	Liczba pacjentów (%)
Astygmatyzm krótkowzroczny	88 (21,2%)
Astygmatyzm nadwzroczny	62 (14,9%)
Krótkowzroczność	50 (12,0%)
Nadwzroczność	26 (6,3%)
Astygmatyzm	19 (4,6%)
Prawidłowa	10 (2,5%)
Wysoka krótkowzroczność	3 (0,7%)
Nieznana	157 (37,8%)

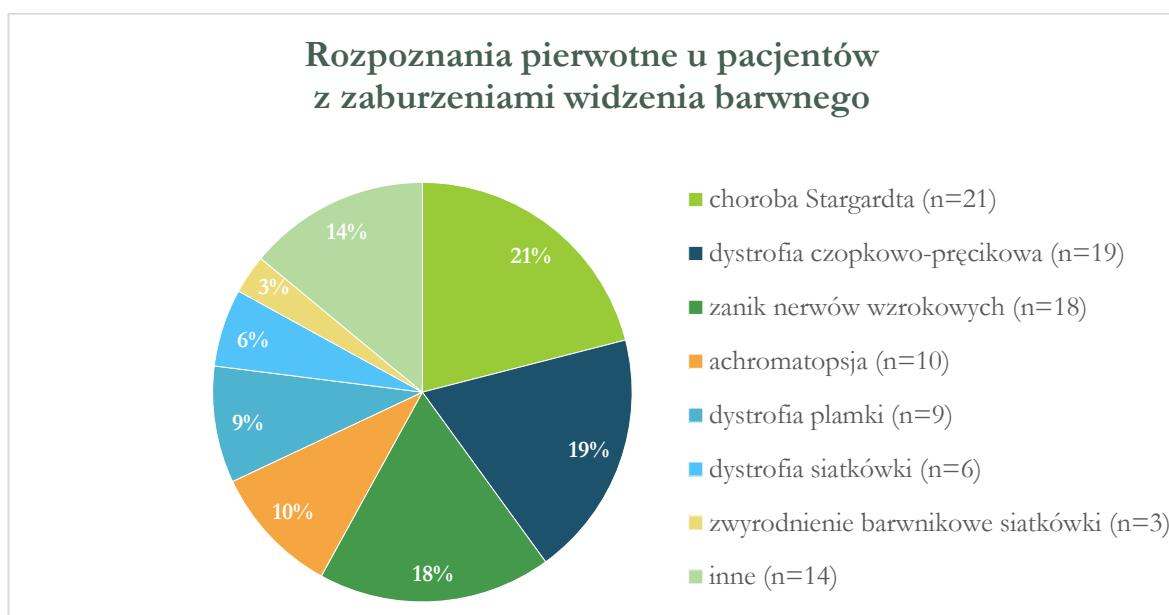
4.9. Zaburzenia widzenia barwnego

Zaburzenia widzenia barwnego zgłaszało 93 pacjentów (22,4%), z czego cztery osoby określały je jako delikatne. Niektórzy pacjenci z delikatnym zaburzeniem widzenia barwnego potrafili rozróżnić podstawowe barwy lub prawidłowo czytać tablice Ishihary, a pogorszenie widzenia barwnego objawiało się desaturacją barw. 237 pacjentów (57,1%) podawało prawidłowe widzenie barwne, a u 85 osób (20,5%) nie uzyskano informacji o zaburzeniach widzenia barwnego, co może oznaczać również prawidłowe widzenie barwne w relacji pacjenta. Średni wiek wystąpienia pogorszenia widzenia barwnego wynosił 18,3 lata ($\pm 14,8$) (**Ryc. 31**).

Najczęściej pogorszenie widzenia barwnego zgłaszali pacjenci z podejrzeniem choroby Stargarda (21 osób), dystrofii czopkowo-pręcikowej (19 osób) oraz zaniku nerwów wzrokowych (18 osób). Inni pacjenci z nieprawidłowym widzeniem barwnym mieli postawione rozpoznanie pierwotne achromatopsji (10 osób), dystrofii plamki (9 osób), dystrofii siatkówki (6 osób), zwyrodnienia barwnikowego siatkówki (3 osoby) lub inne (**Ryc. 32**).



Ryc. 31 Częstość występowania zaburzeń widzenia barwnego w analizowanej grupie.



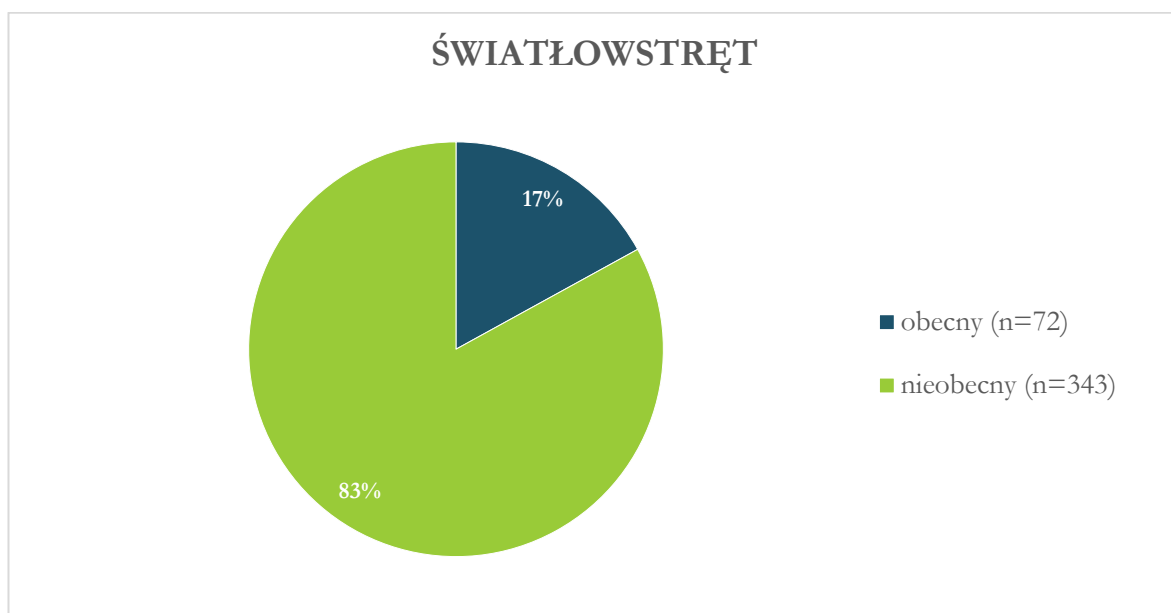
Ryc. 32 Odsetek pacjentów z poszczególnymi rozpoznaniem pierwotnymi wśród pacjentów z zaburzeniami widzenia barwnego.

4.10. Światłowstręt

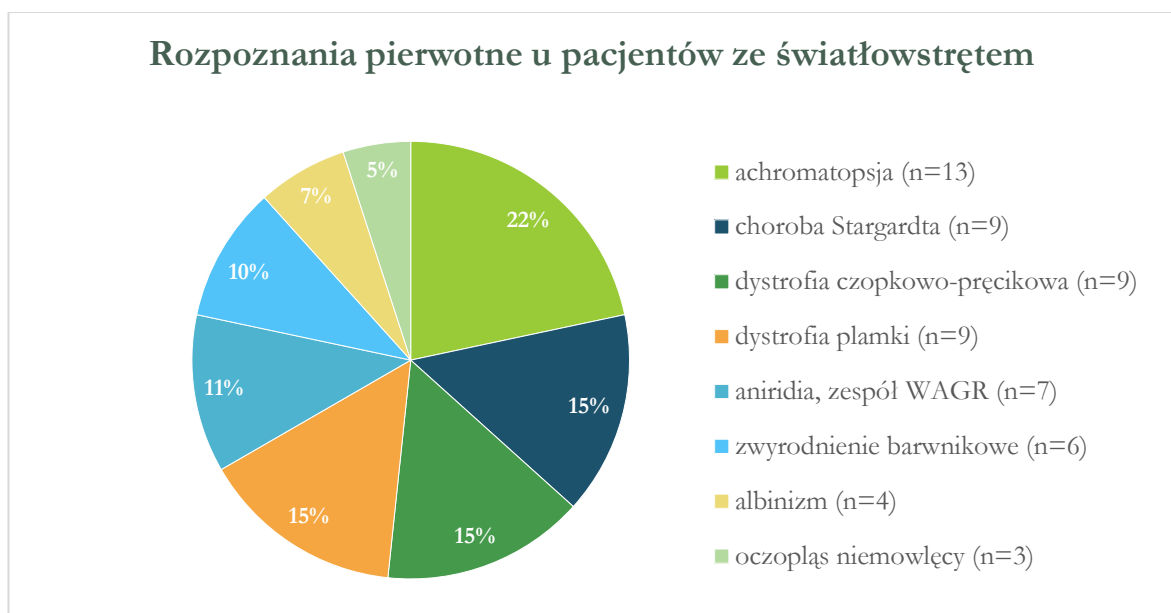
Światłowstręt obserwowany był u 72 pacjentów (17,3%) (**Ryc. 33**). Analizując wiek wystąpienia światłowstrętu, u 38,9% pacjentów wystąpił on w pierwszych miesiącach życia, kolejne 31,9% pacjentów prezentowało go pomiędzy 1 a 20 rokiem życia, a 29,2% po 20 roku życia.

Na światłowstręt skarżyli się wszyscy pacjenci z achromatopsją oraz wielu pacjentów z podejrzeniem choroby Stargarda, dystrofii czopkowo-pręcikowej czy

dystrofii plamki. Jedynie nieliczni pacjenci ze zwyrodnieniem barwnikowym, dystrofią siatkówki czy zanikiem nerwów wzrokowych podawali ten objaw (**Ryc. 34**).



Ryc. 33 Częstość występowania światłowstrętu w analizowanej grupie.

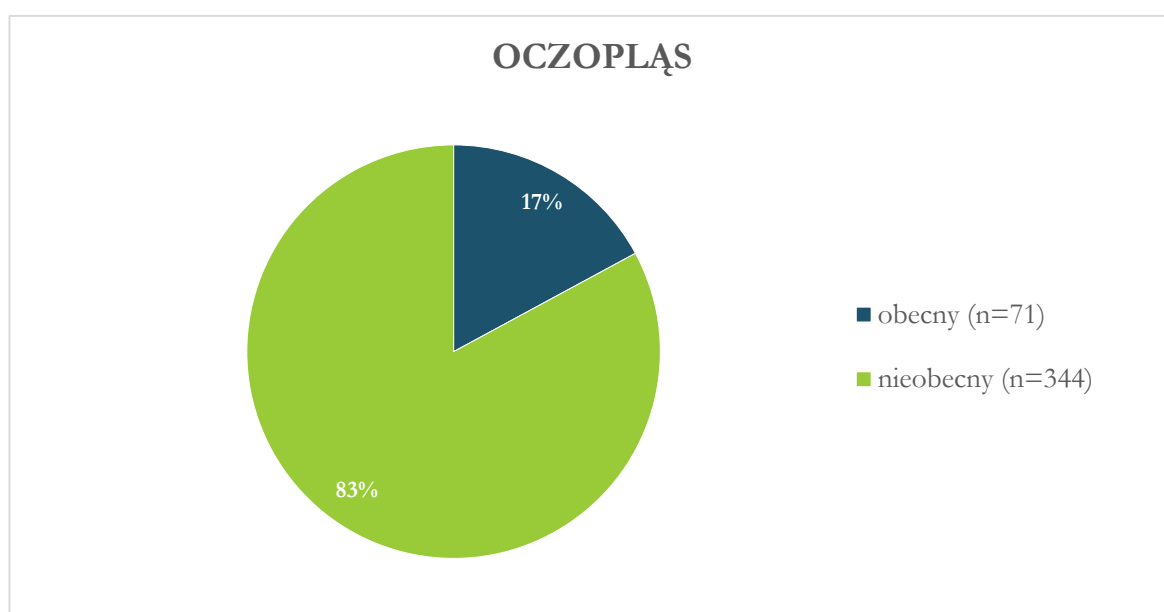


Ryc. 34 Odsetek pacjentów z poszczególnymi rozpoznaniem pierwotnymi wśród pacjentów ze światłowstrętem.

4.11. Oczopląs

Oczopląs prezentowało 71 pacjentów (17,1%). Analizując wiek wystąpienia oczopląsu, u 52 osób (73,2%) wystąpił on w pierwszych miesiącach życia, u 18 osób (25,4%) pomiędzy 1. a 10. rokiem życia oraz u jednego pacjenta (1,4%) w wieku 20 lat. (**Ryc. 35**) Najczęstszą obserwowaną formą oczopląsu był oczopląs poziomy, następnie rotacyjny i wahadłowy (**Tabela 7**).

Oczopląs prezentowali wszyscy pacjenci z podejrzeniem achromatopsji, aniridii, albinizmu oraz wrodzonej ślepoty Lebera. U tych pacjentów oczopląs wystąpił w pierwszych miesiącach życia, natomiast oczopląs prezentowany przez starszych pacjentów związany był częściej z zanikiem nerwów wzrokowych, zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki oraz chorobą Stargardta. U 11 pacjentów oczopląs niemowlęcy jako izolowany objaw, był również rozpoznaniem pierwotnym (**Ryc. 36**).



Ryc. 35 Częstość występowania oczopląsu w analizowanej grupie.



Ryc. 36 Odsetek pacjentów z poszczególnymi rozpoznaniem pierwotnymi wśród pacjentów z oczopląsem.

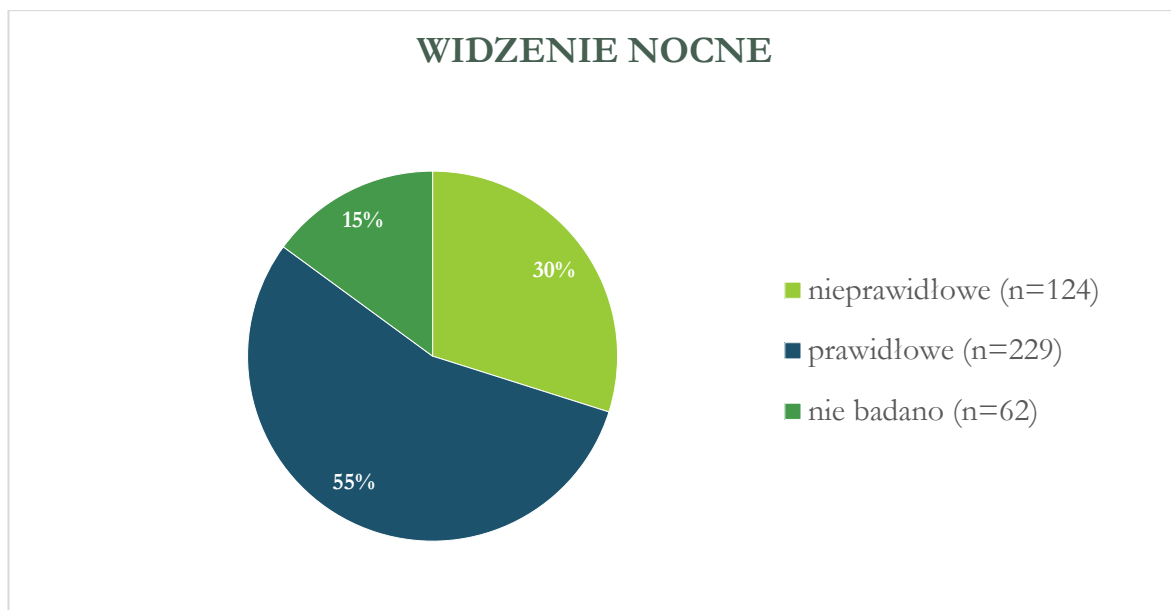
Tabela 7. Typ oczopląsu w badanej grupie pacjentów

Typ oczopląsu	Liczba pacjentów (%)
Poziomy	50 (92,6%)
Rotacyjny	3 (5,5%)
Wahadłowy	1 (1,9%)
Nieznany	17

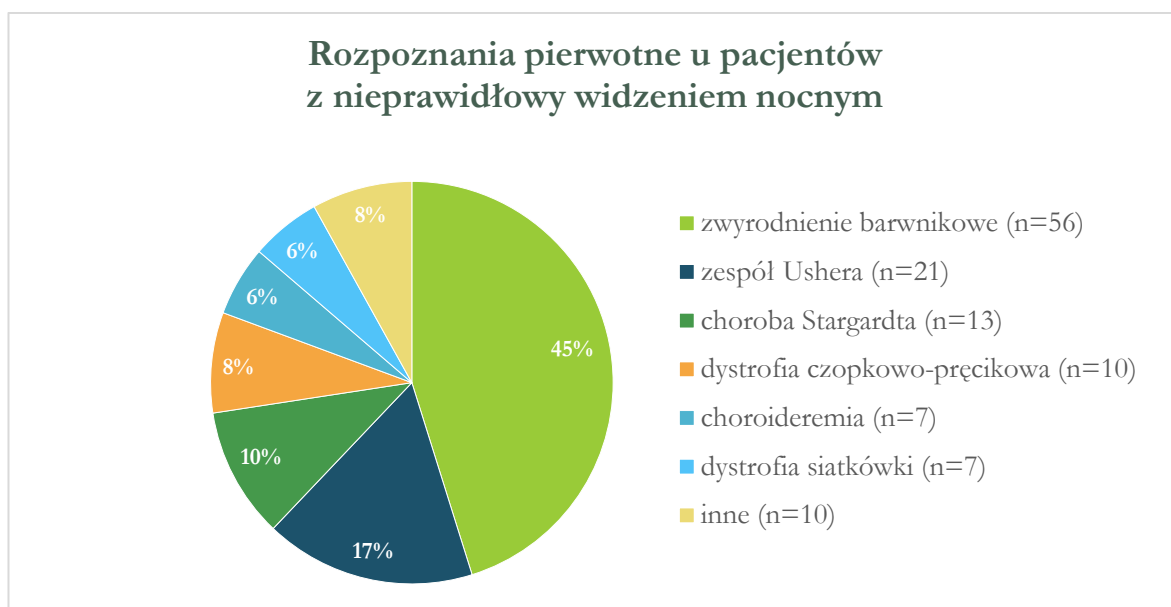
4.12. Widzenie nocne

Wśród konsultowanych pacjentów, 124 osoby (29,9%) zgłaszały pogorszenie widzenia nocnego, 229 osób (55,2%) podawało prawidłowe widzenie nocne, natomiast u 62 osób (14,9%) nie uzyskano informacji na temat zaburzenia widzenia nocnego. (**Ryc. 37**) Średni wiek wystąpienia nieprawidłowego widzenia nocnego w relacji pacjenta wynosił 19,9 lat ($\pm 14,07$).

Na zaburzenia widzenia nocnego cierpieli najczęściej pacjenci z pierwotnym rozpoznaniem zwyrodnienia barwnikowego siatkówki (56 osób) oraz zespołu Ushera (21 osób). Nieprawidłowość tę zgłaszało 93% pacjentów z podejrzeniem zwyrodnienia barwnikowego siatkówki i 95,5% pacjentów z podejrzeniem zespołu Ushera, a ponadto 13 osób z chorobą Stargarda, 10 z dystrofią czopkowo-pręcikową, 7 osób z choroideremią, 7 osób z nieokreśloną dystrofią siatkówki oraz 10 osób z innymi rozpoznaniem (**Ryc. 38**).



Ryc. 37 Częstość występowania zaburzeń widzenia nocnego w analizowanej grupie.



Ryc. 38 Odsetek pacjentów z poszczególnymi rozpoznaniem pierwotnymi u pacjentów z zaburzeniami widzenia nocnego.

4.13. Badania genetyczne

Na wykonanie badań genetycznych zdecydowało się 218 pacjentów (52,5%), natomiast pozostałe 197 osób (47,5%) nie kontynuowało diagnostyki poprzez badania genetyczne. U większości pacjentów wykonano tylko jedno badanie, a więcej niż jedno u 33 pacjentów. Przykładem pacjentów, u których wykonywano więcej badań mogą być pacjenci z podejrzeniem achromatopsji, u których każdorazowo wykonywano badanie genów *CNGA3* i *CNGB3*, których mutacje najczęściej odpowiadają za tę jednostkę chorobową. U pacjentów kierowanych z podejrzeniem neuropatii nerwów wzrokowych,

jeśli wywiad rodzinny ani naturalny przebieg choroby nie sugerowały konkretnego rozpoznania, niektórzy pacjenci również zdecydowali się na wykonanie badania najczęściej występujących mutacji w mtDNA odpowiedzialnych za zanik nerwów wzrokowych Lebera, jak również na badanie mutacji w obrębie genów *OPA1* i *OPA3*. Dodatkowo w przypadku podejrzenia autosomalnie dominującego zaniku nerwów wzrokowych u kilku pacjentów wykonano badanie genu *OPA1* dwiema różnymi metodami - techniką MLPA oraz techniką mikromacierzy.

Najczęściej wykonywanymi badaniami były badania w poszukiwaniu mutacji mtDNA odpowiedzialnej za zanik nerwów wzrokowych Lebera (55 badań) oraz w genie *ABCA4* w celu potwierdzenia choroby Stargardta (41 badań). Wśród pacjentów reprezentujących liczną grupę pacjentów z podejrzeniem zwyrodnienia barwnikowego siatkówki, jedynie 12 osób zdecydowało się na badanie genetyczne. Może być to spowodowane wysokimi kosztami badania przy niepewnym typie dziedziczenia (nie wynikającym z rodowodu, w przypadkach izolowanych). Stosunkowo często badania wykonywane były w zakresie genów *CNGA3* i *CNGB3* (badania u 15 pacjentów), *RDS* (11 badań) oraz *RS1* (9 badań). Warto nadmienić, iż badanie genu *RS1*, którego mutacje odpowiadają za młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki sprzężone z chromosomem X wykazało 100% skuteczność w znalezieniu mutacji i postawieniu ostatecznego rozpoznania u pacjentów poddanych badaniu (**Tabela 8**).

Tabela 8. Kierunek i rodzaj badania w grupie analizowanych pacjentów

Kierunek badania	Liczba pacjentów
mtDNA <i>LHON</i>	55
<i>ABCA4</i>	41
<i>OPA1</i>	17
<i>CNGA3 CNGB3</i>	15
<i>RP-NGS</i>	12
<i>RDS-PRPH2</i>	11
<i>RS1</i>	9
<i>USH-NGS</i>	8
<i>LCA-NGS</i>	7
<i>11p13- MLPA</i>	7
<i>CHM</i>	6
<i>HESX1</i>	5
mtDNA KSS **	4
<i>CNNM4</i>	3
inne	18

4.14. Rozpoznanie ostateczne

W analizowanej grupie pacjentów wszystkie konsultacje zakończyły się wydaniem karty informacyjnej zawierającej rozpoznanie ostateczne i zalecenia dla pacjenta. Spośród 218 pacjentów poddanych badaniu genetycznemu w 93 przypadkach (42,6%) rozpoznanie zostało jednoznacznie i ostatecznie potwierdzone badaniem genetycznym. W przypadku 28 pacjentów (12,8%) wykryte warianty stanowiły tylko częściową podstawę do postawienia rozpoznania poprzez zidentyfikowanie jednego patogennego allelu lub wariantu o dotychczas nieznanej patogenności. U 97 pacjentów (44,6%), pomimo wykonanych badań nie określono podłoża molekularnego choroby (Tabela 9).

Tabela 9. Rozpoznania ostateczne w analizowanej grupie pacjentów [N - liczba pacjentów; n - liczba pacjentów, u których wykonane było badanie genetyczne; (+) potwierdzona mutacja patogenna; (+/-) mutacja o niepewnej patogenności lub częściowe potwierdzenie; (-) niepotwierdzona mutacja]

ROZPOZNANIE OSTATECZNE	N	n	(+)	(+/-)	(-)
Zanik nerwów wzrokowych	89	68	19	2	47
Choroba Stargarda	59	41	29	11	1
Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki	58	12	6	2	4
Zwyrodnienie plamki i siatkówki	32	12	3	0	9
Dystrofia czopkowo-pręcikowa	25	8	1	2	5
Zespół Ushera	23	8	4	2	2
Achromatopsja	14	14	3	8	3
Choroideremia	10	5	2	0	3
Młodzięńcze rozwarstwienie siatkówki	10	9	9	0	0
Wrodzona ślepota Lebera	10	7	4	1	2
Oczopląs idiopatyczny	9	0	0	0	0
Zaćma wrodzona	9	0	0	0	0
Albinizm	6	1	0	0	1
Hipoplazja nerwów wzrokowych	6	5	0	0	5
Wrodzony brak tęczówek (aniria)	5	5	1	0	4
Zespół Kearns-Sayre	4	4	0	0	4
Rodzinna witreoretinopatia wysiękowa	4	2	2	0	0
Zespół Sticklera	4	0	0	0	0

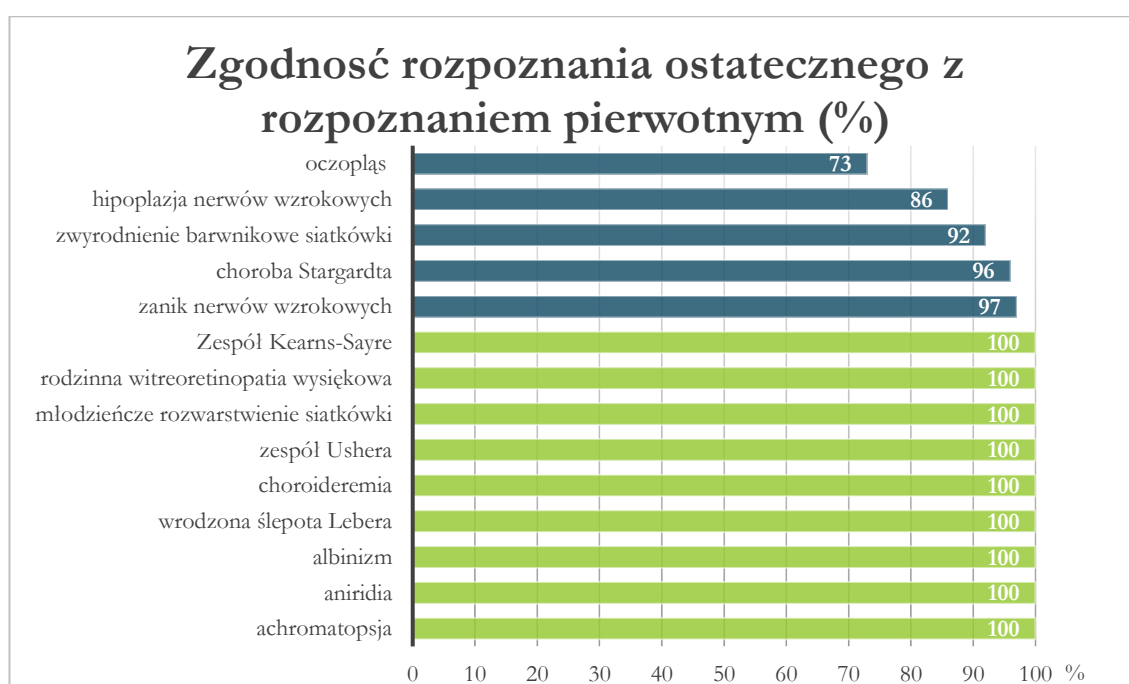
Zespół Jalili	3	3	3	0	0
Choroba Besta	2	1	1	0	0
Bezocze (anophthalmia)	2	0	0	0	0
Podejrzenie choroby Wagnera	2	0	0	0	0
Szczelina tęczówki	2	0	0	0	0
Wrodzone podwichnięcie soczewek	2	0	0	0	0
Zespół Senior-Loken	2	1	0	0	1
Zespół WAGR	2	2	2	0	0
Zespół Wolframa	2	2	1	0	1
Zaburzenia widzenia o niejasnej etiologii	2	1	0	0	1
Centralna surowicza chorioretinopatia	1	0	0	0	0
CFEOM	1	0	0	0	0
Choroba Battena	1	1	0	0	1
Hipoplazja plamki	1	1	0	0	1
Małocze złożone	1	0	0	0	0
Neurodegeneracyjna choroba mitochondrialna	1	1	0	0	1
Podejrzenie zespołu von Hippel-Lindau	1	0	0	0	0
Podejrzenie makulopatii polekowej	1	0	0	0	0
Stwardnienie guzowate	1	0	0	0	0
Teleangiektazje siatkówkowe	1	0	0	0	0
Wysoka nadwzroczność, podejrzenie nanophthalmos	1	0	0	0	0
Zespół nanophthalmos-RP-druzy tarczy	1	0	0	0	0
Zespół Axenfeld-Rieger	1	1	1	0	0
Zespół Cohena	1	1	0	0	1
Zespół Potocki-Lupski	1	1	1	0	0
Zespół Retta	1	1	1	0	0
Podejrzenie nosicielstwa mutacji XL-RP	1	0	0	0	0
	415	218	93	28	97

4.15. Rozpoznanie pierwotne a ostateczne

Analizie poddano zgodność pierwotnego rozpoznania stawianego na początku konsultacji oftalmogenetycznej z rozpoznaniem ostatecznym (klinicznym lub potwierdzonym genetycznie) i przeprowadzono ją dla jednostek chorobowych prezentowanych przez czterech lub więcej pacjentów w badanej grupie.

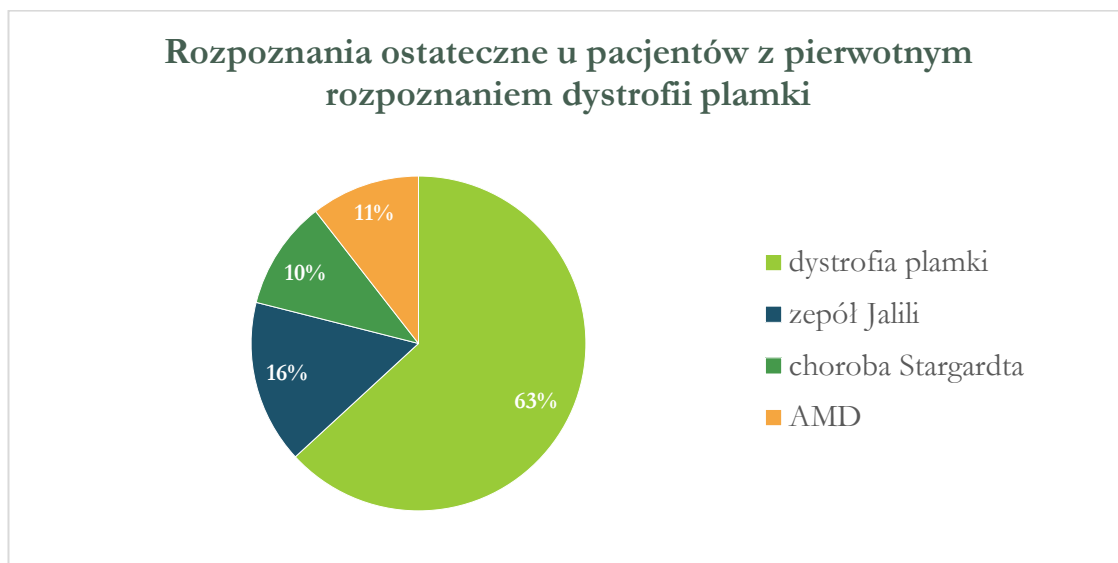
Z otrzymanych danych wyodrębniono grupę rozpoznań cechujących się 100% zgodnością. Należały do tej grupy takie rozpoznania jak zespół Ushera (22 pacjentów), achromatopsja (13), choroideremia (10), młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki (10), wrodzona ślepotą Lebera (7), albinizm (5), aniridia (5), rodzinna witreoretinopatia wysiękowa (4) czy zespół Kearns-Sayre (4) (**Ryc. 39**).

Kolejną grupą były rozpoznania o wysokim odsetku zgodności wahającym się między 70-99%. Do tej grupy należeli pacjenci z rozpoznaniem wstępnie zanikiem nerwów wzrokowych (97% zgodności), chorobą Stargarda (96%), zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki (92%) oraz hipoplazją nerwów wzrokowych (86%). Wśród pacjentów z rozpoznaniem oczopląsu idiopatycznego u 73% pacjentów rozpoznanie ostateczne było zgodne z pierwotnym jednak zalecono dalszą obserwację w kierunku achromatopsji czy wrodzonej ślepoty Lebera oraz ponowną konsultację genetyczną po uzupełnieniu badań dodatkowych, kiedy będą one możliwe do wykonania w starszym wieku. Pozostali pacjenci zakończyli diagnostykę z rozpoznaniem wrodzonej ślepoty Lebera, albinizmu oraz zespołu Potocki-Lupski.

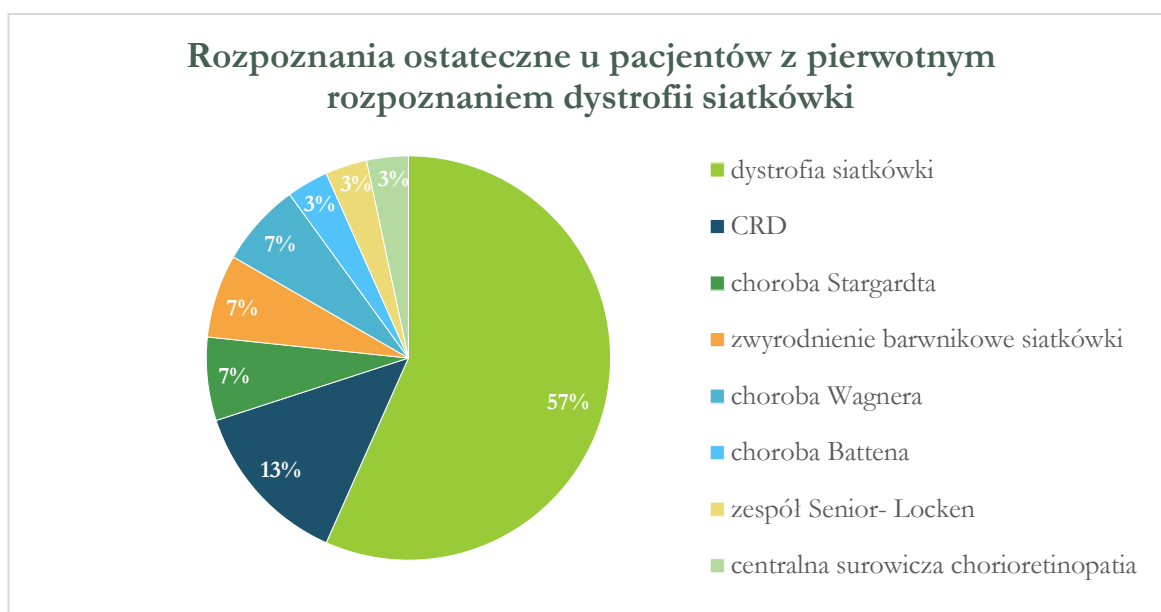


Ryc. 39 Zgodność rozpoznania ostatecznego z rozpoznaniem pierwotnym.

W ostatniej grupie znaleźli się pacjenci z postawionym pierwotnym rozpoznaniem dystrofii plamki oraz dystrofii siatkówki. Wśród nich, ostatecznymi rozpoznaniem były: dystrofia czopkowo-pręcikowa (4 osoby), choroba Stargarda (4), zespół Jalili (3), zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (2), choroba Wagnera (2), zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (2) oraz inne występujące pojedynczo (**Ryc. 40-41**).



Ryc. 40 Rozpoznania ostateczne u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem dystrofii plamki.



Ryc. 41 Rozpoznania ostateczne u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem dystrofii siatkówki.

4.16. Charakterystyka objawów i obrazu klinicznego w poszczególnych grupach

Z dokumentacji medycznej pacjentów zebrano dane dotyczące ich aktualnego stanu zdrowia, przebiegu choroby oraz wyników badań diagnostycznych. Dane kliniczne zostały przeanalizowane w korelacji z rozpoznaniem ostatecznym postawionym pacjentom z grup o największej liczebności - zanikiem nerwów wzrokowych, chorobą Stargardta, zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki oraz zwyrodnieniem plamki i siatkówki.

4.16.1. Zanik nerwów wzrokowych

W grupie pacjentów, którym postawiono ostateczne rozpoznanie zaniku nerwów wzrokowych, znalazło się 89 osób. U 81 osób (91%) jako pierwszy objaw choroby pacjenci podawali pogorszenie ostrości wzroku i występowało ono średnio w wieku 19,6 lat (w przedziale 1-55 lat), u 4 osób (4,5%) pierwszym objawem był oczopląs, u 2 (2,2%) zaburzenia pola widzenia, a dwie osoby (2,2%) nie podawały objawów subiektywnych, jednak w badaniu okulistycznym obserwowano u nich błądność tarczy nerwu wzrokowego. Podczas próby określenia tempa pogorszenia widzenia, 40 pacjentów określiło je jako szybkie, 28 osób - nagle, 10 - powolne, a 11 osób nie potrafiło zdefiniować tempa progresji lub nie wykazywało pogorszenia widzenia.

U 18% (16/89) pacjentów obserwowano zaburzenia widzenia barwnego, ze średnim wiekiem wystąpienia zaburzeń przypadającym na 23,8 lat (w przedziale 4-44 lat), natomiast zaburzeń widzenia zmierzchowego nie zidentyfikowano u żadnego z badanych pacjentów. Oczopląs występował u 5,6% (5/89) pacjentów, a 2,2% (2/89) pacjentów wykazywało światłowstręt.

W badaniu w lampie szczelinowej prawie wszyscy pacjenci (98,9%) mieli prawidłowy przedni odcinek oka, jedynie u jednego pacjenta opisano występowanie tylnego embriotoksonu. Badanie dna oka wykazywało wysoki odsetek występowania bladej tarczy nerwu wzrokowego (78/89, tj. 87,7%). Wśród tych osób znalazło się 15 pacjentów, u których było to zblednięcie jedynie od skroni, u pozostałych całkowite zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego. W tej grupie znalazło się również 8 pacjentów z bładoróżową tarczą nerwu wzrokowego oraz jeden z kredowobiałą. U dwóch pacjentów tarcza nerwu wzrokowego była uniesiona i przekrwiona, u pięciu - prawidłowa, a u czterech pacjentów nie uzyskano opisu tarczy. W plamce, nieprawidłowości pod postacią makulopatii zanikowej stwierdzono u jednego pacjenta, u pozostałych osób obraz tylnego bieguna był prawidłowy. Nie zaobserwowano również zmian obwodowych siatkówki. W

opisie naczyń krwionośnych na dnie oka u 8 pacjentów były one wąskie, u jednego - kręte, a u 65 pacjentów prawidłowe i adekwatne do wieku.

W badaniu OCT wykonanym u 57 pacjentów, aż u 52 z nich zaobserwowano nieprawidłowości RNFL pod postacią kwadrantowego (12/52) lub uogólnionego (40/52) ścięczenia warstwy włókien nerwowych. U pozostałych 5 osób wynik badania OCT RNFL był w granicach normy. Wśród 60 pacjentów, u których wykonane było badanie pola widzenia, u 95% (57/60) zaobserwowano ubytki w polu pod postacią poszerzenia plamy ślepej, mroczka centralnego, nieregularnych rozlanych ubytków w części obwodowej siatkówki, koncentrycznego zawężenia siatkówki, natomiast u 5% (3/60) nie wykazano żadnych zaburzeń badania pola widzenia. W grupie pacjentów z rozpoznaniem zanikiem nerwu wzrokowego, u 63 osób wykonane było badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP), wśród których u 85,7% (54/63) badanie wykazało wydłużenie latencji fali P100 oraz obniżenie jej amplitudy, lub jedną z powyższych nieprawidłowości. U 1 pacjenta wynik był na pograniczu normy a 8 pacjentów prezentowało inne zapisy VEP - śładowe, wygaszone, odpowiadające uszkodzeniu przed skrzyżowaniem nerwów wzrokowych lub demielinizacyjnemu uszkodzeniu drogi wzrokowej.

W grupie pacjentów z rozpoznaniem neuropatii nerwów wzrokowych u 19 osób zostało ono potwierdzone badaniem genetycznym. Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera została zidentyfikowana u 15 pacjentów, a jedynie u 4 osób udało się potwierdzić autosomalnie dominujący zanik nerwów wzrokowych typu Kjera (**Tabela 10**).

Tabela 10. Badania genetyczne w grupie pacjentów z podejrzeniem zaniku nerwów wzrokowych [n - liczba pacjentów, u których wykonane było badanie genetyczne; (+) potwierdzona mutacja patogenna; (+/-) mutacja o niepewnej patogenności; (-) niepotwierdzona mutacja]

	n	(+)	(+/-)	(-)
Zanik nerwów wzrokowych	68	19	2	47
Pacjenci, u których wykonano badanie w kierunku LHON	53	15	2	36
Pacjenci, u których wykonano badanie w kierunku ADOA	17	4	0	13

4.16.2. Choroba Stargardta

Grupa pacjentów, u których ostatecznym rozpoznaniem była choroba Stargardta liczyła 59 pacjentów. 57 osób (96,6%) jako pierwszy objaw choroby podawało pogorszenie centralnej ostrości wzroku, które występowało średnio w wieku 13,0 lat (w przedziale od 3 do 43 lat), u jednej osoby (1,7%) pierwszym objawem był zez zbieżny, a jedna osoba (1,7%) nie podawała objawów subiektywnych, widoczne były jednak zmiany zwyrodnieniowe plamki w badaniu okulistycznym. Podczas próby określenia tempa pogorszenia widzenia, 47 pacjentów określiło je jako szybkie, cztery osoby - nagle i sześć jako powolne.

U 40,7% (24/59) pacjentów obserwowano zaburzenia widzenia barwnego, natomiast zaburzenia widzenia zmierzchowego zidentyfikowano u 22,0% (13/59) badanych, a średni wiek wystąpienia nyktalopii wynosił 18,9 lat (od 4 do 40 lat). 18,6% pacjentów (11/59) wykazywało światłowstręt ze średnim wiekiem jego wystąpienia przypadającym na 16,2 lat (od 6 do 38 lat), a jedynie 3 osoby uskarżały się na oczopląs.

W badaniu przedniego odcinka gałki ocznej, u jednego pacjenta zaobserwowano nieprawidłową - leniwą reakcję na światło, u pozostałych 58 osób nie było odchyleń od normy. Wyniki badań dna oka wykazywały dużą różnorodność: typowe zmiany o charakterze „kutego metalu” czy wolego oka, ziarnistości plamki, przegrupowania barwnika oraz żółto-białe plamki w tylnym biegunie siatkówki obserwowano u 93,2% pacjentów (55/59). U 9 pacjentów zaobserwowano przegrupowania barwnika oraz komórki kostne w części obwodowej siatkówki, u 3 pacjentów plamisty rysunek siatkówki obwodowej, u dwóch - zanik siatkówkowo-naczyniówkowy, a u pozostałych 45 osób prawidłowy obraz obwodu siatkówki. U 11,9% pacjentów (7/59) badanie wykazało zwężenie naczyń siatkówki, a 77,0% (46/59) miało prawidłowe i adekwatne do wieku naczynia krwionośne.

Badanie OCT wykonane zostało u 49 osób, u 36 z nich wykazało zaniki w warstwie fotoreceptorów, u dziesięciu - ścieńczenie warstw siatkówki w biegunie tylnym oraz zaniki w warstwie RPE, u trzech osób wynik badania OCT był prawidłowy, a u 10 osób badanie to nie zostało wykonane. U 86,4% badanych (51/59) przeprowadzono badanie metodą angiografii fluoresceinowej (AF). W przypadku 81,4% pacjentów (48/59) w plamce widoczna była ziarnista hiperfluorescencja, a dodatkowo u 18,6% pacjentów (11/59) obserwowano dodatkowe zmiany hiperfluorescencyjne w obwodowej części siatkówki. Objaw ciszy naczyniówkowej wystąpił u 42,4% pacjentów (25/59). 3,4% pacjentów (2/59) nie miało widocznych zmian w badaniu AF. W badaniu pola

widzenia u 40,0% pacjentów (23/59) zaobserwowano mroczek centralny, u 11,9% (7/59) ubytki w części obwodowego pola widzenia, u 6,8% (4/59) nieregularne ubytki pola widzenia, zaś u 3,4% (2/59) resztkowe pole widzenia.

Badanie genu *ABCA4* zostało wykonane u 41 pacjentów ze skutecznością 68,3% (28/41) potwierdzonych przypadków choroby Stargarda. U 12 pacjentów udało się zidentyfikować heterozygotyczną mutację genu *ABCA4* lub 1 allel złożony prowadząc do częściowego potwierdzenia rozpoznania, a jedynie u 1 pacjenta nie uzyskano potwierdzenia (**Tabela 11**).

Tabela 11. Wynik badania genetycznego w grupie pacjentów z chorobą Stargarda

Wynik badania genetycznego genu <i>ABCA4</i>	Liczba pacjentów
Jednoznacznie potwierdzone rozpoznanie	
Homozygota allele złożonego	4
Heterozygota złożona	24
Częściowe potwierdzenie rozpoznania	
Heterozygota prosta	12
Brak potwierdzenia mutacji	1

4.16.3. Zwyródnienie barwnikowe siatkówki

Grupa pacjentów, u których ostatecznym rozpoznaniem było zwyródnienie barwnikowe siatkówki liczyła 58 pacjentów. U 38 osób (65,5%) jako pierwszy objaw choroby podawano pogorszenie widzenia zmierzchowego, które występowało średnio w wieku 17,3 lat (w przedziale od 3 do 50 lat), u 17 osób (29,3%) pierwszym objawem było zawężenie pola widzenia średnio w wieku 17,9 lat, u 3 osób (5,2%) obserwowano oczopląs, a 9 osób (15,5%) podawało pogorszenie ostrości wzroku ze średnim wiekiem wystąpienia tego objawu 18,7 lat (od 2 do 50 lat). Podczas próby określenia tempa pogorszenia ostrości wzroku, 37 pacjentów opisało je jako powolne, 6 pacjentów jako szybkie, 4 osoby – nagle, a 13 osób nie zgłaszało progresji pogorszenia widzenia.

U 93,1% (54/58) pacjentów obserwowano zaburzenia widzenia nocnego, a średni wiek wystąpienia nyktalopii wynosił 16,9 lat (od 3 do 50 lat). Zaburzenia widzenia barwnego zidentyfikowano badanych tylko u jednego pacjenta (1,7%), podczas gdy pozostali nie wykazywali zaburzeń widzenia barw. 6,9% pacjentów (4/58) wykazywało

światłowstręt, a tylko 5,2% pacjentów (3/58) uskarżało się na oczopląs występujący od pierwszych miesięcy życia.

W badaniu przedniego odcinka gałki ocznej u 16 pacjentów zaobserwowano zaćmę podtorebkową tylną lub jądrową, przy czym 8 z nich poddanych zostało zabiegowi usunięcia zaćmy metodą fakoemulsyfikacji wraz z wszczepieniem soczewki sztucznej. U pozostałych 42 osób nie było odchyleń od normy w przednim odcinku oka. Wyniki badań dna oka wykazywały typowe zmiany, takie jak błądź tarczy nerwu wzrokowego u 74,1 % pacjentów (43/58), zwężenie naczyń tętniczych u 75,9% pacjentów (44/58) oraz przegrupowania barwnika lub komórki kostne na obwodzie siatkówki u 70,7% pacjentów (41/58).

W badaniach dodatkowych uwagę zwracały koncentryczne zawężenie pola widzenia u 89,7% (52/58) pacjentów, a jedynie 3,4% (2/58) podawało dodatkowo mroczek centralny. W grupie pacjentów z rozpoznaniem zwyrodnienia barwnikowego siatkówki, u 32 pacjentów wykonane zostało badanie ERG. W przypadku 29 z nich wyniki badań odbiegały od normy - u 21 osób zaobserwowano wygaszony zapis ERG, u 12 osób obniżone były zapisy fotopowe i skotopowe, a u 5 osób zapis był resztkowy.

Badanie genetyczne wykonane zostało u 11 pacjentów z tej grupy i obejmowało sekwencjonowanie panelowe NGS genów odpowiedzialnych za postać choroby dziedziczonej autosomalnie recesywnie, autosomalnie dominująco lub sprzężonej z chromosomem X. W 5 przypadkach udało się zidentyfikować mutację odpowiedzialną za zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, u 1 osoby udało się uzyskać częściowe potwierdzenie, a u 5 osób wynik badania nie pozwalał na potwierdzenie ostatecznego rozpoznania.

4.16.4. Dystrofia siatkówki o niejasnej etiologii

Grupa pacjentów, u których ostatecznym rozpoznaniem było zwyrodnienie plamki i siatkówki liczyła 57 pacjentów. U 39 osób (68,4%), jako pierwszy objaw choroby podawano pogorszenie ostrości wzroku, które występowało średnio w wieku 27,6 lat (w przedziale od 1 do 52 lat), u 5 osób (8,8%) pierwszym objawem był światłowstręt, występujący średnio w wieku 10 lat (w przedziale od 1 do 30 lat), u 3 osób (5,3%) pierwszym niepokojącym objawem były zaburzenia pola widzenia, u dwóch osób (3,5%) obserwowano oczopląs, a u kolejnych dwóch osób (3,5%) ślepotę zmierzchową, średnio w wieku 10 lat (od 5 do 15 lat). 7 pacjentów nie zauważyło niepokojących objawów, natomiast podczas rutynowego badania okulistycznego widoczne były zmiany

zwyrodnieniowe. Na pogorszenie widzenia uskarżało się 45 pacjentów. Podczas próby określenia tempa pogorszenia widzenia, 26 pacjentów opisało je jako powolne, 12 pacjentów jako szybkie, jedna osoba - nagle, a od 6 osób nie uzyskano tej informacji.

U 47,4% (27/57) pacjentów obserwowano zaburzenia widzenia barwnego, średnio w wieku 27,12 lat (od 1 do 51 lat). Zaburzenia widzenia nocnego zidentyfikowano u 29,8% (17/57) badanych, podczas gdy 64,9% (37/57) nie wykazywała objawów zaburzeń widzenia zmierzchowego. U 3 pacjentów nie uzyskano informacji o widzeniu zmierzchowym. Średni wiek wystąpienia zaburzeń widzenia zmierzchowego wynosił 25,9 lat (1 do 55 lat). 22,8% pacjentów (13/57) wykazywało światłowstręt, a tylko 8,8% pacjentów (5/57) uskarżało się na oczopląs występujący od pierwszych lat życia (między 2 miesiącem a 10 rokiem życia).

W badaniu przedniego odcinka oka u 55 osób nie było odchyleń od normy, a jedynie u 2 osób rozpoznano zaćmę jądrową. Wyniki badań dna oka wykazywały ogromną różnorodność zmian w plamce oraz na obwodzie siatkówki. U 14 osób (24,6%) opisywane były ziarnistości zlokalizowane w plamce (w tym żółte złogi u 4 pacjentów), u 11 osób (19,3%) zmiany nazwane zostały zmianami dystroficznymi plamki, u 11 osób plamka była bez refleksu (czasami jako jedyna nieprawidłowość, czasami z współtowarzyszącymi ziarnistościami lub przegrupowaniem barwnika). Wśród 10 osób (17,5%) opisywano przegrupowanie barwnika w plamce, a u kolejnych dziesięciu (17,5%) - zaniki siatkówkowo-naczyniówkowe. Jedynie u 4 pacjentów obraz dna oka przypominał objaw „wolego oka”. Naczynia siatkówkowe były prawidłowe u 40 pacjentów (70,2%), 11 osób (19,3%) prezentowało zwężenie naczyń siatkówki, a u 6 osób (10,5%) nie opisano stanu naczyń. Tarcza nerwu wzrokowego nie odbiegała od normy u 40 pacjentów (70,2%). Wśród nieprawidłowości obserwowanych u pozostałych pacjentów, 11 z nich (19,3%) miało bladą lub bladoróżową tarczę nerwu wzrokowego, 2 (3,5%) - zanik okołotarczowy, a u jednej osoby (1,6%) widoczne były druzy tarczy. U trzech pacjentów nie uzyskano informacji o wyglądzie tarczy nerwu wzrokowego.

Najczęściej wykonywanymi badaniami dodatkowymi w tej grupie pacjentów było badanie OCT plamki (45/57), AF (44/57) oraz ERG (41/57). W badaniu OCT najczęściej opisywaną cechą było ścięczenie warstw siatkówki (22 pacjentów), ubytki i zaniki fotoreceptorów (16 pacjentów) oraz zaniki i ubytki w RPE (14 pacjentów). Dodatkowo u 6 pacjentów opisywano złogi pod RPE a u pojedynczych pacjentów neowaskularyzację podsiatkówkową, błonę nasiatkówkową i torbielowate przestrzenie w obrębie plamki. W badaniu AF najczęściej pojawiającą się nieprawidłowością była ziarnista

hiperfluorescencja plamki (25/44), przy czym u 4 pacjentów dodatkowo występował obraz „wolego oka”. Zmiany zanikowe RPE były widoczne u 8 pacjentów, 7 pacjentów miało ziarnistą hiperfluorescencję obwodu siatkówki, 7 - hipofluorescencję plamki, a 4 prezentowało przeświecające naczynia naczyniówki. W grupie 41 pacjentów, u których wykonane zostało badanie ERG jedynie 6 wyników było prawidłowych. Pozostałe charakteryzowały się obniżeniem zapisów fotopowych i skotopowych (18 pacjentów), obniżeniem jedynie zapisów skotopowych (4 pacjentów), obniżeniem jedynie zapisów fotopowych (4 pacjentów), zapisami resztkowymi lub wygaszonymi (9 pacjentów). W przypadku podejrzenia dysfunkcji nerwu wzrokowego wykonane zostało również badanie VEP (14 pacjentów) oraz OCT tarczy nerwu wzrokowego lub kompleksu GCC (18 pacjentów). W badaniu wzrokowych potencjałów wywołanych u 10 osób widoczny był następczy zanik nerwów wzrokowych z wydłużeniem latencji i obniżeniem amplitudy. Badanie OCT RNFL wykazało ubytki RNFL w 9 przypadkach oraz obniżenie grubości kompleksu GCC u 2 pacjentów. W tej grupie pacjentów, u 4 z nich wykonywane było również badanie EOG, przy czym współczynnik Ardena był znacząco obniżony w 2 przypadkach. Pole widzenia wykonane było u 35 pacjentów z tej grupy. W badaniu pola widzenia u 42,9% pacjentów (15/35) zaobserwowano mroczek centralny, u 20% (7/35) mroczki paracentralne, ubytki w części obwodowego pola widzenia u 40% (14/35), koncentryczne zawężenie pola widzenia u 20% (7/35), przy czym niektóre z tych nieprawidłowości współistniały ze sobą.

Na badania genetyczne zdecydowało się 20 pacjentów. Badania dotyczyły genów *ABCA4*, *PRPH2*, *GUCY2D*, *CHM*, *FXN* oraz sekwencjonowania NGS w panelu dla dystrofii czopkowo-pręcikowych. Uzyskano ostateczne potwierdzenie rozpoznania na podstawie badania genetycznego u 3 pacjentów, u 4 pacjentów częściowe potwierdzenie, a wynik 13 badań nie potwierdził rozpoznania ostatecznego.

4.17. Analiza rozpoznań ostatecznych w grupach o różnych objawach pierwotnych

Grupę pacjentów przeanalizowano również pod kątem korelacji pierwszych objawów choroby (**Tabela 5**) z postawionym rozpoznaniem ostatecznym.

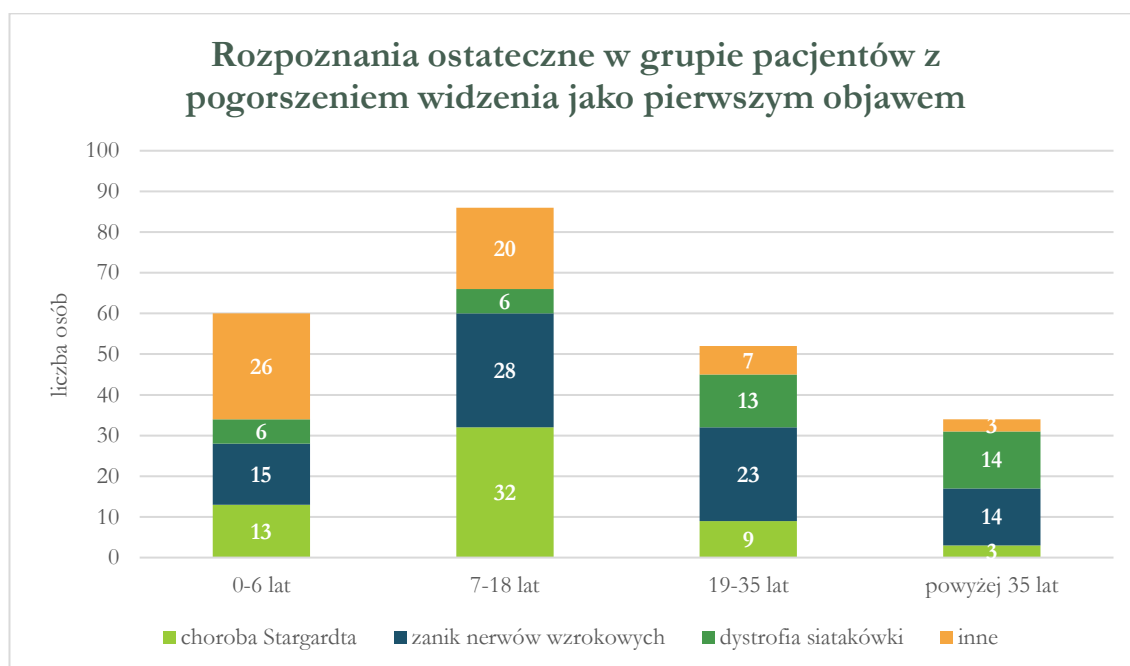
4.17.1. Pogorszenie ostrości wzroku jako pierwszy objaw

W grupie pacjentów z pogorszeniem ostrości wzroku, jako pierwszym nieprawidłowym objawem, znalazło się 222 pacjentów. Widzenie barwne u 115 z nich było prawidłowe, u 62 nieprawidłowe, a u 45 nie uzyskano informacji o widzeniu

barwnym. Jedynie 24 pacjentów miało światłowstręt, a 8 oczopląs. Widzenie nocne określone zostało jako nieprawidłowe przez 39 pacjentów. W badaniu przedniego odcinka oka u 206 pacjentów nie zauważono nieprawidłowości, w pozostałych przypadkach obserwowanymi nieprawidłowościami były zaćma (9 pacjentów), nieprawidłowa reakcja źrenic na światło (3 pacjentów), podwichnięcie soczewek (2 pacjentów) oraz nieprawidłowości anatomiczne pod postacią embriotoksonu tylnego i małej rogówki (2 pacjentów). W badaniu dna oka uwagę zwracały zmiany dystroficzne i ziarnistości plamki u 61 pacjentów, nieprawidłowy refleks z plamki u 24 pacjentów i przegrupowania barwnika w plamce u 23 pacjentów. Dodatkowo u 10 osób opisywane były zmiany typu makulopatii „wolego oka”, zaś u 4 osób makulopatii „koła rowerowego”. Tarcza nerwu wzrokowego u 96 osób była prawidłowa, a wśród nieprawidłowości u 87 osób opisywana była jako biała, u 14 jako białoróżowa, z zanikiem (3), hipoplastyczna (3), przekrwiona (2) lub z druzami tarczy (2). Naczynia siatkówkowe były opisywane jako nieprawidłowe u 29 osób, z czego u 28 osób były wąskie, a u jednej osoby kręte. Analizując zmiany na obwodzie siatkówki, u 18 osób było widoczne przegrupowanie barwnika (z lub bez obecności komórek kostnych), u 6 osób siatkówka była ścięczała z widocznymi naczyniami naczyniówki, a u 5 osób widoczne były złogi na obwodzie siatkówki oraz plamisty rysunek dna oka w tej okolicy. Dodatkowo, u 3 pacjentów opisywano rozwarstwienie, odwarstwienie lub proliferacje siatkówkowe. W grupie pacjentów z zaburzeniami widzenia, którzy wykonali badanie pola widzenia u 129 osób było ono nieprawidłowe. U 60 osób występowały rozlane nieregularne obwodowe ubytki, u 49 osób - mroczek centralny lub paracentralny, a 16 osób wykazywało koncentryczne zawężenie pola widzenia.

Biorąc pod uwagę wiek wystąpienia pogorszenia ostrości widzenia jako pierwszego objawu, we wszystkich grupach wiekowych najczęstszymi rozpoznaniem ostatecznymi był zanik nerwów wzrokowych, choroba Stargarda oraz dystrofia siatkówki w różnych proporcjach (**Ryc. 42**). Najbardziej zróżnicowana pod względem rozpoznań była najmłodsza grupa wiekowa obejmująca 60 pacjentów, z czego aż 26 pacjentów miało inne niż powyższe rozpoznania, takie jak: młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki (5), zaćma wrodzona (5), rodzinna witreoretinopatia wysiękowa (3), hipoplazja nerwów wzrokowych (2), podwichnięcie soczewek (2), czy inne występujące pojedynczo. Najliczniejsza grupa pacjentów w wieku 7-18 lat obejmowała 32 pacjentów z rozpoznaniem choroby Stargarda, 28 pacjentów z rozpoznaniem zaników nerwów wzrokowych i 20 pacjentów z innymi rozpoznaniem, takimi jak młodzieńcze

rozwarstwienie siatkówki (2), zespół Wolframa (2) oraz pojedyncze przypadki zespołu Sticklera, choroby Wagnera, choroideremii czy zwyrodnienia barwnikowego siatkówki. W grupie pacjentów w wieku 19-35 lat najczęstszym rozpoznaniem były zaniki nerwów wzrokowych, zaś w grupie powyżej 35 roku życia - zaniki nerwów wzrokowych i dystrofie siatkówki w równym odsetku.



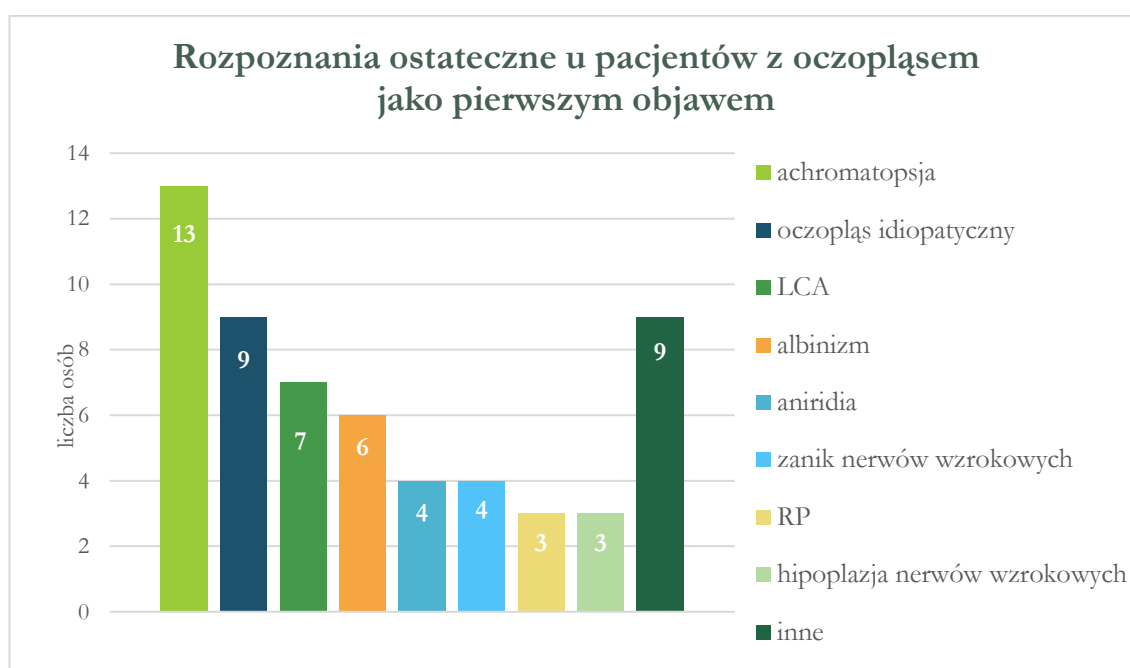
Ryc. 42 Rozpoznania ostateczne w grupie pacjentów z pogorszeniem widzenia jako pierwszym objawem.

4.17.2. Oczopląs jako pierwszy objaw

W grupie pacjentów, u których oczopląs był pierwszym nieprawidłowym objawem ze strony narządu wzroku znalazło się 58 pacjentów. Dodatkowo, 36 pacjentów podawało współwystępujący światłowstręt, 19 - nieprawidłowe widzenie barwne, a 4 osoby uskarżały się na nieprawidłowe widzenie nocne. W badaniu odcinka przedniego, u 18 osób zaobserwowano nieprawidłowości pod postacią aniridii (6), osłabionej reakcji źrenic na światło (6), transiluminacji tęczówek (4) oraz zaćmy (2). W badaniu tylnego odcinka oka, u 13 pacjentów widoczna lub podejrzewana była hipoplazja plamki, u 12 pacjentów nieprawidłowy refleks z plamki (matowa), u 5 pacjentów przegrupowania barwnika w plamce, a u kolejnych pięciu - nieprawidłowe ziarnistości plamki. Tarcza nerwu wzrokowego budziła zastrzeżenia u 21 pacjentów - u 15 była błada, u pięciu mała i hipoplastyczna, a u jednego pacjenta bladoróżowa. Naczynia siatkówkowe były

zwężone u 13 pacjentów oraz kręte u jednego. Najczęściej pojawiającą się patologią obwodowej części siatkówki było rozrzedzenie jej struktury z widocznymi naczyniami naczyniówki i niedoborami barwnika (11 pacjentów) lub wręcz przeciwnie - jego nadmiar pod postacią przegrupowania barwnika i komórek kostnych (6 pacjentów). Badanie pola widzenia wykonane było jedynie u 6 pacjentów z tej grupy, w pięciu przypadkach uwidaczniając jego koncentryczne zawężenie.

Najczęstszymi rozpoznaniem ostatecznymi w tej grupie pacjentów były: achromatopsja (13 pacjentów), oczopląs idiopatyczny - do dalszej obserwacji w kierunku innych chorób narządu wzroku (9), wrodzona ślepotą Lebera (7), albinizm (6) oraz aniridia (4) i zanik nerwów wzrokowych (4) (**Ryc. 43**). Oczopląs jako pierwszy objaw pojawił się u wszystkich pacjentów do ukończenia 1 roku życia, stąd analiza rozpoznań ostatecznych z uwzględnieniem różnych grup wiekowych nie mogła być wykonana.



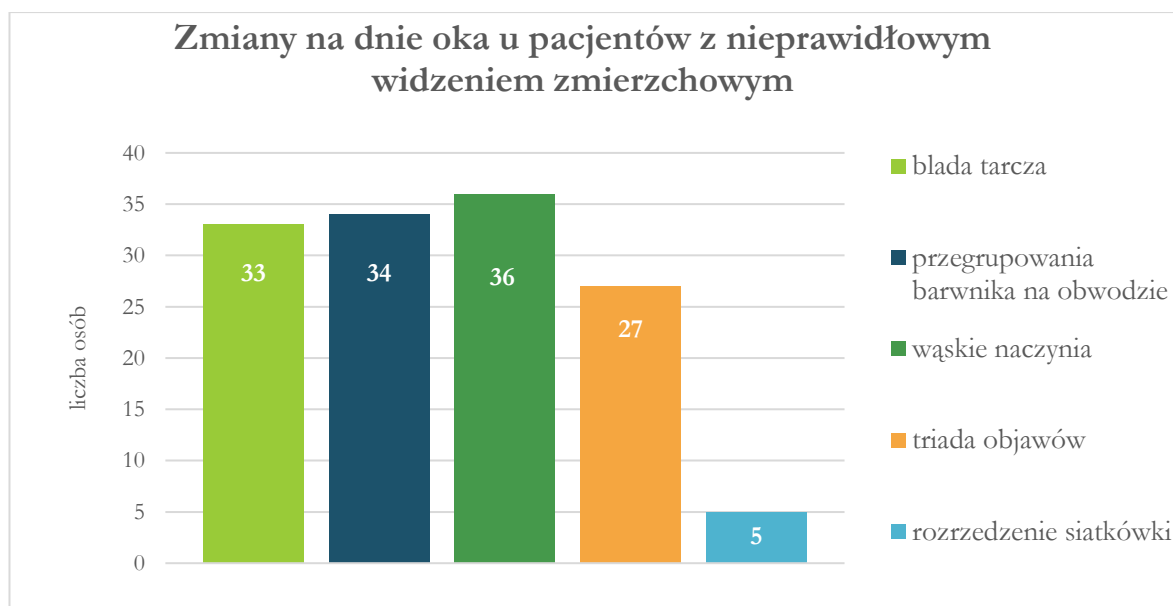
Ryc. 43 Rozpoznania ostateczne u pacjentów z oczopląsem zgłaszanym jako pierwszy objaw.

4.17.3. Ślepotą zmierzchową jako pierwszy objaw

W grupie pacjentów podających zaburzenia widzenia nocnego jako pierwszy objaw znalazło się 49 pacjentów. Większość (43 pacjentów) miała prawidłowe widzenie barwne, jedynie trzech pacjentów podawało jego zaburzenia, a u trzech nie uzyskano informacji o widzeniu barwnym. Z podawanych przez pacjentów objawów dodatkowych, trzech zgłaszało światłowstręt, a dwóch oczopląs. W badaniu przedniego odcinka oka, u

13 z nich stwierdzano zaćmę (w 7 przypadkach już po zabiegu operacyjnym), a pozostali pacjenci nie mieli żadnych nieprawidłowości. W badaniu dna oka, obserwować można było nieprawidłową tarczę nerwu wzrokowego u 33 pacjentów (u 31 - błada, u dwóch - bładoróżowa) oraz zwężenie naczyń u 36 osób. Dodatkowo, u 20 osób plamka była matowa (bez refleksu), u 5 osób ze zmianami zwyrodnieniowymi w plamce, a 34 pacjentów miało przegrupowania barwnika oraz komórki kostne na obwodzie siatkówki. U 5 osób stwierdzano rozrzedzoną strukturę siatkówki z widocznymi naczyniami naczyniówki (3 osoby) oraz zanikami siatkówkowo-naczyniówkowymi (2 osoby). Triadę objawów pod postacią białej tarczy nerwu wzrokowego, zwężenia naczyń oraz obwodowego przegrupowania barwnika znaleźć można było u 27 pacjentów (**Ryc. 44**). W badaniu pola widzenia, wykonanym u 45 pacjentów, aż 41 miało koncentryczne zawężenie pola widzenia, a czterech - nieregularne obwodowe ubytki pola.

Wśród rozpoznań ostatecznych u pacjentów z tej grupy najczęściej pojawiała się zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (38 pacjentów), a na pozostałe rozpoznania, reprezentowane przez niewielką liczbę pacjentów, składały się: choroideremia (3 osoby), zespół Ushera (2), dystrofia czopkowo-pręcikowa (2), zespół Cohena (1), wrodzona ślepota Lebera (1), atypowe zwyrodnienie siatkówki (1) oraz telangiektazje śródsiatkówkowe (1).



Ryc. 44 Nieprawidłowości w badaniu dna oka u pacjentów z pogorszeniem widzenia zmierzchowego zgłaszanym jako pierwszy objaw.

4.17.4. Zaburzenia słuchu jako pierwszy objaw

Grupa pacjentów, u których pierwszymi objawami były zaburzenia słuchu liczyła 21 pacjentów. Niedosłuch obecny był u 17 osób, zaś czworo miało głuchotę. U wszystkich pacjentów objaw ten stwierdzono we wczesnym dzieciństwie, przed ukończeniem 7 roku życia. Z późniejszych objawów dodatkowych, uwagę zwracało nieprawidłowe widzenie zmierzchowe u 20 osób. Wszyscy pacjenci mieli prawidłowe widzenie barwne oraz nie prezentowali oczopląsu. Jedynie u jednego pacjenta wystąpił światłowstręt. W badaniu przedniego odcinka oka sześciu pacjentów miało zaćmę podtorebkową tylną. W badaniu dna oka w 9 przypadkach widoczne były nieprawidłowości plamki pod postacią przegrupowań barwnika i ziarnistości (5) oraz matowej plamki (4). Dodatkowo, wszystkie 21 osób miało przegrupowania barwnika na obwodzie lub komórki kostne. Tarcza nerwu wzrokowego była biała u 15 osób i białoróżowa u jednej osoby. Badanie pola widzenia wykazało jego koncentryczne zawężenie u 18 osób oraz rozlane obwodowe ubytki u 2 osób.

U wszystkich 21 osób z tej grupy postawione zostało rozpoznanie zespołu Ushera. Były to rozpoznania zespołu Ushera typu 1 u 3 osób, typu 2 u 15 osób, typu 3 u jednej osoby oraz bez określonego typu u dwóch osób. Badanie genetyczne w celu potwierdzenia tego rozpoznania wykonane było jedynie u 6 pacjentów i w 5 przypadkach możliwe było zidentyfikowanie mutacji odpowiedzialnych za zespół Ushera.

4.17.5. Nieprawidłowości w badaniu dna oka jako pierwszy objaw

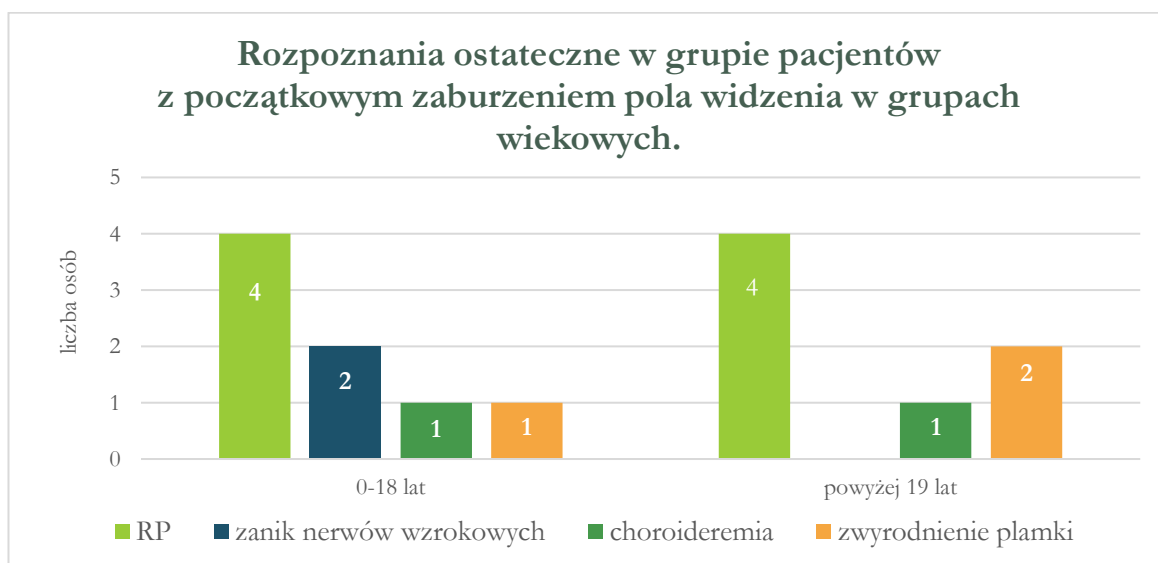
W analizowanej grupie znalazło się 15 pacjentów, którzy nie obserwowali u siebie początkowo żadnych niepokojących objawów, były one natomiast widoczne w badaniu okulistycznym. Nikt z tej grupy nie prezentował oczopląsu ani światłowstrętu, natomiast po badaniu okazało się, że dwie osoby mają zaburzenia widzenia barwnego, a dwie inne zaburzenia widzenia zmierzchowego. W badaniu przedniego odcinka oka u dwóch osób stwierdzono stan po usunięciu zaćmy, podczas gdy u pozostałych 13 osób nie było nieprawidłowości. W badaniu dna oka, dwie osoby prezentowały błądź tarczy nerwu wzrokowego, a wszystkie 15 - nieprawidłowości plamki: ziarnistości i zmiany zwyrodnieniowe (4), przegrupowania barwnika (4), zanik naczyńkowo-siatkówkowy (3), obrzęk plamki (2) oraz rozrzedzoną strukturę siatkówki z widocznymi naczyniami naczyniówki.

Rozpoznanie stawiane w tej grupie pacjentów były bardzo zróżnicowane i obejmowały: dystrofię siatkówki u 6 pacjentów (dystrofia czopkowo-pręcikowa, alweolarna dystrofia siatkówkowo-naczyniówkowa, dystrofia siatkówki o niejasnej etiologii), choroideremię u dwóch pacjentów, częściowy zanik nerwów wzrokowych (2), a u pojedynczych pacjentów - chorobę Stargardta, młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki, zespół von Hippel-Lindau, chorobę Wagnera oraz makulopatię polekową.

4.17.6. Ubytki pola widzenia jako pierwszy objaw

Wśród pacjentów z zaburzeniami pola widzenia znalazło się 15 pacjentów. Siedmiu z nich prezentowało koncentryczne zawężenie pola, podczas gdy u pozostałych 5 osób były to nieregularne, głównie obwodowe ubytki. Pacjenci zgłaszali początek objawów w wieku od 10 do 43 lat. Wszyscy ci pacjenci mieli prawidłowe widzenie barwne oraz żaden z nich nie prezentował światłowstrętu czy oczopląsu, natomiast aż 10 zgłaszało nieprawidłowe widzenie zmierzchowe. W badaniu przedniego odcinka oka, u 2 pacjentów widoczna była zaćma, a na dnie oka u 8 pacjentów tarcza nerwu wzrokowego była biała, a naczynia siatkówki - zwężone. Plamka była matowa u 3 osób, a u 2 kolejnych widoczne były ubytki RPE oraz choriokapilar. Na obwodzie siatkówki przegrupowania barwnika prezentowało 8 pacjentów, a kolejnych dwóch miało zmiany zanikowe ze ścięciem siatkówki i małym wysyceniem barwnika.

Wśród rozpoznań w tej grupie znalazło się 8 pacjentów ze zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki, 3 pacjentów ze zwyrodnieniem plamki, dwóch z choroideremią oraz dwóch z zanikiem nerwów wzrokowych (**Ryc. 45**).



Ryc. 45 Rozpoznania ostateczne w grupie pacjentów z początkowym zaburzeniem pola widzenia w poszczególnych grupach wiekowych.

4.17.7. Światłowstręt jako pierwszy objaw

Światłowstręt jako pierwszy objaw podało 6 pacjentów. Był on również jednym z pierwszych objawów u 20 pacjentów z oczopląsem oraz u dwóch z pogorszeniem ostrości wzroku. W grupie pacjentów podających izolowany światłowstręt na początku choroby, 5 z nich miało nieprawidłowe widzenie barwne, dwóch - nieprawidłowe widzenie nocne, a u połowy z nich wystąpił w późniejszym czasie również oczopląs (**Ryc. 46**). Przedni odcinek oka u wszystkich pacjentów był prawidłowy, a badanie dna oka wykazywało pojedyncze nieprawidłowości – u jednego bladą tarczę nerwu wzrokowego, u jednego przegrupowanie barwnika obwodowej siatkówki, a u dwóch osób widoczne były naczynia naczyniówki.

U pacjentów z tej grupy postawiono rozpoznania ostateczne dystrofii czopkowo-pręcikowej (2), alweolarnej dystrofii siatkówkowo-naczyniówkowej (1), dystrofii siatkówki o niejasnej etiologii (1), achromatopsji (1) oraz zespołu Jalili (1).

4.17.8. Wady anatomiczne przedniego odcinka oka jako pierwszy objaw

Wśród analizowanych pacjentów znalazło się 13 osób z nieprawidłowościami przedniego odcinka oka. Nieprawidłowości dotyczyły aparatu ochronnego oka (5 pacjentów z opadaniem powiek górnych), nieprawidłowości anatomicznych gałki ocznej (3 pacjentów z brakiem gałki ocznej lub małooczem) oraz nieprawidłowości w obrębie źrenicy (4 pacjentów z nieprawidłowym kształtem źrenicy oraz 1 z nieprawidłowym, białym odbłaskiem). Pacjenci, u których możliwe było badanie widzenia barwnego mieli je prawidłowe, zaburzenia widzenia nocnego zaobserwowano u 3 pacjentów, światłowstręt u jednej osoby i nikt nie prezentował cech oczopląsu. U osób z opadaniem powiek oraz nieprawidłowym refleksem ze źrenicy nie zaobserwowano nieprawidłowości w badaniu przedniego odcinka oka. Widoczne były natomiast zmiany na dnie oka w postaci przegrupowania barwnika typu „sól i pieprz” (2 pacjentów), ziarnistości plamki (1) oraz zwężenia naczyń (1).

Rozpoznanie w tej grupie pacjentów obejmowały zespół Kearns-Sayre (4), szczelinę tęczówki (2), bezocze wrodzone (2), małoocze (1), aniridię (1), zespół Axenfelda-Riegera (1), wrodzone zwłóknienie mięśni zewnątrzgałkowych (1) oraz młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki (1).

3. DYSKUSJA

5.1 Uwagi ogólne

Genetycznie uwarunkowane choroby narządu wzroku to bardzo duża grupa jednostek chorobowych dotyczących różnych części gałki ocznej i drogi wzrokowej - od zaburzeń budowy anatomicznej oka, po nieprawidłowości anatomiczne lub czynnościowe jego poszczególnych elementów (nerw wzrokowy, plamka, obwodowa siatkówka). Choroby te charakteryzują się występowaniem objawów patologicznych zarezerwowanych tylko dla jednego rozpoznania lub występujących w różnych chorobach, lecz z różną częstotliwością i nasileniem. Głównym celem pracy była analiza objawów wstępujących u pacjentów kierowanych na konsultację oftalmogenetyczną, które doprowadziły do postawienia ostatecznego rozpoznania choroby. W dostępnej literaturze nie ma opracowań skupiających się na objawach i traktujących wszystkie te choroby narządu wzroku wspólnie. Nie znaleziono więc pozycji z którymi można by porównać otrzymane wyniki, a niniejsza praca wydaje się mieć charakter nowatorski.

Wśród konsultowanych oftalmogenetycznie pacjentów odnotowano nieznacznie większą liczbę mężczyzn, jednak można stwierdzić, iż grupa była dość równomiernie reprezentowana przez pacjentów obu płci. Wiek pacjentów w momencie udzielania porady był bardzo zróżnicowany - od dwumiesięcznych dzieci do osób w wieku 68 lat. Średnia wieku konsultowanych pacjentów miała rozkład niesymetryczny, mediana wskazuje jednak, iż większość konsultacji dotyczyła dzieci i młodzieży (mediana wieku 23 lata), sugerując, że właśnie najmłodsze grupy wiekowe wymagają najczęściej poradnictwa i diagnostyki genetycznej, niezbędnych do określenia rokowania wzrokowego, zaplanowania edukacji oraz świadomego planowania rodziny, zarówno w odniesieniu do ewentualnego rodzeństwa, jak i potomstwa osób chorych.

5.2 Przyczyny skierowania na konsultację

W badanej grupie, prawie 75% pacjentów zgłosiło się na konsultację ze skierowaniem od lekarza, który po badaniu wysunął podejrzenie zaburzeń o podłożu genetycznym. Najczęstszymi przyczynami skierowania były neuropatia nerwów wzrokowych, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki oraz dystrofie centralne i uogólnione siatkówki. W dwóch pierwszych grupach tj. pacjentów z neuropatią nerwów wzrokowych oraz zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki, wydaje się, że lekarze okuliści z dość dużą łatwością stawiali rozpoznania na podstawie obrazu klinicznego. Neuropatia nerwów

wzrokowych z obniżeniem ostrości wzroku, bladą tarczą nerwów wzrokowych oraz wykluczeniem innych znanych przyczyn pogorszenia widzenia nasuwa najczęściej podejrzenie dziedzicznej neuropatii. Z kolei zwyrodnienie barwnikowe siatkówki w swoim obrazie klinicznym obejmującym triadę objawów takich jak błądź tarczy nerwu wzrokowego, zwężenie naczyń oraz przegrupowania barwnika na obwodzie siatkówki wydaje się być na tyle typowym zespołem objawów, że pozwala na kliniczne podejrzenie tej jednostki chorobowej. Jeśli dodatkowo u pacjenta występuje zaćma podtorebkowa tylna lub obrzęk torbielowaty plamki, tym częściej dla okulistów rozpoznanie zwyrodnienia barwnikowego siatkówki wydaje się prawdopodobne. Odmierna sytuacja ma miejsce w przypadku centralnych oraz uogólnionych dystrofii siatkówki. Wydaje się, że często sprawiają one trudność w postawieniu określonego rozpoznania ze względu na podobny obraz kliniczny i subtelne różnice pomiędzy poszczególnymi chorobami. Problemem wydaje się być również odpowiednie nazewnictwo jednostek chorobowych. Pojęcia zwyrodnienia i dystrofii używane są zamiennie, a przestarzała terminologia jak np. „zwyrodnienie tapetoretinalne” nadal funkcjonuje w świadomości i języku lekarzy.

W pozostałej grupie 25% pacjentów, większość była wcześniej badana i otrzymała skierowanie na dalsze konsultacje, jednak nie chcąc czekać na wizytę w ramach NFZ zgłaszali się na wizyty prywatne, podczas których nie musieli przedstawić skierowania. Do grupy pacjentów bez skierowania należało najwięcej osób z pierwotnym rozpoznaniem zaników nerwów wzrokowych, zwyrodnienia barwnikowego siatkówki i choroby Stargardta. Z jednej strony, występowanie tych rozpoznań odzwierciedla strukturę całej analizowanej grupy, w której były to najczęstsze rozpoznania ujmując całościowo, ale może to również świadczyć o tym, iż młodzi pacjenci, u których doszło do stosunkowo nagłego pogorszenia widzenia centralnego (zanik nerwów wzrokowych i choroba Stargardta) w trosce o swój wzrok zgłaszali się dużo wcześniej. Czasami pacjenci poszukiwali też na własną rękę ośrodka, w którym uzyskają wyjaśnienia dotyczące podłoża choroby stwarzającej trudności diagnostyczne konsultującym ich dotychczas okulistom.

Zgłaszanie się do Poradni CGM GENESIS w Poznaniu pacjentów z całego obszaru Polski może świadczyć o małej dostępności konsultacji oftalmogenetycznych, a to w następstwie również powoduje wydłużenie czasu oczekiwania na konsultację. Ośrodek w Poznaniu jest unikatowy w skali kraju pod względem obecności specjalisty okulistyki i genetyki klinicznej w jednej osobie.

Analizując przyczyny skierowań, pacjentów podzielono na przedziały wiekowe (**Tabela 3**). Grupa pacjentów najmłodszych (0-6 lat) okazała się być najmniej liczna, a pozostałe grupy wykazywały podobną liczebność. Należy jednak zaznaczyć, iż był to wiek, w którym doszło do pierwszej konsultacji genetycznej, a nie wiek wystąpienia pierwszych objawów. U części pacjentów dochodziło do konsultacji genetycznej dopiero po wystąpieniu kolejnych nieprawidłowości lub gdy proces diagnostyczny trwał dłużej, zanim zdecydowano o skierowaniu pacjenta do poradni genetycznej. W grupie pacjentów w wieku 0-6 lat, najczęstszym powodem skierowania były takie objawy jak oczopląs, podejrzenie achromatopsji (ze współistniejącym oczopląsem u tych pacjentów) oraz wady rozwojowe. W starszych grupach wiekowych przyczynami skierowań były: zanik nerwów wzrokowych, podejrzenie choroby Stargardta lub innej dystrofii plamki oraz zwyrodnienia barwnikowego siatkówki występujące w różnych proporcjach.

5.3 Przyczyna skierowania a pierwotne rozpoznanie

Po postawieniu pierwotnego rozpoznania w poradni genetycznej analizie poddano zgodność tych rozpoznań z rozpoznaniem ze skierowań lekarskich. Część skierowań pochodziła od specjalistów okulistyki, neurologii czy endokrynologii. W niektórych przypadkach konsultacje odbywały się w gabinetach prywatnych, z których niemożliwe było wystawienie skierowania na wizytę w poradni genetycznej w ramach NFZ. W tych sytuacjach pacjent zmuszony był udać się na wizytę do lekarza rodzinnego i skierowanie przez niego wystawiane było niekiedy mało precyzyjne. W analizowanej grupie były więc schorzenia o bardzo różnym odsetku zgodności rozpoznań. Grupy pacjentów skierowanych z chorobą Besta, zespołem Ushera oraz zaćmą wrodzoną nie sprawiały trudności diagnostycznych i charakteryzowały się 100% zgodnością. Patrząc na różnorodność nazewnictwa zaburzeń wśród pacjentów z dystrofiami siatkówki ciekawe jest, że u pacjentów z dystrofią czopkowo-pręcikową (5 pacjentów) wstępna diagnoza ze skierowania była zgodna również w 100% z rozpoznaniem wstępnym postawionym w poradni genetycznej. Wysoki odsetek zgodności (>80%) dotyczył pacjentów z zanikiem nerwów wzrokowych, achromatopsją, chorobą Stargardta oraz albinizmem. W przypadku albinizmu zgodność dotyczyła 80% natomiast dopiero podczas konsultacji genetycznej ustalono rozpoznanie szczegółowe czy jest to albinizm oczny (40%), czy też oczno-skinny (40%). Spośród pacjentów kierowanych z podejrzeniem zwyrodnienia barwnikowego siatkówki (62 osoby), wyodrębniono 8 pacjentów z dodatkowymi zaburzeniami słuchu stawiając im rozpoznanie zespołu Ushera. Świadczyć to może o

tym, że skupiając się na objawach ocznych nie zawsze zwraca się uwagę na objawy występujące poza narządem wzroku, które jak się okazuje mogą sprecyzować rozpoznanie. Wielokrotnie zaburzenia słuchu nie są kojarzone z chorobą wzroku, obwiniana jest za nie ototoksyczność antybiotykoterapii prowadzonej w wieku wczesnodziecięcym, zmiany pozapalne, zaburzenia wrodzone oraz urazy. Należy jednak pamiętać, że w zespole Ushera, występującym z częstością około 1/30 000 urodzeń, objawy ze strony narządu słuchu wyprzedzają objawy oczne - w typie 1 oraz 2 są widoczne już od urodzenia, a w typie 3 pojawiają się w nieco później, podobnie jak zaburzenia widzenia - w dzieciństwie lub okresie dojrzewania (86). Dobrze stawiane rozpoznanie pierwotne było w stanie ukierunkować diagnostykę i przyczynić się do odpowiedniego doboru badań genetycznych.

5.4 Pierwsze objawy subiektywne

Wielu pacjentów pytanych o pierwsze dolegliwości w przebiegu choroby, podawało zwykle „pogorszenie widzenia”. Określenie to było jednak zbyt ogólne i konieczne było jego doprecyzowanie podczas wstępnej rozmowy w poradni genetycznej. Dopiero po dodatkowych pytaniach jak: 1. czy pogorszeniu uległa centralna ostrość wzroku, 2. czy pogorszenie dotyczy raczej obwodowej części widzenia, 3. czy pacjent gorzej widzi w ciemności, 4. czy światło pomaga czy raczej przeszkadza w widzeniu, nieprawidłowości te były odpowiednio klasyfikowane. W ten sposób okazało się, iż 54% pacjentów podało pogorszenie centralnej ostrości wzroku jako pierwszy objaw choroby narządu wzroku. Skarga ta wydaje się jednak nadal mało precyzyjna i mogła prowadzić do wielu odmiennych rozpoznań ostatecznych. Kolejnym więc krokiem w ustaleniu rozpoznania było zadawanie pytań o inne objawy towarzyszące pogorszeniu wzroku.

W grupie pacjentów najmłodszych (do 6 r.ż.) pierwszymi objawami były na ogół oczopląs oraz nieprawidłowości anatomiczne gałki ocznej. Były to nieprawidłowości widoczne dla rodziców i budzące ich niepokój w okresie przedwerbalnym, zanim dziecko było w stanie zgłosić lub swoim zachowaniem zaprezentować objawy choroby. U pacjentów starszych (do 18 r.ż.), częściej powodem rozpoczęcia diagnostyki okulistycznej było pogorszenie ostrości wzroku, ślepotą zmierzchowa i zawężenie pola widzenia. Ci pacjenci mogli już bardziej świadomie nazywać występujące u nich zaburzenia widzenia, jak również podawać w jakiej sekwencji czasowej występowały różne objawy. Wśród pacjentów powyżej 18 r.ż. dominowały zmiany dystroficzne na dnie oczu oraz ubytki pola widzenia. Przypadkowe zidentyfikowanie zmian na dnie oka

u osób bezobjawowych wiązać się mogło z obowiązkowymi badaniami okresowymi związanymi ze zdolnością do pracy lub z badaniem okulistycznym przy pogorszeniu wzroku spowodowanym starczowzrocznością.

5.5 Pogorszenie ostrości wzroku i tempo jego progresj

Początkowo planowano poddać dokładnej analizie również ostrość wzroku jako niezwykle istotny element badania okulistycznego. Niestety wielokrotnie dokumentacja okulistyczna pacjenta była niepełna lub nie pozwalała na prześledzenie zmian ostrości wzroku w czasie. Wielu pacjentów miało pełną dokumentację sprzed wielu lat, jednak brakowało aktualnych informacji odnośnie ostrości wzroku. Pacjenci często posiadali wyniki wysokospecjalistycznych badań, takich jak OCT, AF czy badania elektrofizjologiczne, które bez znajomości ostrości wzroku miały mniejszą wartość diagnostyczną. Inni pacjenci mieli aktualne badania, jednak bez informacji o tym, kiedy nastąpił początek problemu z widzeniem i jaka była wcześniej ostrość wzroku. Z tego powodu napotkano na trudności w analizie początkowej i ostatecznej ostrości wzroku i postanowiono skupić się na analizie podawanego przez pacjenta tempa progresji zmian. Spostrzeżono, iż są jednostki w których typowe jest nagłe, szybkie lub powolne pogorszenie widzenia. Choroby centralnej części siatkówki charakteryzowały się raczej szybkim tempem pogorszenia ostrości wzroku, które było niemal natychmiast zauważone przez pacjenta. Choroby obwodowej siatkówki, jak zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, związane były z powolnym pogarszaniem się ostrości wzroku. W grupie pacjentów, u których postawiono rozpoznanie ostateczne neuropatii nerwów wzrokowych tempo progresji pogorszenia widzenia również było raczej nagłe lub szybkie. Wśród pacjentów z rozpoznaniem zaniku nerwów wzrokowych Lebera możliwe było prześledzenie charakterystycznego pogorszenia widzenia jednego oka, po którym następowało pogorszenie widzenia drugiego oka. Ważny okazał się wiek wystąpienia zaburzeń. W grupie pacjentów, u których ostatecznie postawiono rozpoznanie zaniku nerwów wzrokowych Kjera średni wiek wystąpienia pierwszych objawów był znacznie niższy niż wśród pacjentów z zanikiem nerwów wzrokowych Lebera. W grupie pacjentów z ADOA wiek ten wynosił średnio 8 lat, a wśród pacjentów z LHON wiek ten wynosił średnio 27 lat. Wynik ten jest zgodny z opisywanym w literaturze przebiegiem tych jednostek chorobowych (54,55).

5.6 Wywiad rodzinny

Na początkowym etapie zbierania wywiadu, zadawano pacjentom pytanie o innych członków rodziny z podobnymi zaburzeniami widzenia. Miało to na celu zawężenie poszukiwań do określonych chorób występujących już w rodzinie lub ukierunkowanie poszukiwań na określony typ dziedziczenia, wynikający z rodowodu. Wśród pacjentów z obciążonym wywiadem rodzinnym najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z zanikiem nerwów wzrokowych (33 pacjentów). W badaniach własnych aż 15 spośród 18 pacjentów z rozpoznaniem zaniku nerwów wzrokowych Kjera oraz 11 spośród 18 z zanikiem nerwów wzrokowych Lebera miało obciążony wywiad rodzinny. Odmienne wzory dziedziczenia tych chorób (autosomalny dominujący w ADOA oraz mitochondrialny w LHON) miał duży wpływ na dalszy kierunek prowadzonej diagnostyki genetycznej i wysokie prawdopodobieństwo potwierdzenia tego rozpoznania w ukierunkowanym badaniu genetycznym. Jedynie u 7 osób z pozytywnym wywiadem rodzinnym nie udało się postawić bardziej szczegółowego rozpoznania niż dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych.

W przypadku rozpoznania zwyrodnienia barwnikowego siatkówki, postawienie rozpoznania na podstawie obrazu klinicznego nie nastręczało dużych trudności. Natomiast identyfikacja podłoża genetycznego była niezwykle trudna, ze względu na mnogość genów i odpowiedzialnych za nie mutacji w ich obrębie. Obciążony wywiad rodzinny może być istotną informacją ułatwiającą wytypowanie genów odpowiadających za chorobę. W celu określenia mutacji odpowiedzialnej za zwyrodnienie barwnikowe siatkówki wykonuje się odpowiednie panele badań, osobne dla każdego typu dziedziczenia. Wśród 25 pacjentów z wywiadem rodzinnym obciążonym występowaniem zwyrodnienia barwnikowego siatkówki, jedynie czterech pacjentów zdecydowało się na proponowane badania genetyczne i we wszystkich tych przypadkach przyniosły one potwierdzenie rozpoznania. Analizując dane dotyczące zwyrodnienia barwnikowego siatkówki w różnych populacjach, najczęściej występującym typem dziedziczenia jest dziedziczenie autosomalne recesywne lub przypadki sporadyczne. W większości krajów europejskich najrzadziej występującym typem dziedziczenia jest to sprzężone z chromosomem X, poza Wielką Brytanią, gdzie odsetek ten jest znacznie wyższy (50).

Niemal 70% pacjentów było pierwszymi członkami rodziny z zaburzeniami okulistycznymi. Brak obciążonego wywiadu rodzinnego powodował, że analiza rodowodu nie pozwalała na identyfikację typu dziedziczenia i ukierunkowanie badań

genetycznych. Powodowało to również opóźnienie konsultacji genetycznej, próby zdiagnozowania pacjenta wcześniej poprzez wykonywanie wielu innych badań, bez brania pod uwagę chorób uwarunkowanych genetycznie. Wydaje się, że wielu lekarzy niesłusznie przyjmuje, że negatywny wywiad rodzinny wskazuje na niegenetyczne podłoże choroby.

5.7 Zaburzenia widzenia barwnego

W badanej grupie problem nieprawidłowej percepcji barw dotyczył 22% pacjentów, pomimo, że nie było wśród nich pacjentów z popularnym daltonizmem. Poza oczywistymi rozpoznaniem, takimi jak achromatopsja, nieprawidłowe widzenie barwne zgłaszali pacjenci z chorobą Stargardta, dystrofią czopkowo-pręcikową oraz zanikiem nerwów wzrokowych. W grupie tej znalazło się też troje braci z rodziny o wysoce prawdopodobnym pokrewieństwie rodziców, którzy skierowani zostali do poradni ze względu na oczopląs, światłowstręt, zaburzenia widzenia barwnego oraz podejrzenie dystrofii plamki. Pacjenci prezentowali cechy dystrofii czopkowo-pręcikowej jednak po zebraniu szczegółowego wywiadu, zwróceniu uwagi na inne nieprawidłowości poza narządem wzroku, takie jak nieprawidłowości szkliwa, wysunięto podejrzenie niezwykle rzadkiego zespołu Jalili. W obrazie klinicznym u pacjentów widoczny był również przerost łydek dotychczas nie opisywany w literaturze w tym zespole. Mając na względzie pokrewieństwo rodziców, predysponujące do chorób dziedziczonych autosomalnie recesywnie, może to świadczyć o współwystępowaniu mutacji w obrębie innego genu odpowiadającego za nieprawidłowości układu mięśniowego lub o nowym elemencie klinicznym zespołu. W związku z zaburzeniami w układzie mięśniowym nie można wykluczyć współistnienia innej choroby genetycznej, także dziedziczonej autosomalnie recesywnie.

5.8 Światłowstręt

Światłowstręt wykazywało 17% pacjentów z badanej grupy. U największej części pacjentów (39%) pojawił się on w pierwszym roku życia, rzadziej występował u pacjentów między 1 a 20 r.ż. , a jeszcze rzadziej u pacjentów po 20 r.ż. W grupie najmłodszych pacjentów ze światłowstrętem ostatecznymi rozpoznaniem były achromatopsja, albinizm, wrodzona ślepotą Lebera, aniria i zespół WAGR. W grupie wiekowej 1-20 lat rozpoznaniem były choroba Stargardta, dystrofia czopkowo-pręcikowa, młodzieńcze zwyrodnienie siatkówki i zespół Jalili. Pacjenci powyżej 20 roku

życia zdiagnozowani zostali jako dystrofia czopkowo-pręcikowa, centralna alweolarna dystrofia siatkówki, choroideremia oraz zespół Senior-Loken.

5.9. Oczopląs

Oczopląs, podobnie jak światłowstręt, występował również u 17% pacjentów, jednak w porównaniu do światłowstrętu, wykazywał on inny rozkład wiekowy. W znaczącej większości (73%) wystąpił on w pierwszym roku życia, a tylko u nieco ponad ¼ pacjentów po 1. roku życia. Jest to istotna informacja w kontekście prześledzenia naturalnego przebiegu choroby - jeśli oczopląs nie wystąpił wraz z ukończeniem pierwszego roku życia, to jest wysoce prawdopodobne, że nie wystąpi on już później. U części pacjentów nasilenie oczopląsu z wiekiem ulegało osłabieniu.

Warto zwrócić uwagę, że wszyscy pacjenci z achromatopsją, zespołem WAGR oraz aniridią prezentowali światłowstręt oraz oczopląs, natomiast pacjenci z rozpoznaniem albinizmu i wrodzonej ślepoty Lebera w 100% prezentowali oczopląs, a światłowstręt dotyczył ich w mniejszym odsetku. Wydaje się, że fakt ten może być pomocny podczas stawiania pierwotnego rozpoznania.

5.10. Widzenie nocne

Pogorszenie widzenia nocnego dotyczyło prawie 1/3 pacjentów. Związane było z odkładaniem się barwnika w postaci jego przegrupowań lub obecności komórek kostnych na obwodzie siatkówki. Objawy te stwierdzano u pacjentów ze zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki, zespołem Ushera, jak również u pacjentów z dystrofią czopkowo-pręcikową czy chorobą Stargarda w późniejszym stadium choroby. Zawsze zatem należy pamiętać o możliwej progresji zmian na dnie oka oraz o możliwym odkładaniu się barwnika w zaawansowanych stadiach innych jednostek chorobowych, a nie tylko w przebiegu zwyrodnienia barwnikowego siatkówki. W przypadku pogorszenia widzenia zmierzchowego oraz współistniejącej głuchoty lub niedosłuchu warto rozważyć diagnostykę w kierunku zespołu Ushera oraz zespołu Kearns-Sayre, w którym oprócz pogorszenia widzenia nocnego i zaburzeń słuchu występuje postępująca oftalmoplegia zewnątrzna.

5.11 Badania genetyczne

Ponad połowa konsultowanych pacjentów zdecydowała się na badania genetyczne. Najczęściej wykonywanymi badaniami były badania w kierunku LHON, co

wiązać należy z możliwością nieodpłatnego wykonania badań podczas wizyty w ramach NFZ. W sytuacji, kiedy ani pacjent ani jego rodzina nie musieli pokrywać kosztów badania, chętnie wyrażali zgodę na pobranie krwi w celu wykonania badań genetycznych. Zdarzało się wręcz, że pacjenci dowiadując się podczas wizyty prywatnej o możliwości wykonania badania genetycznego w ramach NFZ, nie decydowali się na badanie prywatne i rejestrowali się ponownie na wizytę po upływie kilku miesięcy, aby skorzystać z finansowania badań w ramach NFZ.

Drugim co do częstości wykonywanym badaniem genetycznym było badanie genu *ABCA4*. W przypadku tego badania jest ono zawsze wykonywane w ramach prywatnego finansowania. Pomimo wysokiego kosztu badania, 41/59 pacjentów z ostatecznym rozpoznaniem choroby Stargardta podjęło decyzję o jego wykonaniu. Może być to spowodowane faktem, iż grupa pacjentów z tym podejrzeniem była stosunkowo młoda, a rodzice byli zdeterminowani, aby udzielić odpowiedniej pomocy swojemu dziecku i postawić ostateczne rozpoznanie choroby. Wiele rodzin, poprzez wykonanie badań genetycznych, chciało być przygotowanych na wypadek prowadzonych w przyszłości badań klinicznych nad terapią genową i brało pod uwagę udział w nich swoich dzieci.

Na wykonanie badania genetycznego zdecydowali się wszyscy rodzice dzieci z achromatopsją oraz bardzo wysoki odsetek pacjentów z rozpoznaniem młodzieńczego rozwarstwienia siatkówki oraz wrodzonej ślepoty Lebera. Natomiast w grupie pacjentów ze zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki, jedynie 12/58 pacjentów (20,7%) zdecydowało się na badania genetyczne. Może być to spowodowane wysokimi kosztami badania przy niepewnym typie dziedziczenia (nie wynikającym z rodowodu, w przypadkach izolowanych). Tymczasem zwyrodnienie barwnikowe siatkówki jest chorobą, w której typ dziedziczenia oraz rodzaj mutacji mają wpływ na rokowanie co do widzenia i tempa progresji, o co często pytają pacjenci i ich krewni.

W odniesieniu do wykonywanych badań genetycznych, istotnym parametrem do analizy była ocena ich przydatności pod względem skuteczności diagnostycznej. Zależała ona od wielu czynników, takich jak liczba poznanych mutacji danego genu, heterogenność genetyczna danej jednostki chorobowej, czy dostępna metoda badania (poszukiwanie znanych pojedynczych mutacji, badanie całego genu w poszukiwaniu mutacji czy panelowe badania NGS). Wśród pacjentów poddanych badaniom genetycznym były rozpoznania o wysokim odsetku potwierdzonych mutacji, wręcz takie, w których wynosił on 100%. Należały do nich badania pacjentów z młodzieńczym

rozwarstwieniem siatkówki (9/9 badań skutecznych), zespołem Jalili (3/3 badania), rodzinną witreoretinopatią wysiękową (2/2 badania) oraz zespołem WAGR (2/2 badania). Biorąc pod uwagę odsetek badań jednoznacznie potwierdzających rozpoznanie (mutacje patogene) wraz z badaniami częściowo potwierdzającymi rozpoznanie i wykrywającymi warianty o niepewnej patogenności, wysoce skutecznymi okazały się badania genetyczne pacjentów z chorobą Stargardta (40/41 badań), achromatopsją (11/14 badań), zespołem Ushera (6/8 badań), wrodzoną ślepotą Lebera (5/7 badań) czy zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki (8/12 badań). Z drugiej strony, były badania, których skuteczność była na tyle niska, że zasadność ich wykonywania wydaje się być ograniczona, na przykład wśród pacjentów z hipoplazją nerwów wzrokowych żadne z wykonanych badań genu *HESX1* nie przyniosło potwierdzenia podejrzewanej dysplazji przegrodowo-wzrokowej. Wynik ten nie odbiega od publikowanych przez McNay i wsp., którzy w badaniach na grupie 724 pacjentów z klinicznymi cechami dysplazji przegrodowo-wzrokowej lub prezentującymi przynajmniej jedną z trzech głównych klinicznych cech tej dysplazji (hipoplazja nerwu wzrokowego, niedoczynność przysadki, agenezja przegrody przezroczystej) określili częstotliwość mutacji w kodującym regionie genu *HESX1* na poziomie poniżej 1% (87).

W kontekście skuteczności badań przeprowadzanych u pacjentów z rozpoznaniem dystrofii czopkowo-pręcikowej, wyniki również nie były zadowalające. W grupie 8 pacjentów, którzy zdecydowali się na wykonanie badania genetycznego, tylko u jednej osoby udało się zidentyfikować mutację w genie *CRX* odpowiadającą za obraz kliniczny dystrofii czopkowo-pręcikowej oraz u dwóch pacjentów heterozygotyczne mutacje częściowo potwierdzające rozpoznanie. Należy brać pod uwagę skrajną heterogenność tej grupy pacjentów pod względem cech klinicznych, jak również podłoża genetycznego. Jak podają Michaelides i wsp., większość przypadków dystrofii czopkowo-pręcikowych ma charakter sporadyczny, jeśli jednak występuje obciążony wywiad rodzinny, wskazuje on zwykle na dziedziczenie autosomalne dominujące. W badaniach własnych ta grupa pacjentów miała podobną strukturę, w której u 7 spośród 25 pacjentów wywiad rodzinny był obciążony i po analizie rodowodu wszystkie poza jednym sugerowały dziedziczenie autosomalne dominujące (34).

Badaniem o niskiej skuteczności okazało się także badanie MLPA regionu 11p13 genu *PAX6* w grupie 5 pacjentów z izolowaną aniridią. Tylko u jednego pacjenta potwierdzona została delecja w obrębie tego regionu chromosomu 11, pozostałe rozpoznania pozostały rozpoznaniem klinicznymi. Odmienne sytuacja miała miejsce w

przypadku aniridii związanej z zespołem WAGR, w którym u obu badanych pacjentów zidentyfikowano mikrodelecję regionu 11p13 obejmującą zarówno gen *PAX6*, jak i leżący w jego sąsiedztwie gen *WT1*. Kliniczne rozróżnienie pomiędzy pacjentami z izolowaną aniridią, a zespołem WAGR może sprawiać pewne trudności szczególnie w wieku niemowlęcym i wczesnodziecięcym. Jak zwraca uwagę Robinson i wsp., w kontekście rokowania co do dalszego rozwoju dziecka, rozróżnienie to jest bardzo istotne. Delecja obu genów u pacjenta wiąże się z 50-70% ryzykiem wystąpienia guza Wilmsa przed 6. rokiem życia oraz schyłkowej niewydolności nerek w życiu dorosłym. W przedstawionej przez nich pracy z 2008 roku, w grupie 125 pacjentów z aniridią skuteczność badań genetycznych (badanie cytogenetyczne, badanie FISH) była na poziomie 27% (88). W badanej przez nas grupie skuteczność ta wyniosła 42,8% dla badania mikrodelecji regionu 11p13 metodą MLPA.

W żadnym przypadku podejrzenia zespołu Kearns-Sayre badania genetyczne nie potwierdziły tego rozpoznania. U wszystkich tych pacjentów badane były typowe delecje mtDNA techniką MLPA. Technika ta nie pozwala jednak na wykrycie zmian o niskim poziomie heteroplazmii.

5.12 Charakterystyka objawów i obrazu klinicznego w poszczególnych grupach

5.12.1 Zanik nerwów wzrokowych

Grupa pacjentów z rozpoznaniem ostatecznym zaniku nerwów wzrokowych była dość jednorodna pod kątem objawów klinicznych i wyników badań diagnostycznych. Pierwszym występującym u nich objawem było pogorszenie ostrości wzroku następujące w wieku dorosłym (średnio 19,6 lat). Niewielu pacjentów prezentowało objawy pogorszenia widzenia barwnego, oczopląsu czy światłowstrętu. Brak zgłaszanego pogorszenia widzenia barwnego w tej grupie pacjentów mógł wynikać ze zbyt niskiej ostrości wzroku, uniemożliwiającej ocenę widzenia barwnego. Prawie u wszystkich osób z tej grupy odcinek przedni był spokojny, a widoczna na dnie oczu bledź tarczy nerwu wzrokowego w większości przypadków była jedyną nieprawidłowością. W badaniach dodatkowych zgodne były też wyniki badania OCT (ścięńczenie RNFL), ubytki pola widzenia (mroczek centralny, nieregularne ubytki) oraz charakterystyczny zapis badania VEP (wydłużenie latencji fali p100, obniżenie amplitudy).

5.12.2 Choroba Stargarda

U prawie wszystkich pacjentów z rozpoznaniem choroby Stargarda pierwszym objawem było również było pogorszenie ostrości wzroku, jednak następowało ono wcześniej niż w grupie pacjentów z zanikiem nerwów wzrokowych, tj. w wieku nastoletnim (średnio 13 lat). Zaburzenia widzenia barwnego, widzenia nocnego oraz światłowstręt czy oczopląs występowały u znacznie mniejszego odsetka pacjentów. Przy prawidłowym wyniku badania odcinka przedniego oka, prawie u wszystkich osób widoczne były zmiany na dnie oczu. Opisywane były one w różny sposób ze względu na różnorodny charakter zmian, ale również ze względu na użycie różnorodnego nazewnictwa przez lekarzy okulistów wykonujących badanie. W tej sytuacji pomocne były badania dodatkowe, w których zmiany te były opisywane w bardziej jednolity sposób. W badaniu angiografii fluoresceinowej aż u 81% pacjentów widoczna była ziarnista hiperfluorescencja w plamce, a u 42% widoczna była cisza naczyńkowa. Zasadne jest więc wykonywanie tego badania u pacjentów z podejrzeniem choroby Stargarda. Wyniki badania pola widzenia nie były tak charakterystyczne, ale u 40% pacjentów widoczny był mroczek centralny.

5.12.3 Zwyródnienie barwnikowe

Najpowszechniejszym objawem wśród pacjentów z rozpoznaniem zwyródnienia barwnikowego siatkówki były zaburzenia widzenia nocnego, a największa grupa pacjentów podawała je też jako pierwszy objaw. Prawie 1/3 pacjentów podawała zaburzenia pola widzenia jako pierwszy objaw. Wydaje się więc, że zaburzenia widzenia nocnego są odczuwane przez pacjentów wcześniej, niż zawężenie pola widzenia. Z drugiej strony pacjenci, u których do zawężenia pola widzenia doszło we wczesnym dzieciństwie niekiedy nie zdawali sobie z tego sprawy, uznając zakres widzenia, znany od wielu lat, za prawidłowy. Wyniki badania pola widzenia, wykonane u większości pacjentów z tej grupy, uwidoczniały jednak koncentryczne zawężenie pola aż u 90% pacjentów. W badaniu odcinka przedniego uwagę zwracała zaćma obecna u 28% pacjentów. W dostępnej literaturze można znaleźć informacje o wysokiej częstotliwości występowania zaćmy, szczególnie podtorebkowej tylnej, a odsetek ten wynosił 41-53% (89, 90). Wśród nieprawidłowości w badaniu OCT najczęściej występował torbielowaty obrzęk plamki oraz zaniki receptorów, a następnie błona nasiatkówkowa. Wyniki wykonanych badań ERG również wykazywały duże podobieństwo pomiędzy pacjentami poprzez występowanie wygaszonego, resztkowego lub obniżonego zapisu.

5.12.4 Dystrofia siatkówki o niejasnej etiologii

Grupa pacjentów z rozpoznaniem zwyrodnienia plamki i siatkówki była grupą bardzo heterogenną i sprawiającą najwięcej trudności w analizie. Problem wynikający z różnorodnego nazewnictwa w kontekście rozpoznania, jak również różnorodnego opisywania zmian na dnie oka prowadził do trudności w zakwalifikowaniu pacjentów do bardziej zawężonych grup. Tym, co łączyło tych pacjentów było pogorszenie ostrości wzroku oraz różnego rodzaju zmiany na dnie oka. Niektórzy lekarze opisywali w szczegółowy sposób zmiany w plamce pod postacią przegrupowania barwnika, ziarnistości czy „wolego oka”. Inni opisywali jedynie nieznacznie zmieniony refleks plamki, niejednorodne wysycenie siatkówki barwnikiem, bądź makulopatię. Wyniki badań dodatkowych również były bardzo rozbieżne, świadcząc o różnorodności tej grupy. Wielu pacjentów, w przypadku wykrycia nieprawidłowości w plamce podczas badania dna oka, kierowanych było na badania OCT, AF oraz ERG. Zmiany opisywane w OCT związane były z zanikiem fotoreceptorów i RPE oraz ścięciem siatkówki. W badaniu AF zmiany w plamce najczęściej polegały na ziarnistej hiperfluorescencji, co odpowiadało nieprawidłowościom w OCT. Badanie elektrofizjologiczne w tej grupie wskazywało na zaburzenia funkcji fotoreceptorów, czopków oraz pręcików, lub tylko jednych z nich. Oprócz zaburzeń siatkówki, u części pacjentów badania potwierdziły współistniejące i wtórne do patologii siatkówki, zaburzenia w obrębie nerwu wzrokowego (dysfunkcja nerwu opisywana w badaniu VEP oraz ubytki w warstwie RNFL). Nieprawidłowości funkcjonalne fotoreceptorów przekładały się również na zaburzenia pola widzenia takie jak mroczki centralne, paracentralne oraz obwodowe. Niemożność postawienia adekwatnego rozpoznania wstępnego na podstawie opisów badania okulistycznego uniemożliwiała dobór badań genetycznych, co skutkowało potwierdzeniem rozpoznania jedynie u siedmiu spośród 57 pacjentów.

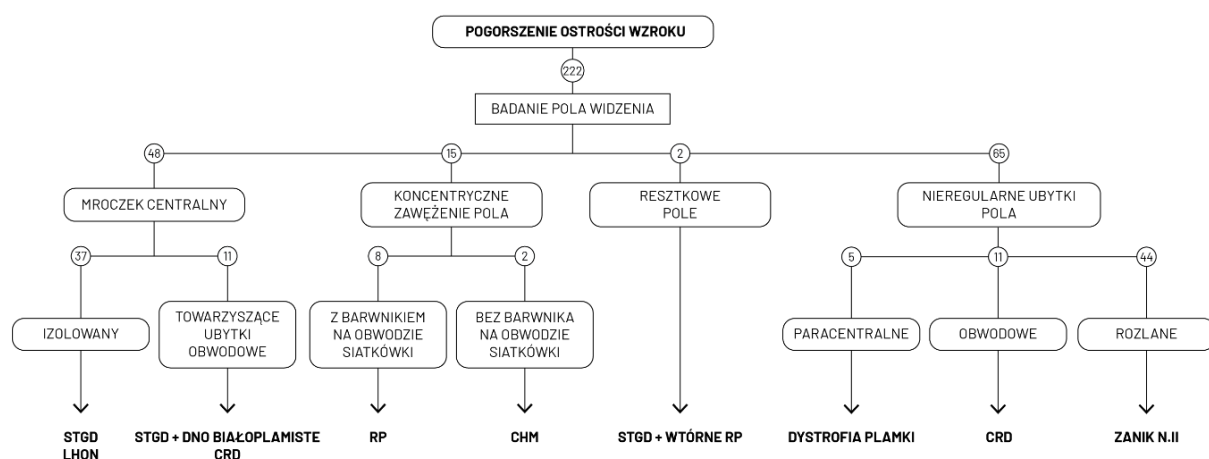
5.13 Analiza rozpoznań ostatecznych w grupach o różnych objawach pierwotnych

Analizując pierwsze zgłaszane przez pacjentów objawy oraz rozpoznania ostateczne, do których one doprowadziły podjęto próbę stworzenia algorytmów diagnostycznych dla poszczególnych objawów pierwotnych. Mógłby on być pomocny lekarzom okulistom, a zwłaszcza specjalistom genetyki klinicznej posiadającym odpowiednie badania opisowe z zakresu okulistyki. W przypadku niektórych badań, ich wykonanie nie było możliwe ze względu na wiek pacjenta i jego brak współpracy. Poniższe schematy przedstawiają najczęściej występujące cechy wraz z liczbą pacjentów

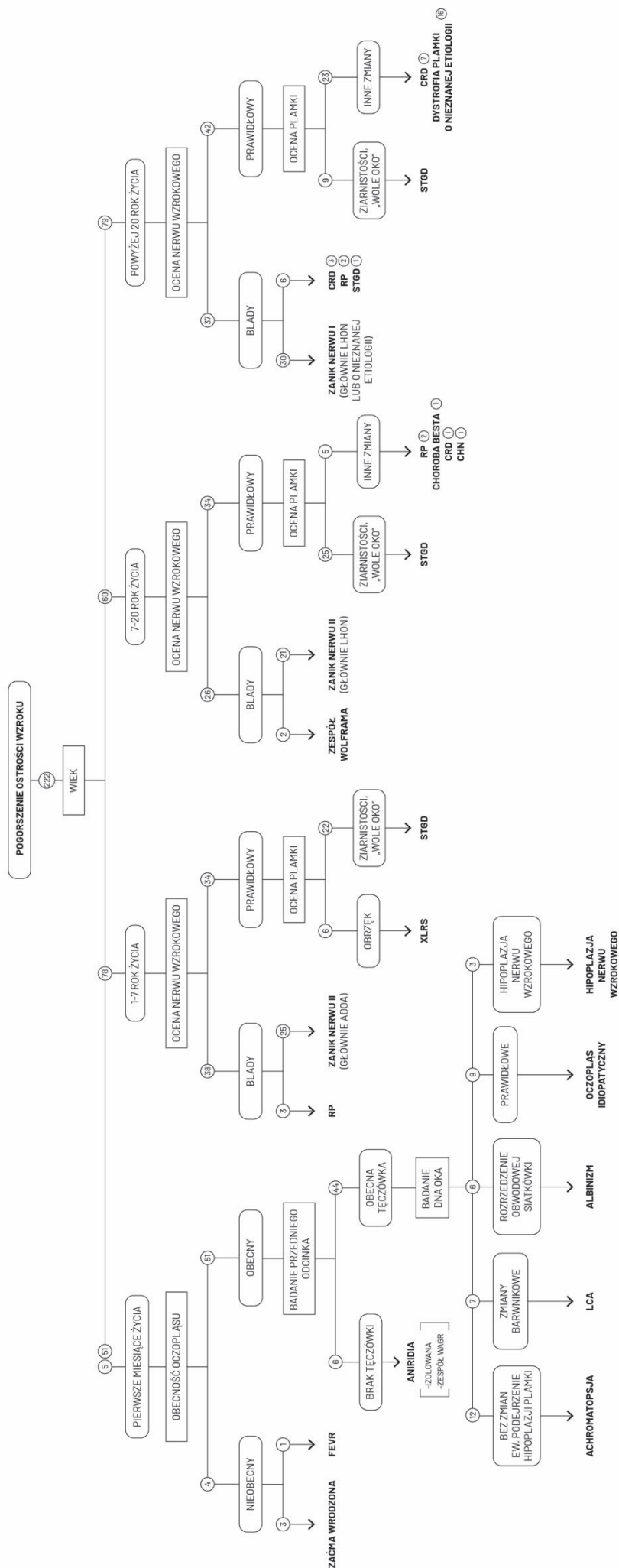
je manifestujących (objaw kliniczny, wynik badania okulistycznego, wynik badania dodatkowego), a także rozpoznania ostateczne, z wykluczeniem pojedynczych przypadków odbiegających od reguły, które występowały wśród analizowanych pacjentów.

5.13.1 Pogorszenie widzenia jako pierwszy objaw

Pogorszenie widzenia zgłaszane przez pacjentów było mało specyficznym objawem. Na podstawie obiektywnego badania pola widzenia, można było podzielić pogorszenie widzenia na pogorszenie widzenia centralnego, paracentralnego, obwodowego oraz o charakterze rozlanych nieregularnych ubytków. Kolejnym parametrem, który wzięto pod uwagę w następnym kroku diagnostycznym były opisywane zmiany na dnie oka (**Ryc. 46**). W ocenie pogorszenia ostrości wzroku ważnym aspektem wydawał się być wiek wystąpienia tych zaburzeń. Do grupy 222 pacjentów zgłaszających pogorszenie widzenia dołączono 51 pacjentów z oczopląsem, który pojawił się w pierwszych miesiącach życia, uznając go za objaw bardzo niskiej ostrości wzroku. Następnie grupę podzielono na przedziały wiekowe pacjentów do 1 roku życia, pomiędzy 1 a 7 rokiem życia, pomiędzy 7 a 20 rokiem życia oraz powyżej 20 roku życia. Kolejnymi parametrami branyymi pod uwagę w tworzeniu algorytmu była ocena przedniego odcinka oraz dna oka (**Ryc. 47**)



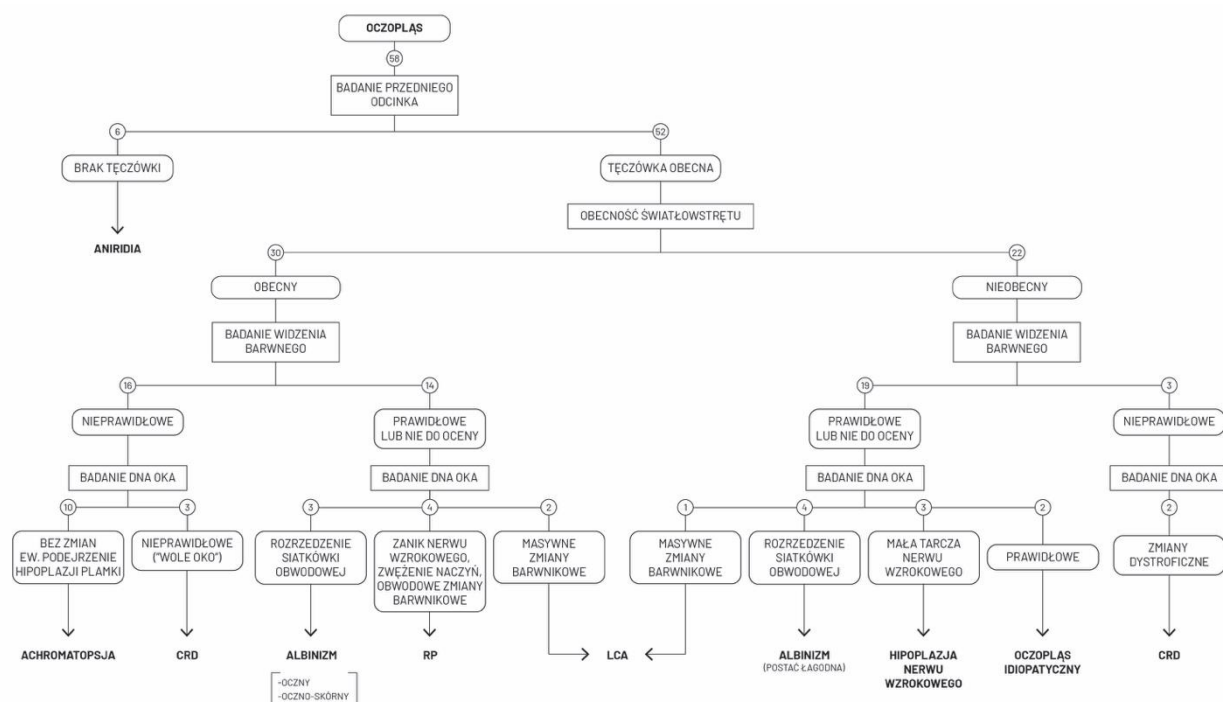
Ryc. 46 Algorytm diagnostyczny dla pacjentów z pogorszeniem widzenia jako pierwszym objawem z podaniem liczby pacjentów spełniających poszczególne kryteria diagnostyczne. [STGD- choroba Stargarda, LHON- dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera, CRD- dystrofia czopkowo-pręcikowa, RP- zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, CHM- choroideremia]



Ryc. 47 Algorytm diagnostyczny dla pacjentów z pogorszeniem widzenia jako pierwszym objawem (222 pacjentów) wraz z grupą pacjentów z oczopląsem w pierwszych miesiącach życia (51 pacjentów) oraz z podaniem liczby pacjentów spełniających poszczególne kryteria diagnostyczne.

5.13.2 Oczopląs jako pierwszy objaw

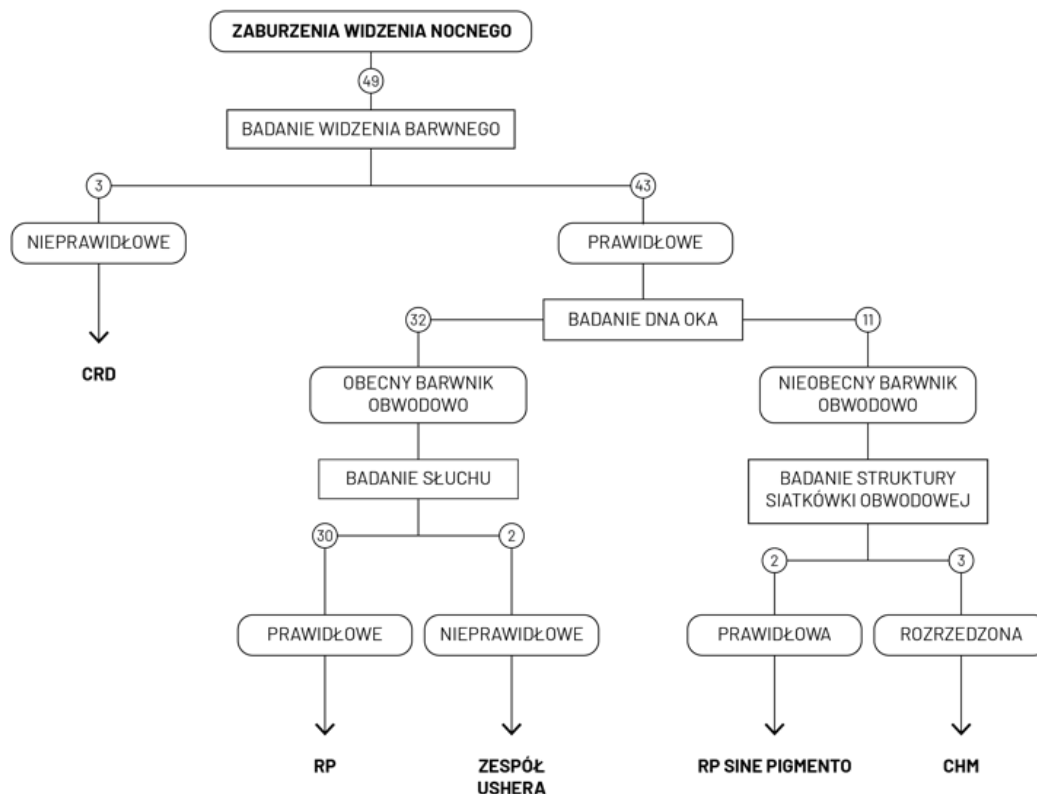
W przypadku oczopląsu przygotowano schemat przedstawiający znacznie bardziej rozbudowane ścieżki diagnostyczne (**Ryc. 48**). Opiera się on bowiem nie tylko na wynikach badania okulistycznego, ale również na objawach klinicznych i subiektywnych wrażeniach pacjenta. Warto przy tym zaznaczyć, że różne ścieżki diagnostyczne mogły doprowadzić do tego samego rozpoznania ostatecznego.



Ryc. 48 Algorytm diagnostyczny dla pacjentów z oczopląsem jako pierwszym objawem z podaniem liczby pacjentów spełniających poszczególne kryteria diagnostyczne. [CRD- dystrofia czopkowo-pręcikowa, RP- zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, LCA- wrodzona ślepota Lebera]

5.13.3 Ślepotą zmierzchową jako pierwszy objaw

Zaburzenia widzenia nocnego zwykle kojarzone są z rozpoznaniem zwyrodnienia barwnikowego siatkówki. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić także inne choroby jak dystrofia czopkowo-pręcikowa, choroideremia czy zwyrodnienie barwnikowe siatkówki bez barwnika (**Ryc. 49**). Pierwszym uwzględnionym parametrem była ocena widzenia barwnego, którego zaburzenia doprowadziły do wyodrębnienia grupy pacjentów z dystrofią czopkowo-pręcikową. Następnie skupiono się na opisie dna oka- szczególnie siatkówki obwodowej i zwrócono uwagę na zaburzenia słuchu.



Ryc. 49 Algorytm diagnostyczny dla pacjentów z zaburzeniami widzenia zmierzchowego jako pierwszym objawem z podaniem liczby pacjentów spełniających poszczególne kryteria diagnostyczne. [CRD- dystrofia czopkowo-pręcikowa, RP- zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, CHM- choroideremia]

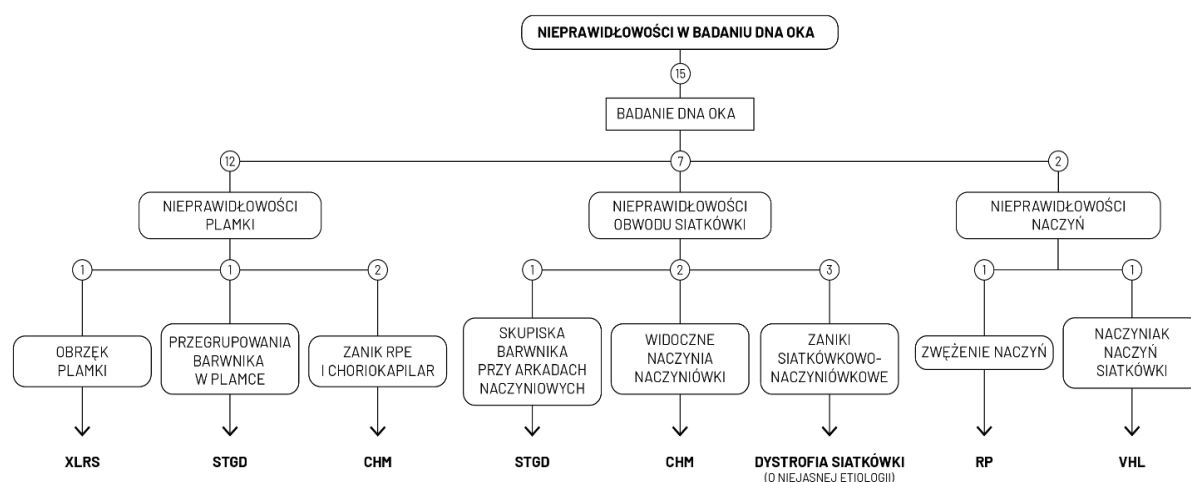
5.13.4 Zaburzenia słuchu jako pierwszy objaw

W grupie pacjentów okulistycznych z zaburzeniami słuchu ostatecznym rozpoznaniem zawsze był zespół Ushera. Podkreślić należy, iż zespół Ushera jest najczęstszą przyczyną współistnienia zaburzeń widzenia oraz słuchu i jak podaje literatura występuje aż u 3-6% osób niesłyszących i 18-25% osób z retinopatią barwnikową (86). Podobny odsetek odnotowano w badanej grupie pacjentów, wśród których pacjenci z zespołem Ushera stanowili 27% pacjentów ze zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki. Wśród innych zespołów wzrokowo-słuchowych występujących u pacjentów badanej grupy należy wymienić zespół Alströma, zespół Kearns-Sayre czy chorobę Norriego, jednak u żadnego z tych pacjentów zaburzenia słuchu nie były pierwszym patologicznym objawem.

5.13.5 Nieprawidłowości w badaniu dna oka jako pierwszy objaw

Grupa pacjentów z nieprawidłowościami w obrazie dna oka stwarzała trudności w stworzeniu schematu postępowania z powodu braku występowania subiektywnych

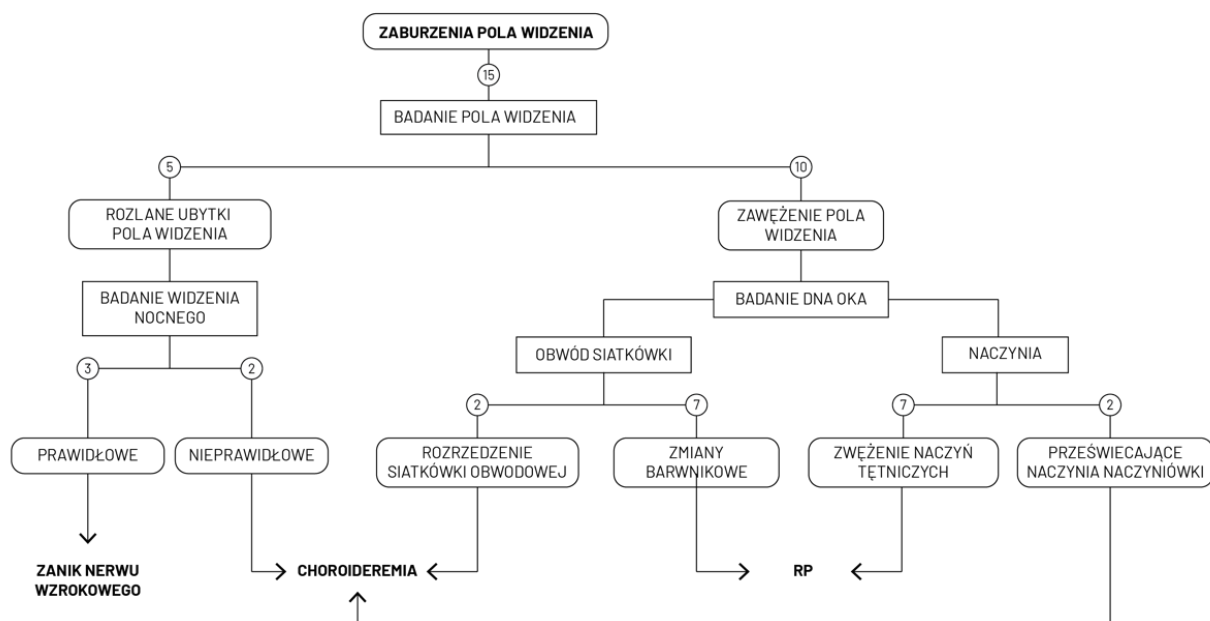
objawów klinicznych (**Ryc. 50**). W grupie tej znaleźli się pacjenci bezobjawowi, u których rutynowe badanie okulistyczne wykazało nieprawidłowości i wskazało konieczność pogłębienia diagnostyki wraz z diagnostyką w poradni genetycznej. Rozpoznanie, które zostały postawione w tej grupie wiążą się z obecnością innych objawów klinicznych, lecz prawdopodobnie pacjenci zostali zdiagnozowani na wczesnym etapie choroby, zanim one wystąpiły. W przypadku braku potwierdzenia rozpoznania badaniem genetycznym, pacjentów takich należy otoczyć dalszą opieką w poradni okulistycznej. Mogą oni w późniejszym czasie manifestować objawy prowadzące do postawienia innego rozpoznania pierwotnego i stworzyć możliwości do przeprowadzenia innych badań genetycznych.



Ryc. 50 Algorytm diagnostyczny dla pacjentów ze zmianami na дне oczu jako pierwszym objawem z podaniem liczby pacjentów spełniających poszczególne kryteria diagnostyczne. [XLRS- młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki, STGD- choroba Stargarda, CHM- choroideremia, RP- zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, VHL- zespół von Hippel Lindau]

5.13.6 Ubytki pola widzenia jako pierwszy objaw

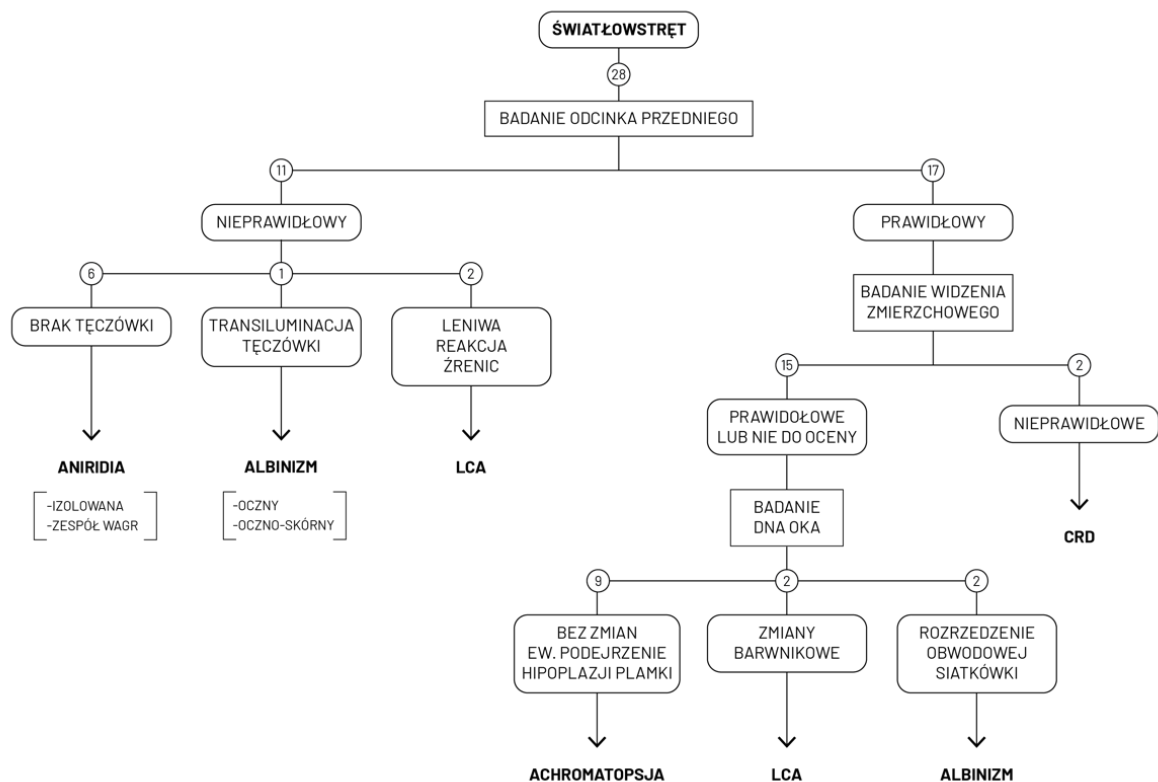
Wśród pacjentów zgłaszających zaburzenia pola widzenia w pierwszym etapie analizy pod uwagę wzięto lokalizację tych ubytków (**Ryc. 51**). W grupie pacjentów z rozlanymi ubytkami pola kolejnym etapem diagnostycznym było zwrócenie uwagi na widzenie nocne i jego zaburzenia. W grupie pacjentów z koncentrycznym zawężeniem pola widzenia parametr ten nie był pomocny, ponieważ wszyscy pacjenci mieli zaburzone widzenie nocne i nie prowadził do dalszego uściślenia rozpoznania. Bardziej uzasadnione wydawało się skupienie na wyniku badania dna oka i ocenie naczyń oraz obwodu siatkówki.



Ryc. 51 Algorytm diagnostyczny dla pacjentów z zaburzeniami pola widzenia jako pierwszym objawem z podaniem liczby pacjentów spełniających poszczególne kryteria diagnostyczne. [RP- zwyrodnienie barwnikowe siatkówki]

5.13.7 Światłowstręt jako pierwszy objaw

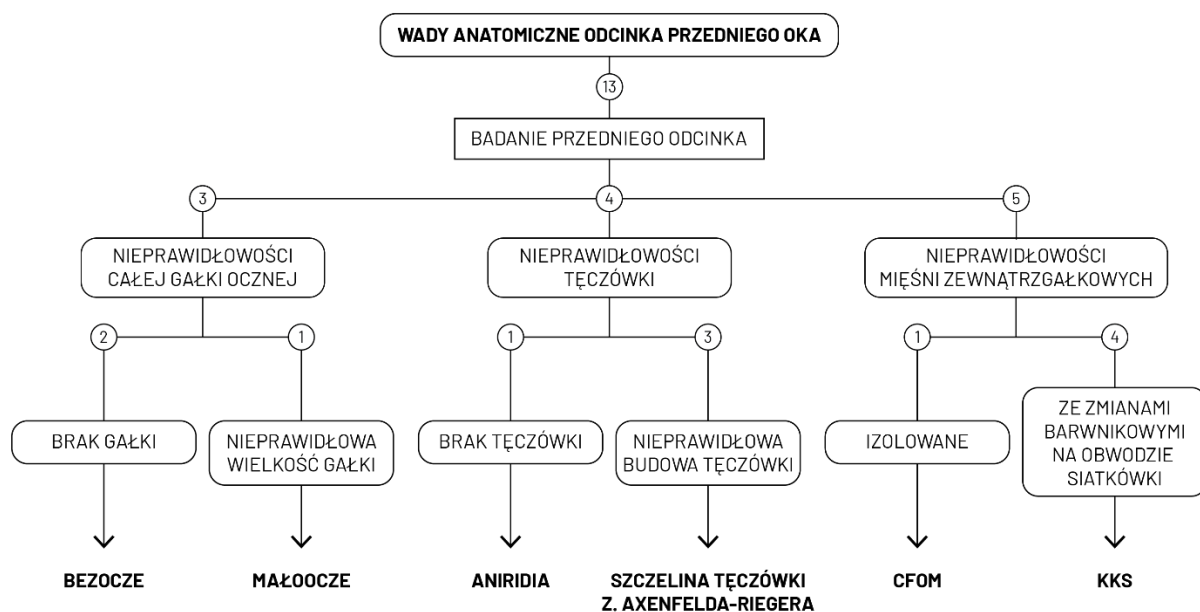
Podczas tworzenia schematu diagnostycznego dla pacjentów ze światłowstrętem, w pierwszej kolejności zwrócono uwagę na widzenie nocne, następnie na badanie dna oka i przedniego odcinka oka (**Ryc. 52**).



Ryc. 52 Algorytm diagnostyczny dla pacjentów ze światłowstrętem jako pierwszym objawem z podaniem liczby pacjentów spełniających poszczególne kryteria diagnostyczne. [LCA- wrodzona ślepota Lebera, CRD- dystrofia czopkowo-pręcikowa]

5.13.8 Wady anatomiczne przedniego odcinka oka jako pierwszy objaw

Grupę pacjentów z nieprawidłowościami anatomicznymi podzielono w pierwszym etapie na te z nieprawidłową budową całej gałki ocznej, nieprawidłową budową tęczówki oraz zaburzeniami mięśni zewnątrzgałkowych (**Ryc. 53**).



Ryc. 53 Algorytm diagnostyczny dla pacjentów z nieprawidłowościami anatomicznymi jako pierwszym objawem z podaniem liczby pacjentów spełniających poszczególne kryteria diagnostyczne. [CFOM- wrodzone zwłóknienie mięśni zewnątrzgałkowych, KKS- zespół Kearns-Sayre]

4. WNIOSKI

1. Pacjenci kierowani do poradni genetycznej z podejrzeniem genetycznie uwarunkowanej choroby narządu wzroku stanowią grupę heterogenną klinicznie i genetycznie, której diagnostyka jest wyzwaniem zarówno dla lekarzy okulistów, jak i genetyków klinicznych.
2. Dominującym objawem genetycznie uwarunkowanych chorób narządu wzroku jest szeroko pojęte pogorszenie widzenia, które wymaga sprecyzowania poprzez odpowiednio zebrany wywiad i dobrane badania okulistyczne. Inne objawy są zmienne i zależne od rozpoznania ostatecznego.
3. Nie stwierdza się ścisłej zależności pomiędzy początkowymi objawami choroby a rozpoznaniem ostatecznym. Te same pierwotne objawy kliniczne mogą prowadzić do odmiennych rozpoznań ostatecznych.
4. W celu właściwego doboru badań genetycznych, które pozwolą na postawienie ostatecznego rozpoznania podczas konsultacji oftalmogenetycznej i ukierunkowanie dalszego postępowania, konieczne jest wykonanie wybranych badań obrazowych i elektrofizjologicznych.
5. Skuteczność diagnostyczna konsultacji oftalmogenetycznej jest zmienna i uzależniona od choroby - bardzo wysoka w młodzieńczym rozwarstwieniu siatkówki, wysoka w chorobie Stargardta i zespole Ushera, umiarkowana we wrodzonej ślepotcie Lebera czy zwyrodnieniu barwnikowym siatkówki. W niektórych rzadkich chorobach dotyczących pojedynczych pacjentów, takich jak zespół WAGR czy zespół Jalili skuteczność ta była również bardzo wysoka.
6. Przeprowadzone analizy pozwoliły zaproponować uproszczone algorytmy diagnostyczne prowadzące od wybranego pierwotnego objawu klinicznego do ustalenia rozpoznania ostatecznego.

5. STRESZCZENIE

Genetycznie uwarunkowane choroby narządu wzroku stanowią dużą grupę chorób heterogennych zarówno pod względem klinicznym, jak i genetycznym. Choroby te stanowią jedną z najważniejszych przyczyn częściowej lub całkowitej utraty wzroku w wieku młodzieńczym i dorosłym, a właściwa diagnostyka i poradnictwo genetyczne stanowią niezwykle ważny element postępowania.

Cele niniejszej pracy obejmowały charakterystykę pacjentów kierowanych na konsultacje oftalmogenetyczne, określenie częstości występowania poszczególnych objawów klinicznych, określenie zależności między początkowymi objawami choroby narządu wzroku, a rozpoznaniem ostatecznym oraz ocenę skuteczności badań genetycznych w różnych jednostkach chorobowych. Zaplanowano też stworzenie algorytmów postępowania diagnostycznego u pacjentów z podejrzeniem genetycznej choroby narządu wzroku.

W badaniach wykorzystano dokumentację medyczną 415 pacjentów skierowanych do Centrum Genetyki Medycznej Genesis oraz Pracowni Poradnictwa Genetycznego w Chorobach Narządu Wzroku UM w Poznaniu w latach 2014-2016. Analizie poddano przyczyny skierowania do poradni genetycznej, wywiad rodzinny, pierwsze objawy zgłaszane przez pacjentów, rozpoznanie pierwotne, wyniki wykonanych wcześniej badań okulistycznych i dodatkowych oraz zleconych w poradni badań genetycznych. W analizowanej grupie najczęstszymi występującymi pierwszymi objawami były pogorszenie widzenia, oczopląs oraz ślepota zmierzchowa. Wielu pacjentów zgłaszało również niedosłuch, nieprawidłowości gałki ocznej widoczne od urodzenia oraz bezobjawowe zmiany na dnie oka rozpoznawane w dorosłym życiu. Badania genetyczne wykonano u 218 pacjentów i przyniosły one jednoznaczne i ostateczne rozpoznanie w 93 przypadkach. Pozostałe rozpoznania pozostały diagnozami klinicznymi, postawionymi na podstawie objawów choroby i jej naturalnego przebiegu.

Wykonane badania pozwoliły na potwierdzenie znacznej heterogenności klinicznej i genetycznej pacjentów oftalmogenetycznych. Zgłaszane objawy początkowe są mało charakterystyczne i mogą prowadzić do różnorodnych rozpoznań ostatecznych. Do ich ustalenia niezbędne jest zlecenie

specjalistycznych badań obrazowych, elektrofizjologicznych i genetycznych. Ostateczna skuteczność diagnostyczna jest zróżnicowana dla poszczególnych objawów pierwotnych i różnych jednostek chorobowych, a zaproponowane algorytmy diagnostyczne mogą pomóc okulistom i genetykom klinicznym w prowadzeniu diagnostyki oftalmogenetycznej.

6. SUMMARY

Genetically determined eye diseases constitute a large group of heterogeneous diseases both in terms of their clinical course and genetic background. They are one of the most important causes of partial or total loss of vision in adolescence and adulthood, and proper diagnosis and genetic counselling are an extremely important part of management.

The aims of this work included the characteristics of the patients referred for ophthalmogenetic consultation, determination of the prevalence of individual clinical symptoms, determination of relationship between the initial symptoms of vision impairment and the final diagnosis and evaluation of the effectiveness of genetic testing in different diseases. Additionally, it was planned to create diagnostic algorithms for patients with suspected genetically determined eye disorder.

The study was based on the medical records of 415 patients referred to the Center of Medical Genetics Genesis and to the Visual System Disorders Genetic Counselling Unit of Poznan University of Medical Sciences in 2014-2016. The analysis included the causes of referral, family history, first symptoms declared by the patients, primary diagnosis, the results of earlier ophthalmological examination and additional investigations as well as the genetic testing ordered in the genetic clinic.

The most frequent primary symptoms were deterioration of vision, nystagmus and night blindness. Many patients presented also hearing loss, abnormalities of the eyeball visible from birth and asymptomatic changes in the eye fundus diagnosed in the adult life. Genetic tests were performed in 218 patients and they enabled an unequivocal and definitive diagnosis in 93 cases. The remaining diagnoses were based on symptoms of the disease and its natural course only.

This study enabled to confirm significant clinical and genetic heterogeneity of ophthalmogenetic patients. The first signs declared by patients are not characteristic and may lead to various final diagnoses. To state them, it is necessary to order some specialist investigations (imaging and electrophysiology) and genetic tests. The final diagnostic efficacy is variable depending on individual signs and symptoms and various for different disorders.

The diagnostic algorithms proposed in this work may help ophthalmologists and clinical geneticists in the ophthalmogenetic diagnostics.

7. SPIS RYCIN

Ryc. 1 Schemat dziedziczenia autosomalnie recesywnego (A) oraz autosomalnie dominującego (B)	7
Ryc. 2 Schemat dziedziczenia sprzężonego z chromosomem X recesywnego (A) oraz sprzężonego z chromosomem X dominującego (B)	8
Ryc. 3 Schemat dziedziczenia mitochondrialnego	8
Ryc. 4 Warstwy siatkówki	10
Ryc. 5 Prawidłowy obraz tylnego bieguna dna oka wraz z wyróżnieniem strefy dołka, dołączka oraz obszaru okołodołkowego	11
Ryc. 6 Rozmieszczenie czopków i pręcików w okolicy plamki oraz na obwodzie siatkówki, przekrój przez siatkówkę na poziomie segmentów wewnętrznych fotoreceptorów	12
Ryc. 7 Budowa czopków i pręcików.....	12
Ryc. 8 Budowa zewnętrznych segmentów pręcików i czopków.....	13
Ryc. 9 Schemat ogólny heterogenności genetycznej.....	24
Ryc. 10A-B Badanie OCT. A - prawidłowy obraz plamki, B - obraz rozwarstwienia siatkówki w plamce u pacjenta z XLRS.....	29
Ryc. 11A-D Prawidłowy obraz dna oka w oftalmoskopii oraz w angiografii fluoresceinowej.....	30
Ryc. 12 Wynik badania angiografii fluoresceinowej oka u pacjenta z chorobą Stargardta.....	30
Ryc. 13A-B Zdjęcie dna oka oraz angiografii fluoresceinowej u pacjenta z choroideremią.....	31
Ryc. 14A-D Obraz dna oka oraz autofluorescencji u pacjenta z zaawansowaną chorobą Stargardta.....	31
Ryc. 15A-D Obraz dna oka oraz pole widzenia u pacjenta z rozpoznaniem zwyrodnienia barwnikowego siatkówki.....	32
Ryc. 16 Przyczyny skierowania na konsultację w grupie wiekowej 0-6 lat.	38
Ryc. 17 Przyczyny skierowania na konsultację w grupie wiekowej 7-18 lat.	39
Ryc. 18 Przyczyny skierowania na konsultację w grupie wiekowej 19-35 lat.....	40
Ryc. 19 Przyczyny skierowania na konsultację w grupie wiekowej powyżej 35 lat.	41
Ryc. 20 Schemat analizy rozpoznań okulistycznych u pacjentów kierowanych na konsultację.....	41

Ryc. 21 Rozpoznania pierwotne u pacjentów skierowanych na konsultację z powodu achromatopsji.....	43
Ryc. 22 Rozpoznania u pacjentów skierowanych na konsultację z powodu choroby Stargardta.	44
Ryc. 23 Rozpoznania pierwotne u pacjentów skierowanych na konsultację z powodu rozwarstwienia siatkówki.	44
Ryc. 24 Rozpoznania pierwotne u pacjentów skierowanych na konsultację z powodu albinizmu.	45
Ryc. 25 Rozpoznania pierwotne u pacjentów skierowanych na konsultację z powodu oczopląsu.	45
Ryc. 26 Rozpoznania pierwotne u pacjentów skierowanych na konsultację z podejrzeniem dystrofii plamki.	46
Ryc. 27 Rozpoznania pierwotne u pacjentów skierowanych na konsultację z podejrzeniem dystrofii siatkówki.	46
Ryc. 28 Rozpoznania pierwotne u pacjentów skierowanych na konsultację z podejrzeniem zwyrodnienia plamki.	47
Ryc. 29 Rozpoznania pierwotne u pacjentów skierowanych na konsultację z podejrzeniem zaniku nerwów wzrokowych.	47
Ryc. 30 Rozpoznania pierwotne u pacjentów skierowanych na konsultację z podejrzeniem zwyrodnienia barwnikowego siatkówki.	48
Ryc. 31 Częstość występowania zaburzeń widzenia barwnego w analizowanej grupie.	54
Ryc. 32 Odsetek pacjentów z poszczególnymi rozpoznaniem pierwotnymi wśród pacjentów z zaburzeniami widzenia barwnego.....	54
Ryc. 33 Częstość występowania światłowstrętu w analizowanej grupie.	55
Ryc. 34 Odsetek pacjentów z poszczególnymi rozpoznaniem pierwotnymi wśród pacjentów ze światłowstrętem.....	55
Ryc. 35 Częstość występowania oczopląsu w analizowanej grupie.	56
Ryc. 36 Odsetek pacjentów z poszczególnymi rozpoznaniem pierwotnymi wśród pacjentów z oczopląsem.....	57
Ryc. 37 Częstość występowania zaburzeń widzenia nocnego w analizowanej grupie...	58
Ryc. 38 Odsetek pacjentów z poszczególnymi rozpoznaniem pierwotnymi u pacjentów z zaburzeniami widzenia nocnego.....	58
Ryc. 39 Zgodność rozpoznań ostatecznego z rozpoznaniem pierwotnym.	62

Ryc. 40 Rozpoznania ostateczne u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem dystrofii plamki.....	63
Ryc. 41 Rozpoznania ostateczne u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem dystrofii siatkówki.....	63
Ryc. 42 Rozpoznania ostateczne w grupie pacjentów z pogorszeniem widzenia jako pierwszym objawem	72
Ryc. 43 Rozpoznania ostateczne u pacjentów z oczopląsem zgłaszanym jako pierwszy objaw.....	73
Ryc. 44 Nieprawidłowości w badaniu dna oka u pacjentów z pogorszeniem widzenia zmierzchowego zgłaszanym jako pierwszym objaw.....	74
Ryc. 45 Rozpoznania ostateczne w grupie pacjentów z początkowym zaburzeniem pola widzenia w poszczególnych grupach wiekowych.....	76
Ryc. 46 Algorytm diagnostyczny dla pacjentów z pogorszeniem widzenia jako pierwszym objawem.....	91
Ryc. 47 Algorytm diagnostyczny dla pacjentów z pogorszeniem widzenia jako pierwszym objawem (222 pacjentów) wraz z grupą pacjentów z oczopląsem w pierwszych miesiącach życia (51 pacjentów).....	92
Ryc. 48 Algorytm diagnostyczny dla pacjentów z oczopląsem jako pierwszym objawem.....	93
Ryc. 49 Algorytm diagnostyczny dla pacjentów z zaburzeniami widzenia zmierzchowego jako pierwszym objawem.	94
Ryc. 50 Algorytm diagnostyczny dla pacjentów ze zmianami na dnie oczu jako pierwszym objawem.....	95
Ryc. 51 Algorytm diagnostyczny dla pacjentów z zaburzeniami pola widzenia jako pierwszym objawem.....	96
Ryc. 52 Algorytm diagnostyczny dla pacjentów ze światłowstrętem jako pierwszym objawem.....	97
Ryc. 53 Algorytm diagnostyczny dla pacjentów z nieprawidłowościami anatomicznymi jako pierwszym objawem.....	98

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka wiekowa badanej grupy	35
Tabela 2. Przyczyny skierowania pacjentów na konsultacje oftalmogenetyczną w latach 2014-2016 w Centrum Genetyki Medycznej Genesis w Poznaniu.....	36
Tabela 3. Liczba pacjentów w poszczególnych podgrupach wiekowych.....	38
Tabela 4. Rozpoznanie pierwotne u pacjentów bez skierowania do poradni genetycznej.....	49
Tabela 5. Pierwsze objawy chorób narządu wzroku oraz średni wiek ich wystąpienia.....	50
Tabela 6. Wada refrakcji wśród pacjentów.....	53
Tabela 7. Typ oczopląsu w badanej grupie pacjentów.....	57
Tabela 8. Kierunek i rodzaj badania w grupie analizowanych pacjentów.....	59
Tabela 9. Rozpoznanie ostateczne w analizowanej grupie pacjentów.....	60
Tabela 10. Badania genetyczne w grupie pacjentów z podejrzeniem zaniku nerwów wzrokowych.....	65
Tabela 11. Wynik badania genetycznego w grupie pacjentów z chorobą Stargardta....	67

9. PIŚMIENNICTWO

1. Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM. [Online] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>.
2. The Retinal Information Network. *RetNet*. [Online] <https://sph.uth.edu/retnet/>.
3. Tobias ES Connor M, Ferguson-Smith M. *Essential Medical Genetics, 6th Edition*, Wiley-Blackwell Science, 2011.
4. SD Gangane. *Human Genetics*. Elsevier Health Sciences, 2018.
5. Levin A, Zanolli M, Capasso J. *Wills Eye Handbook of Ocular Genetics*, Thieme, 2017:14-23.
6. Health Lister Hill National Center for Biomedical Communications U.S. National Library of Medicine National Institutes of. Genetic Home Reference. [Online] 2019. <https://ghr.nlm.nih.gov/>.
7. Traboulsi EI. *Genetic disorders of the eye*. New York : Oxford University Press, 2012: 860-891.
8. Drack AV, Lambert SR, Stone EM. From the laboratory to the clinic: molecular genetic testing in pediatric ophthalmology. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(1):10-17.
9. Xue K, MacLaren RE. Ocular gene therapy for choroideremia: clinical trials and future perspectives. *Expert Rev Ophthalmol*. 2018;13(3):129- 138.
10. Moore NA, Morral N, Ciulla TA, Bracha P. Gene therapy for inherited retinal and optic nerve degenerations. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(1):37-49.
11. Levin A, Zanolli M, Capasso J. *Wills Eye Handbook of Ocular Genetics*, Thieme, 2017:34-36
12. Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC, Clarke A, Dierickx K; Public and Professional Policy Committee (PPPC) of the European Society of Human Genetics (ESHG). Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG Recommendations. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(6):711-719.
13. Kaufman, Paul L., A. Alm, and Francis Heed Adler. *Adler's Physiology of the Eye: Clinical Application*. St. Louis: Mosby, 2011.
14. Sawicki W. *Histologia*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2000.
15. Ding SLS, Kumar S, Mok PL. Cellular Reparative Mechanisms of Mesenchymal Stem Cells for Retinal Diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1406.
16. Niżankowska MH: *Okulistyka. Podstawy kliniczne.*, I edn. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2007.
17. Kolb H: The neural organization of the human retina. In: *Principles and practices of clinical electrophysiology of vision*. Edited by JR H, GB A. St. Louis: Mosby Year Book Inc; 1991: 25-52.
18. American Academy of Ophthalmology. *Basic and Clinical Science Course. Section 12. Retina and Vitreous*. 2016.
19. Traczyk W, Trzebski A: *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej.*, III edn: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2007.
20. Kanski JJ, Bowling B. *Okulistyka kliniczna*. s.l. : Elsevier Limited, 2011.
21. Amador-Patarroyo MJ, Pérez-Rueda MA, Tellez CH. Congenital anomalies of the optic nerve. *Saudi J Ophthalmol*. 2015;29(1):32-38.

22. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(1):25-30.
23. van Driel MA, Maugeri A, Klevering BJ, Hoyng CB, Cremers FP. ABCR unites what ophthalmologists divide(s). *Ophthalmic Genet*. 1998;19(3):117-122.
24. Walia S, Fishman GA. Natural history of phenotypic changes in Stargardt macular dystrophy. *Ophthalmic Genet*. 2009;30(2):63- 68.
25. Lois N, Holder GE, Bunce C, Fitzke FW, Bird AC. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(3):359-369.
26. Gerth C, Andrassi-Darida M, Bock M, Preising MN, Weber BH, Lorenz B. Phenotypes of 16 Stargardt macular dystrophy/fundus flavimaculatus patients with known ABCA4 mutations and evaluation of genotype-phenotype correlation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(8):628-638.
27. Lambertus S, van Huet RA, Bax NM, et al. Early-onset stargardt disease: phenotypic and genotypic characteristics. *Ophthalmology*. 2015;122(2):335-344.
28. Sun JP, Chen MS, Jou JR, Lin CP, Tsai TH, Ho TC. Clinical characteristics and visual function tests with retinal tomographic correlation in patients with Stargardt's disease in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2013;112(2):79- 86.
29. Vollmer LA, Shechtman DL, Woods AD, Pizzimenti JJ. Use of multifocal ERG and OCT for diagnosing Stargardt's disease. *Clin Exp Optom*. 2011;94(3):309-313.
30. Adam MP, et al. Leber Congenital Amaurosis. *Gene Reviews*. Seattle (WA) : University of Washington, 1993-2018.
31. Shukla R, Kannabiran C, Jalali S. Genetics of Leber congenital amaurosis: an update. *Expert Rev. Ophthalmol*. 2012;7(2):141-151.
32. Chacon-Camacho OF, Zenteno JC. Review and update on the molecular basis of Leber congenital amaurosis. *World J Clin Cases*. 2015;3(2):112-124.
33. Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2 7.
34. Michaelides M, Hardcastle AJ, Hunt DM, Moore AT. Progressive cone and cone-rod dystrophies: phenotypes and underlying molecular genetic basis. *Surv Ophthalmol*. 2006;51(3):232-258.
35. Stępień MW, Stępień JA, Goś R. Dziedziczne postępujące dystrofie czopkowe/czopkowo-pręcikowe. *Okulistyka*. 2003, Vol. 6(1):17-22.
36. Michaelides M, Hunt DM, Moore AT. The cone dysfunction syndromes. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(2):291-297.
37. Maugeri A, Klevering BJ, Rohrschneider K, et al. Mutations in the ABCA4 (ABCR) gene are the major cause of autosomal recessive cone-rod dystrophy. *Am J Hum Genet*. 2000;67(4):960-966.
38. Wicher K, Bajon T, Wawrocka A, Skoczyk-Werner A, Niedziela M, Krawczynski M. Alström syndrome: A case report of the Polish family and a brief review of the differential diagnosis. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*. 2017;92(6):781-785.
39. Chapi M, Sabbaghi H, Suri F, et al. Incomplete penetrance of CRX gene for autosomal dominant form of cone-rod dystrophy. *Ophthalmic Genet*. 2019;40(3):259-266.
40. Remmer MH, Rastogi N, Ranka MP, Ceisler EJ. Achromatopsia: a review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015, Vol. 26(5):333-340.

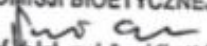
41. Pascual-Camps I, Barranco-Gonzalez H, Aviñó-Martínez J, Silva E, Harto-Castaño M. Diagnosis and Treatment Options for Achromatopsia: A Review of the Literature. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2018;55(2):85-92.
42. Yang P, Michaels KV, Courtney RJ, et al. Retinal morphology of patients with achromatopsia during early childhood: implications for gene therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(7):823-831.
43. Kohl S, Jägle H, Wissinger B, Zobor D. Achromatopsia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *Gene Reviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.
44. Hendrickson AE, Yuodelis C. The morphological development of the human fovea. *Ophthalmology*. 1984;91(6):603-612.
45. Thomas MG, Kumar A, Mohammad S, et al. Structural grading of foveal hypoplasia using spectral-domain optical coherence tomography a predictor of visual acuity? *Ophthalmology*. 2011;118(8):1653-1660.
46. Thomas MG, Crosier M, Lindsay S, et al. The clinical and molecular genetic features of idiopathic infantile periodic alternating nystagmus. *Brain*. 2011;134(Pt 3):892-902.
47. Greenberg JP, Sherman J, Zweifel SA, Chen RW, Duncker T, Kohl S, Baumann B, Wissinger B, Yannuzzi LA, Tsang SH. Spectral-domain optical coherence tomography staging and autofluorescence imaging in achromatopsia. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Apr 1;132(4):437-45.
48. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:40.
49. Wang Q, Chen Q, Zhao K, Wang L, Wang L, Traboulsi EI. Update on the molecular genetics of retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genet*. 2001;22(3):133-154.
50. van den Born LI, Bergen AA, Bleeker-Wagemakers EM. A retrospective study of registered retinitis pigmentosa patients in The Netherlands. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1992;13(4):227-236.
51. Petit C. Usher syndrome: from genetics to pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2001;2:271- 297.
52. Pakarinen L, Tuppurainen K, Laippala P, Mäntyjärvi M, Puhakka H. The ophthalmological course of Usher syndrome type III. *Int Ophthalmol*. 1995;19(5):307-311.
53. Reiners J, Nagel-Wolfrum K, Jürgens K, Märker T, Wolfrum U. Molecular basis of human Usher syndrome: deciphering the meshes of the Usher protein network provides insights into the pathomechanisms of the Usher disease. *Exp Eye Res*. 2006;83(1):97-119.
54. Newman NJ, Biousse V. Hereditary optic neuropathies. *Eye (Lond)*. 2004;18(11):1144-1160.
55. Milea D, Verny C. Hereditary optic neuropathies. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(10):706-709.
56. Votruba M. Molecular genetic basis of primary inherited optic neuropathies. *Eye (Lond)*. 2004;18(11):1126- 1132.
57. Yu-Wai-Man P. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet*. 2002;39(3):162-169.
58. Nikoskelainen EK, Huoponen K, Juvonen V, Lamminen T, Nummelin K, Savontaus ML. Ophthalmologic findings in Leber hereditary optic neuropathy, with special reference to mtDNA mutations. *Ophthalmology*. 1996;103(3):504-514.

59. Howell N. Leber hereditary optic neuropathy: mitochondrial mutations and degeneration of the optic nerve. *Vision Res.* 1997;37(24):3495-3507.
60. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies - disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(2):81-114.
61. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Burke A, et al. The prevalence and natural history of dominant optic atrophy due to OPA1 mutations. *Ophthalmology.* 2010;117(8):1538-1546.
62. Eiberg H, Kjer B, Kjer P, Rosenberg T. Dominant optic atrophy (OPA1) mapped to chromosome 3q region. I. Linkage analysis. *Hum Mol Genet.* 1994;3(6):977-980.
63. Votruba M, Moore AT, Bhattacharya SS. Clinical features, molecular genetics, and pathophysiology of dominant optic atrophy. *J Med Genet.* 1998;35(10):793-800.
64. Skidd PM, Lessell S, Cestari DM. Autosomal dominant hereditary optic neuropathy (ADOA): a review of the genetics and clinical manifestations of ADOA and ADOA+. *Semin Ophthalmol.* 2013;28(5-6):422-426.
65. Katz BJ, Zhao Y, Warner JE, Tong Z, Yang Z, Zhang K. A family with X-linked optic atrophy linked to the OPA2 locus Xp11.4-Xp11.2. *Am J Med Genet A.* 2006;140(20):2207-2211.
66. Huizing M, Brooks BP, Anikster Y. Optic atrophies in metabolic disorders. *Mol Genet Metab.* 2005;86(1-2):51-60.
67. Grałek M, Kanigowska K, Chipczyńska B. Zanik nerwu wzrokowego u dzieci w przebiegu genetycznie uwarunkowanych chorób metabolicznych. *Okulistyka.* 2010;13:54-58.
68. Milea D, Amati-Bonneau P, Reynier P, Bonneau D. Genetically determined optic neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(1):24-28.
69. Yannuzzi LA, Fisher YL, Levy JH. A classification of abnormal fundus fluorescence. *Ann Ophthalmol.* 1971;3(7):711-718.
70. Johnson RN, Fu AD, McDonald HR, Jumper JM, Ai E, Cunningham ET et al. Fluorescein Angiography: Basic Principles and Interpretation. *Retina.* 2013;1: 2-50.
71. Spaide RF. Fundus autofluorescence and age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2003;110(2):392-399.
72. Yung M, Klufas MA, Sarraf D. Clinical applications of fundus autofluorescence in retinal disease. *Int J Retina Vitreous.* 2016;2:12.
73. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina.* 2008;28(3):385-409.
74. Hood DC, Zhang X. Multifocal ERG and VEP responses and visual fields: comparing disease-related changes. *Doc Ophthalmol.* 2000;100(2-3):115-137.
75. Heckenlively JR, Arden G. *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision.* St. Louis, 1991.
76. Miyake Y. *Electrodiagnosis of Retinal Disease.* 2006.
77. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol.* 2015;130(1):1-12.

78. Bach M, Brigell MG, Hawlina M, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol*. 2013;126(1):1-7.
79. Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol*. 2012;124(1):1-13.
80. Constable PA, Bach M, Frishman LJ, Jeffrey BG, Robson AG; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV Standard for clinical electro-oculography (2017 update). *Doc Ophthalmol*. 2017;134(1):1-9.
81. Arden GB, Barrada A, Kelsey JH. New clinical test of retinal function based upon the standing potential of the eye. *Br J Ophthalmol*. 1962;46(8):449-467.
82. Odom JV, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Doc Ophthalmol*. 2016;133(1):1-9.
83. Palacz O, Lubiński W, Penkala K. *Elektrofizjologiczna diagnostyka kliniczna układu wzrokowego*. Warszawa: Oftal, 2003.
84. Gosławski W, Lubiński W. Badania elektrofizjologiczne w okulistycznej praktyce klinicznej Część I Diagnostyka nerwu wzrokowego i drogi wzrokowej. *Program edukacyjny Kompendium Okulistyki*. 2016 (34).
85. Holder GE. Electrophysiological assessment of optic nerve disease. *Eye (Lond)*. 2004;18(11):1133-1143.
86. Siedlecka H. Genetycznie uwarunkowane zespoły słuchowo-wzrokowe - możliwości diagnostyki, leczenia oraz szanse edukacyjne. *Audiofonologia*. 2002, Vol. XXI.
87. McNay DE, Turton JP, Kelberman D, et al. HESX1 mutations are an uncommon cause of septooptic dysplasia and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):691-697.
88. Robinson DO, Howarth RJ, Williamson KA, van Heyningen V, Beal SJ, Crolla JA. Genetic analysis of chromosome 11p13 and the PAX6 gene in a series of 125 cases referred with aniridia. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(5):558-569.
89. Fishman GA, Anderson RJ, Lourenco P. Prevalence of posterior subcapsular lens opacities in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 1985;69(4):263-266.
90. Fujiwara K, Ikeda Y, Murakami Y, et al. Risk Factors for Posterior Subcapsular Cataract in Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(5):2534- 2537.
91. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous*. 2015;1:5.
92. Fu D, Tong H, Zheng S, Luo L, Gao F, Minar J. Retinal status analysis method based on feature extraction and quantitative grading in OCT images. *Biomed Eng Online*. 2016;15(1):87.
93. Gawęcki M. *Angiografia fluoresceinowa i indocyjaninowa*. 2016.
94. Rabiolo A, et al. Optical coherence tomography angiography: evolution or revolution? *Expert Rev Ophthalmol*. 2016;11:243-245.

Poznań 31.03.2017

BADANIE NIE NOSI CECH
EKSPERYMENTU
MEDYCZNEGO

PRZEWODNICZĄCY
KOMISJI BIOETYCZNEJ

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

Komisja Bioetyczna
przy Uniwersytecie Medycznym
Pozwala pomniejszyć dokument.
w Poznaniu

WNIOSEK O WYRAŻENIE OPINII O BADANIU NAUKOWYM

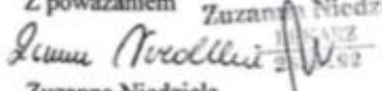
dotyczący badania pt. „Naturalny przebieg choroby i badania diagnostyczne a ostateczne rozpoznanie genetycznie uwarunkowanych chorób narządu wzroku”

Jednostka, w której prowadzone jest badanie: Katedra i Zakład Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Promotor: prof. dr hab. n. med. Maciej Krawczyński

Doktorant: lek. Zuzanna Niedziela
z.niedziela@gmail.com

Zwracam się z uprzejmą prośbą o wydanie opinii w sprawie badania naukowego prowadzonego w ramach rozprawy doktorskiej pt. „Naturalny przebieg choroby i badania diagnostyczne a ostateczne rozpoznanie uwarunkowanych genetycznie chorób narządu wzroku”. Badanie ma charakter retrospektywny, obejmuje wyłącznie analizę dokumentacji medycznej i nie nosi cech eksperymentu medycznego. W związku z powyższym, uprzejmie proszę o potwierdzenie, że praca ta nie wymaga zgody Komisji Bioetycznej.

Z poważaniem Zuzanna Niedziela

Zuzanna Niedziela

Sekretariat Komisji Bioetycznej
przy Uniwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
mgr inż. Barbara Budnych
tel. 61 854 62 51
e-mail: budnych@um.poznan.pl

31.03.2017

Załącznik 2 Deklaracja świadomej zgody



Centra Genetyki Medycznej GENESIS
ul. Grudzień 4, 60-601 Poznań
tel. 61 62 63 436, fax. 61 851 66 46,
Infolinia: 601 305 306
www.genesis.pl

Deklaracja świadomej zgody na wykonanie badań genetycznych molekularnych i cytogenetycznych oraz zbankowanie materiału biologicznego w Banku Materiału Biologicznego GENESIS

Dane Pacjenta

Nazwisko i imię Pacjenta:
Data urodzenia/Pesel:
Adres:
Telefon kontaktowy:

Wypełnia rodzic lub opiekun prawny w przypadku pacjenta niepełnoletniego

Nazwisko i imię Rodzica/Opiekuna:
Data urodzenia/Pesel:
Adres:
Telefon kontaktowy Rodzica/Opiekuna:

Wyrażam zgodę, aby pobrany ode mnie lub dziecka materiał biologiczny: krew / (inne)
został wykorzystany do:

- ☐ diagnostyki molekularnej choroby (jakiej?)
☐ diagnostyki molekularnej predyspozycji do nowotworów złośliwych (jakiej?)
☐ badań molekularnych (jakich?)
☐ badań cytogenetycznych (jakich?)

Zostałem poinformowany, że:

1. Pobrany materiał genetyczny zostanie użyty w celu izolacji materiału genetycznego oraz wykonania testów genetycznych jw.
2. W niektórych sytuacjach materiał może być nieinformatywny/niejednoznaczny. W takim przypadku informatywny wynik analizy DNA nie zostanie wydany. Próbkę zostanie poddana ponownemu badaniu po wdrożeniu nowych metod diagnostycznych.
3. W przypadku, gdy pokrewieństwo pomiędzy członkami badanej rodziny jest inne niż deklarowane, otrzymany wynik może być niewłaściwie zinterpretowany.
4. W celu wykonania kompleksowej diagnostyki może zaistnieć konieczność pobrania próbki krwi od obciążonych chorobą członków rodziny, rodziców, płodu i ewentualnie innych członków rodziny.
5. Wyizolowany materiał genetyczny będzie przechowywany w odpowiednich warunkach, niemniej istnieje ryzyko degradacji DNA (proces naturalny), dlatego może potrzebować ponownego pobrania materiału w przyszłości.
☐ W przypadku braku zgody na przechowywanie proszę zaznaczyć
6. Zabezpieczony materiał biologiczny może być anonimowo wykorzystany do badań naukowych, mających na celu rozszerzenie wiedzy na temat podłoża molekularnego chorób genetycznych.
☐ W przypadku braku zgody na anonimowe użycie próbki do badań naukowych proszę zaznaczyć
7. Zabezpieczony materiał biologiczny może być wykorzystany do badań diagnostycznych, również tych o charakterze naukowym, w innych ośrodkach krajowych jak i zagranicznych, mających na celu realizację procesu diagnostycznego Pacjenta.
8. Wyrażam zgodę na przekazanie mi odpowiednich informacji, jeśli wyniki badań naukowych i diagnostycznych prowadzonych w przyszłości mogłyby stanowić podstawę do rozpoznania choroby genetycznej lub zwiększonego ryzyka jej rozwoju.
☐ W przypadku braku zgody proszę zaznaczyć
9. Jeśli w okresie między pobraniem materiału do diagnostyki genetycznej a datą wydania wyniku niepełnoletni ukończy 16 rok życia, przed wydaniem wyniku konieczne będzie podpisanie przez niego dodatkowego formularza Deklaracji Świadomej Zgody.
10. Przyjmuję do wiadomości, że zgodnie z art. 24 Ustawy o Ochronie Danych Osobowych z dnia 29.08.1997 r. (DZ.U. 2016.poz.922), administratorem danych osobowych jest Centrum Genetyki Medycznej Genesis sp. z o.o., ul. Grudzień 4, 60-601 w Poznaniu. Dane będą przetwarzane tylko do wyżej wymienionych celów. Przysługuje mi prawo do wglądu, poprawiania, sprostowania, ograniczenia przetwarzania i uzupełniania moich danych osobowych. W przypadku konieczności rozszerzenia diagnostyki u podwykonawcy lub konieczności weryfikacji wyniku na koszt CGM GENESIS, wyrażam zgodę na archiwizowanie i powierzenie moich danych osobowych (w tym danych wrażliwych) w bazach danych placówek diagnostycznych wykonujących zlecenie przez CGM GENESIS badania.
11. W przypadku zmiany organizacji dotyczących Banku Materiału Biologicznego CGM GENESIS skontaktujemy się z Państwem w celu uzyskania decyzji co do dalszych losów przechowywania materiału biologicznego (np. przekazanie Państwu). W związku z tym prosimy o poinformowanie CGM GENESIS w przypadku zmiany miejsca zamieszkania. W przypadku braku możliwości diagnostycznych i naukowych postępowanie z zabezpieczonym materiałem biologicznym jest zgodne z obowiązującą wewnętrzną procedurą.
12. Wykonanie testu genetycznego powinno być połączone z konsultacją genetyczną.

Zostałem poinformowany o celu, istocie i szczegółach testu genetycznego oraz możliwych wynikach, które będą wymagały właściwej interpretacji.

Miejsce, data

Wyś.14. 22.08.2017r.

Podpis Pacjenta
Rodzica/opiekuna prawnego

Podpis i pieczęć lekarza
kierującego/osoby uprawnionej

Centra Genetyki Medycznej GENESIS sp. z o.o. / ul. Grudzień 4 / 60-601 Poznań / tel. 61 62 63 436 / fax. 61 851 66 46 / NIP 778 13 56 527 / REGON 631002980 /
Sąd Rejonowy Poznań – Nowe Miasto i Wilda w Poznaniu, VIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego KRS nr 0000169935 / Kapitał Zakładowy 2.158 500 zł

str. 1/1