

(59)

Ocena morfologii plamki oraz funkcji narządu wzroku w przebiegu zespołu Ushera

Estimation of morphology and function of the eye in Usher's syndrom

Małgorzata Mrugacz, Michał Szumiński, Dorota Średzińska-Kita, Alina Bakunowicz-Łazarczyk

Klinika Okulistyki Dziecięcej z Ośrodkiem Leczenia Żeża
Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk

Summary:

Purpose: Retinitis pigmentosa (RP) is a set of heterogenous retinal diseases that affect primarily photoreceptors and retinal pigmented epithelium. The Usher's syndrome (RP associated with hearing impairment or loss), is responsible for about 10-20% of all cases.

We investigate macular morphology using spectral domain optical coherence tomography in correlation with visual function.

Material and methods: Two patients with Usher syndrome: a 13 years old girl and her 9 years old sister underwent comprehensive ophthalmological examination including: BCVA testing (Snellen charts), biomicroscopy of the anterior and posterior segment of the eye, electroretinography and SD-OCT scans of the macular region.

Results: BCVA was noticeable decreased in both eyes (Vod = 5/16, Vos = 5/16), of 13 years old patient, while it was slightly diminished in her younger sister (Vod = 5/6, Vos = 5/6). In patient with visual deterioration a blue cone deficiency was found. Central foveal thickness (CFT) and foveal outer segment/pigment epithelium thickness (FOSPET) was significantly reduced in 13 years old patient.

Conclusions: Spectral optical coherence tomography is a useful method to monitor morphological changes of the macula and their progress in patients with retinitis pigmentosa in Usher's syndrome.

Słowa kluczowe:

optyczna koherentna tomografia, plamka, zespół Ushera, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki.

Key words:

macula, optical coherence tomography, retinitis pigmentosa, Usher's syndrome.

Zespół Ushera stanowi najczęstszą przyczynę współwystępowania zwyrodnienia barwnikowego siatkówki (ZBS) oraz uszkodzenia słuchu. Pierwszy opis zespołu powstał w 1885 roku (Albrecht von Graefe), lecz obecnie obowiązującą nazwę zespół zyskał dopiero w 1914 roku (Charles Usher). Częstość jego występowania waha się od 1: 12500 w Niemczech (1) do 1: 23000 w Stanach Zjednoczonych (2). Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki występuje częściej – średnio 1: 4000 (3,4,5), stąd zespół Ushera stanowi przyczynę 10-20% wszystkich przypadków *retinitis pigmentosa* i aż 20-40% dziedzicznego autosomalnie recesywnie ZBS (6,7).

Na podstawie stopnia upośledzenia słuchu oraz wieku pacjenta, w czasie gdy pojawiają się zmiany o typie zwyrodnienia tapetoretinalnego, wyróżnia się trzy typy kliniczne zespołu Ushera: mutacje w 1 z 6 genów mogą prowadzić do rozwoju typu I, w 1 z 3 genów – do typu II, w 1 zidentyfikowanym genie – do typu III (tab. I). Jednakże najnowsze badania dowodzą, że heterogenność w przebiegu zespołu Ushera może być jeszcze większa (8). Upośledzenie słuchu ma naturę neurosensoryczną i w niektórych przypadkach może być postępujące. Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki na początku zajmuje fotoreceptory i nabłonek barwnikowy siatkówki (NBS). W patogenezie zespołu Ushera wspólnym punktem dla fotoreceptorów siatkówki oraz mechanowrażliwych komórek ucha wewnętrznego jest kompleks białek Ushera. Znajduje się on głównie w stereociliach i w okolicy synaps komórek zmy-

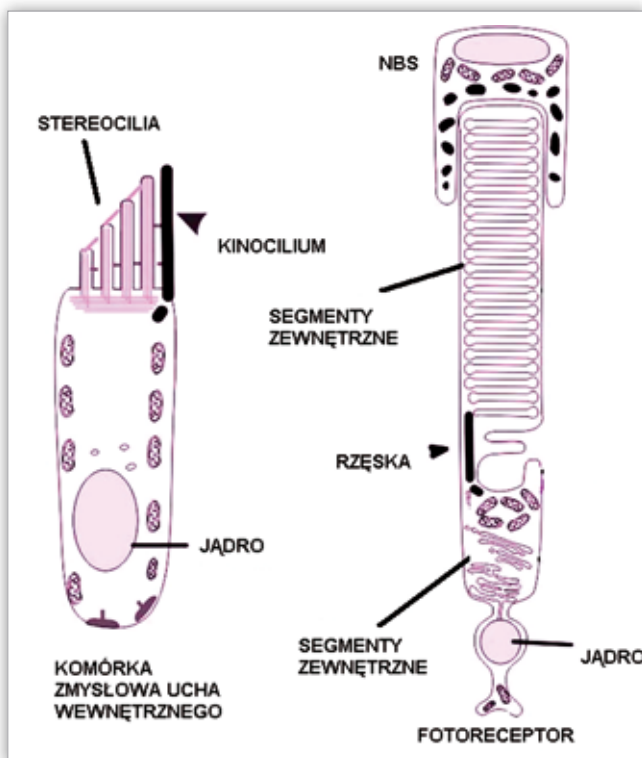
słowych ucha wewnętrznego oraz w rzęsce fotoreceptorów, a także w nabłonku barwnikowym siatkówki (ryc. 1). Funkcja, jaką pełni białko Ushera w siatkówce, nie jest do końca poznana, lecz wydaje się, że białko miozyna VIIa odgrywa istotną rolę w transporcie organelli oraz katabolizmie opsyny. Brak miozyny VIIa prowadzi do nadmiernej akumulacji opsyny o nieprawidłowej strukturze i do zatrzymania procesu odnowy błon krążków fotoreceptorów. Za funkcję transportową opsyny odpowiada także kinezyna-2. Jej uszkodzenie powoduje blokadę dostarczania opsyny, co wywołuje gwałtowną śmierć fotoreceptorów (9). Badania elektroretinograficzne oraz histologiczne dowodzą, że degeneracja fotoreceptorów może mieć miejsce już u pacjentów 6-letnich – pomimo braku objawów ich uszkodzenia aż do czasu, kiedy dzieci osiągną dojrzałość (10). W przebiegu typowego zwyrodnienia barwnikowego siatkówki utrata funkcji pręcików wyprzedza redukcję wrażliwości czopków, jednakże w niektórych przypadkach uszkodzenie 2 rodzajów fotoreceptorów może być jednocześnie. Istnieje także postać czopkowo-pręcikowa zwyrodnienia barwnikowego, w której wczesnymi objawami są pogorszenie ostrości wzroku i zaburzenia widzenia barwnego (11).

Cel

Analiza morfologii plamki za pomocą spektralnej optycznej koherentnej tomografii w korelacji do funkcji narządu wzroku w przebiegu zespołu Ushera.

Typ zespołu Ushera/ Type of Usher's Syndrome	I	II	III
Stopień upośledzenia słuchu/ Degree of deafness	Głęboki niedosłuch lub głuchota obecne przy urodzeniu/ profound hypoacusis at birth	Średnie lub głębokie stałe upośledzenie słuchu, obecne zwykle od urodzenia/ medium or profound impairment of hearing usually at birth	Głęboki, postępujący, ujawniający się po okresie rozwoju mowy/ profound progressive hypoacusis reveal itself after period of speech development
Początek zwyrodnienia barwnikowego siatkówki/ Beginning of retinitis pigmentosa	Przed pokwitaniem/ prepuberty	W okresie pokwitania/ in puberty	Najczęściej między 20.-40. rokiem życia/ the most often between 20-40 year of life
Występowanie zaburzeń równowagi/ Dysequilibrium	U większości/ in most cases	Rzadko/ rarely	Zmienne/ variable
Średnia częstość występowania danego typu zespołu Ushera w populacji europejskiej/ Average of frequency Usher's syndrome in Europeans	22-44%	56-75%	2%

Tab. I. Podział kliniczny zespołu Ushera.
Tab. I. Clinical assessment of Usher's syndrome.



Ryc. 1. Komórki czuciowe ucha wewnętrznego oraz siatkówki. NBS – nabłonek barwnikowy siatkówki.
Fig. 1. The sensory cells in the inner ear and retina. NBS – retinal pigment epithelium.

Materiał i metody

U 2 siostr (w wieku 13 lat i 9 lat) z zespołem Ushera wykonano badanie SD-OCT (Spectralis, Heidelberg). Najlepiej skorygowana ostrość wzroku była określona za pomocą tablicy Snellena. Pacjentkom wykonano pełne badanie okulistyczne, które obejmowało: biomikroskopię odcinków gałki ocznej – przedniego oraz tylnego – elektroretinografię oraz skany OCT okolicy plamki. Mapy siatkówki rejonu plamki były uzyskiwane automatycznie za pomocą skanów objętościowych. Pomiar centralnej grubości siatkówki w okolicy dołka (central foveal thickness – CFT) oraz odległości między ze-

wnętrzną warstwą fotoreceptorów a nabłonkiem barwnikowym (foveal outer segment-pigmented epithelium thickness – FOSPET) określano na wybranych skanach horyzontalnych. CFT wyznaczono jako najcieńszy punkt łączący wewnętrzną część dołka z zewnętrzną granicą nabłonka barwnikowego siatkówki. FOSPET określono jako odległość dzielącą miejsce połączenia części fotoreceptorów zewnętrznych z wewnętrznymi od zewnętrznej granicy NBS.

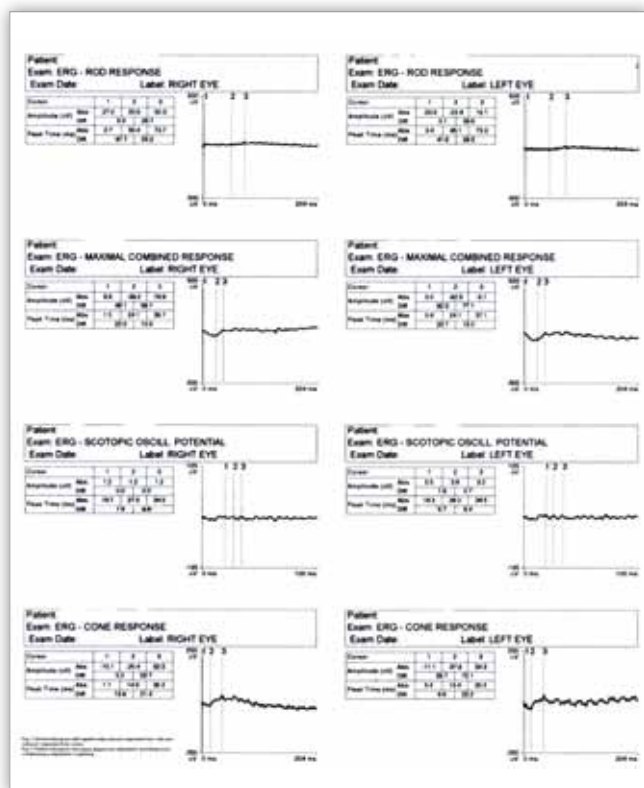
Wyniki

Najlepiej skorygowana ostrość wzroku była znamienne obniżona w obojgu oczach starszej z siostr – 13-letniej – (Vod = 5/16, Vos = 5/16). U młodszej pacjentki – 9-letniej – ostrość wzroku była jednakowa w obojgu oczach (Vod = 5/6, Vos = 5/6). Od urodzenia pacjentki miały głęboki niedosłuch neurosensoryczny, który miał charakter postępujący, obecnie jest on częściowo korygowany za pomocą aparatów słuchowych. Badanie przedniego odcinka w lampie szczelinowej nie wykazało odchyień od stanu prawidłowego. Badanie dna oczu ujawniło niewielkie zwężenie naczyń siatkówki oraz śródsiatkawkową nieregularną pigmentację na średnim obwodzie siatkówki. U 13-letniej pacjentki w plamce były obecne drobne przegrupowania barwnikowe oraz deficyt w osi niebieskozielonej w teście Ishihary. W badaniu elektrograficznym (FERG) uzyskano znacznie zredukowane amplitudy oraz czasy odpowiedzi pręcikowej i czopkowej (ryc. 2). Badanie SD-OCT ujawniło znacznie zredukowane CFT (w oku prawym – 99 μm, w oku lewym – 101 μm) oraz FOSPET w obojgu oczach (w oku prawym – 27 μm, w oku lewym – 31 μm), a także poddołeczkowy zanik czopków (ryc. 3, 4). Mapa grubości siatkówki w plamce wykazała ścieńczenie jej struktury (ryc. 5).

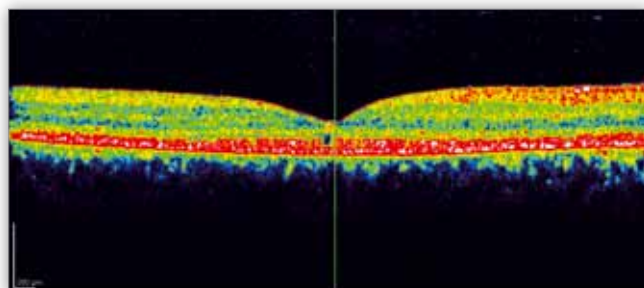
U 9-letniej pacjentki widzenie barwne było prawidłowe. Skany OCT wykazały zmniejszoną CFT (165 μm w oku prawym i 174 μm w oku lewym) oraz nieznacznie zredukowaną odległość FOSPET (65 μm w oku prawym i 63 μm w oku lewym) (ryc. 6, 7). Na mapie grubości siatkówki widoczne jest ścieńczenie regionu dołka (ryc. 8).

Dyskusja

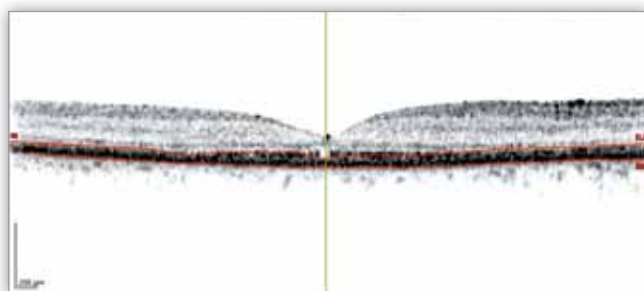
„Optyczna biopsja” za pomocą OCT jest użyteczną metodą przydatną w monitorowaniu zmian w plamce u pacjentów ze zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki w przebiegu zespołu



Ryc. 2. Elektretinogram z wygaszoną odpowiedzią fotoreceptorów.
 Fig. 2. Electoretinogram with reduced cones and rods response.

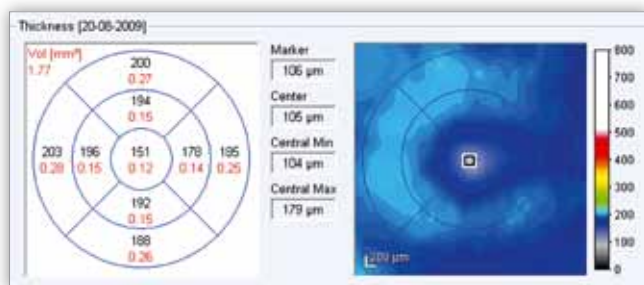


Ryc. 3. Zredukowana centralna grubość w okolicy dołka, poddołkowy zanik czopków.
 Fig. 3. Reduced central foveal thickness, subfoveal cone atrophy.

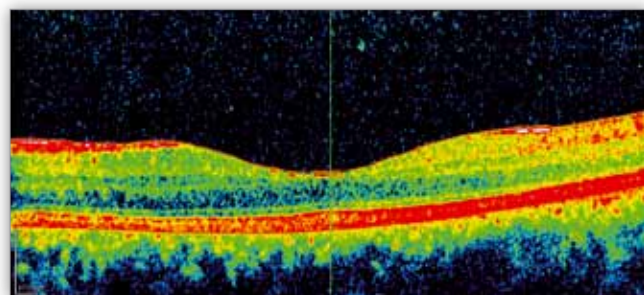


Ryc. 4. Skan poziomy okolicy dołka ukazujący zredukowaną odległość między segmentami zewnętrznymi fotoreceptorów a nabłonkiem barwnikowym siatkówki (FOSPET).
 Fig. 4. Horizontal scan of the fovea showing reduced distance between outer segment of photoreceptors and retinal pigment epithelium thickness (FOSPET).

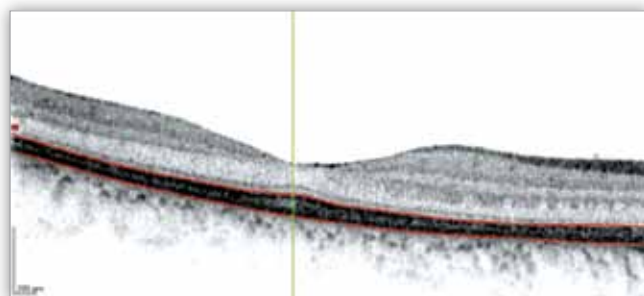
Ushera. Ocena jakościowa i ilościowa zmian morfologii siatkówki stanowi niezwykle cenne uzupełnienie badań podstawowych, pozwala na obiektywne określenie stopnia zaawansowa-



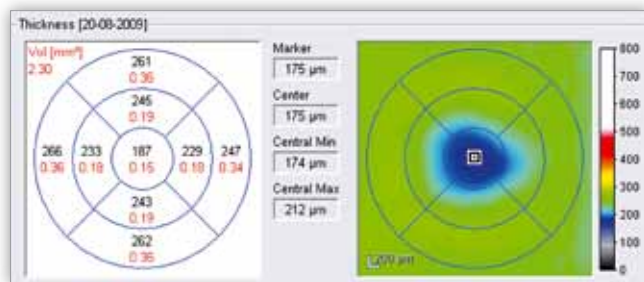
Ryc. 5. Mapa grubości ukazująca ścieńczenie siatkówki w okolicy plamki w oczach prawym i lewym.
 Fig. 5. Thickness map showing thinning of the macula in the right and left eye.



Ryc. 6. Nieznacznie zredukowana centralna grubość siatkówki w okolicy dołka.
 Fig. 6. Slightly reduced central foveal thickness.



Ryc. 7. Skan poziomy okolicy dołka ukazujący nieznacznie zredukowaną odległość między segmentami zewnętrznymi fotoreceptorów a nabłonkiem barwnikowym siatkówki (FOSPET).
 Fig. 7. Horizontal scan of the fovea showing slightly reduced distance between outer segment of photoreceptors and pigment epithelium thickness (FOSPET).



Ryc. 8. Mapa grubości ukazująca ścieńczenie siatkówki w okolicy dołka.
 Fig. 8. Thickness map showing thinning of the fovea.

nia zmian, funkcji narządu wzroku oraz rokowania (12). Choć zmiany funkcji pręcików i czopków mogą wyprzedzać zmiany ich morfologii, SD-OCT jako badanie nieinwazyjne powinno być używane w celu oceny zaawansowania zmian mikrostrukturu-

ralnych w siatkówce, szczególnie w przypadkach, gdy ostrość wzroku jest obniżona.

Piśmiennictwo:

1. Otterstedde CR et al.: *A new clinical classification for Usher's syndrome based on a new subtype of Usher's syndrome type I*. Laryngoscope 2001, 111(1), 84-86.
2. Boughman J, Vernon M, Shaver K: *Usher Syndrome: Definition and estimate of prevalence from two high-risk populations*. Journal of Chronic Disease 1983, 36, 595-603.
3. Kwiecień S, Sulak R, Szaflik J: *Zespół Ushera – opis przypadku*. Klin Oczna 2008, 110(10-12), 384-386.
4. Novak-Laus K, Kukujl S, Zorić-Geber M, Bastaić O: *Primary tapetoretinal dystrophies as the cause of blindness and impaired vision in the republic of Croatia*. Acta Clin Croat 2002, 41, 23-27.
5. Grondahi J: *Estimation of prognosis and prevalence of retinitis pigmentosa and Usher syndrome in Norway*. Clin Genet 1987, 31, 255-264.
6. Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, Hayes RP, Roderick TH: *Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine*. Am J Ophthalmol 1984, 97, 357-365.
7. Reiners J, Nagel-Wolfrum K, Jürgens K, Marker T, Wolfrum U: *Molecular basis of human Usher syndrome: Deciphering the mechanisms of the Usher protein network provides insights into pathomechanisms of the Usher disease*. Exp Eye Res 2006, 83, 97-119.
8. Smużyńska M, Pieczara E, Formińska-Kapuścik M, Żejmo M, Makowiecka K, Banasiak P: *Cystowaty obrzęk płamki w przebiegu zespołu Ushera u rodzeństwa – opis przypadku*. Magazyn Lekarza Okulisty 2009, 3(3), 158-164.
9. Jimeno D, Feiner L, Lillo C, Teofilo K, Goldstein LSB, Pierce EA, Williams DS: *Analysis of kinesin-2 function in photoreceptor cells using synchronous Cre-loxP knockout of Kif3a with RHO-Cre*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006, 47(11), 5039-5046.
10. Berson EL: *Retinitis pigmentosa*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993, 34, 1659-1676.
11. Birch DG, Anderson JL, Fish GE: *Yearly rates of rod and cone functional loss in retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy*. Ophthalmol 1999, 106, 258-268.
12. Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, Chan A, Drexler W, Schuman JS, Reichel E, Duker JS: *Ultra-high resolution optical coherence tomography assessment of photoreceptors in retinitis pigmentosa and related diseases*. Am J Ophthalmol 2006, 142(6), 945-952.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.12.2009 r. (1185)
Zakwalifikowano do druku 04.10.2010 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr hab. n. med. Małgorzata Mrugacz
Klinika Okulistyki Dziecięcej z Ośrodkiem Leczenia Zeza
Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego
w Białymstoku
ul. Waszyngtona 17
15-274 Białystok

Polskie Towarzystwo Okulistyczne

e-mail: pto@pto.com.pl