

# Κληρονομούμενα νοσήματα του αμφιβληστροειδούς

Α. ΑΝΑΣΤΑΣΑΚΗΣ<sup>1</sup>, Σ. ΠΛΑΪΝΗΣ<sup>2</sup>, ΧΡ. ΤΣΙΚΑ<sup>2</sup>, Μ. ΤΣΙΛΙΜΠΑΡΗΣ<sup>2</sup>

1. Athens Eye Hospital, Αθήνα.

2. Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική και Ινστιτούτο Οπτικής και Όρασης Ηρακλείου Κρήτης.

ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ  
2: 110-126, 2015

Τα κληρονομούμενα νοσήματα του αμφιβληστροειδούς αποτελούν μια ομάδα νοσημάτων με κύριο χαρακτηριστικό τη μεγάλη κλινική και γενετική ετερογένεια. Η διαγνωστική προσέγγιση των νοσημάτων αυτών απαιτεί μια λεπτομερή λήψη του οικογενειακού ιστορικού αλλά και ένα προσανατολισμένο συνδυασμό τόσο απεικονιστικών(δομικών) και λειτουργικών εξετάσεων. Η ανασκόπηση αυτή σκοπό έχει να αποτελέσει ένα πρακτικό οδηγό για τον οφθαλμίατρο που διαχειρίζεται ασθενείς με κληρονομούμενα νοσήματα του αμφιβληστροειδούς και να παρουσιάσει τα τελευταία δεδομένα όσον αφορά τις πρόσφατες προσπάθειες γενετικής θεραπείας στο πεδίο αυτό.

**Λέξεις ευρετηρίασης:** Κληρονομούμενα νοσήματα αμφιβληστροειδούς

## Inherited Retinal Disorders

A. ANASTASAKIS<sup>1</sup>, S. PLAINIS<sup>2</sup>, CH. TSIKA<sup>2</sup>, M. K. TSILIMBARIS<sup>2</sup>

1. Athens Eye Hospital, Athens

2. Ophthalmology Department, Institute of Vision and Optics, Heraklion, Crete

Inherited retinal disorders are mainly characterized by a significant clinical and genetic heterogeneity. The diagnostic approach in these disorders is based on a detailed family history taking and on a rational combination of imaging (structural) and functional (subjective and objective) tests. The purpose of this review is to provide a practical guide for ophthalmologist that manage patients with Inherited retinal disorders and to present the latest data from the ongoing gene therapy trials.

**Key words:** Inherited Retinal Dystrophies

Εστάλη προς δημοσίευση 22/05/2015

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

**Τ**α κληρονομούμενα νοσήματα του αμφιβληστροειδούς αποτελούν πεδίο της οφθαλμολογίας με ιδιαίτερο ενδιαφέρον εξαιτίας της διαγνωστικής δυσκολίας που εμφανίζουν. Κύριο χαρακτηριστικό των παθήσεων αυτών είναι η ετερογένεια, καθώς συχνά παρατηρούνται διαφορετικοί φαινότυποι ακόμα και σε πάσχοντες της ίδιας οικογένειας. Συγχρόνως πρόκειται για επιστημονικό πεδίο στο οποίο πολυετείς ερευνητικές προσπάθειες είχαν σαν αποτέλεσμα την πρόσφατη εφαρμογή για πρώτη φορά γενετικής θεραπείας σε ασθενείς με παθήσεις όπως η συγγενής αμαύρωση κατά Leber με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Τα κληρονομούμενα νοσήματα του αμφιβληστροειδούς οδηγούν συνήθως στη μείωση της κεντρικής/ωχρικής όρασης, με αποτέλεσμα δυσχέρεια στην ανάγνωση και την αναγνώριση προσώπων, όπως για παράδειγμα στη νόσο του Stargardt, ή της περιφερικής όρασης με αποτέλεσμα δυσχέρεια στην ανίχνευση αντικειμένων και τον προσανατολισμό στο χώρο, όπως συμβαίνει στα πρώιμα στάδια της μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Άλλες παθήσεις (π.χ. δυστροφίες κωνίων-ραβδίων) προσβάλλουν τόσο την κεντρική όσο και την περιφερική όραση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης δημογραφικής μελέτης (1) οι κληρονομούμενες παθήσεις του αμφιβληστροειδούς αποτελούν την κυριότερη αιτία τύφλωσης (σε ποσοστό 20,2%) για άτομα που έλαβαν πιστοποιητικό τυφλότητας μεταξύ 1 Απριλίου 2009 και 31 Μαρτίου 2010 στη Μ. Βρετανία.

Ο ρόλος του οφθαλμίατρου έως και σήμερα, που οι προσπάθειες γενετικής θεραπείας βρίσκονται σε φάση κλινικής δοκιμής, περιλαμβάνει την ορθή διάγνωση, την παροχή κατευθυντήριων οδηγιών και συμβουλευτικής, την παραπομπή σε ειδικό για την υποβοήθηση της χαμηλής όρασης<sup>1</sup> και στη διαχείριση των επιπλοκών που οι ασθενείς αυτοί συχνά εμφανίζουν. Επιπλέον ο οφθαλμίατρος συχνά καλείται να κρατάει ενήμερους τους ασθενείς και τις οικογένειές τους για την πρόοδο στη βασική και κλινική έρευνα που αφορά τα κληρονομούμενα νοσήματα.

Στην ανασκόπηση αυτή, θα αναφερθούμε σε ορισμένες από τις σχετικά συχνές κληρονομούμενες δυ-

στροφίες του αμφιβληστροειδούς, καθώς επίσης και σε τύπους δυστροφιών που εμφανίζουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά στον Ελλαδικό χώρο.

## ΜΕΛΑΓΧΡΩΣΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ

Η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΜΑ) αποτελεί μια ομάδα κληρονομούμενων παθήσεων του αμφιβληστροειδούς στις οποίες η κύρια διαταραχή αφορά τους φωτοϋποδοχείς (κυρίως τα ραβδία, αλλά σε προχωρημένα στάδια και τα κωνία), ενώ συγχρόνως διαταραχές εντοπίζονται και στο επίπεδο του μελαγχρου επιθηλίου, με αποτέλεσμα την προοδευτική μείωση της περιφερικής όρασης και τη νυκταλωπία. (2) Οι περισσότεροι από τους πάσχοντες διατηρούν έως και τα προχωρημένα στάδια της νόσου την κεντρική τους όραση. (3) Ο τύπος κληρονόμησης, ο οποίος προσδιορίζεται κατά τη λήψη του οικογενειακού οφθαλμολογικού ιστορικού (λήψη γενεαλογικού δένδρου), μας δίνει σημαντικές πληροφορίες όχι μόνο για τη διάγνωση, αλλά και για τη βαρύτητα της νόσου.

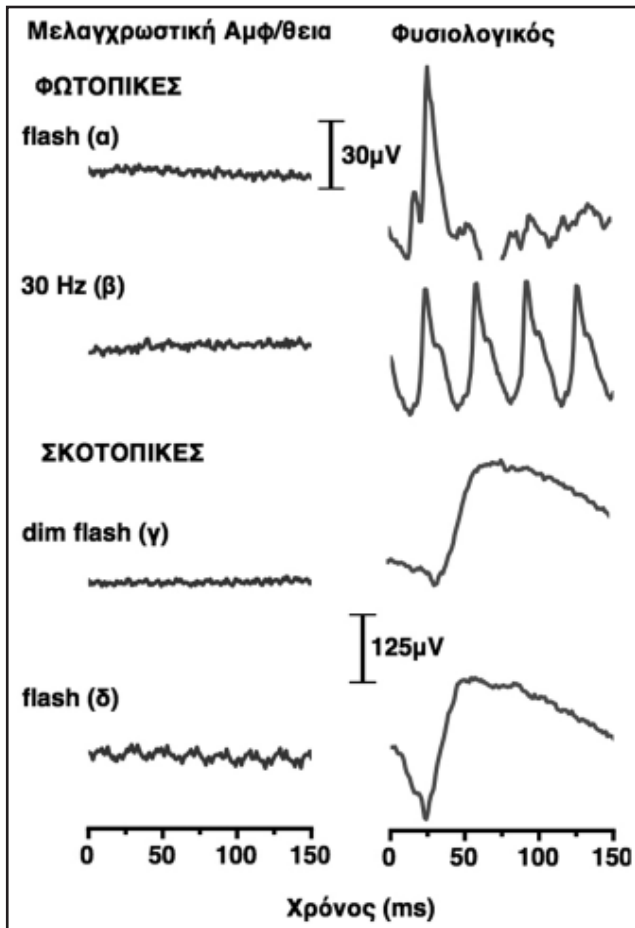
Η συχνότητα της νόσου ανέρχεται περίπου σε 1 προς 4.000-7000 άτομα, ενώ παρατηρείται συχνότερα σε πληθυσμούς με υψηλά ποσοστά αιμομιξίας (4) και υπάρχει συσχέτιση της βαρύτητας της νόσου με την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων. Η ΜΑ μπορεί να προκύψει από πληθώρα μεταλλάξεων που αφορούν παραπάνω από 50 γονίδια (5,6) ενώ κληρονομείται με όλους τους δυνατούς τρόπους κληρονόμησης. Στο κεφάλαιο αυτό θα εστιάσουμε στην απλή ΜΑ (ή μη συνδρομική ΜΑ), δηλαδή τη νόσο που δεν προσβάλλει άλλα όργανα πέραν του οφθαλμού.

### Συμπτωματολογία- Διαγνωστική προσέγγιση

Τα πρώτα συμπτώματα των ασθενών αυτών περιλαμβάνουν μια ήπια δυσκολία στην προσαρμογή στο σκοτάδι, και συνήθως αναφέρουν ότι χρειάζονται αρκετό χρόνο για να αποκτήσουν μια ικανοποιητική οπτική λειτουργία μετά από τη μετάβαση από φωτεινό σε σκοτεινό περιβάλλον. Στα πρώιμα στάδια της νόσου, η εμφάνιση του βυθού είναι συχνά απολύτως φυσιολογική και αρκετές φορές είναι φυσιολογικά ακόμα και τα οπτικά πεδία. Η μόνη εξέταση που μπορεί να ανιχνεύσει πρώιμες διαταραχές είναι το κλασικό ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (Full field ERG) (Εικόνα 1). Επί κλινικής υποψίας της νόσου σε ασθενείς που δεν αντιλαμβάνονται κάποιο πρόβλημα στην όρασή τους (γεγονός όχι σπάνιο στην κλινική πράξη) είναι χρήσιμο κατά τη λήψη του ιστορικού να περιλαμβάνονται ερωτήσεις που αφορούν δραστηριότητες υπό συνθήκες χαμηλού φωτισμού, έτσι ώστε να αναδειχθεί η κλινική διάγνωση.

Μελέτες έχουν δείξει ότι όσο νωρίτερα εκδηλωθούν

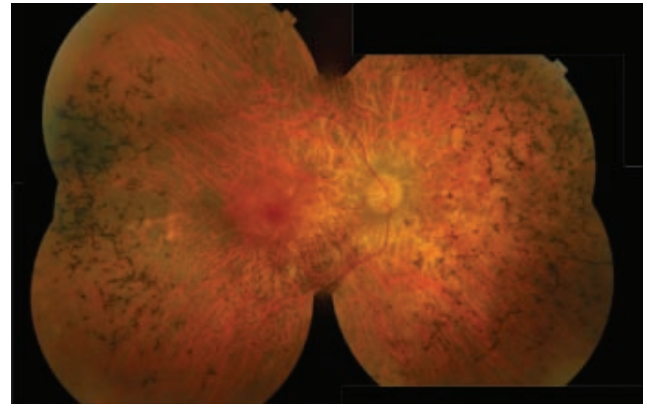
<sup>1</sup> Ο όρος «χαμηλή όραση» (low vision) περιγράφει μείωση της όρασης που μπορεί να οφείλεται σε οποιαδήποτε πάθηση και να αφορά κάθε ηλικία και δεν πρέπει να συγχέεται με την «τυφλότητα»: το «χαμηλή» προσδιορίζει μείωση της οπτικής οξύτητας, τουλάχιστον κατά 70% και/ή οπτικό πεδίο μικρότερο των 20 μοιρών, ενώ το «όραση» υποδηλώνει ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς δεν είναι τυφλοί. Ο όρος «τύφλωση» περιγράφει ασθενείς με μείωση στην οπτική οξύτητα τουλάχιστον κατά 95%.



**Εικόνα 1.** Τυπικές κυματομορφές του ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφήματος με βάση τις προδιαγραφές της ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) για έναν οφθαλμό με φυσιολογική όραση (δεξιά) και έναν με μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (αριστερά). Η απουσία κυματομορφών στις σκοτοπικές συνθήκες είναι χαρακτηριστική από τα πρώιμα στάδια της νόσου, ενώ σε πιο προχωρημένα στάδια παρατηρείται απουσία κυματομορφών και από τα κωνία (ακόμα και αν ο ασθενής έχει ικανοποιητική κεντρική όραση). Οι κυματομορφές αποτελούν καταγραφές αποκρίσεων σε ισχυρό (α) και σε εναλλασσόμενο – 30 Hz (β) flash σε φωτοπικές συνθήκες, και σε χαμηλής έντασης flash (γ) και ισχυρό flash (δ) σε σκοτοπικές συνθήκες.

τα πρώτα συμπτώματα της νόσου τόσο δυσμενέστερη είναι η πρόγνωση για την οπτική λειτουργία του ασθενούς. (7,8) Αρκετές γυναίκες ασθενείς αντιλαμβάνονται τα πρώτα συμπτώματα της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ αρκετές πάσχουσες (περίπου 10%) αναφέρουν επιδείνωση της όρασης κατά τη διάρκεια του θηλασμού. (9)

Σε κάθε περίπτωση ο ασφαλέστερος τρόπος τεκμηρίωσης της διάγνωσης σε έναν ασθενή, είτε εμφανίζει συμπτώματα είτε όχι, είναι με τη διενέργεια του κλασικού ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφήματος με βάση τις προδιαγραφές της ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision). (10) Η ειδική από-



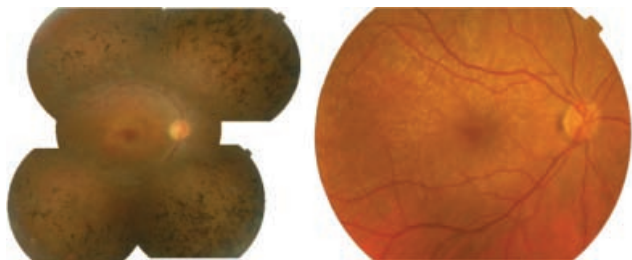
**Εικόνα 2.** Έγχρωμη φωτογραφία βυθού (κολάζ) ασθενούς μας, με μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια. Διακρίνονται τα τυπικά χαρακτηριστικά της νόσου: συσσωρευση χρωστικής με τη μορφή οστεοβλαστών, στένωση αγγείων, ατροφία στο επίπεδο του ME και ήπιος αποχρωματισμός της θηλής.

κριση για το σύστημα των ραβδίων (με τη χρήση ενός φωτεινού ερεθίσματος πολύ χαμηλής έντασης, στο οποίο τα κωνία δεν αποκρίνονται) είναι πάντοτε μειωμένη, ακόμα και στα πρώιμα στάδια της νόσου.

Οφθαλμοσκοπικά, η κλασική τριάδα ευρημάτων περιλαμβάνει λέπτυνση των αμφιβληστροειδικών αγγείων (που υποδηλώνει ύπαρξη διάχυτης νόσου των φωτοϋποδοχέων), κηρώδη ωχρότητα του οπτικού νεύρου και συγκέντρωση μαύρης χρωστικής στη μέση περιφέρεια (που συχνά δημιουργεί την κλασική «δίκην οστεοβλαστών» εικόνα και αποτελεί μετανάστευση χρωστικής από το μελάγχρουν επιθήλιο) (Εικόνα 2). Τα ευρήματα αυτά είναι αμφοτερόπλευρα αλλά πολλές φορές παρατηρείται ασύμμετρη προσβολή. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε μικρή σειρά ετερόπλευρων περιστατικών (11), με τους περισσότερους ειδικούς να συμφωνούν πως μάλλον πρόκειται περί εξαιρετικά ασύμμετρης προσβολής.

Στη διαφοροδιάγνωση συμπεριλαμβάνονται όλες οι καταστάσεις που συνοδεύονται από αμφιβληστροειδοπάθεια με συγκέντρωση χρωστικής, όπως παλαιές φλεγμονές του οπισθίου ημιμορίου (παλιά συφιλιδική λοίμωξη, λοίμωξη από ερυθρά), τοξικότητα στη θιοριδαζίνη, τραυματικές αμφιβληστροειδοπάθειες αλλά και δυστροφίες όπως η συγγενής αμαύρωση κατά Leber. Στις αρχικές φάσεις, όπου δεν παρατηρούνται παθολογικά ευρήματα στη βυθοσκόπηση, η διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνει και τη μη οργανική απώλεια όρασης.

Πρέπει να σημειωθεί ότι συχνά οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονται σε επανειλημμένους ηλεκτροφυσιολογικούς ελέγχους, χωρίς αυτό να είναι απαραίτητο, τόσο κατά την αρχική προσέλευση (ενώ η βυθοσκοπική εικόνα τους είναι απόλυτα τυπική) όσο και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους. Η διενέργεια



**Εικόνα 3.** Φωτογραφίες βυθού (κολάζ) ασθενούς μας με φυλοσύνδετη MA (αριστερά) και της μητέρας του (δεξιά). Οι ασθενείς με φυλοσύνδετη νόσο είναι άρρηνες, ενώ οι γυναίκες είναι συνήθως ασυμπτωματικές φορείς της νόσου. Η εικόνα του βυθού των πασχόντων είναι τυπική και η πρόγνωση βαριά. Για τις ασυμπτωματικές γυναίκες φορείς περιγράφεται εικόνα με χαρακτηριστική αντανάκλαση κατά τη βυθοσκόπηση (Tapetal-like reflex). Η φωτογραφία βυθού της μητέρας του ασθενούς μας (δεξιά) εμφανίζει τέτοια χαρακτηριστική χρυσίζουσα περιωχρική αντανάκλαση, ακτινοειδώς διατεταγμένη

οπτικών πεδίων και η καταγραφή της οπτικής οξύτητας στους ασθενείς αυτούς δίνει σημαντική και επαρκή πληροφορία για την παρακολούθησή τους. Μελέτες έχουν δείξει ότι η απώλεια του οπτικού πεδίου ξεκινάει από μεμονωμένα σκοτώματα σε μια περιοχή περίπου 20 μοιρών από το σημείο προσήλωσης, τα οποία σταδιακά συνενώνονται και δημιουργούν ένα δακτύλιο (δακτυλιοειδές σκότωμα). Μετέπειτα το έξω όριο του σκοτώματος επεκτείνεται προς την περιφέρεια σχετικά γρήγορα ενώ το έσω όριο του δακτυλίου επεκτείνεται με πιο αργό ρυθμό προς το σημείο προσήλωσης. (2)

Όσον αφορά την πρόγνωση, η φυλοσύνδετη μορφή της νόσου έχει τη δυσμενέστερη πρόγνωση (Εικόνα 3), ενδιάμεση πρόγνωση έχουν περιστατικά με αυτοσωμική υπολειπόμενη μορφής της νόσου, ενώ την καλύτερη πρόγνωση έχουν οι ασθενείς με την αυτοσωμική επικρατή μορφή. Σε μελέτη όπου διερευνήθηκε η εξέλιξη των οπτικών πεδίων σε ασθενείς με την επικρατή μορφή της MA (109 ασθενείς), το 60% των ασθενών με ηλικία μεγαλύτερη των 40 ετών διατηρούσαν κεντρικό οπτικό πεδίο μεγαλύτερο των 10 μοιρών.

Για την παρακολούθηση των ασθενών αυτών, η διενέργεια περιμετρίας ανά έτος ή διατία, αλλά και οι εικόνες αυτοφθορισμού παρέχουν επαρκή πληροφορία τόσο για την εξέλιξη της νόσου όσο και για την τεκμηρίωση της μειωμένης οπτικής λειτουργίας όταν απαιτείται να τεκμηριωθεί η νομική τυφλότητα (μείωση οπτικού πεδίου κάτω από 5 μοίρες). Πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι ο δακτύλιος υπερ-αυτοφθορισμού που παρατηρείται στις εικόνες του αυτοφθορισμού στον οπίσθιο πόλο αφορίζει την περιοχή όπου οι φωτούποδοχείς είναι υγιείς. (12) Η συλλογή αυτών των πληροφοριών αποτελεί σημαντικό εφόδιο για τον οφθαλμίατρο κατά την παρακολούθηση των ασθενών με MA.

## ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ

Στην παρούσα φάση δεν υπάρχει αιτιολογική θεραπεία για την μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η παρέμβαση του οφθαλμίατρου αποσκοπεί στην ενίσχυση της υπάρχουσας οπτικής λειτουργίας και στην αντιμετώπιση των επιπλοκών. Επιπρόσθετα, σημαντική είναι η υποστήριξη και η καθοδήγηση που σχετίζεται με τροποποίηση των συνθηκών του περιβάλλοντος του πάσχοντος ώστε να διευκολύνεται η καθημερινότητά του/της.

Η χρήση των συμπληρωμάτων διατροφής (βιταμινών) έχει διερευνηθεί αρκετά από διάφορους ερευνητές και παρότι υπήρξαν κάποιες μελέτες με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (σχετικά με τη χρήση λουτεΐνης και βιταμίνης A (13-18)), άλλοι ερευνητές έδειξαν ότι δεν υπάρχει πραγματικό όφελος από τη χρήση αυτών των σκευασμάτων και ότι τα συμπεράσματα των προηγούμενων μελετών ήταν λανθασμένα. (19)

Στην πράξη σε αυτούς τους ασθενείς, απαιτείται σε προχωρημένα στάδια της νόσου μια προσεκτική διαχείριση των επιπλοκών όπως ο καταρράκτης (συνδυασμός συνήθως οπίσθιου υποκαψικού με οπίσθιο φλοιώδη καταρράκτη), το γλαύκωμα και το κυστοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας. Όσον αφορά τον καταρράκτη οι περισσότεροι ασθενείς έχουν σημαντικό όφελος από την αφαίρεσή του. Είναι όμως σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι δεν πρόκειται πάντα για μια απλή επέμβαση καθώς συχνά στους ασθενείς αυτούς συνυπάρχει αδυναμία (ανεπάρκεια) της Ζιννεϊού ζώνης. (20)

Για το κυστοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας υπάρχει σημαντικός αριθμός δημοσιεύσεων που υπογραμμίζουν την ευεργετική δράση των ανταγωνιστών της καρβονικής ανυδράσης είτε από το στόμα ή με τη μορφή σταγόνων ντορζολαμίδης τρεις φορές την ημέρα για 2-3 μήνες (21-23).

Ο συνηθέστερος τρόπος για τη διευκόλυνση του ασθενή με MA και γενικά των ασθενών που παρουσιάζουν εκφύλιση στα ραβδία είναι η εξασφάλιση περιβάλλοντος με περισσότερο φως. Για την ενίσχυση του διαθέσιμου φωτισμού διατίθενται σήμερα συσκευές ελεγχόμενου φωτισμού με LED που προσαρμόζονται στα γυαλιά του χρήστη διευκολύνοντας κοντινές δραστηριότητες όπως ανάγνωση οδηγιών σε φάρμακα, πλέξιμο ή βίδωμα. Ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, στους οποίους η μείωση του μεγέθους της κόρης και η αύξηση της απορροφητικότητας του κρυσταλλοειδούς φακού συντελεί στη μείωση της ποσότητας του φωτός που φτάνει στον αμφιβληστροειδή, απαιτείται περισσότερο τεχνητό φως για τη διεκπεραίωση καθημερινών δραστηριοτήτων. Σε στάδια που παρατηρείται σημαντική έκπτωση και της κεντρικής όρασης, γίνεται απαραίτητη και η χρήση βοηθημάτων που προσφέρουν μεγέθυνση (βλ. παρακάτω).

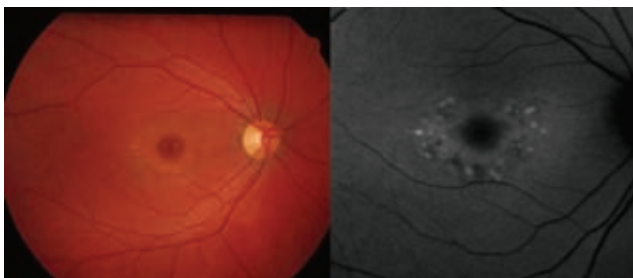


## ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ STARGARDT

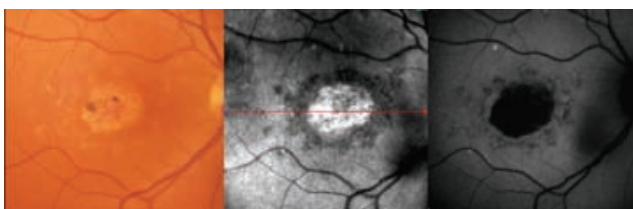
Η νόσος του Stargardt περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1909 από τον ομώνυμο Γερμανό οφθαλμίατρο (24). Αποτελεί την πιο συχνή κληρονομούμενη ωχροπάθεια νεανικής ηλικίας με συνήθη ηλικία εμφάνισης τα 15 έτη (25). Η συχνότητα της νόσου ανέρχεται στα 1 στα 8.000 άτομα και πρόκειται για αυτοσωμική υπολειπόμενη πάθηση. Υπεύθυνες για τη νόσο είναι μεταλλάξεις στο γονίδιο ABCA4.

### Συμπτωματολογία-Κλινική εικόνα

Το πρώτο σύμπτωμα που αναφέρουν οι ασθενείς είναι κάποιου βαθμού δυσκολία στην κεντρική όραση και κυρίως στην ανάγνωση. Η βυθοσκοπική εικόνα στις τυπικές περιπτώσεις χαρακτηρίζεται από την παρουσία λευκο-κίτρινων εναποθέσεων λιποφουσκίνης (flecks) στον οπίσθιο πόλο που μπορεί είτε να λάβουν τη μορφή δακτυλίου περιωχρικά (Εικόνα 4) ή να εμφανίζονται διάχυτα σε όλο τον οπίσθιο πόλο (26). Οι εναποθέσεις αυτές μπορεί να έχουν γραμμοειδές σχήμα ή σχήμα ουράς ψαριού (fish-tail-like flecks). Στην εικόνα αυτή προστίθεται συχνά μια ατροφική βλάβη της ωχράς κηλίδας (Εικόνα 5). (27) Σε πρώιμες φάσεις της νόσου που οι αλλοιώσεις δεν είναι ευδιάκριτες στη κλασική βυθο-



**Εικόνα 4.** Πρώιμα στάδια νόσου του Stargardt. Ο δακτύλιος και οι εστίες υπερ-αυτοφθορισμού (flecks) εξαιτίας της παρουσίας της λιποφουσκίνης απεικονίζονται ευκρινέστερα στη δεξιά εικόνα (αυτοφθορισμός) σε σχέση με την έγχρωμη εικόνα βυθού.



**Εικόνα 5.** Νόσος του Stargardt. Τυπική εικόνα βυθού (έγχρωμη φωτογραφία αριστερά) με δακτύλιο κίτρινων εναποθέσεων περιωχρικά και συνυπάρχουσα ατροφική βλάβη της ωχράς κηλίδας. Μεσαία και δεξιά εικόνα: SLO υπέρυθη και απεικόνιση αυτοφθορισμού από τον ίδιο ασθενή, όπου φαίνεται ότι η δομική βλάβη σκιαγραφείται με μεγαλύτερη σαφήνεια στο υπέρυθρο σε σχέση με την απεικόνιση με αυτοφθορισμό.

σκόπηση, μόνο οι εικόνες αυτοφθορισμού μπορούν να αναδείξουν την παρουσία τους (Εικόνα 4, δεξιά) και να θέσουν τη διάγνωση.

Η λιποφουσκίνη αποτελεί μεταβολικό προϊόν που συσσωρεύεται στο μελάγχρουν επιθήλιο των ασθενών, ως αποτέλεσμα μεταλλάξεων του γονιδίου ABCA4, που οδηγούν σε δυσλειτουργία μιας μεμβρανικής πρωτεΐνης-μεταφορέα των έξω τμημάτων των ραβδίων και κωνίων υπεύθυνης για την απομάκρυνση αυτών των προϊόντων (28, 29). Παρότι η απεικόνιση με αυτοφθορισμό είναι η εξέταση που επιβεβαιώνει τη διάγνωση, η ακριβής έκταση της δομικής βλάβης αναδεικνύεται με μεγαλύτερη σαφήνεια στην απεικόνιση με το υπέρυθρο (SLO-IR) (30) (Εικόνα 5).

Σε σημαντικό ποσοστό ασθενών (περίπου 40%) (31) ο αγγειογραφικός έλεγχος αναδεικνύει το φαινόμενο της χοριοειδικής σιγής (ονομάζεται και σκοτεινός χοριοειδής), εύρημα το οποίο θεωρείται παθογενωμικό. Πάντως η αγγειογραφία εκτελείται μόνο σε περιπτώσεις που όλα τα άλλα διαγνωστικά μέσα δεν επιβεβαιώνουν τη διάγνωση. Οι ηλεκτροδιαγνωστικές εξετάσεις, τις περισσότερες φορές έχουν ποικίλα αποτελέσματα, μη παθογενωμικά. Διάφορες μελέτες διακρίνουν τη νόσο του Stargardt με βάση τα ηλεκτροφυσιολογικά αποτελέσματα (32) σε τύπου 1, όταν δεν υπάρχουν διαταραχές στο κλασικό ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα, σε τύπου 2 όταν υπάρχουν διαταραχές μόνο στις φωτοπικές απαντήσεις, και τύπου 3 όταν καταγράφονται διαταραγμένες τόσο οι φωτοπικές όσο και οι σκοτοπικές απαντήσεις. Τα οπτικά πεδία αναδεικνύουν το κεντρικό σκότωμα που χαρακτηρίζει την όραση των ασθενών αυτών και το οποίο διευρύνεται στην πορεία της νόσου.

### Πρόγνωση-Φυσική πορεία της νόσου

Η πλειοψηφία των ασθενών με νόσο του Stargardt, είτε αυτή είναι πρώιμης (κατά τη παιδική ηλικία) (24) είτε όψιμης έναρξης (33), καταλήγουν με οπτική οξύτητα 1/10 ή και λιγότερο σε περίπου 8-12 χρόνια (πρακτικά αυτός είναι ο χρόνος που απαιτείται μέχρι να αναπτυχθεί η ατροφική βλάβη της ωχράς κηλίδας) (34). Καλύτερη πρόγνωση έχουν οι ασθενείς με όψιμη έναρξη της νόσου και ιδιαίτερα αυτοί στους οποίους δεν υπάρχει σημαντική προσβολή του κεντρικού βοθρίου (foveal-sparing phenotype) (35). Ο μέσος χρόνος μέχρι την επιδείνωση στη χαμηλότερη οπτική οξύτητα, όπως έδειξε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη, σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό από την οπτική οξύτητα που έχουν οι ασθενείς κατά την αρχική τους παρουσίαση, αλλά και με την ηλικία στην οποία τίθεται η αρχική διάγνωση. Ασθενείς με αρχική οπτική οξύτητα καλύτερη από 5/10 που διαγνώστηκαν τις πρώτες 2 δεκαετίες της ζωής τους έφτασαν σε χαμηλά επίπεδα οπτικής οξύτητας σε 7 χρόνια,

ενώ ασθενείς με ηλικία αρχικής διάγνωσης τα 21-40 έτη, χρειάστηκαν 22 χρόνια για να φτάσουν σε χαμηλά επίπεδα οπτικής οξύτητας. Τέλος ασθενείς που διαγνώστηκαν μεταξύ 41-60 έτους έφτασαν στη χαμηλότερη όρασή τους μετά από 29 χρόνια (36,37). Όσον αφορά το κεντρικό σκότωμα, έχει υπολογιστεί ότι απαιτούνται περίπου 18 χρόνια για να διπλασιαστεί.

### ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ

Το γεγονός ότι η νόσος του Stargardt αφορά νέους (συνήθως εφήβους) ασθενείς, και πιο συγκεκριμένα ασθενείς που βρίσκονται σε σχολική ηλικία καθιστά τη συμβουλευτική και τη διαχείριση των πασχόντων σημαντική υποχρέωση του θεράποντα οφθαλμιάτρου. Ο ρόλος του ειδικού στη χαμηλή όραση είναι καθοριστικός καθώς η εκπαίδευση για έκκεντρη ανάγνωση αλλά και η χρήση βοηθημάτων για τη χαμηλή όραση που μεγεθύνουν τα αντικείμενα του ενδιαφέροντος αποτελούν σημαντική προτεραιότητα για αυτούς τους ασθενείς αλλά και πρακτικά τη μοναδική δυνατότητα για βοήθεια προς αυτούς.

Αξιοσημείωτα είναι πάντως τα αποτελέσματα από μελέτη που δημοσιεύτηκε πρόσφατα και στην οποία εκτιμήθηκε μέσω ερωτηματολογίου το μορφωτικό επίπεδο των ασθενών με νόσο του Stargardt (38). Το δείγμα ήταν σχετικά μικρό, όμως το ποσοστό των ασθενών που απόκτησαν υψηλό μορφωτικό επίπεδο (δηλαδή ήταν πτυχιούχοι ανωτάτων σχολών) ξεπερνούσε το 60%, και οι συγγραφείς κατέληξαν ότι για την απόκτηση υψηλού μορφωτικού επιπέδου και τίτλων ανώτατων σπουδών, τελικά φαίνεται πως παίζει σημαντικότερο ρόλο η θέληση των ασθενών, παρά οι σημα-

ντικές δυσκολίες που βιώνουν εξαιτίας της μειωμένης κεντρικής όρασης.

Ο συνηθέστερος τρόπος για τη διευκόλυνση του ασθενή με χαμηλή ωχρική όραση είναι η μεγέθυνση (βλ. Εικόνα 6). Αυτή επιτυγχάνεται με τη χρήση ισχυρών συγκλινόντων φακών, οι οποίοι παράλληλα εξασφαλίζουν βέλτιστη εστίαση των αντικείμενων ενδιαφέροντος (π.χ. βιβλίο) σε σχετικά κοντινή απόσταση (~15-20 cm), όπου το γωνιακό τους μέγεθος είναι αυξημένο. Ιδιαίτερα αποτελεσματικός είναι ο συνδυασμός τους με μεγεθυντές εικόνες ποικίλων μορφών: με χειρολαβή ή βάση, με φωτισμό ή χωρίς, με clip επάνω στον σκελετό οράσεως είτε με τοποθέτηση του μεγεθυντή πάνω σε έγγραφο ή εφημερίδα. Υπάρχουν επίσης τηλεσκοπικά συστήματα που συνήθως χρησιμοποιούνται μονόφθαλμα (όπου η σύγκλιση είναι ανέφικτη) σε πολύ κοντινή απόσταση, < 15 cm, αλλά και κλειστά κυκλώματα τηλεόρασης/υπολογιστή αποτελούμενα από φορητή κάμερα ή ειδικό «ποντίκι» που σαρώνει το κείμενο ενδιαφέροντος ενώ παράλληλα το προβάλλει μεγεθυμένο (έως και 50 φορές). Ικανοποιητικές μεγεθύνσεις μπορούν επίσης να επιτευχθούν με φορητά ηλεκτρονικά συστήματα. Τα τελευταία χρόνια γίνονται σημαντικές προσπάθειες για την ανάπτυξη πρωτότυπων τηλεσκοπικών συστημάτων ενδοφακών και φακών επαφής, οι οποίοι, σε συνδυασμό με «έξυπνα γυαλιά» ή μέσω ηλεκτρικής πόλωσης, θα επιτρέπουν στο χρήστη να επιλέγει μεταξύ κανονικής και μεγεθυμένης (~2,8 φορές) όρασης.

### ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΑΜΑΥΡΩΣΗ ΚΑΤΑ LEBER

Η συγγενής αμαύρωση κατά Leber αποτελεί βαριά μορφή αμφιβληστροειδικής δυστροφίας, κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο και πρόκειται για συγγενή μορφή διάχυτης δυσλειτουργίας των φωτοϋποδοχέων. (39) Ως πάθηση βρίσκεται σήμερα στην κορυφή του επιστημονικού ενδιαφέροντος εξαιτίας της πρόσφατης, πρώτης εφαρμογής γενετικής θεραπείας σε 3 μεγάλα κέντρα του εξωτερικού. Στις κλινικές αυτές δοκιμές συμπεριελήφθησαν ασθενείς που είχαν ταυτοποιημένη την υπεύθυνη για τη νόσο μετάλλαξη στο γονίδιο RPE65 και οι οποίοι ήταν σοβαρά προσβεβλημένοι από τη νόσο. (40,41) Η εισαγωγή και ενσωμάτωση του υγιούς γενετικού υλικού στον αμφιβληστροειδή των ασθενών έγινε διάμεσου του υαλοειδούς και ως μεταφορέας χρησιμοποιήθηκε ένας αδενοϊός. Η μέθοδος σε πρώτη φάση αποδείχτηκε ασφαλής και η πλειοψηφία των ασθενών αυτών είχαν ένα μικρό όφελος όσον αφορά την οπτική τους λειτουργία. Αναμένονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον και τα μακροχρόνια αποτελέσματα της γενετικής θεραπείας σε προσεχείς δημοσιεύσεις.



**Εικόνα 6.** Η μεγέθυνση (στην συγκεκριμένη περίπτωση 2.5x) περιορίζει την επίδραση ενός ωχρικού σκωτώματος στην λειτουργική όραση, όπως π.χ. την ανάγνωση.

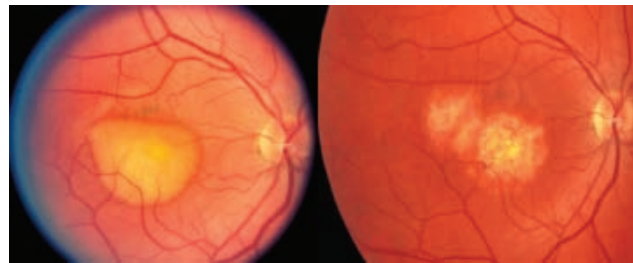
## ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Οι ασθενείς αυτοί είναι υπερμέτρωπες και συνήθως προσέρχονται με τους γονείς τους καθώς τα πρώτα συμπτώματα είναι εμφανή από τους πρώτους μήνες της ζωής. Οι γονείς συνήθως παρατηρούν ότι τα παιδιά αυτά δεν προσηλώνουν, δεν παρακολουθούν, εμφανίζουν νυσταγμό, φωτοφοβία αλλά και το οφθαλμό-δακτυλικό αντανακλαστικό, δηλαδή μια αυξημένη τάση να πιέζουν και να τρίβουν τους οφθαλμούς τους. Στη βυθοσκόπηση συχνά διαπιστώνονται κάποιες μη ειδικές διαταραχές της χρωστικής και λεπτυσμένα αμφιβληστροειδικά αγγεία. Σε κάθε περίπτωση, όταν η συμπεριφορά του νεαρού ασθενή υποδεικνύει χαμηλή όραση ακόμα και με φυσιολογική την εμφάνιση του βυθού, ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος (Full field ERG) είναι απόλυτα ενδεικτικός. Στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο αρκετές φορές ανακύπτουν δυσκολίες στην καταγραφή λόγω της δύσκολης συνεργασίας και γιατί συχνά η εξέταση πραγματοποιείται υπό μέθη στο χειρουργείο. Το χαρακτηριστικό εύρημα είναι η απουσία καταγραφής ηλεκτρικής δραστηριότητας τόσο σε φωτοπικές όσο και σε σκοτοπικές συνθήκες. Τα ευρήματα αυτά είναι σημαντικά για τη διάγνωση, αλλά και για την αποφυγή εκτεταμένων ακτινολογικών και νευρολογικών ελέγχων προς αναζήτηση κάποιας κεντρικής αιτιολογίας για τη χαμηλή όραση. Εξίσου σημαντικός είναι ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος στις περιπτώσεις που υπάρχει ατροφική βλάβη στην κεντρική περιοχή που προσομοιάζει με κολόβωμα της ωχράς κηλίδας.

Τέλος εκτός από υπερμετρωπία, οι ασθενείς αυτοί συχνά εμφανίζουν στραβισμό, κερατόκωνο και καταράκτη, ενώ συστηματικά η νόσος μπορεί να συνδέεται με νοητική καθυστέρηση, διαταραχές ακοής, νεφρικές διαταραχές και επιληψία. (42)

### ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ BEST

Η νόσος του Best, η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Friedrich Best, οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου VMD2 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11 και κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο. Η ορθή διάγνωση των περιστατικών αυτών και η διάκριση τους από την λεκιθόμορφη δυστροφία των ενηλίκων είναι σημαντική, αφού υπάρχει πιθανότητα 50% να πάσχουν και οι απόγονοι των ασθενών με νόσο του Best. Η δυσκολία στη διάγνωση έγκειται στο γεγονός ότι οι ασθενείς σχεδόν ποτέ δεν προσέρχονται με την τυπική βυθοσκοπική εικόνα (λεκιθόμορφη βλάβη, Εικόνα 7), καθώς στο αρχικό στάδιο της νόσου η όραση είναι πάντα πολύ καλή (9-10/10), γιατί οι φωτοϋποδοχείς είναι σε άμεση επαφή με το ΜΕ. Μόνο σε μεταγενέστερα στάδια, όταν η λεκιθόμορφη βλάβη διασπάται



**Εικόνα 7.** Τυπική εικόνα βυθού ασθενούς με νόσο του Best (αριστερά) και εικόνα βυθού του ίδιου ασθενούς 20 χρόνια μετά, όταν η λεκιθόμορφη βλάβη έχει αντικατασταθεί από ατροφική ουλή (δεξιά).

(vitelliruptive stage), διαχωρίζονται οι φωτοϋποδοχείς από το ΜΕ, μειώνεται η όραση και οι ασθενείς αναζητούν εξέταση από οφθαλμίατρο. Στο τελικό στάδιο της νόσου, η λεκιθόμορφη βλάβη παραχωρεί τη θέση της σε μια υπερτροφική/ινωτική ή ατροφική ουλή. (43)

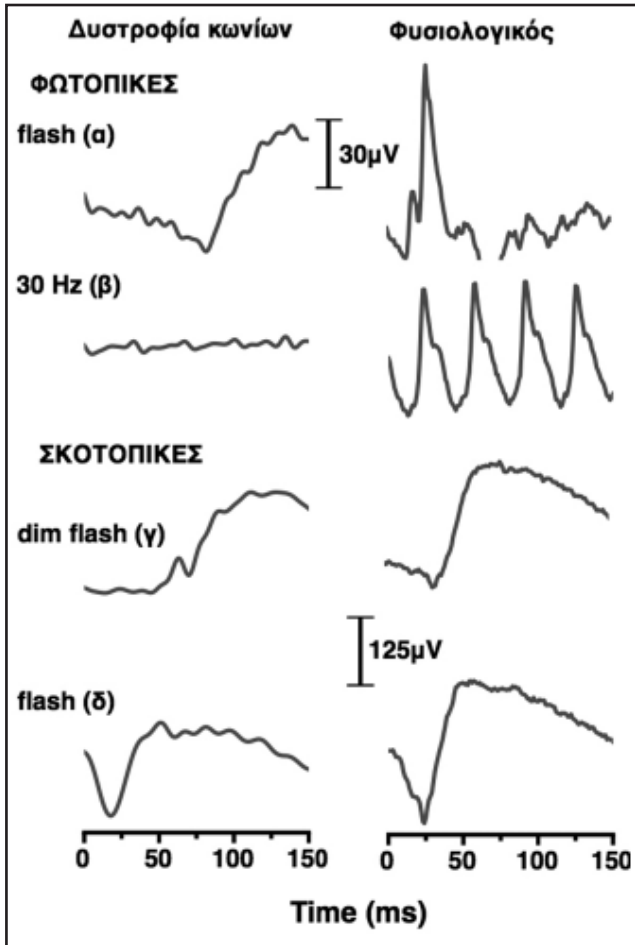
Συχνά ο οφθαλμίατρος καλείται να διαγνώσει μεσήλικες ασθενείς που απλά εμφανίζουν μια ατροφική βλάβη στην ωχρά κηλίδα (τελικό στάδιο της νόσου). Το μόνο στοιχείο σε αυτές τις περιπτώσεις που μπορεί να τεκμηριώσει τη διάγνωση είναι η διαταραχή του δείκτη του Arden στο ηλεκτρο-οφθαλμογράφημα. Αντίθετα, στη λεκιθόμορφη βλάβη των ενηλίκων, το ηλεκτροοφθαλμογράφημα είναι φυσιολογικό και η λεκιθόμορφη βλάβη έχει μικρότερο μέγεθος. Γενικά η διαταραχή του ηλεκτρο-οφθαλμογραφήματος σε συνδυασμό με φυσιολογική καταγραφή του κλασικού ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφήματος είναι το εύρημα που διακρίνει τους ασθενείς με νόσο του Best από οποιοδήποτε άλλο ασθενή εμφανίζει μια ατροφική βλάβη στην ωχρά κηλίδα.

Επιπλέον, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι μια λεκιθόμορφη βλάβη στην ωχρά κηλίδα δεν σημαίνει αναγκαστικά ότι πρόκειται για κληρονομούμενη αμφιβληστροειδική νόσο, καθώς υπάρχουν δημοσιευμένα και μη κληρονομούμενα περιστατικά που συνοδεύονται από τέτοιες βλάβες. (44, 45) Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι πρόσφατα περιγράφηκε και «πολυεστιακή νόσος του Best», όπου κατά τη βυθοσκόπηση ανευρίσκονται πολλαπλές λεκιθόμορφες βλάβες και κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο. (46)

### ΔΥΣΤΡΟΦΙΑ ΤΩΝ ΚΩΝΙΩΝ

Οι δυστροφίες των κωνίων αποτελούν ετερογενή ομάδα παθήσεων, οι οποίες πρακτικά δεν χαρακτηρίζονται ούτε από τυπικά βυθοσκοπικά ευρήματα αλλά ούτε και από χαρακτηριστική συμπτωματολογία. Στην πιο συνήθη μορφή οι ασθενείς (ηλικίας 10-20 ετών) προσέρχονται αναφέροντας μειωμένη κεντρική όραση, διαταραχές στην αντίληψη των χρωμάτων και φω-





**Εικόνα 8.** Τυπικές κυματομορφές του ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφήματος με βάση τις προδιαγραφές της ISCEV για έναν οφθαλμό με φυσιολογική όραση (δεξιά) και έναν με δυστροφία κωνίων-ραβδίων (αριστερά), όπου παρατηρείται απουσία κυματομορφών στις φωτοπικές συνθήκες. Η θετική απάντηση που καταγράφεται στα 140 ms στην ειδική για τα κωνία απάντηση προέρχεται από βλεφαρισμό και δεν αντιπροσωπεύει τη φωτοπική λειτουργία.

τοευαισθησία. Η εικόνα στη βυθοσκόπηση μπορεί να μην εμφανίζει κάποια ιδιαίτερη διαταραχή ή μπορεί να διαπιστωθεί μια βλάβη είτε δίκην οφθαλμού βοός (bull's eye macular lesion) είτε με τη μορφή εκτεταμένης ατροφίας της ωχράς. Νυσταγμός ανευρίσκεται συχνά, όπως σε κάθε περίπτωση χαμηλής όρασης από μικρή ηλικία. Σε κάποιους μεσήλικες ασθενείς μοναδικό εύρημα στη βυθοσκόπηση μπορεί να αποτελεί ένας ήπιος κροταφικός αποχρωματισμός της οπτικής θηλής. (47)

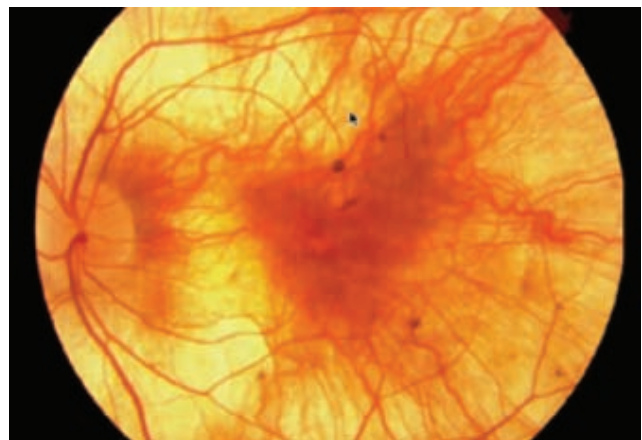
Εξαιτίας της απουσίας κλασικών ευρημάτων στην οφθαλμολογική εξέταση, η καταγραφή στο κλασικό ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (full field ERG) της σημαντικά μειωμένης φωτοπικής λειτουργίας (τόσο στη μονήρη φωτοπική απάντηση αλλά και στη φωτοπική απάντηση με τη χρήση ενός φωτεινού ερεθίσματος

υψηλής συχνότητας (30 Hz flicker)), ενώ παράλληλα η σκοτοπική απάντηση καταγράφεται φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική, αποτελούν σημαντική πληροφορία για να τεθεί η διάγνωση (Εικόνα 8). Σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου, συνήθως διαπιστώνεται και ήπια μείωση της σκοτοπικής απάντησης. (42)

### ΧΟΡΙΟΕΙΔΕΡΗΜΙΑ

Η χοριοειδερμία αποτελεί σπάνια (συχνότητα περίπου 1 στους 50000) (48) και βαριά μορφή κληρονομούμενης αμφιβληστροειδικής δυστροφίας στην οποία η διαταραχή εντοπίζεται στον έξω αμφιβληστροειδή. Έχει φυλοσύνδετο υπολειπόμενο τύπο κληρονομησης. Πάσχουν μόνο άντρες, ενώ οι γυναίκες είναι φορείς. Η πάθηση αυτή συνήθως προκαλεί νομική τύφλωση στους πάσχοντες περίπου στο 40° με 50° έτος της ζωής τους. Το κύριο σύμπτωμα των ασθενών είναι η φτωχή νυχτερινή όραση από τα πρώτα χρόνια της ζωής. Διαγνωστικά η πάθηση δεν εμφανίζει σημαντική δυσκολία καθώς η βυθοσκοπική εικόνα είναι χαρακτηριστική (Εικόνα 9). Αντίθετα οι γυναίκες φορείς (ειδικά σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει γνωστό οικογενειακό ιστορικό) παρουσιάζουν δυσκολίες στη διαγνωστική προσέγγιση, ιδιαίτερα όταν εμφανίζουν ήπια βυθοσκοπικά ευρήματα. (49)

Το 2011, ομάδα επιστημόνων από την Οξφόρδη (Αγγλία) εφήρμοσαν για πρώτη φορά γενετική θεραπεία σε 6 ασθενείς με χοριοειδερμία που εμφάνιζαν την υπεύθυνη για τη νόσο μετάλλαξη στο γονίδιο CHM που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη REP1 (50). Η εισαγωγή του λειτουργικού γονιδίου έγινε με τη χρήση αδενοϊού ως οχήματος-μεταφορέα, ο οποίος εγχύθηκε υπαμφιβληστροειδικά μετά από πρόκληση εντοπισμένης αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς. Τα πρώτα αποτελέσματα αυτής της μικρής σειράς ασθενών ήταν ενθαρ-



**Εικόνα 9.** Εγχρωμη φωτογραφία βυθού ασθενούς με τυπική εικόνα χοριοειδερμίας



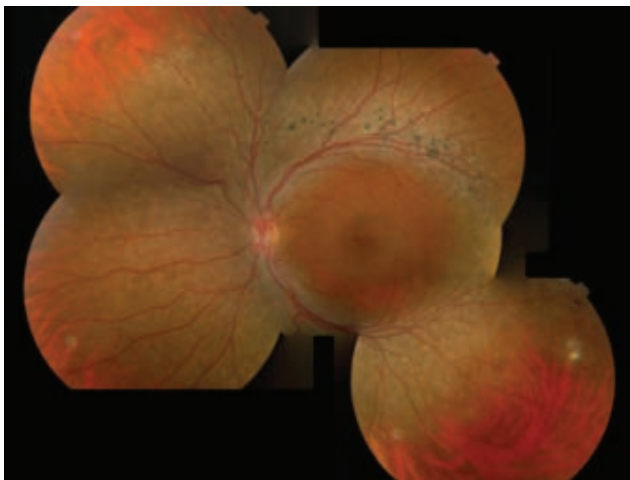
ρυντικά με δύο εκ των 6 ασθενών να εμφανίζουν σημαντική βελτίωση της κεντρικής τους όρασης (αύξηση 2-4 γραμμές στο εξεταστικό οπτότυπο). Παρότι τα δεδομένα είναι πρόωρα και αναμένονται με ενδιαφέρον τα μακροχρόνια αποτελέσματα, η ασφάλεια της γονιδιακής θεραπείας κρίνεται ως σήμερα ικανοποιητική.

### ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΙΣΧΥΣΗΣ ΤΩΝ S- ΚΩΝΙΩΝ (ENHANCED S-CONE SYNDROME)

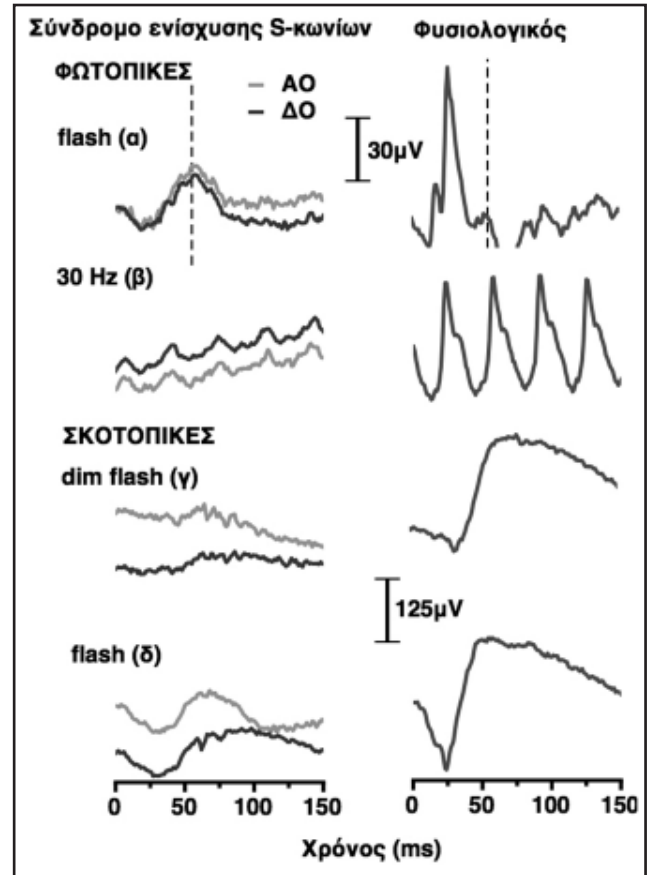
Το σύνδρομο αυτό περιγράφηκε σχετικά πρόσφατα και χαρακτηρίζεται από αρκετά μοναδικά ευρήματα (51). Υπεύθυνες για τη νόσο είναι μεταλλάξεις στο γονίδιο NR2E3. Το γονίδιο αυτό κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης ευθύνεται για τη διαφοροποίηση των διαφόρων τύπων κωνίων δηλαδή τα κωνία χαμηλού μήκους κύματος (S-κωνία), μεσαίου και υψηλού μήκους κύματος. Έτσι μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό έχουν σαν αποτέλεσμα τη διακοπή της διαφοροποίησης των κωνίων σε ένα στάδιο όπου όλα είναι χαμηλού μήκους κύματος (52).

Οι ασθενείς εμφανίζουν νυκταλωπία και διαμαρτύρονται για προβλήματα στην όραση τους σε χαμηλές συνθήκες φωτισμού, ενώ στη βυθοσκόπηση (Εικόνα 10) διαπιστώνονται νομισματοειδείς εναποθέσεις χρωστικής στον οπίσθιο πόλο, κυρίως πέριξ των αγγειακών τόξων και σε μορφή δακτυλίου. Σε πολλές περιπτώσεις συνυπάρχουν και κυστοειδείς χώροι στην ωχρά κηλίδα που όμως δεν συνοδεύονται από διαρροή στη φλουροαγγειογραφία.

Τα ευρήματα στον κλασικό ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο (full field ERG) είναι παθογνωμονικά και μοναδικά σε σχέση με οποιαδήποτε άλλη αμφιβληστροειδική



**Εικόνα 10.** Έγχρωμη φωτογραφία (κολάζ) ασθενούς μας με τυπικό φαινόμενο συνδρόμου ενίσχυσης των S- κωνίων. Παρατηρείται η χαρακτηριστική νομισματοειδής εναπόθεση χρωστικής κυρίως στο άνω αγγειακό τόξο.



**Εικόνα 11.** Τυπικές κυματομορφές του ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφηματος με βάση τις προδιαγραφές της ISCEV για έναν οφθαλμό με φυσιολογική όραση (δεξιά) και έναν ασθενή με σύνδρομο ενίσχυσης των S-κωνίων (αριστερά).

δυστροφία. (53) Τόσο οι σκοτοπικές όσο και οι φωτοπικές απαντήσεις έχουν απλοποιημένη μορφή και μοιάζουν μεταξύ τους καθώς προέρχονται εξ ολοκλήρου από τα S-κωνία (για την ακρίβεια εμφανίζονται στα 55 ms, χρόνο στον οποίο απαντούν τα S-κωνία) (Εικόνα 11). Η ειδική για τα ραβδία κυματομορφή απουσιάζει καθώς οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν καθόλου ραβδία. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η σημαντική φαινοτυπική ετερογένεια που εμφανίζουν οι Έλληνες ασθενείς με τη νόσο αυτή.

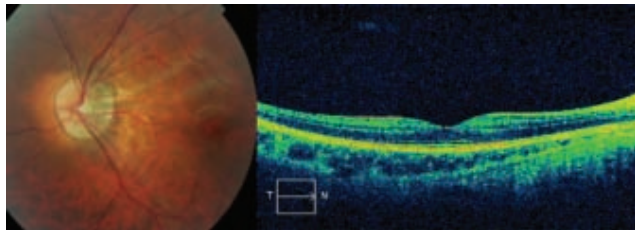
Παραλλαγή της νόσου αποτελεί το σύνδρομο Goldmann-Favre όπου οι ασθενείς έχουν παρόμοια συμπτωματολογία και συγχρόνως εμφανίζουν οπίσθιο υποκαψικό καταρράκτη, οπτικά κενό υαλοειδές και υαλοειδικές ταινίες (μπάντες). (54) Τα ευρήματα από το υαλοειδές πολλές φορές έχουν ως αποτέλεσμα οι ασθενείς αυτοί να διαγιγνώσκονται ως πάσχοντες από διάμεση ραγοειδίτιδα και να λαμβάνουν άσκοπα κορτικοστεροειδή συστηματικά. Στη διαχείριση του κυστοειδούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας που συχνά εμφανίζουν οι ασθενείς αυτοί, η χρήση ντορζολαμίδης

τοπικά ή ακεταζολαμίδης από το στόμα έχει αποδειχθεί ευεργετική σε αρκετές δημοσιευμένες μελέτες. (55)

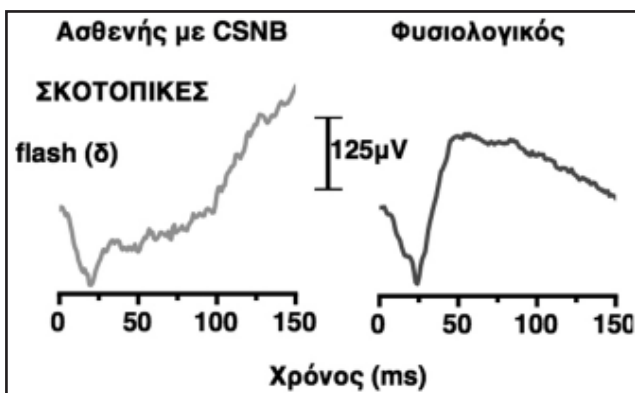
### ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΣΤΑΣΙΜΗ ΝΥΚΤΑΛΩΠΙΑ (CONGENITAL STATIONARY NIGHT BLINDNESS)

Η συγγενής στάσιμη νυκταλωπία κληρονομείται με το φυλοσύνδετο αλλά και με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονόμησης. (56) Τα περιστατικά αυτά διαγιγνώσκονται συνήθως ως αμφοτερόπλευρη αμβλυωπία επί εδάφους υψηλής μυωπίας. Η ορθή διάγνωση σε αυτές τις περιπτώσεις έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς πρόκειται για μη εξελισσόμενη νόσο, πληροφορία που είναι εξαιρετικά σημαντική στη συμβουλευτική των ασθενών, οι οποίοι συνήθως ζουν με την έντονη αγωνία πιθανής επιδείνωσης της οπτικής τους λειτουργίας. Οι ασθενείς εμφανίζουν νυκταλωπία από τη γέννηση τους (αν και υπάρχουν περιπτώσεις που δεν αντιλαμβάνονται πρόβλημα στη νυχτερινή τους όραση) και πολύ συχνά εμφανίζουν και νυσταγμό. Κατά κανόνα συνυπάρχει υψηλή μυωπία και η όραση κυμαίνεται στο

επίπεδο 5-6/10. Η βυθοσκόπηση αναδεικνύει τα συνήθη ευρήματα της υψηλής μυωπίας (Εικόνα 12). Η ορθή διάγνωση τίθεται με τον κλασικό ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο, όπου διαπιστώνεται η εκλεκτική μείωση του β-κύματος (στη μέγιστη απόκριση των φωτούποδοχέων) στη σκοτοπική καταγραφή, ενώ το α-κύμα είναι φυσιολογικό ή ελάχιστα ελαττωμένο (Εικόνα 13). Ο ηλεκτροφυσιολογικός αυτός φαινότυπος είναι σπάνιος και ονομάζεται ηλεκτροαρνητικό ΗΑΓ. Είναι δε ενδεικτικός δυσλειτουργίας αποκλειστικά του έσω αμφιβληστροειδούς. Αξιοσημείωτο εύρημα στους ασθενείς αυτούς επίσης αποτελεί το παράδοξο κορικό αντανακλαστικό, όπου όταν κλείνει το φως του εξεταστηρίου, η κόρη αρχικά συστέλλεται. Τέλος υπεύθυνες για τη νόσο είναι μεταλλάξεις στα γονίδια NYX και CACNA1F. (57)



**Εικόνα 12.** Συγγενής στάσιμη νυκταλωπία: Έγχρωμη φωτογραφία βυθού, όπου διαπιστώνονται ευρήματα υψηλής μυωπίας και οπτική τομογραφία συνοχής όπου δεν παρατηρούνται ιδιαίτερα ευρήματα.

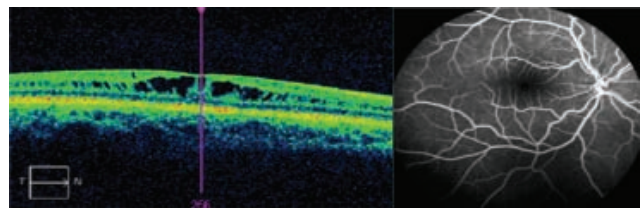


**Εικόνα 13.** Τυπικές κυματομορφές του ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφήματος (ισχυρό flash σε σκοτοπικές συνθήκες) για έναν οφθαλμό με φυσιολογική όραση (δεξιά) και έναν ασθενή με συγγενή στάσιμη νυκταλωπία, CSNB (αριστερά). Είναι εμφανές ότι το β-κύμα παρουσιάζει μικρότερο εύρος από το α-κύμα, γνωστό ως ηλεκτρο-αρνητικό ΗΑΓ, που χαρακτηρίζει λειτουργικά τη νόσο.

### ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΗ ΡΕΤΙΝΟΣΧΙΣΗ

Η φυλοσύνδετη ρετινόσχιση σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο RS1 και αποτελεί προοδευτικά εξελισσόμενη νόσο. Η βασική παθοφυσιολογική διαταραχή των ασθενών θεωρείται ότι αφορά εκφύλιση των κυττάρων του Muller με επιπτώσεις που είναι εμφανείς κυρίως στην περιοχή της ωχράς και την κάτω κροταφική περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς. Η κλινική εμφάνιση ποικίλει ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και τη διάρκεια της νόσου. Οι ασθενείς εμφανίζονται συνήθως στον οφθαλμίατρο κατά την εφηβεία διαμαρτυρόμενοι για μειωμένη όραση. Διαταραχές της ωχράς κηλίδας που έχουν μορφή «ρόδας ποδηλάτου» και οφείλονται στην ύπαρξη κυστικών χώρων στο κεντρικό βοθρίο αποτελούν το χαρακτηριστικό εύρημα. Οι κυστικοί χώροι απεικονίζονται καλά στο OCT, ενώ δεν συνοδεύονται από διαρροή στη φλουραγγειογραφία (Εικόνα 14). Οι χώροι αυτοί σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου μετατρέπονται σε μη ειδικού τύπου ατροφικές βλάβες της ωχράς κηλίδας. (58) Περιφερική σχίση ανευρίσκεται μόνο στο 50% των περιπτώσεων.

Στις περιπτώσεις που τα χαρακτηριστικά ευρήματα απουσιάζουν (για παράδειγμα σε ασθενή που προσέρχεται σε προχωρημένη ηλικία 30-40 ετών), η διάγνωση τίθεται με το κλασικό ηλεκτροαμφιβληστροειδο-



**Εικόνα 14.** Φυλοσύνδετη ρετινόσχιση: Κυστικοί χώροι στην οπτική τομογραφία συνοχής που δεν διαρρέουν στην φλουραγγειογραφία

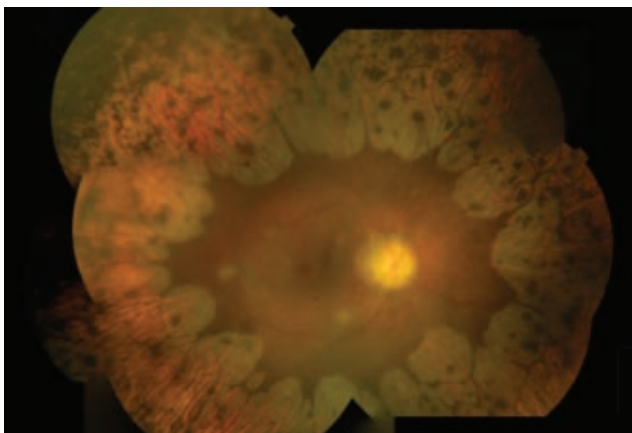
γράφημα (ηλεκτρο-αρνητικό ΗΑΓ) αν και υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες έχει αναφερθεί φυσιολογικό ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα. (59) Όπως και σε άλλες δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς, οι κυστικοί χώροι στην ωχρά κηλίδα ανταποκρίνονται καλά στη χρήση ντορζολαμίδης τοπικά ή ακεταζολαμίδης από το στόμα. (60) Η παρακολούθηση των ασθενών αυτών είναι αναγκαία γιατί επιπλοκές όπως η υαλοειδική αιμορραγία και η αποκόλληση αμφιβληστροειδούς είναι σχετικά συχνές. (61)

### ΓΥΡΟΕΙΔΗΣ ΑΤΡΟΦΙΑ

Η γυροειδής ατροφία είναι αυτοσωμική υπολειπόμενη δυστροφία που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο της αμινοτρανσφεράσης της ορνιθίνης (ornithine aminotransferase, OAT), που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10. Η διαταραχή είναι το αποτέλεσμα της διψήφιας αύξησης της ορνιθίνης στο πλάσμα, η οποία είναι τοξική για το μελάχρουν επιθήλιο και τον χοριοειδή. Στα πρώτα στάδια, οι ασθενείς έχουν περιφερικές ατροφικές αλλοιώσεις του μελάχρου επιθηλίου δίκην πλακόστρωτου (ravingstone-like), οι οποίες σταδιακά συρρέουν για να δώσουν τη χαρακτηριστική οδοντωτή εμφάνιση στη συμβολή του φυσιολογικού και μη φυσιολογικού ΜΕ (Εικόνα 15).

Οι ασθενείς συνήθως αναπτύσσουν νυκταλπία κατά τη διάρκεια της πρώτης δεκαετίας της ζωής και προοδευτική απώλεια του οπτικού πεδίου και μείωση της οπτικής οξύτητας αργότερα στην πορεία της νόσου. (62)

Παρόλο που επιβεβαίωση της διάγνωσης θα δώσει η ανάλυση του γονιδίου της OAT, η γυροειδής ατροφία



**Εικόνα 15.** Έγχρωμη φωτογραφία (κολαζ) ασθενούς μας με γυροειδή ατροφία. Παρατηρούνται συρρέουσες περιφερικές ατροφικές περιοχές με δαντελωτή παρυφή, χαρακτηριστική της νόσου. Οι αυξημένες τιμές της ορνιθίνης στο αίμα θέτουν τη διάγνωση.

ανήκει στις περιπτώσεις που η κλινική διάγνωση επιβεβαιώνεται με ακρίβεια από τον εργαστηριακό έλεγχο, με την ανεύρεση υψηλών επιπέδων ορνιθίνης στο πλάσμα.

Ο διαιτητικός περιορισμός της αργινίνης (πρόδρομο αμινοξύ της ορνιθίνης) συνιατάται ως θεραπευτική παρέμβαση σε ορισμένες περιπτώσεις από μικρή ηλικία. (63) Η διατήρηση όμως της δίαιτας είναι πολύ δύσκολη και απαιτείται η παρακολούθηση από παιδίατρους με εμπειρία στα μεταβολικά νοσήματα.

Θεραπεία με βιταμίνη Β6 μειώνει τα επίπεδα της ορνιθίνης στο πλάσμα σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών. Το κατά πόσο μια τέτοια μείωση βελτιώνει την οπτική λειτουργία μακροπρόθεσμα, είναι άγνωστο. Κατά συνέπεια το ενδεχόμενο μακροχρόνιας θεραπείας με βιταμίνη Β6 θα πρέπει να εξετάζεται μόνο για ασθενείς των οποίων τα επίπεδα ορνιθίνης φαίνεται να μειώνονται με την έναρξη της θεραπείας. (64)

### ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΕΞΙΔΡΩΜΑΤΙΚΗ ΥΑΛΟΕΙΔΟΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ (FEVR)

Πρόκειται για σπάνια κληρονομούμενη πάθηση που σχετίζεται με ατελή αγγειογένεση με αποτέλεσμα ανεπαρκή αγγειακή διαφοροποίηση και ατελή αγγείωση της περιφέρειας του αμφιβληστροειδούς. Η νόσος κληρονομείται με όλους του τύπους κληρονομικότητας (επικρατή, υπολειπόμενο και φυλοσύνδετο). Χαρακτηρίζεται από μεγάλη ποικιλομορφία στην κλινική της έκφραση που μπορεί να κυμαίνεται από ασυμπτωματικούς έως βαριά πάσχοντες ασθενείς μέσα στην ίδια οικογένεια. Έχουν εντοπιστεί πέντε γονίδια η μεταλλαγή των οποίων οδηγεί σε FEVR. Αυτά είναι το NDP (φυλοσύνδετη κληρονόμηση), το FZD4 (αυτοσωμική επικρατής και υπολειπόμενη κληρονόμηση), το LRP5 (αυτοσωμική επικρατής και υπολειπόμενη κληρονόμηση), το ZNF408 (αυτοσωμική επικρατής κληρονόμηση) και το TSPAN12 (αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονόμηση). (65)

Οι ασθενείς μπορεί να έχουν οποιαδήποτε ηλικία. Η τυπική εικόνα περιλαμβάνει ανάγγειο περιφερικό αμφιβληστροειδή που συχνά παίρνει τη μορφή V στην κροταφική περιφέρεια. Σε ήπια περιστατικά η νόσος μπορεί να είναι ασυμπτωματική. Σε περιστατικά μέτριας βαρύτητας η ανάπτυξη προαμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης και ίνωσης στις περιοχές μετάπτωσης από αμφιβληστροειδή με φυσιολογική αγγείωση σε ανάγγειο αμφιβληστροειδή μπορεί να οδηγήσει σε έλξη με εκτοπία της ωχράς και μείωση της όρασης. Σε βαριές περιπτώσεις η έλξη οδηγεί σε αποκόλληση (21-64% των πασχόντων), πτυχές του αμφιβληστροειδούς και πολύ χαμηλή όραση. Οι πτυχές αποτελούν κλασικό χαρακτηριστικό της βαριάς FEVR. Συχνό εύρημα απο-



τελεί επίσης η ασυμμετρία στη βαρύτητα συμμετοχής των δύο οφθαλμών. Βασικό χαρακτηριστικό της πάθησης είναι η απουσία ιστορικού προωρότητας. Κατά τα άλλα, η κλινική εικόνα στο επίπεδο του υαλοειδούς και του αμφιβληστροειδούς είναι ίδια με αυτή της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας.

Ασθενείς με FEVR που φέρουν μετάλλαξη στο γονίδιο LRP5 μπορεί να έχουν μειωμένη οστική μάζα και να παρουσιάζουν κίνδυνο καταγμάτων. Επίσης, ασθενείς με μετάλλαξη στο NDP μπορεί να εμφανίσουν προοδευτική βαρηκοΐα και διανοητική καθυστέρηση.

Η διάγνωση της νόσου τίθεται επί παρουσίας ανάγειου περιφερικού αμφιβληστροειδούς σε έναν ή και τους δύο οφθαλμούς σε ασθενή οποιασδήποτε ηλικίας χωρίς ιστορικό προωρότητας ή επί προωρότητας εφόσον η χρονική εξέλιξη της νόσου δεν συνάδει με αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας.

Οι περισσότεροι ασθενείς διατηρούν καλή οπτική οξύτητα με ποσοστό 64-74% των πασχόντων να έχουν οπτική οξύτητα ίση ή καλύτερη από 5/10. Υπολογίζεται ότι περί το 50% των πασχόντων είναι ασυμπτωματικοί. Κύρια αίτια πτωχής οπτικής οξύτητας είναι η εκτοπία της ωχράς, η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς και οι πτυχές του αμφιβληστροειδούς. Η νόσος στους ενήλικες σπανίως εξελίσσεται.

Εφαρμόζεται προφυλακτική θεραπεία με laser ή κρυοπηξία στις ανάγγειες περιοχές. Ασθενείς με αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς αντιμετωπίζονται χειρουργικά με υαλοειδεκτομή, σκληρική πρόωση ή με συνδυασμό και των δύο τεχνικών. Η χρήση αντι-αγγειογενετικών παραγόντων μπορεί να μειώσει την νεοαγγείωση και τα εξιδρωματικά στοιχεία, αλλά ταυτόχρονα επιδεινώνει την έλξη και για το λόγο αυτό ο ρόλος τους συζητείται κυρίως ως επικουρικός πριν από χειρουργική επέμβαση.

Ασθενείς με FEVR που φέρουν μετάλλαξη στο γονίδιο LRP5 ή που δεν είναι γενετικά ταυτοποιημένοι πρέπει να παραπέμπονται για έλεγχο οστικής πυκνότητας και εφόσον απαιτείται να λαμβάνουν θεραπεία με διψωφονικά (66).

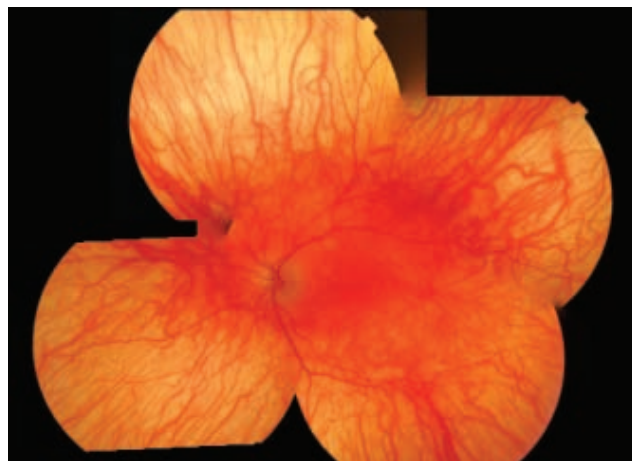
## ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΣ ΑΛΦΙΣΜΟΣ

Ο όρος αλφισμός αναφέρεται σε μια ετερογενή ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από μειωμένη παρουσία χρωστικής. Αναγνωρίζονται δύο μεγάλες κατηγορίες: ο οφθαλμοδερματικός και ο οφθαλμικός αλφισμός. Στον δεύτερο που θα μας απασχολήσει εδώ τα ευρήματα περιορίζονται στον οφθαλμό, ενώ στον πρώτο στον φαινότυπο συμμετέχουν έκτος από τους οφθαλμούς το δέρμα και ο τριχωτός. Έχουν περιγραφεί τέσσερις τύποι οφθαλμικού αλφισμού. Εδώ θα εστιάσουμε στον τύπο I που είναι ο συνηθέστερος. (67)

### Οφθαλμικός αλφισμός τύπου I (Nettleship-Falls)

Η συχνότητα του αλφισμού τύπου I κυμαίνεται από 1:50.000 έως 1:150.000 γεννήσεις. Η νόσος οφείλεται στη μεταλλαγή του γονιδίου *GPR143* και κληρονομείται κατά το φυλοσύνδετο υπολειπόμενο τρόπο. Οι άρρενες ασθενείς εμφανίζουν μειωμένη οπτική οξύτητα (1/20 – 2/10), νυσταγμό, φωτοφοβία, στραβισμό και μειωμένη στερεοσκοπική όραση. Στα οφθαλμολογικά ευρήματα περιλαμβάνεται επίσης διαφάνεια της ίριδας, αποχρωματισμός του αμφιβληστροειδούς και υποπλασία της ωχράς (Εικόνα 16). Εκτιμάται ότι η πυκνότητα των κωνίων είναι μειωμένη στην κεντρική περιοχή. Τα δερματικά ευρήματα είναι ελάχιστα και μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις παρατηρείται ήπιος υποχρωματισμός του δέρματος. Στα προκλητά δυναμικά του ηνιακού λοβού παρατηρείται ασυμμετρία που οφείλεται στην παθολογική δρομολόγηση των οπτικών ινών στο επίπεδο του χιάσματος. Στους αλφικούς ασθενείς παρατηρείται χιασμός περίπου του 90% των οπτικών ινών στο χίασμα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα απώλεια της στερεοσκοπικής όρασης και ανάπτυξη επαλλασσόντων απωθητικών σκοτωμάτων. Ο επαλλάσων χαρακτήρας των σκοτωμάτων αυτών συνήθως λειτουργεί προστατευτικά και δεν αναπτύσσεται αμβλυωπία. Το ΗΑΓ των ασθενών συνήθως είναι φυσιολογικό, αλλά μπορεί να παρατηρηθούν υπερφυσιολογικές κυματομορφές που οφείλονται στο επιπλέον φως που λόγω της απουσίας χρωστικής εισέρχεται στον οφθαλμό. (68)

Η διάγνωση του OA1 τίθεται από τα κλασικά ευρήματα της οφθαλμολογικής εξέτασης, την ασυμμετρία των ΠΔΙΛ και κάποιες φορές τη βιοψία του δέρματος. Το τυπικό ιστολογικό εύρημα του OA1 είναι η παρουσία μακρομελανοσωμάτων τόσο στον οφθαλμό όσο και στο δέρμα ακόμα και αν το δέρμα έχει φυσιολογική



Εικόνα 16. Εγχρωμη φωτογραφία (κολάζ) ασθενούς μας με οφθαλμικό αλφισμό. Παρατηρείται χαρακτηριστική έλλειψη χρωστικής.

εμφάνιση.

Η μεγάλη ετερογένεια στην κλινική εικόνα καθιστά απαραίτητη την εξέταση μελών της οικογένειας για να τεθεί με σιγουριά η διάγνωση και να παρασχεθεί γενετική συμβουλευτική. Η βαρύτητα της νόσου εξαρτάται από την εθνική προέλευση του πάσχοντος και είναι ηπιότερη σε άτομα που αντλούν καταγωγή από εθνικές ομάδες με σκούρο δέρμα.

Οι γυναίκες φορείς έχουν φυσιολογική όραση, αλλά κατά την βυθοσκόπηση μπορεί να παρατηρηθούν περιοχές με υποχρωματισμό του μελάχρου επιθηλίου ως αποτέλεσμα της τυχαίας απενεργοποίησης του πάσχοντος χρωμοσώματος Χ.

Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική και περιλαμβάνει αντιμετώπιση της πιθανής αμβλυωπίας και χρήση σκούρων γυαλιών και βοηθημάτων χαμηλής όρασης.

### ΣΥΝΔΡΟΜΟ STICKLER

Πρόκειται για νόσο του συνδετικού ιστού που κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο με χαρακτηριστικά οφθαλμολογικά ευρήματα που συνδυάζονται με ευρήματα από τη στωματοπροσωπική περιοχή καθώς και με βαρηκοΐα και αρθρίτιδα. Το σύνδρομο Stickler είναι η συνηθέστερη κληρονομούμενη αιτία ρηγματογενούς αποκόλλησης στην παιδική ηλικία.

Οι διαταραχές της αρχιτεκτονικής του υαλοειδούς είναι παθογνωμονικές για το σύνδρομο και κατά την άποψη ορισμένων αποτελούν προϋπόθεση για να τεθεί η διάγνωση. Αναγνωρίζονται δύο φαινότυποι. Στον συνηθέστερο (τύπος I) παρατηρείται συγγενής ανωμαλία του υαλοειδούς που σχετίζεται με βλάβη του προκολλαγόνου τύπου II. Ένα υποτυπώδες υαλοειδές καταλαμβάνει τον οπισθοφακικό χώρο και αφορίζεται από μια εμφανή πτυχωμένη μεμβράνη. Σε μικρότερο ποσοστό ασθενών (τύπος II) παρατηρούνται αραιές και ακανόνιστα παχυσμένες δεσμίδες ινών σε όλη την υαλοειδική κοιλότητα. (69)

Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν μυωπία, η οποία είναι συγγενής, υψηλή και μη προοδευτική. Υπάρχει επίσης συσχέτιση με καταρράκτη, ο οποίος είναι επίσης συγγενής και μη προοδευτικός. Τέλος, αναπτυξιακές ανωμαλίες της γωνίας του προσθίου θαλάμου προδιαθέτουν σε γλαύκωμα.

Η σοβαρότερη οφθαλμολογική επιπλοκή είναι η ρηγματογενής αποκόλληση που σχετίζεται με την δημιουργία γιγάντιων ρωγμών.

Τα συστηματικά ευρήματα περιλαμβάνουν ανωμαλίες των οδόντων, μεσοπροσωπική υποπλασία, μικρογναθία, σχισμή μέσης γραμμής, βαρηκοΐα τύπου αγωγιμότητας, νευροαισθητήρια απώλεια της ακοής, υπερουλιγισία των αρθρώσεων, λεπτά μέλη - μακριά δάκτυλα, πρώιμη αρθρίτιδα, ανωμαλίες των άκρων

των μακρών οστών, μαρφανοειδή ιδιοσυστασία, αλλά με φυσιολογικό ανάστημα

Το σύνδρομο Stickler κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο, αλλά χαρακτηρίζεται από μεγάλη ποικιλομορφία στην κλινική του εμφάνιση. Ως αποτέλεσμα, μέλη οικογενειών με τη νόσο μπορεί να είναι ήπια πάσχοντες και γίνονται αντιληπτοί μόνο μετά από προσεκτική κλινική εξέταση. Η πλειονότητα των οικογενειών με τον τύπο I του συνδρόμου εμφανίζουν μεταλλάξεις στο γονίδιο COL2A1. Οι πάσχοντες από τον τύπο II έχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο COL11A1 ή σε άλλους γονιδιακούς τόπους. (70)

Προτείνεται προφυλακτική κρουσηξία, φωτοπηξία με laser ? ή και προφυλακτικός περιβροχισμός για να μειωθεί ο κίνδυνος ρηγματογενούς αποκόλλησης. (71) Ασθενείς που αναπτύσσουν ρηγματογενή αποκόλληση (συνήθως σε έδαφος γιγάντιας ρωγμής) αντιμετωπίζονται με τη σύγχρονη χειρουργική.

### ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΡΩΜΑΤΩΝ

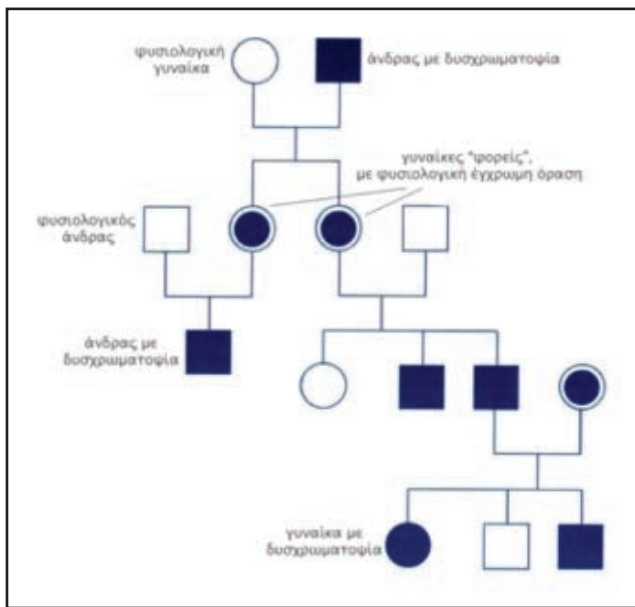
Η τριχρωματική όραση, η παρουσία δηλαδή τριών διαφορετικών τύπων κωνίων με φωτοχρωστικές συντονισμένες σε διαφορετικά μήκη κύματος, βραχεία (S), μεσαία (M) και μακρά (L) (γνωστά και ως «μπλε», «πράσινα» και «κόκκινα»), αποτελεί τον φυσιολογικό τύπο έγχρωμης όρασης. Ένα σημαντικό ποσοστό των ανθρώπων εμφανίζει, λόγω κληρονομικών διαταραχών, κάποιου βαθμού ανεπάρκεια στην αντίληψη των χρωμάτων. Η απώλεια ενός από τους τύπους των κωνίων, μειώνει την αντίληψη της έγχρωμης όρασης σε δύο χρωματικές διαστάσεις, στον **διχρωματισμό**. Η απώλεια δύο τύπων κωνίων οδηγεί στην **μονοχρωματική** όραση και έχει ως κατάληξη την απουσία αντίληψης χρωμάτων, ενώ στην απώλεια και των τριών τύπων κωνίων η όραση περιορίζεται στην λειτουργία των ραβδίων (**ραβδιο-μονοχρωματική όραση**) (βλ. παρακάτω). Το αίτιο αυτών των διαταραχών είναι γενετικό, και οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια που ευθύνονται για τον σχηματισμό της οψίνης και βρίσκονται στο χρωμόσωμα Χ. Πρόκειται για τα γονίδια *OPN1LW*, *OPN1MW*, και *OPN1SW* που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της οψίνης των μακρών (L), των μεσαίων (M) και των βραχέων (S) κωνίων αντίστοιχα. Ως αποτέλεσμα, οι συγγενείς διαταραχές εμφανίζονται πολύ συχνότερα στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες (βλ. παράδειγμα παρακάτω). Αυτοί οι τύποι ατελειών προκύπτουν είτε από έλλειψη μιας φωτοχρωστικής, είτε από την παρουσία μιας υβριδικής φωτοχρωστικής με διαφορετικό από το φυσιολογικό φάσμα απορρόφησης (πιο ήπια μορφή). Όταν απουσιάζει τελείως μια φωτοχρωστική (ένας τύπος κωνίων), η όραση τότε ονομάζεται **διχρωματική**

**(δυσχρωματοψία).** Όταν απουσιάζει η φωτοχρωστική υπεύθυνη για τα μακρά μήκη κύματος (L waves), η «ανωμαλία» ονομάζεται **πρωτανωπία**. Όταν το φάσμα απορρόφησης της φωτοχρωστικής μακρών κυμάτων είναι **ανώμαλο** ή **ανεπαρκές** τότε χρησιμοποιείται ο όρος **πρωτανωμαλία**. Σε αυτή την περίπτωση το φάσμα απορρόφησης της χρωστικής (L) είναι μετατοπισμένο σε βραχύτερα μήκη κύματος, πιο κοντά στο φάσμα απορρόφησης της (M). Παρόμοια ορολογία χρησιμοποιείται και για τις άλλες δύο κατηγορίες «διαταραχών»: όταν είναι ελαττωματικές οι φωτοχρωστικές των κωνίων M (και είναι μετατοπισμένες σε μακρότερα μήκη κύματος) χρησιμοποιείται η **ρίζα δευτε-**, ενώ η ρίζα **τριταν-** χρησιμοποιείται όταν είναι ελαττωματικές οι φωτοχρωστικές των κωνίων S (πιο σπάνια περίπτωση). Όλες οι κατηγορίες των διαταραχών καθώς επίσης και τα ποσοστά εμφάνισής τους παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Αν και οι επιπτώσεις των διαφορετικών κατηγοριών στην αντίληψη των διαφόρων χρωμάτων διαφέρουν αρκετά μεταξύ των πασχόντων, έχουν γίνει προσπάθειες εξομίωσης της αντίληψης των χρωμάτων που στηρίζονται σε ψυχοφυσικά δεδομένα. Πάντως, η σοβαρότητα των συγγενών διαταραχών δεν μεταβάλλεται με την ηλικία, ενώ δεν επηρεάζεται η οπτική οξύτητα ή άλλες λειτουργίες της όρασης των ασθενών.

**ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ (ΕΙΚ. 17)**

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τις διαταραχές στην αντίληψη των χρω-



**Εικόνα 17.** Παράδειγμα φυλοσύνδετης κληρονομικότητας συγγενών διαταραχών της έγχρωμης όρασης.

μάτων (πλην της τριτανωπίας και της τριτανωμαλίας) κληρονομούνται κατά τον φυλοσύνδετο τρόπο και συνήθως μεταφέρονται από τον πατέρα στις κόρες και μέσω αυτών στους εγγονούς. Οι γιοι πασχόντων θα έχουν φυσιολογική έγχρωμη όραση, εφόσον η μητέρα δεν είναι φορέας δυσχρωματοψίας. Οι κόρες πασχόντων θα είναι αναγκαστικά φορείς και θα έχουν «φυσιολογική» έγχρωμη όραση (αν και υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις ως προς το αν οι γυναίκες φορείς έχουν φυσιολογική έγχρωμη όραση). (72)

Η μόνη περίπτωση να «εκφραστεί» το γονίδιο στις γυναίκες είναι να είναι ο πατέρας πάσχων και η μητέρα φορέας δυσχρωματοψίας. Σε αυτή την περίπτωση τα κορίτσια που θα γεννηθούν έχουν 50% πιθανότητα να είναι φορείς και 50% πιθανότητα να πάσχουν. Η πιθανότητα υγιών/πασχόντων αγοριών είναι επίσης 50-50%.

Τέλος, στην περίπτωση που ο πατέρας ΚΑΙ η μητέρα είναι πάσχοντες και έχουν ανώμαλη έγχρωμη όραση τότε και οι γιοι και οι κόρες θα πάσχουν και θα έχουν ανώμαλη έγχρωμη όραση.

**ΠΛΗΡΗΣ ΑΧΡΩΜΑΤΟΨΙΑ**

Η πλήρης αχρωματοψία (τυπική ACHM ή ράβδιο-μονοχρωματική όραση) είναι μια συγγενής διαταραχή που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο και σχετίζεται με την έλλειψη της λειτουργίας των κωνίων, επηρεάζοντας περίπου 1 στα 30 000 άτομα. (73) Προκαλείται από μεταλλάξεις στα γονίδια CNGB3, GNAT2 και PDE6C. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία εκ γενετής ή από την πρώιμη βρεφική ηλικία εκκρεμοειδούς νυσταγμού, χαμηλής οπτικής οξύτητας (περίπου 1/10), απουσίας έγχρωμης όρασης και σημαντικής φωτοφοβίας/ημεραλωπίας. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να παρουσιάζουν παραδόξως συστολή της κόρης κατά τη μεταβίβαση από φωτοπικές σε σκοτοπικές συνθήκες, εύρημα γνωστό ως φαινόμενο του Flynn. Επίσης εμφανίζουν χαρακτηριστική ενόχληση στο φως που εκ-

**Πίνακας 1:** Ποσοστά εμφάνισης των διαφορετικών τύπων συγγενών ατελειών όρασης χρώματος.

Έγχρωμη όραση	Υποδιαίρεση	Τύποι κωνίων	Ποσοστό στον πληθυσμό (%)	
			Άνδρες	Γυναίκες
Κανονική τριχρωματική		3	92	99,5
	Πρωτανωμαλία	3	1	0,02
	Δευτερανωμαλία	3	5	0,40
Ανώμαλη τριχρωματική	Τριτανωμαλία	3	Άγνωστο (σπάνιο)	
	Πρωτανωπία	2	1	0,02
	Δευτερανωπία	2	1	0,02
Διχρωματική	Τριτανωπία	2	0,001	0,001
	Μόνο κωνία	1	Άγνωστο (σπάνιο)	
	Μόνο ραβδία	1	0,003	0,003



δηλώνεται με αποστροφή ακόμη και στο φως του εξεταστηρίου. Στο ηλεκτροαμφιβληστρογράφημα (ERG) συνήθως απουσιάζουν οι αποκρίσεις των κωνίων ενώ

παρατηρούνται φυσιολογικές αποκρίσεις από τα ραβδία, κάτι που επιβεβαιώνεται και από τις ψυχοφυσικές μετρήσεις.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Liew G, Michaelides M, Bunce C (2014). A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16–64 years), 1999–2000 with 2009–2010. *BMJ Open* 2014;4:e004015.
- Weleber RG, Gregory-Evans K. Retinitis pigmentosa and allied disorders. In: Ryan SJ, ed. *Retina*, 4th edn. Philadelphia, PA: Elsevier; 2006:394-485.
- Grover S, Fishman GA, Brown J Jr. Patterns of visual field progression in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 1998;105(6):1069-1075
- Goldenberg-Cohen N1, Banin E, Zalstein Y, Cohen B, Rotenstreich Y, Rizel L, Basel-Vanagaite L, Ben-Yosef T. Genetic heterogeneity and consanguinity lead to a “double hit”: homozygous mutations of MYO7A and PDE6B in a patient with retinitis pigmentosa. *Mol Vis*. 2013 Jul 20;19:1565-71. Print 2013.
- Hamel C. Retinitis pigmentosa . *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Oct 11;1:40.
- Berson EL. Retinitis Pigmentosa and Allied Diseases. In: Albert D, Miller J, Azar D, Blodi B, eds. *Albert and Jakobiec*, 3rd edn. Philadelphia, PA: Elsevier; 2008:Ch. 177.
- Pagon RA. Retinitis Pigmentosa. *Surv Ophthalmol*. 1988;33(3):137-177
- Fahim AT, Daiger SP, Weleber RG . Retinitis Pigmentosa Overview. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014.2000 Aug 04 [updated 2013 Mar 21].
- Vingolo EM1, Salvatore S, Stagnitti F. Visual acuity changes in retinitis pigmentosa during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 Jun;105(3):269. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.01.027. Epub 2009 Mar 9.
- M. F. Marmor, A. B. Fulton, G. E. Holder, Y. Miyake, M. Brigell, M. Bach. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update), *Doc Ophthalmol* Feb 2009, Volume 118, 1, pp 69-77
- Mukhopadhyay R, Holder GE, Moore AT, Webster AR. Unilateral retinitis pigmentosa occurring in an individual with a germline mutation in the RP1 gene. *Arch Ophthalmol*. 2011 Jul;129(7):954-6. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.171.
- Lenassi E, Troeger E, Wilke R, Hawlina M. Correlation between macular morphology and sensitivity in patients with retinitis pigmentosa and hyperautofluorescent ring. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jan 3;53(1):47-52. doi: 10.1167/iovs.11-8048.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al: A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 1993; 111(6):761-772.
- Massof RW, Finkelstein D: Supplemental vitamin A retards loss of ERG amplitude in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 1993; 111(6):751-754.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al: Vitamin A supplementation for retinitis pigmentosa. *Correspondence Arch Ophthalmol*. 1993; 111(11):1456-1459.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al: Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122(9):1297-1305.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al: Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: Subgroup analyses. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122(9):1306-1314.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(4):403-411.
- Massof RW, Fishman GA. How strong is the evidence that nutritional supplements slow the progression of retinitis pigmentosa? *Arch Ophthalmol*. 2010;128(4):493-495.
- Bayyoud T, Bartz-Schmidt KU, Yoeuruek E. Long-term clinical results after cataract surgery with and without capsular tension ring in patients with retinitis pigmentosa: a retrospective stud *BMJ Open*. 2013 Apr 26;3(4).
- Ikeda Y, Hisatomi T, Yoshida N, Notomi S, Murakami Y, Enaida H, Ishibashi T. The clinical efficacy of a topical dorzolamide in the management of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Jun;250(6):809-14.
- Genead MA, Fishman GA. Efficacy of sustained topical dorzolamide therapy for cystic macular lesions in patients with retinitis pigmentosa and usher syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2010 Sep;128(9):1146-50.
- Grover S, Fishman GA, Fiscella RG, Adelman AE. Efficacy of dorzolamide hydrochloride in the management of chronic cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Retina*. 1997;17(3):222-31.
- Stargardt K. Uber familiare progressive degeneration in der makulagegend des auges. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1909;71:534–550.
- Lambertus S, van Huet RA, Bax NM, Hoefsloot LH, Cremers FP, Boon CJ, Klevering BJ, Hoyng CB Early-Onset Stargardt Disease: Phenotypic and Genotypic Characteristics *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):335-344.
- Blacharski PA. Fundus flavimaculatus. In: Newsome DA, ed. *Retinal Dystrophies and Degenerations*. New York, NY:Raven Press; 1988:135–159.
- Fishman GA, Stone EM, Grover S, Derlacki DJ, Haines HL, Hockey RR. Variation of clinical expression in patients with Stargardt dystrophy and sequence variations in the ABCR gene. *Arch Ophthalmol*. 1999 Apr;117(4):504-10.
- Allikmets R, Singh N, Sun H, Shroyer NF, Hutchinson A, Chidambaram A, Gerrard B, Baird L, Stauffer D, Peiffer A, Rattner A, Smallwood P, Li Y, Anderson KL, Lewis RA, Nathans J, Leppert M, Dean M, Lupski JR. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat*

- Genet. 1997 Mar;15(3):236-46.
29. Sun H, Nathans J. Stargardt's ABCR is localized to the disc membrane of retinal rod outer segments. *Nat Genet.* 1997 Sep;17(1):15-6
  30. Anastasakis A, Fishman GA, Lindeman M, Genead MA, Zhou W. Infrared scanning laser ophthalmoscope imaging of the macula and its correlation with functional loss and structural changes in patients with stargardt disease. *Retina.* 2011 May;31(5):949-58
  31. Fish G, Grey R, Sehmi KS, Bird AC. The dark choroid in posterior retinal dystrophies. *Br J Ophthalmol.* 1981 May;65(5):359-63.
  32. Lois N, Holder GE, Bunce C, Fitzke FW, Bird AC. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol.* 2001 Mar;119(3):359-69.
  33. Westeneng-van Haaften SC, Boon CJ, Cremers FP, Hoefsloot LH, den Hollander AI, Hoyng CB. Clinical and genetic characteristics of late-onset Stargardt's disease. *Ophthalmology.* 2012 Jun;119(6):1199-210.
  34. Testa F, Mellilo P, Di Lorio V, Orrico A, Attanasio M, Rossi S, Simonelli F. Macular function and morphologic features in juvenile Stargardt disease: longitudinal study. *Ophthalmology.* 2014 Dec;121(12):2399-405
  35. Fujinami K, Sergouniotis PI, Davidson AE, Wright G, Chana RK, Tsunoda K, Tsubota K, Egan CA, Robson AG, Moore AT, Holder GE, Michaelides M, Webster AR. Clinical and molecular analysis of Stargardt disease with preserved foveal structure and function *Am J Ophthalmol.* 2013 Sep;156(3):487-501.
  36. Genead MA, Fishman GA, Stone EM, Allikmets R. The natural history of stargardt disease with specific sequence mutation in the ABCA4 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Dec;50(12):5867-71.
  37. Rotenstreich Y, Fishman GA, Anderson RJ. Visual acuity loss and clinical observations in a large series of patients with Stargardt disease. *Ophthalmology.* 2003 Jun;110(6):1151-8.
  38. Anastasakis A, Thobani A, Fishman GA, McAnany JJ. Educational levels in patients with stargardt disease. *Am J Ophthalmol.* 2010 Nov;150(5):737-740.
  39. Hufnagel RB, Ahmed ZM, Corrêa ZM, Sisk RA. Gene therapy for Leber congenital amaurosis: advances and future directions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012 Aug; 250(8):1117-28.
  40. Bainbridge JW, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008;358(21):2231-2239
  41. Maguire AM, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008; 358(21):2240-2248
  42. Fishman GA, Birtch DG, Holder GA, Brigell MG. Electrophysiologic Testing of the Retina, Optic nerve, and visual pathway. 2<sup>nd</sup> edition *Ophthalmology Monograph*
  43. Mohler CW, Fine SL. Long term evaluation of patients with Best's vitelliform dystrophy. *Ophthalmol* 1981;88:688-692
  44. Genead MA, Fishman GA, Anastasakis A, Lindeman M. Macular vitelliform lesion in desferrioxamine-related retinopathy. *Doc Ophthalmol.* 2010 Oct;121(2):161-6.
  45. Gonzales CR, Lin AP, Engstrom RE, Kreiger AE. Bilateral vitelliform maculopathy and deferoxamine toxicity. *Retina.* 2004 Jun; 24(3):464-7.
  46. Boon CJ, Klevering BJ, Leroy BP, Hoyng CB, Keunen JE, den Hollander AI. The spectrum of ocular phenotypes caused by mutations in the BEST1 gene. *Prog Retin Eye Res.* 2009 May;28(3):187-205.
  47. Ladewig M, Kraus H, Foerster MH, Kellner U. Cone dysfunction in patients with late-onset cone dystrophy and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2003 Nov;121(11):1557-61.
  48. Furgoch MJ, Mewes-Arès J, Radziwon A, Macdonald IM. Molecular genetic diagnostic techniques in choroideremia. *Mol Vis.* 2014 Apr 25;20:535-44.
  49. Thobani A, Anastasakis A, Fishman G. Microperimetry and OCT findings in female carriers of choroideremia. *Ophthalmic Genet.* 2010 Dec;31(4):235-9
  50. MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR, Cottrill CL, Tolmachova T, Seymour L, Clark KR, During MJ, Cremers FP, Black GC, Lotery AJ, Downes SM, Webster AR, Seabra MC. Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial. *Lancet.* 2014 Mar 29;383(9923):1129-37.
  51. Marmor MF, Jacobson SG, Foerster MH, Kellner U, Weleber RG. Diagnostic clinical findings of a new syndrome with night blindness, maculopathy and enhanced S cone sensitivity. *Am J Ophthalmology* 1990, 110:1241-34
  52. Haider NB, Jakobson SG, Cideciyan AV, et al. Mutation of a nuclear receptor gene, NR2E3 causes enhanced S-cone syndrome, a disorder of retinal cell fate. *Nat Genet* 2000, 24:127-131
  53. Vincent A, Robson AG, Holder GE. Pathognomonic (diagnostic) ERGs. A review and update. *Retina.* 2013 Jan;33(1):5-12
  54. Fishman GA, Jampol LM, Goldberg MF. Diagnostic features of the Favre-Goldmann syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1976 May;60(5):345-53.
  55. Salvatore S, Fishman GA, Genead MA. Treatment of cystic macular lesions in hereditary retinal dystrophies. *Surv Ophthalmol.* 2013 Nov-Dec;58(6):560-84.
  56. Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram: a new classification. *Arch Ophthalmol* 1986, 104:1013-1020
  57. Zeitz C, Robson AG, Audo I. Congenital stationary night blindness: An analysis and update of genotype-phenotype correlations and pathogenic mechanisms. *Prog Retin Eye Res.* 2014
  58. Kellner U, Brummer S, Foerster MH, et al. X-linked Retinoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmology* 1990; 228: 432-437
  59. Sieving PA, Bingham EL, et al. Juvenile X-linked Retinoschisis Arg213Trp mutation with preservation of the electroretinogram scotopic b-wave. *Am J Ophthalmol* 1999, 128:179-184
  60. Genead MA, Fishman GA, Walia S. Efficacy of sustained topical dorzolamide therapy for cystic macular lesions in patients with X-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol.* 2010,128(2):190-7
  61. Muqit MM, Xue K, Patel CK. National survey of progressive symptomatic retinal detachment complicating retinoschisis in the United Kingdom. *Eye (Lond).* 2013 Dec;27(12):1425-6.
  62. Weleber RG. Gyrate atrophy of the choroid and retina. In: Heckenlively JR, Arden GB, eds. *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision.* 2nd ed. Cambridge, MA: MIT Press; 2006:705-716.
  63. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Valle D. Gyrate atrophy of the choroid and retina: long-term reduction of ornithine slows retinal degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:1539-1548.
  64. Ramesh V, McClatchey AI, Ramesh N, et al. Molecular basis of ornithine aminotransferase deficiency in B-6-responsive and -nonresponsive forms

- of gyrate atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85:3777-3780.
65. DF Gilmour. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye (Lond)*. 2015; 29(1):1-14.
  66. Familial Exudative Vitreoretinopathy, Autosomal Dominant - GeneReviews® - NCBI Bookshelf. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1147/>
  67. Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Nov 2;2:43. Review.
  68. Shen B, Samaraweera P, Rosenberg B, Orlow SJ. Ocular albinism type 1: more than meets the eye. *Pigment Cell Res*. 2001 Aug;14(4):243-8. Review.
  69. Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, Bearcroft P, Silverman B, Gomersall P, Parfect V, Richards AJ. Stickler syndrome, ocular-only variants and a key diagnostic role for the ophthalmologist. *Eye (Lond)*. 2011 Nov;25(11):1389-400. Review.
  70. Snead MP, Yates JR. Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet*. 1999 May;36(5):353-9. Review.
  71. Fincham GS, Pasea L, Carroll C, McNinch AM, Poulson AV, Richards AJ, Scott JD, Snead MP. Prevention of retinal detachment in Stickler syndrome: the Cambridge prophylactic cryotherapy protocol. *Ophthalmology*. 2014 Aug;121(8):1588-97.
  72. Konstantakopoulou E, Rodriguez-Carmona M, Barbur JL. Processing of color signals in female carriers of color vision deficiency. *J Vis*. 2012 Feb 14;12(2).
  73. Michaelides M, Hunt DM, Moore AT. The cone dysfunction syndromes. *Br J Ophthalmol* 2004;88:291-7.