

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Paveldimos vitreoretinopatijos

Hereditary Vitreoretinopathies

Gintarė Dragūnaitė VI kursas, 15 gr.

**Klinikinės medicinos institutas
Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinika**

Darbo vadovas

Lekt. Jurgita Kolesnikovė

Klinikos vadovas

Prof. Dr. Eugenijus Lesinskas

2024-05-10

Studento elektroninio pašto adresas gintare.dragunaite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Paveldimos vitreoretinopatijos – tai heterogeninė retų paveldimų ligų grupė, kurios pirminiai požymiai yra stiklakūnio ir tinklainės degeneracija. Vienoms ligoms, tokioms kaip Wagner sindromas, su X chromosoma susijusi jaunatvinė retinošizė, autosominė dominantinė vitreoretinochorioidopatija, autosominė dominantinė neovaskulinė uždegiminė vitreoretinopatija, suintensyvėjusių S kūgelių sindromas bei snaigės stiklakūnio ir tinklainės degeneracija, būdingi tik akių pokyčiai, tačiau kitoms ligoms gali būti būdingos net ir labai sunkios sisteminio pažeidimo išraiškos. Sisteminę išraišką turinčios ligos yra Stickler sindromas, kuris yra kolageninio jungiamojo audinio sutrikimas, šeiminė eksudacinė vitreoretinopatija, kurios metu gali pasireikšti kaulų sistemos sutrikimai ar kurtumas (priklausomai nuo paveiktų genų ši liga gali ir neturėti sisteminių pokyčių), Norrie liga, kuriai dažnai kartu būdingi klausos ir psichikos sutrikimai, Kniest displazija, kurios pagrindinė išraiška yra chondrodysplazija, Knobloch sindromas, kuriam taip pat būdingi kaulų defektai, smegenų vystymosi anomalijos ir pigmento nelaikymo sindromas. Paveldimoms vitreoretinopatijoms dažnai būdingi akių požymiai yra stiklakūnio, geltonosios dėmės, regos nervo disko anomalijos, tinklainės atšoka (dažniausia tinklainės atšokos priežastis vaikų amžiuje - Stickler sindromas), šios ligos gali lemti aklumą. Vitreoretinopatijų kontrolei svarbi ilgalaikė pacientų stebėseną, profilaktiniai patikrinimai, komplikacijų prevencija. Dažnai prireikia chirurginio tinklainės atšokų gydymo, kraujavimo į stiklakūnį atveju – vitrektomijos, esant reikalui svarbu gydyti glaukomą, kataraktą. Geltonosios dėmės edemos atveju taikomas gydymas karboanhidrazės inhibitoriais. Stickler bei pigmento nelaikymo sindromams gali būti taikoma profilaktinė chirurginė tinklainės intervencija.

Raktažodžiai: paveldimos vitreoretinopatijos, paveldimos stiklakūnio ir tinklainės degeneracijos.

ABSTRACT

Hereditary vitreoretinopathies are a heterogeneous group of rare inherited diseases, the primary features of which are degeneration of the vitreous and retina. Some diseases, such as Wagner syndrome, X-linked juvenile retinoschisis, autosomal dominant vitreoretinochorioidopathy, autosomal dominant neovascular inflammatory vitreoretinopathy, enhanced S-cone syndrome and snowflake vitreoretinal degeneration, are characterised by ocular features only, while others can have even very severe systemic manifestations. Diseases with systemic manifestations include Stickler syndrome, which is a disorder of collagenous connective

tissue, familial exudative vitreoretinopathy, which can lead to bone disorders or deafness (and may or may not have systemic changes, depending on the genes involved), Norrie disease, which is often accompanied by hearing and mental disorders, Kniest dysplasia, which is characterised by chondrodysplasia, Knobloch syndrome, which is also characterised by bone diseases, abnormalities in brain development and pigment incontinence syndrome. Hereditary vitreoretinopathies are often characterised by abnormalities of the vitreous, macula, optic nerve disc and retinal detachment (Stickler syndrome is the most common cause of retinal detachment in children), these diseases can lead to blindness. Long-term monitoring of patients, preventive check-ups and prevention of complications are important for the control of vitreoretinopathies. Surgical treatment of retinal detachments, vitrectomy in the case of vitreous haemorrhage, and treatment of glaucoma and cataract are often necessary. Treatment with carbonic anhydrase inhibitors is used for macular edema. For Stickler and pigment incontinence syndromes, prophylactic retinal surgery may be used.

Keywords: hereditary vitreoretinopathies, hereditary vitreoretinal degenerations.

SANTRUMPOS

Darbe vartojamų santrumpų sąrašas:

- AD – autosominis dominantinis
- AR – autosominis recesyvinis
- D - dioptrija
- KEAF – kraujagyslių endotelio augimo faktorius

Darbe vartojamų genų santrumpų sąrašas:

- COL2A1 – ang. *collagen type II alpha-1*
- COL11A1 – ang. *collagen type XI alpha-1*
- COL11A2 – ang. *collagen type XI alpha-2*
- COL9A1 – ang. *collagen type IX alpha-1*
- COL9A2 – ang. *collagen type IX alpha-2*
- COL9A3 – ang. *collagen type IX alpha-3*
- VCAN - ang. *versican*
- RS1 – ang. *retinoschisin 1*

- BEST1 – ang. *bestrophin-1*
- CAPN5 – ang. *calpain 5*
- FZD4 – ang. *frizzled class receptor 4*
- LRP5 – ang. *LDL receptor related protein 5*
- TSPAN12 – ang. *tetraspanin 12*
- NDP – ang. *norrin cystine knot growth factor NDP*
- IKBKG - ang. *inhibitor of nuclear factor κ B kinase regulatory subunit gamma*
- RB1 – ang. *retinoblastoma 1*
- NR2E3 – ang. *nuclear receptor subfamily 2 group E member 3*
- KCNJ13 – ang. *potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 13*
- COL18A1 – ang. *collagen type 18 alpha-1*

IVADAS

Paveldimos vitreoretinopatijos – tai heterogeninė retų paveldimų ligų grupė, kurios pirminiai požymiai yra stiklakūnio ir tinklainės degeneracija. (1) Nors šios ligos buvo atrastos dar praeitame šimtetyje, tačiau tik per pastaruosius metus žinios apie paveldimas vitreoretinopatijas išsiplėtė tobulėjant molekulinei genetinei diagnostikai. (2) Daugelis šių sutrikimų manifestuoja akių pokyčiais, tačiau kai kuriems yra būdingi ir specifiniai sisteminiai požymiai. (3) Paveldimų vitreoretinopatijų klinikinė išraiška labai varijuoja, nuo geros prognozės akių ligų iki apakimo ir sunkių, sisteminių požymių turinčių ligų. (4) Nors daugelis šių ligų dar neturi etiopatogenetinio gydymo, bet gilinantis į priežastis, genetiką, atliekant klinikinius tyrimus yra ieškomi efektyvūs gydymo metodai, kurie galėtų palengvinti ar net sustabdyti paveldimų vitreoretinopatijų eigą. Kadangi paveldimos vitreoretinopatijos yra labai retos ligos, dažnai klinikinėje praktikoje jas sunku diferencijuoti, apie klinikinius požymius neretai pamirštama, nors šios ligos gali lemti sunkius padarinius. Tad svarbu jas prisiminti, gebėti diferencijuoti ir diagnozuoti.

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Literatūros apžvalga atlikta ClinicalKey, PubMed, Google Scholar duomenų bazėse naudojant šiuos raktažodžius ir jų derinius: Hereditary vitreoretinopathy, Stickler syndrome, Wagner syndrome, VCAN-Related vitreoretinopathy, erosive vitreoretinopathy, X – Linked juvenile retinoschisis, Autosomal Dominant Vitreoretinopathy, ADVIRC, Autosomal

dominant neovascular inflammatory vitreoretinopathy, ADNIV, Familial exudative vitreoretinopathy, FEVR, Norrie disease, Kniest dysplasia, Knobloch syndrome, incontinentia pigmenti, enhanced S cone syndrome, Goldmann – Favre syndrome, snowflake vitreoretinal degeneration. Iš viso atrinkta ir į apžvalgą įtraukta 86 publikacijos.

KLINIKINIS LIGŲ APRAŠYMAS, MECHANIZMAI IR PATOLOGIJA. GYDYMO METODAI

Stickler sindromas

Stickler sindromas – tai paveldimų jungiamojo audinio ligų grupė, kuriai būdingi įvairūs akių pokyčiai, kaulų ir sąnarių sutrikimai, tipiniai veido bruožai ir sensorinis kurtumas. (5) Šis sindromas taip pat vadinamas paveldima artrooftalmopatija. (1)

Stickler sindromas yra genetiškai heterogeniškas kolageninio jungiamojo audinio sutrikimas, paveldimas autosominiu dominantiniu būdu (AD) (1, 2 ir 3 tipai) arba autosominiu recesyviniu būdu (AR) (4 ir 5 tipai). Sindromas pasižymi visišku penetrantiškumu ir kintamu išreikštumu. Stickler sindromas yra dažniausia paveldima vaikų tinklainės atsokos priežastis. (6)

Sindromas yra skirstomas į 5 tipus. I tipo Stickler sindromas (STL1 – membraninis stiklakūnio tipas) yra labiausiai paplitusi forma, kurią lemia COL2A1 geno, koduojančio 2 tipo prokolageną, mutacijos. Šiam tipui būdingi sisteminiai ir akių pokyčiai, tačiau kartais gali pasireikšti tik akių ligų simptomai. II tipas (STL2 – “karoliukais nusėto“ stiklakūnio tipas) atsiranda dėl COL11A1 geno mutacijų. Pacientams būdinga įgimta neprogresuojanti didelio laipsnio trumparegystė (didesnė nei - 6 dioptrijos (D)), sensorinis kurtumas ir kiti I tipo sindromo požymiai. III tipo (STL3 – ne akių tipo) sindromas atsiranda dėl COL11A2 geno mutacijų. Sergantiesiems būdingi sisteminiai pokyčiai, tačiau nėra akių ligos požymių. IV, V ir VI tipo Stickler sindromas (autosominiai recesyviniai tipai) pasitaiko itin retai, jie pasireiškia dėl mutacijų COL9A1, COL9A2 ar COL9A3 genuose. (3,6–8)

Sisteminiai klinikiniai požymiai, būdingi šiam sindromui yra vidurinės veido dalies hipoplazija: plokščias veidas, įdubęs nosies tiltelis, trumpa nosis, mikrognatija; skilęs gomurys ir dvilypis liežuvėlis (ang. *uvula*), sensorinis ir / arba kondukcinis klausos praradimas, skeleto anomalijos, tokios kaip epifizinė displazija, padidėjęs sąnarių laisvumas, marfanoidinis kūno sudėjimas, arachnodaktilija, kifoze, skolioze, ankstyvas artritas, mitralinio vožtuvo prolapsas. Su

Stickler sindromu taip pat gali būti susijusi Pierre Robin anomalija, kurią sudaro skilęs gomurys, mikrognatija ir glosoptozė – liežuvio poslinkis atgal. (3,5,6,9) Iš Stickler sindromu sergančių pacientų 25 proc. turi Pierre Robin anomaliją, o 30 proc. pacientų, turinčių Pierre Robin anomaliją, serga Stickler sindromu. (10)

Akių simptomai pasireiškia stiklakūnio anomalijomis, trumparegyste, megaloftalmu, ankstyva katarakta, glaukoma, sunkia stiklakūnio degeneracija, radialine perivaskuline tinklainės degeneracija (žr. 1 priedą) su didele regmatogeninės tinklainės atšokos rizika. (3,6,11) Dažnai pasitaiko didelio laipsnio trumparegystė, kuri įprastai būna įgimta ir gali būti susijusi su astigmatizmu. (11–13) Patognominis Stickler sindromo požymis – įgimta stiklakūnio embriologinės raidos anomalija, kuri pasireiškia nenormalia architektūra, matoma mikroskopijos per plyšinę lempą metu. (12) Būdingas „optiškai tuščias“ stiklakūnis. Sveikas subrendęs stiklakūnis yra gelinės stuktūros dėl sinerezės proceso (kai iš stiklakūnio pasišalina skysčiai), tačiau Stickler ligos metu vystosi sinerezės proceso spragos – stiklakūnis skystėja. (1) Stebimi dviejų tipų stiklakūnio pakitimai: daug dažniau pasitaikantis 1 tipo (membraninis), kuriam būdinga įgimta rudimentinė membraninė stiklakūnio liekana retrolentikulinėje srityje, atrodanti kaip sulankstyta membrana, o už jos yra pažengusi stiklakūnio degeneracija (žr. 2 priedą); 2 tipui („karoliukų tipui“), kuris pasitaiko daug rečiau, būdinga fibrilinė arba „karoliukų“ pavidalo stiklakūnio anomalija - reti ir netaisyklingai sustorėję pluoštai visoje stiklakūnio ertmėje. (3,11,13) STL1 sergantiems pacientams būdingas „optiškai tuščias“ stiklakūnis, retrolentikulinė membrana ir perimetrinės ekvatorinės membranos, kurios trumpai tęsiasi į stiklakūnio ertmę. STL2 sergančių pacientų stiklakūnis įprastai yra „karoliukų“ tipo, tačiau gali būti ir membraninio tipo. (6,14,15) Regmatogeninė tinklainės atšoka per gyvenimą pasireiškia apie 50 proc. Stickler liga sergančių pacientų. Tinklainės plyšiai paprastai atsiranda dėl progresuojančios stiklakūnio trakcijos ir dažnai būna daugybiniai, užpakalinėje dalyje, įvairiais atstumais nuo dantytosios linijos (ang. *ora serrata*). (3) Regmatogeninių tinklainės atšokų rizika išlieka visą gyvenimą, tačiau dauguma jų pasireiškia nuo 10 iki 30 metų amžiaus. (16) Kiti akių ligų pasireiškimai yra jaunesniems nei 45 metų pacientams pasireiškianti katarakta su periferinėmis pleišto formos kortikalinėmis, plunksninėmis ar plokštelinėmis drumstimis, atviro kampo glaukoma ir padidėjęs akispūdis. (1,2,6)

Pacientams, sergantiems Stickler sindromu, svarbus reguliarus profilaktinis patikrinimas, informavimas apie tinklainės atšokos riziką ir simptomus bei poreikį ją gydyti nedelsiant. (5,6,11)

Profilaktinė 360° tinklainės intervencija lazeriu arba krioterapija gali sumažinti tinklainės atšokų dažnį. (6) Su Stickler sindromu susijusios tinklainės atšokos chirurginio gydymo prognozę blogina sunkus subretininio skysčio drenažas dėl beveik visiško stiklakūnio suskystėjimo, prastai matomas fundoskopinis vaizdas dėl kataraktos ir padidėjusi kraujavimo rizika, atsirandanti dėl gyslainės pokyčių. (1,3) Katarakta dažnai yra vizualiai nereikšminga, ypač ankstyva. Jei reikalinga operacija, prieš ją reikia atlikti kruopštų tinklainės įvertinimą dėl plyšių. Stiklakūnio netekimas ir pooperacinė tinklainės atšoka yra gana dažnos kataraktos chirurgijos pooperacinės komplikacijos. Gali prireikti gydyti glaukomą. Jei ji prasideda anksti, tikėtina, kad yra susijusi su priekinės kameros kampo anomalija, paprastai gydoma chirurgiškai: goniotomija ar trabekulotomija; medikamentinė terapija gali būti naudojama kaip laikinas arba papildomas gydymas. (6) Taip pat svarbi trumparegystės korekcija. Siekiant išvengti ambliopijos, ankstyvame amžiuje skiriami korekciniai lęšiai. (1)

Wagner sindromas

Wagner sindromas (Wagner vitreoretininė degeneracija, su VCAN susijusi vitreoretinopatija, erozinė vitreoretinopatija) – tai stiklakūnio ir tinklainės degeneracija, paveldima autosominiu dominantiniu būdu. Šį sindromą sukelia mutacija VCAN gene, koduojančiame versikaną (taip pat žinomą kaip chondroitino sulfato proteoglikanas-2) – proteoglikaną, esantį stiklakūnyje. (3,6) Tai reta liga, kuri turi panašių klinikinių požymių į Stickler sindromą, tačiau Wagner vitreoretinopatijos metu nepasireiškia sisteminiai pokyčiai. (6)

Pagrindinis su VCAN susijusios vitreoretinopatijos požymis – progresuojantys degeneraciniai stiklakūnio ir stiklakūnio bei tinklainės sąsajos pokyčiai, prasidedantys jauname amžiuje. (17) Ligos pradžioje paprastai pasireiškia maža (iki - 3 D) arba vidutinio laipsnio (nuo - 3 D iki - 6 D) trumparegystė. (6) Progresuojant ligai atsiranda regėjimo lauko pokyčiai: žiedinės skotomos, kol galiausiai prarandamas centrinio regėjimo aštrumas. Taip pat atsiranda lęšiuko pokyčiai: priekinės ir užpakalinės žievės drumstumas atsiranda brendimo laikotarpiu, o trečiajį – ketvirtąjį dešimtmetį sparčiai progresuoja. (18) Sindromui būdinga niktalopija, kuri gali pasireikšti ankstyvame amžiuje. (3) Sinerezė gali sukelti stiklakūnio suskystėjimą, dėl kurio stiklakūnio ertmė atrodo optiškai tuščia su suskystėjusio stiklakūnio kišenėmis, kurias paprastai dengia avaskulinės gijos. (17) Dėl stiklakūnio degeneracijos, kuri, kaip manoma, yra pirminė patologija, atsiranda daug antrinių pokyčių, įskaitant senatvinę kataraktą, tinklainės ir po ja esančio tinklainės

pigmentinio epitelio bei gyslainės degeneraciją ir atrofiją, tinklainės atšoką. (19–21) Manoma, kad tinklainės atšoka Wagner sindromo atveju pasireiškia rečiau negu Stickler sindromo metu. (3) Akių dugno požymiai yra avaskulinės membranos prieš tinklainę, pigmentacija aplink kraujagysles, uždegiminis eksudatas aplink kraujagysles (ang. *vascular sheathing*) ir laikinai pasislinkusi centrinė duobutė (ang. *fovea centralis*), sukianti pseudoegzotropiją. (3) Aprašyti įvairūs gyslainės ir tinklainės pakitimai, dažniausiai atrofija su pigmento migracija į tinklainę ir palaipsniui progresuojantis regėjimo praradimas be tinklainės atšokos. (18) Ligos prognozė yra bloga, būdingas progresuojantis regos praradimas. (18)

Gydymas simptominis: trumparegystės korekcija, chirurginis tinklainės plyšių ir atšokų gydymas kai jie atsiranda, tačiau plačios profilaktikos vengiama. (6)

Su X chromosoma susijusi jaunatvinė retinošizė

Su X chromosoma susijusi jaunatvinė retinošizė – tai su X chromosoma susijęs recesyvinis sutrikimas, pasireiškiantis abipusiu paviršinių tinklainės sluoksnių skilimu. Būdinga beveik išimtinai vyrams. (3,6) Šią ligą sukelia retinošizino geno (RS1) mutacija. (22) Geno nešiotojos moterys paprastai būna besimptomės. (6) Įprastai liga pasireiškia 5 – 10 metų amžiaus berniukams, kuriems sutrinka regėjimas, rečiau pasireiškia žvairumas arba nistagmas. (6,23)

Retinošizė gali būti apibrėžiama kaip vidinis tinklainės audinio praradimas arba išsisluoksniavimas, kurio ilgis ne mažesnis kaip 1,5 mm. (22) Jaunatvinei retinošizei būdinga apibusė makulopatija, pagrindinį defektą lemia Miulerio ląstelės. Tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis atsiskiria nuo likusios sensorinės tinklainės dalies, priešingai nei įgytos (senatvinės) retinošizės atveju, kai atsiskiria išorinis ganglinis sluoksnis. (6)

Svarbus akių dugno pokytis yra geltonosios dėmės centrinės duobutės šizė (išsisluoksniavimas), kuri pasižymi labai ryškia mažų cistų, žvaigždėškai arba spinduliniiais dryžiais išsidėsčiusių centrinėje duobutėje, išvaizda (žr. 3 priedą). (6,24) Laikui bėgant dryžiai tampa mažiau ryškūs, todėl geltonosios dėmės centrinės duobutės refleksas susilpnėja. (6) Centrinės duobutės šizė siejama su lengvu ar vidutinio sunkumo regėjimo pablogėjimu. (3) Gali būti matomi balkšvi į drūzas panašūs taškeliai ir pigmento variacijos. Geltonoji dėmė kartais būna normali. (6)

Cistinės ertmės geltonojoje dėmėje dažniausiai apima vidurinius tinklainės sluoksnius iki nervinių skaidulų sluoksnio, dažniausiai vidinį branduolinį sluoksnį. Taip pat gali būti paveikti

išoriniai branduolinis ir tinklinis sluoksniai, o geltonosios dėmės centrinės duobutės šizė gali apimti nervinių skaidulų ir ganglinių ląstelių sluoksnius. (3,22) Maždaug pusei sergančių pacientų pasireiškia periferinė šizė, kuri dažniausiai apima inferotemporalinį kvadrantą. Vidiniame sluoksnyje, kurį sudaro tik vidinė membrana ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, gali atsirasti ovalių defektų, o kraštutiniiais atvejais defektai susilieja ir lieka tik membraniniai fragmentai, izoliuoti stiklakūnio šydai (ang. *vitreous veils*) (žr. 4 priedą), kurie dažnai būna susiję su stiklakūnio kraujosruvomis. (3,6,24,25) Dažnai pasitaiko sidabrinių periferinių dendritinių figūrų, uždegiminio eksudato aplink tinklainės kraujagysles (ang. *vascular sheathing*) ir pigmentinių pokyčių, taip pat gali būti matomos tinklainės dėmelės (ang. *retinal flecks*) ir tinklainės kraujagyslių nazalinis tempimas. (6,24) Pacientams taip pat gali išsivystyti regos nervo disko ir tinklainės neovaskuliarizacija, todėl gali pasireikšti stiklakūnio kraujosruva. (24) Per pirmuosius du gyvenimo dešimtmečius regėjimo aštrumas pablogėja, tačiau gali išlikti pakankamai stabilus iki penktojo ar šeštojo dešimtmečio, kai pradeda toliau blogėti. (6) Dėl progresuojančios makulopatijos prognozė dažnai būna bloga. (6)

Galimos komplikacijos: kraujavimas į stiklakūnį ir tinklainę, neovaskuliarizacija, subretininė eksudacija, retai – regmatogeninė ar trakcinė tinklainės atšoka ir trauminis centrinės duobutės šizės plyšimas. (6,24) Tinklainės atšoka gali komplikuotis 16 – 22 proc. atvejų. (3)

Svarbūs jaunatvinės retinošizės gydymo aspektai – žvairumo gydymas ir refrakcijos korekcija. (24) Medikamentinį gydymą sudaro vietiniai arba sisteminiai karboanhidrazės inhibitoriai (pavyzdžiui, dorzolamido lašai), kurie kai kuriems pacientams gali sumažinti geltonosios dėmės storį ir pagerinti regėjimo aštrumą. Dėl kraujavimo į stiklakūnį ar tinklainės atšokos gali prireikti vitrektomijos, tačiau tai techniškai sudėtinga. (6) Sprendimas dėl chirurginio geltonosios dėmės ar periferinės retinošizės, tinklainės atšokų gydymo yra sudėtingas, daugiafaktorinis ir priklauso nuo gydytojo. Profilaktinė chirurginė intervencija retinošizės atveju nėra rekomenduojama. (23,24) Pars plana vitrektomija atliekama, kai stiklakūnio kraujosruva neišnyksta savaime, kad būtų išvengta ambliopijos arba kai atsiranda tinklainės atšoka. (23) Šiuo metu klinikiniuose tyrimuose tiriama genų terapija, jos tikslas – atkurti normalią baltymo, lemiančio retinošizę, funkciją. (6,24)

Autosominė dominantinė vitreoretinochorioidopatija

Autosominė dominantinė vitreoretinochorioidopatija yra reta tinklainės distrofija, kuriai būdinga žiedinė 360° nenormali chorioretininė pigmentacija ir atrofija, einanti tarp dantytosios linijos (ang. *ora serrata*) ir vortikozinių venų (žr. 5 priedą). (3,18,26) Ligą lemia mutacija bestrofino 1 (BEST1) gene. (3)

Būdingi akių požymiai yra toliaregystė, glaukoma, kai kuriems pacientams pastebėta *ang. microcornea* (ragena, kurios skersmuo mažesnis nei 10 mm) ir nanofalmas. (3,6) Dažnai pasitaiko presenilinė katarakta. (18) Būdingas suskystėjęs stiklakūnis su periferine kondensacija. (18) Tinklainėje būdingos hipo- ir hiperpigmentacijos sritys, kurios neprogresuoja arba progresuoja labai lėtai. Periferinėje tinklainėje ir užpakaliniame poliuje gali būti matomi išsibarstę gelsvi taškai. (6,18) Gali pasireikšti tinklainės kraujagyslių pokyčiai su arteriolių susiaurėjimu, venų okliuzija ir tinklainės eksudacija, cistoidinė geltonosios dėmės edema, epiretininė membrana, tinklainės neovaskuliarizacija. (3,18,27,28) Nors tinklainės pokyčiai įprastai būna periferiniai, yra aprašyta ir progresuojanti geltonosios dėmės atrofija. (27)

Cistoidinei geltonosios dėmės edemai gydyti naudojami vietiniai dorzolamido lašai. Ilgalaikė regėjimo prognozė paprastai yra gera, nors vėlyvosiose ligos stadijose gali pasireikšti geltonosios dėmės pigmentinio epitelio atrofija, todėl gali blogėti regėjimo aštrumas. (1)

Autosominė dominantinė neovaskulinė uždegiminė vitreoretinopatija

Autosominė dominantinė neovaskulinė uždegiminė vitreoretinopatija – tai retas autosominis dominantinis sutrikimas, kuriam būdingas kraujagyslinio dangalo uždegimas (uveitas), periferinė tinklainės pigmento depozicija, tinklainės kraujagyslių okliuzija ir neovaskuliarizacija, stiklakūnio kraujosruva ir tracinė tinklainės atšoka. (18) Sutrikimą lemia mutacijos CAPN5 gene. (6,26)

Ankstyviausi ligos požymiai yra ląstelės stiklakūnyje, lengva periferinės tinklainės išemija ir sumažėjusi b bangos amplitudė elektroretinogramoje. Vaikystėje ligą įmanoma nustatyti tik molekulinės genetinės diagnostikos būdu. (18) Vystosi periferinių tinklainės kraujagyslių okliuzija, o vėliau ir regos nervo disko neovaskuliarizacija, periferinė tinklainės pigmentacija, epiretininės ir subretininės fibroląstelinės membranos. Būdingas panuveitas, dažnai prasidedantis jauniems suaugusiems. (6) Taip pat būdingos ligos išraiškos yra stiklakūnio kraujosruva, tracinė tinklainės atšoka, cistoidinė geltonosios dėmės edema, periferiniai tinklainės randai, neovaskulinė

glaukoma. (6,26) Dažna presenilinė katarakta. Regėjimo prognozė paprastai labai bloga. (18) Pagrindinės prastos prognozės priežastys yra uždegimas, fotoreceptorių degeneracija, neovaskuliarizacija, trakcinė tinklainės atšoka, priekinio segmento neovaskuliarizacija, glaukomos išsivystymas ir nepalaužiamas membranų formavimasis, panašus į proliferacinę vitreoretinopatiją. (29,30) Dažniausiai regėjimas prarandamas penktajame ar šeštajame gyvenimo dešimtemčiuose, tačiau gali pasireikšti ir anksčiau arba vėliau. (30)

Kadangi liga yra reta, šiuo metu nėra konkrečių standartinių gydymo metodų, tačiau atsižvelgiant į uveito, neovaskuliarizacijos ir fibrozės triadą, būdingą šiai ligai, būtina apsvarstyti galimybę taikyti kelis gydymo būdus, veikiančius skirtingus šios ligos procesus. (30) Vietinės, periokulinės ir į stiklakūnį leidžiamos steroidų injekcijos yra aktyvaus uždegimo gydymo pagrindas, veikiantis uždegiminę reakciją, kuri paprastai vyrauja šios vitreoretinopatijos metu. (29) Įrodyta, kad intraokuliniai steroidai, įskaitant flucinolono acetonido implantus, mažina uždegimo ir neovaskuliarizacijos laipsnį, tačiau ilgalaikėje perspektyvoje nestabilizuoja regėjimo, nesumažina galutinės stadijos fibrozės, tinklainės sustorėjimo ir neslopina fotoreceptorių degeneracijos. (31) Sisteminiai imunosupresantai, tokie kaip metotreksatas ir azatioprinas, dažnai naudojami kaip papildoma gydymo priemonė. (29,30) Galimos ir į stiklakūnį leidžiamos metotreksato injekcijos, po kurių reikšmingai sumažėja uždegimas stiklakūnyje. (32) Kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitoriaus (Anti-KEAF) injekcijos į stiklakūnį ir lazerinė fotokoaguliacija neparodė efektyvumo. (30) Progresuojančios tinklainės traukijos ir atšokos atveju dažnai prireikia chirurginės intervencijos – vitrektomijos, kuri gali padėti sumažinti arba atitolinti regėjimo praradimą. Tačiau ir šiems pacientams dažnai kartojasi tinklainės atšoka ir ciklitinės membranos, todėl chirurginė intervencija ilgainiui gali būti naudinga tik iš dalies. (30,33) Kadangi dėl ilgalaikio steroidų vartojimo, neovaskuliarizacijos ar uždegimo pacientams dažnai padidėja akispūdis, gali vystytis glaukoma, todėl būtinas akispūdžio stebėjimas ir, esant reikalui, gydymas. Tokiu atveju dažnai vartojami vietiniai akispūdį mažinantys vaistai, tačiau įvertinus šių pacientų glaukomos etiologiją dažnai prireikia chirurginio gydymo, pavyzdžiui trabekulektomijos ar šunto operacijos. (34)

Šeiminė eksudacinė vitreoretinopatija

Šeiminė eksudacinė vitreoretinopatija (Criswick – Schepens sindromas) – tai retas tinklainės kraujagyslių vystymosi sutrikimas, turintis didelę įtaką tinklainės angiogenezei ir

lemiantis nevisavertę periferinės tinklainės vaskuliarizaciją bei prastą kraujagyslių diferenciaciją. (35) Liga yra genetiškai heterogeniška, paveldima autosominiu dominantiniu būdu, rečiau autosominiu recesyviniu arba su X chromosoma susijusiu būdais, paveldimumas taip pat susijęs su dideliu penetrantiškumu ir įvairiu išreikštumu. (3,6) Apie 50 proc. ligos atvejų yra susiję su vieno iš keturių genų mutacijomis: FZD4 (AD), LRP5 (AD ir AR) , TSPAN12 (AD) ir NDP. FZD4, LRP5, TSPAN12 yra 11 chromosomoje, o NDP, tas pats genas, kuris lemia Norrie ligą, yra X chromosomoje. (3,18) LRP5 ir NDP mutacijos turi sisteminių išraiškų, LRP5 mutacijos susijusios su kaulų mineralinio tankio sumažėjimu, o NDP mutacijos gali būti susijusios su kurtumu. (3)

Pirminė patologija yra nenormali arba nepilnavertė tinklainės vaskuliarizacija su įvairaus laipsnio antrine periferine išemija ir vėlesnėmis komplikacijomis. (36) Daugumos šeimineksudacine vitreoretinopatija sergančių pacientų tinklainė yra avaskulinė, tačiau ši išraiška gali būti asimetriška ir labai skirtinga – nuo besimptomės iki sunkios toje pačioje šeimoje. Jei tinklainės išemija yra didelė, gali atsirasti antrinė neovaskuliarizacija, kuri sukelia fibrozę, užpakalinio akies poliaus struktūrų traukimą, tinklainės atšoką, tinklainės klostes (žr. 6 priedą), o sunkiausiai atvejais – visišką tinklainės displaziją. (35) Periferinių tinklainės kraujagyslių anomalijos apima teleangiektazijas, aneurizmas, arterioveninius šuntus ir išemiją. Pastebima įvairaus laipsnio periferinė subretinalinė ir intraretinalinė eksudacija su lipidų nuosėdomis (žr. 7 priedą) ir didelė trakcinės tinklainės atšokos rizika dėl fibrovaskulinės proliferacijos. (3) Gali pasireikšti didelio laipsnio trumparegystė. (6)

Gydant šią ligą būtina ilgalaikė pacientų stebėseną. Kai pasireiškia neovaskuliarizacija, rekomenduojama lazerinė avaskulinės tinklainės abliacija. Tinklainės atšokos atveju reikia apsvarstyti chirurgines galimybes, jei atšoka ribota, galima ekstrasklerinio plombavimo operacija, tačiau sunkesniais atvejais reikalinga vitrektomija, kuri yra sudėtinga, bet dažnai sėkminga. Gydymas intravitrealinėmis anti-VEGF injekcijomis gali būti naudingas kaip laikina priemonė. (6,37,38) LRP5 potipio atveju gali būti reikalinga sisteminė intervencija mažam kaulų tankiui koreguoti. (3)

Norrie liga

Norrie liga – tai retas, su X chromosoma susijęs recesyvinis sutrikimas, pasireiškiantis akių disgenезe, įgimtu (arba ankstyvoje kūdikystėje pasireiškiančiu) aklumu, progresuojančiais klausos

ir psichikos sutrikimais. (18,39,40) Šią ligą sukelia NDP geno mutacija, lemianti prastą tinklainės vystymąsi ir vaskuliarizaciją. (41) Liga pasireiškia ankstyvoje vaikystėje, būdingi akių pokyčiai dar vaisiaus laikotarpiu. (1,42) Kadangi liga paveldima recesyviniu būdu su X chromosoma, ji ryškiausiai pasireiškia vyriškos lyties kūdikiams. (43) Tačiau nešiotojos moterys taip pat gali turėti tinklainės anomalijų arba lengvą klausos sutrikimą. (3)

30 – 50 proc. pacientų pasireiškia neurosensorinis kurtumas ir protinis atsilikimas. Taip pat būdingi judesių sutrikimai, psichozės požymiai ir elgesio sutrikimai, autizmas, lėtiniai traukulių sutrikimai, periferinių kraujagyslių ligos. (1,43,44)

Priekinio akies segmento pokyčiai yra rainelės atrofija, padidėjęs akispūdis ir ragenos drumstys. (3) Gali pasireikšti katarakta ir leukokorija, priekinės ir užpakalinės sinechijos, uždaro kampo glaukoma. (18,43,45) Būdinga įgimta displastinė tinklainė, periferinė tinklainės avaskuliarizacija, pseudoglioma. Per pirmuosius gyvenimo mėnesius išsivysto dalinė arba visiška tinklainės atšoka, o regėjimas geriausiu atveju yra tik jautrumas šviesai. (1,40) Būdinga falciforminė klostė tinklainėje, pakartotinės stiklakūnio kraujosruvos, retrolentikulinės membranos, dideli avaskulinės tinklainės plotai be neovaskuliarizacijos. (39) Akyje susidaro baltos, vaskuliarizuotos retrolentikulinės masės, kurios gali sukelti akies obuolio sunykimą. Vėlyvieji ligos požymiai yra ragenos drumstys, juostinė keratopatija ir akies obuolio sunykimas. (18)

Daugumai Norrie liga sergančių pacientų visiška tinklainės atšoka pasireiškia nuo gimimo, todėl vitreoretinalinė chirurgija nėra tikslinga. Esant uždaro kampo glaukomi reikalinga lęšiuko šalinimo operacija. (18) Buvo įrodyta, kad po planuoto priešlaikinio gimdymo panaudotas kraujagyslių endotelio augimo faktorius ir taikyta lazerinė tinklainės chirurgija leido pasiekti gerų rezultatų, išlaikant normalią geltonosios dėmės struktūrą. (46) Tai rodo, kad pasirinkus prenatalinę diagnostiką, priešlaikinį gimdymą ir skubų gydymą lazeriu, įmanoma išvengti tinklainės atšokos. (18) Yra atlikta tyrimų dėl vitrektomijos naudos Norrie ligos atveju, kai kuriems pacientams vitrektomija padėjo išsaugoti bent vienos akies regos jautrumą šviesai. (47)

Kniest displazija

Kniest displazija yra reta, sunki chondrodysplazija, kuriai būdingas nanizmas, progresuojantis sąnarių sustingimas ir kontraktūros, kifoskoliozė, gomurio skilimas, vidurinės veido dalies hipoplazija, klausos praradimas ir akių simptomai, dažnai tinklainės atšoka. (39,48–

50) Ši displazija yra susijusi su heterozigotinėmis (dažnai *de novo*) COL2A1 mutacijomis, taip pat gali būti paveldima autosominiu dominantiniu būdu. (6,39)

Būdingi ryškūs platūs sąnariai, trumpas liemuo su plačia krūtinės ląsta ir išsikišusiu krūtinkauliu, plokščias veidas su įdubusiu nosies tilteliu. Apie 40 proc. pacientų pasireiškia skilęs gomurys, o 75 proc. pacientų turi klausos sutrikimų. (51)

Akių požymiai yra panašūs į Stickler sindromo metu pasireiškiančius. (49) Būdinga įgimta didelio laipsnio trumparegystė, astigmatizmas, gali pasireikšti kortikalinis ir užpakalinis subkapsulinis lęšiuko drumstumas. Katarakta paprastai išsivysto per pirmąjį – antrąjį gyvenimo dešimtmečius. Lęšiuko subliuksacija ir glaukoma pasitaiko retai. (51) Būdinga sunki stiklakūnio ir tinklainės degeneracija. Stiklakūnio ertmėje už lęšiuko yra fibrininių, drumstų, membraninių struktūrų, taip pat šydo pavidalo stiklakūnio drumstys periferijoje. Ligai būdingi tinklainės pokyčiai yra įvairaus laipsnio perivaskulinė grotelinė degeneracija. (39,49,51) Tinklainės atšoka dažnai pasireiškia dėl didelių tinklainės plyšių. (51)

Gydymas multidisciplininis. Tinklainės atšoką galima sėkmingai gydyti atliekant vitrektomiją. (39)

Knobloch sindromas

Knobloch sindromas – autosominė recesyvinė vitreoretinopatija, susijusi su pakaušio kaukolės deformacijomis. (52) Sindromą lemia COL18A1 geno, kuris koduoja kolageną XVII ir įprastą jo produktą endostatina, angiogenezės inhibitorių, mutacija. (53)

Ekstraokuliniai Knobloch sindromo pasireiškimai yra kaulų defektai, smegenų vystymosi anomalijos – įgimta encefalocelė, polimikrogirija, smegenėlių žievės atrofija. (26,53) Kitos sisteminių ligų sąsajos su Knobloch sindromu yra epilepsija, mokymosi sunkumai, įgimta hidronefrozė, vienpusis dvigubas inkstas. (54)

Būdinga didelio laipsnio trumparegystė, nistagmas. (26,52,55) Priekinio akių segmento anomalijos apima silpną vyzdžių išsiplėtimą, rainelės transiliuminaciją, lygias, be kriptų raineles, persistuojančią vyzdžių membraną, lęšiuko subliuksaciją ir kataraktą. (26,56) Gali pasireikšti pigmento dispersijos sindromas ir glaukoma. (54) Akių dugne matomas nenormaliai suiręs stiklakūnis ir tinklainės bei gyslainės atrofija. (26) Trumparegėms akims būdingas regos nervo disko blyškumas, peripapiliarinė atrofija, susiaurėjusios kraujagyslės, ryški teselinė (ang. *tessellated*) išvaizda su išryškėjusiomis gyslainės kraujagyslėmis, retai pigmentinės dėmės ir

stafiloma. (54,55) Būdinga geltonosios dėmės atrofija. (54) Sunkiausia komplikacija – tinklainės atšoka, kuri kai kuriais atvejais lemia visišką aklumą. (55) Dauguma chorioretinalinės atrofijos atvejų apima išorinę tinklainę, pigmentinį epitelį ir gyslainę, atrofija pastebima tinklainės centre arba šalia centro. Pacientams, kuriems nėra centrinės geltonosios dėmės atrofijos, prastai matomi geltonosios dėmės centrinės duobutės refleksai. Optinės koherentinės tomografijos metu nustatoma geltonosios dėmės hipoplazija ir duobutės nebuvimas. (26) Aprašyti ir tokie simptomai: užpakalinės sinechijos, polikorija, hipopigmentuotas dugnas, retinošizė. (57)

Literatūroje minimas profilaktinis gydymas tinklainės krioterapija, tačiau jos nauda nėra įrodyta. (39)

Pigmento nelaikymo sindromas (*Incontinentia pigmenti*)

Pigmento nelaikymo sindromas (Bloch – Sulzberger sindromas) – tai reta, su X chromosoma paveldima dominantinė generalizuota ektoderminė displazija, pažeidžianti odą, centrinę nervų sistemą, akis ir dantis. (3,58,59) Ligą lemia IKBKG geno mutacijos. (58) Vyriškos lyties vaisiai dažniausiai neišgyvena. (3)

Šis sutrikimas paprastai pasireiškia neonataliniu periodu, dažniausias simptomas – odos pažeidimai. (59) 30 proc. atvejų pasireiškia alopecija, dantų hipoplazija, spastinis paralyžius. (3) Neurologinius pasireiškimus sudaro traukuliai, cerebrovaskuliniai įvykiai, raidos sulėtėjimas, protinis atsilikimas ir mikrocefalija. (60)

Bent 30 proc. ligos atvejų būdingas akių pažeidimas. (3) Tinklainės anomalijas daugiausiai sudaro kraujagysliniai pažeidimai, tokie kaip avaskuliarumas ir išemija, vėlesnė neovaskuliarizacija, tinklainės kraujosruvos, kraujagyslių aneurizmos, arterioveninės anastomozės. Nekraujagysliniai tinklainės pakitimai apima geltonosios dėmės atrofiją, eksudacinę ir trakcinę tinklainės atšoką. (61–63) Tinklainės pakitimai gali būti matomi jau pirmais gyvenimo metais. (61) Tipinis tinklainės požymis – periferinė avaskuliarizacija, kuri gali sukelti neovaskuliarizaciją (žr. 8 priedą), dėl kurios gali atsirasti kraujosruvos ir trakcinė tinklainės atšoka. (3,61) Neovaskuliarizacija pigmento nelaikymo sindromo metu paprastai pažeidžia periferinę tinklainę, tačiau retais atvejais gali apimti ir geltonąją dėmę. (64,65) Dėl kraujagyslių anomalijų gali atsirasti kraujagyslių išsiplėtimas, kuris panašus į aneurizmas, o dėl išeminių tinklainės pokyčių gali atsirasti periferinės pigmentinės dėmės. (63,65) Vystantis organizmui dėl kraujagyslių okliuzijos geltonojoje dėmėje vyksta geltonosios dėmės persitvarkymas, kuris

paprastai apibūdinamas kaip hipoplazija. (61,66) Retai pasitaiko centrinės tinklainės arterijos okliuzija. (61)

Kiti pigmento nelaikymo sindromui būdingi požymiai yra nistagmas, žvairumas, regos nervo atrofija, katarakta, uveitas, keratitas, rainelės hipoplazija, mikroftalmas, pigmentinės junginės anomalijos. (3,59,61) Nistagmas ir žvairumas yra dažniausi su tinklaine nesusiję reiškiniai, pasireiškiantys apie 18 proc. pacientų. Kartais liga gali progresuoti iki akies obuolio sunykimo. (61) Kadangi pigmento nelaikymo sindromas yra genodermatozė, ji siejama su piktybiniais navikais, įskaitant ir retus retinoblastomos atvejus, kai nerandama RB1 geno mutacijų. (67) 2022 metais paskelbtų tyrimų duomenimis, dėl šios ligos apako trečdalis pacientų. (68)

Gydymas multidisciplininis. Odos pažeidimų gydymas yra daugiausiai palaikomasis. (61) Pagrindinė akių gydymo priemonė – avaskulinės tinklainės lazerinė fotokoaguliacija. Intensyvus lazerinis gydymas gali stabilizuoti preproliferacinę retinopatiją, sukelti fibrovaskulinių anomalijų regresiją ir padėti išvengti trakcinės tinklainės atšokos. (61,69) Profilaktinė lazerinė fotokoaguliacija gali padėti išvengti retinopatijos ir tinklainės išemijos. (70) Tačiau kol kas nėra žinomo geltonosios dėmės kraujagyslinių pakitimų, kurie taip gali lemti regėjimo praradimą, gydymo. (61,69,70) Stiklakūnio ir už stiklakūnio esančių kraujosruvų atveju rekomenduojama pars plana vitrektomija, siekiant išvengti trakcinės tinklainės atšokos dėl fibrovaskulinės proliferacijos. (71) Intravitrealinių anti-VEGF injekcijų ir propranololio nauda pigmento nelaikymo sindromo gydyme dar turi būti ištirta. (72,73)

Suintensyvėjusių S kūgelių sindromas

Suintensyvėjusių S kūgelių sindromas (Goldmann – Favre sindromas) – tai reta, lėtai progresuojanti autosominė recesyvinė tinklainės degeneracija, susijusi su NR2E3 geno mutacija. (3,74–76)

Kai kuriuose literatūros šaltiniuose rašoma, kad suintensyvėjusių S kūgelių sindromas ir Goldmann Favre sindromas yra ta pati liga, tačiau kituose minima, kad Goldmann Favre sindromas yra sunkesnė suintensyvėjusių S kūgelių sindromo išraiška. (6,76)

Žmogaus tinklainėje yra trys kūgelių fotoreceptorių tipai: jautrūs trumposioms bangoms (S kūgeliai), jautrūs vidutinėms bangoms (M) ir jautrūs ilgosioms bangoms (L). (6) Dėl NR2E3 geno mutacijos, suintensyvėjusių S kūgelių sindromo paveiktos akies vystymosi metu fotoreceptorių pirmtakai, kurie paprastai vystosi į lazdeles yra neteisingai nukreipiami ir formuojasi į S kūgelius

panašūs receptoriai, todėl jų susiformuoja žymiai daugiau nei turėtų. (77) Daugumai paveldimų tinklainės distrofijų būdingas progresuojantis lazdelių ir visų tipų kūgelių jautrumo susilpnėjimas ar jų sumažėjimas, tačiau suintensyvėjusių S kūgelių sindromui būdinga S kūgelių padaugėjimas ir žymus M ir L kūgelių susilpnėjimas (sumažėjimas), o lazdelių funkcija neregistruojama. (6,76)

Įprastai pacientams simptomai pasireiškia vaikystėje, dažniausiai pirmas požymis yra niktalopija su ankstyvu regėjimo aštrumo sumažėjimu arba be jo, taip pat būdingi regėjimo lauko sutrikimai, kartais hemeralopija, retai sutrinka spalvų matymas. (6,74,75,78) Akies dugne būdingi geltoni arba balti taškai, kurie vėliau tampa periferinių pigmentinių pakitimų žiedu palei kraujagyslių arkadas (žr. 9 priedą), cistoidinė makulopatija, geltonosios dėmės atrofija, geltonosios dėmės skylė ar šizė, tinklainės degeneracija ir retai tinklainės atšoka. (3,6,75,79,80) Taip pati gali pasireikšti periferinė tinklainės šizė ir stiklakūnio degeneracija. (3,6) Elektroretinogramoje būdingas lazdelių nebuvimas ir S kūgelių vyravimas. (3,76) Daugelio pacientų centrinio ir periferinio regėjimo prognozė bloga, ypač vėlyvajame vidutiniame amžiuje, o gydymo, išskyrus palaikomąsias priemones, nėra. (6)

Snaigės stiklakūnio ir tinklainės degeneracija

Snaigės stiklakūnio ir tinklainės degeneracija (ang. *snowflake vitreoretinal degeneration*) yra autosominė dominantinė vitreoretinopatija, kurią sukelia KCNJ13 geno, koduojančio kalio kanalą, daugiausia išreikštą tinklainėje, mutacija. (3,81)

Pagal dominuojančius akies dugno požymius, jų progresavimas skirstomas į keturias stadijas: 1 stadija – plati, balta, su įspaudimu, degeneracija, 2 stadija – snaigių degeneracija, 3 stadija – uždegiminė eksudacija aplink tinklainės kraujagysles (ang. *vascular sheathing*) ir pigmentacija, 4 stadija – tolesnė pigmentacija ir periferinių tinklainės kraujagyslių išnykimas (žr. 10 priedą) (6,82,83)

Šiai ligai būdinga vidutinio laipsnio trumparegystė, presenilinė katarakta, tinklainės atšoka. (6,82) Būdingi ragenos pakitimai (ang. *cornea guttata*), dismorfiška regos nervo galvutė, nervinio disko blyškumas, uždegiminis eksudatas aplink kraujagysles (ang. *vascular sheathing*) ir suplonėjimas, fibrininė stiklakūnio degeneracija ir suskystėjimas, periferinė tinklainės degeneracija, kurioje gali būti pastebimos smulkios kristalinės nuosėdos, vadinamos snaigėmis. (3,18,52,81,84) Regmatogeninė tinklainės atšoka pasireiškia apie 20 proc. sergančiųjų. (3,84)

Specifinio gydymo nėra, pacientai turi būti šviečiami ir reguliariai tiriami, kad būtų galima kuo anksčiau nustatyti kataraktą ir tinklainės atšoką. (85) Šiuo metu snaigės stiklakūnio ir tinklainės degeneracijos tema dar trūksta aukštos kokybės tyrimų siekiant nustatyti jos epidemiologiją, etiologiją, prognozę ir galimą gydymą. (86)

IŠVADOS

1. Paveldimos vitreoretinopatijos yra sudėtinga paveldimų stiklakūnio ir tinklainės sutrikimų grupė, kuriai būdingi įvairūs klinikiniai fenotipai ir genetinis heterogeniškumas.
2. Šių ligų diagnostikoje svarbi medicinos pažanga – nauji vaizdiniai, genetiniai tyrimai.
3. Vitreoretinopatijas svarbu diagnozuoti ir pradėti gydymą kuo anksčiau siekiant išsaugoti regėjimą, valdyti regėjimo sutrikimus ir pagerinti sergančiųjų gyvenimo kokybę. Gydymui ir ligų prognozei vilties teikia genų terapijos pritaikymas, kuris šiuo metu tiriamas ikiklinikiniuose ir klinikiniuose tyrimuose.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Rahmani S, Schmitt M, Stepien KE. Inherited Retinal Diseases. In: Ophthalmology [Internet]. Sixth Edition. 2023 [cited 2024 Mar 27]. p. 458–72. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323795159000943?scrollTo=%23h10001003>
2. Edwards AO. Clinical features of the congenital vitreoretinopathies. Eye [Internet]. 2008 Oct [cited 2024 Mar 27];22(10):1233–42. Available from: <https://www.nature.com/articles/eye200838>
3. Freund KB, Sarraf D, Mieler WF, Yanuzzi LA. Hereditary Chorioretinal Dystrophies. In: Retinal Atlas, The [Internet]. Second. 2017 [cited 2024 Mar 27]. p. 13–231. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323287920000028?scrollTo=%23top>

4. Pachydaki SI, Young LH. Genetics of Hereditary Vitreoretinal Degenerations. *Semin Ophthalmol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2024 Mar 29];22(4):219–27. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08820530701745132>
5. Ferri FF. Stickler Syndrome - ClinicalKey [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 27]. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/derived_clinical_overview/76-s2.0-B9780323755764011224
6. Salmon JF. Hereditary Fundus Dystrophies. In: Kanski's Clinical Ophthalmology [Internet]. Ninth. 2020 [cited 2024 Mar 27]. p. 615–52. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780702077111000157?scrollTo=%23top>
7. Faletra F, D'Adamo AP, Bruno I, Athanasakis E, Biskup S, Esposito L, et al. Autosomal recessive stickler syndrome due to a loss of function mutation in the *COL9A3* gene. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2014 Jan [cited 2024 Mar 27];164(1):42–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.36165>
8. Boothe M, Morris R, Robin N. Stickler Syndrome: A Review of Clinical Manifestations and the Genetics Evaluation. *J Pers Med* [Internet]. 2020 Aug 27 [cited 2024 Mar 27];10(3):105. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4426/10/3/105>
9. Hoornaert KP, Vereecke I, Dewinter C, Rosenberg T, Beemer FA, Leroy JG, et al. Stickler syndrome caused by COL2A1 mutations: genotype–phenotype correlation in a series of 100 patients. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2010 Aug [cited 2024 Mar 27];18(8):872–80. Available from: <https://www.nature.com/articles/ejhg201023>
10. Couchouron T, Masson C. Early-onset progressive osteoarthritis with hereditary progressive ophthalmopathy or Stickler syndrome. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2011 Jan [cited 2024 Mar 27];78(1):45–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X10000709>
11. Mortier G. Stickler Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington,

Seattle; 1993 [cited 2024 Mar 27]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1302/>

12. Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, Bearcroft P, Silverman B, Gomersall P, et al. Stickler syndrome, ocular-only variants and a key diagnostic role for the ophthalmologist. *Eye* [Internet]. 2011 Nov [cited 2024 Mar 27];25(11):1389–400. Available from: <https://www.nature.com/articles/eye2011201>
13. Snead MP, Yates JRW. Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet* [Internet]. 1999 May 1 [cited 2024 Mar 27];36(5):353–9. Available from: <https://jmg.bmj.com/content/36/5/353>
14. Parentin F, Sangalli A, Mottes M, Perissutti P. Stickler syndrome and vitreoretinal degeneration: correlation between locus mutation and vitreous phenotype. *Apropos of a case. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2001 Apr;239(4):316–9.
15. Majava M, Hoornaert KP, Bartholdi D, Bouma MC, Bouman K, Carrera M, et al. A report on 10 new patients with heterozygous mutations in the COL11A1 gene and a review of genotype-phenotype correlations in type XI collagenopathies. *Am J Med Genet A*. 2007 Feb 1;143A(3):258–64.
16. Coussa RG, Sears J, Traboulsi EI. Stickler syndrome: exploring prophylaxis for retinal detachment. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2019 Sep [cited 2024 Mar 27];30(5):306–13. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/ICU.0000000000000599>
17. Kloeckener-Gruissem B, Amstutz C. VCAN-Related Vitreoretinopathy. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2024 Mar 27]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3821/>
18. Michaelides M, Moore AT. Vitreous. In: *Taylor and Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Sixth. 2023. p. 477–91.

19. Miyamoto T, Inoue H, Sakamoto Y, Kudo E, Naito T, Mikawa T, et al. Identification of a Novel Splice Site Mutation of the *CSPG2* Gene in a Japanese Family with Wagner Syndrome. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2024 Mar 27];46(8):2726. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.05-0057>
20. Meredith SP, Richards AJ, Flanagan DW, Scott JD, Poulson AV, Snead MP. Clinical characterisation and molecular analysis of Wagner syndrome. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2024 Mar 27];91(5):655–9. Available from: <https://bjo.bmj.com/content/91/5/655>
21. Mukhopadhyay A, Nikopoulos K, Mauerer A, de Brouwer APM, van Nouhuys CE, Boon CJF, et al. Erosive Vitreoretinopathy and Wagner Disease Are Caused by Intronic Mutations in *CSPG2/Versican* That Result in an Imbalance of Splice Variants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2006 Aug 1 [cited 2024 Mar 27];47(8):3565–72. Available from: <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0141>
22. Yanoff M, Sassani JW. Neural (Sensory) Retina. In: *Ocular Pathology*. Eighth Edition. 2020. p. 407-480.e12.
23. Molday RS, Kellner U, Weber BHF. X-linked juvenile retinoschisis: Clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2024 Mar 27];31(3):195–212. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350946211000802>
24. Rao P, Dedania VS, Drenser KA. Congenital X-Linked Retinoschisis: An Updated Clinical Review. *Asia-Pac J Ophthalmol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Mar 27];7(3):169–75. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2162098923004632>
25. Campbell JP, Skalet AH, Lauer AK. Vitreous Veils Associated With Congenital X-Linked Retinoschisis. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2015 Aug 13 [cited 2024 Mar 27];133(8):e151155. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.1155>
26. Ding X, Luo Y, Tang S. Hereditary vitreoretinal degenerations. In: *Ryan's Retina* [Internet]. Seventh Edition. 2023 [cited 2024 Mar 27]. p. 1019–42. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323722131000548>

27. Han IC, Mullins RF, Stone EM, Sohn EH. Macular dystrophies. In: Ryan's Retina [Internet]. Seventh. 2023 [cited 2024 Mar 27]. p. 879–925. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323722131000512?scrollTo=%23top>
28. Agarwal A. Heredodystrophic Disorders Affecting the Pigment Epithelium and Retina. In: Gass' Atlas of Macular Diseases. Fifth. 2012. p. 239–436.
29. Boyce TM, Whitmore SS, Varzavand K, Russell SR, Sohn EH, Folk JC, et al. Long-Term Outcomes and Risk Factors for Severe Vision Loss in Autosomal Dominant Neovascular Inflammatory Vitreoretinopathy (ADNIV). *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Mar 27];233:144–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939421003822>
30. Tabbaa T, Mehra AA, Kesav NP, Mahajan VB, Swanson RD, Zubricky R, et al. Autosomal dominant neovascular inflammatory vitreoretinopathy with CAPN5 c.731T > C gene mutation; clinical management of a family cohort and review of the literature. *Ophthalmic Genet* [Internet]. 2023 Nov 2 [cited 2024 Mar 27];44(6):559–67. Available from: <https://doi.org/10.1080/13816810.2023.2255257>
31. Tluczek PS, Folk JC, Sobol WM, Mahajan VB. Surgical management of fibrotic encapsulation of the fluocinolone acetonide implant in CAPN5-associated proliferative vitreoretinopathy. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2013 Jun 10 [cited 2024 Mar 27];7:1093–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/OPHTH.S43939>
32. Velez G, Bassuk AG, Colgan D, Tsang SH, Mahajan VB. Therapeutic drug repositioning using personalized proteomics of liquid biopsies. *JCI Insight* [Internet]. 2017 Dec 21 [cited 2024 Mar 27];2(24):e97818. Available from: <https://insight.jci.org/articles/view/97818>
33. O'Keefe G, Hanif AM, Mahajan VB, Jain N. Early Onset Neovascular Inflammatory Vitreoretinopathy Due to a *De Novo* CAPN5 Mutation: Report of a Case. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet]. 2019 Jul 4 [cited 2024 Mar 27];27(5):706–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09273948.2019.1582783>

34. Cham A, Bansal M, Banda HK, Kwon Y, Tlucek PS, Bassuk AG, et al. Secondary glaucoma in CAPN5-associated neovascular inflammatory vitreoretinopathy. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2016 Jun 27 [cited 2024 Mar 27];10:1187–97. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/OPTH.S103324>
35. Gilmour DF. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye* [Internet]. 2015 Jan [cited 2024 Mar 27];29(1):1–14. Available from: <https://www.nature.com/articles/eye201470>
36. Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy: Results of surgical management. *Ophthalmology* [Internet]. 1998 Jun 1 [cited 2024 Mar 27];105(6):1015–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016164209896002X>
37. Sızmaz S, Yonekawa Y, Trese MT. Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Türk Oftalmol Derg* [Internet]. 2015 Aug 5 [cited 2024 Mar 27];45(4):164–8. Available from: <https://www.ofthalmoloji.org/archives/archive-detail/article-preview/familial-exudative-vitreoretinopathy/10482>
38. Tauqeer Z, Yonekawa Y. Familial Exudative Vitreoretinopathy: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Asia-Pac J Ophthalmol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Mar 27];7(3):176–82. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2162098923004644>
39. Meier P, Wiedermann P. Surgery for pediatric vitreoretinal disorders. In: *Ryan's Retina* [Internet]. Seventh. 2023 [cited 2024 Mar 27]. p. 2317–40. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B978032372213100127X?scrollTo=%23top>
40. Friedman NJ, Kaiser PK, Pineda II R. Retina and choroid. In: *Massachusetts Eye and Ear Infirmary Illustrated Manual of Ophthalmology*. Fifth. 2021. p. 337–524.
41. Öрге FH. Examination and Common Problems in the Neonatal Eye. In: *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. Eleventh. 2020. p. 1934–1934.

42. Redmond RM, Vaughan JJ, Jay M, Jay B. In-Utero Diagnosis of Norrie Disease by Ultrasonography. *Ophthalmic Paediatr Genet* [Internet]. 1993 Jan 1 [cited 2024 Mar 27];14(1):1–3. Available from: <https://doi.org/10.3109/13816819309087615>
43. Robinson AJ, Byrne A, Blaser S. Prenatal, Congenital, and Neonatal Abnormalities. In: *Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging*. Thirteenth. 2019. p. 27-37.e1.
44. Smith SE, Mullen TE, Graham D, Sims KB, Rehm HL. Norrie disease: Extraocular clinical manifestations in 56 patients. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2012 [cited 2024 Mar 27];158A(8):1909–17. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.a.35469>
45. De Silva SR, Arno G, Robson AG, Fakin A, Pontikos N, Mohamed MD, et al. The X-linked retinopathies: Physiological insights, pathogenic mechanisms, phenotypic features and novel therapies. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Mar 27];82:100898. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350946220300707>
46. Sisk RA, Hufnagel RB, Bandi S, Polzin WJ, Ahmed ZM. Planned Preterm Delivery and Treatment of Retinal Neovascularization in Norrie Disease. *Ophthalmology* [Internet]. 2014 Jun [cited 2024 Mar 27];121(6):1312–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642014000086>
47. Walsh MK, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Early Vitrectomy Effective for Norrie Disease. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2024 Mar 27];128(4):456–60. Available from: <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.403>
48. Snead MP. Hereditary vitreopathy. *Eye* [Internet]. 1996 Nov [cited 2024 Mar 27];10(6):653–63. Available from: <https://www.nature.com/articles/eye1996158>
49. Sergouniotis PI, Fincham GS, McNinch AM, Spickett C, Poulson AV, Richards AJ, et al. Ophthalmic and molecular genetic findings in Kniest dysplasia. *Eye* [Internet]. 2015 Apr [cited 2024 Mar 13];29(4):475–82. Available from: <https://www.nature.com/articles/eye2014334>
50. Herring JA. Skeletal Dysplasias. In: *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics*. Sixth. 2022. p. 1749-1836.e20.

51. Roth BM, See CW, Traboulsi EI. Skeletal and Connective Tissue Disorders With Anterior Segment Manifestations. In: *Cornea*. Fifth. 2022. p. 586.e1-602.
52. Snead MP. Retinal detachment in childhood. In: *Taylor and Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus* [Internet]. Sixth Edition. 2023 [cited 2024 Mar 27]. p. 613–29. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780702082986000512?scrollTo=%23top>
53. Yanoff M, Sassani JW. Vitreous. In: *Ocular Pathology* [Internet]. Ninth. 2023 [cited 2024 Mar 28]. p. 535–47. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323878227000122?scrollTo=%23top>
54. Hull S, Arno G, Ku CA, Ge Z, Waseem N, Chandra A, et al. Molecular and Clinical Findings in Patients With Knobloch Syndrome. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Mar 28];134(7):753. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaophthalmol.2016.1073>
55. Czeizel AE, Göblyös P, Kustos G, Mester E, Paraicz E. The second report of Knobloch syndrome. *Am J Med Genet* [Internet]. 1992 Apr [cited 2024 Mar 28];42(6):777–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.1320420605>
56. Khan AO, Aldahmesh MA, Mohamed JY, Al-Mesfer S, Alkuraya FS. The distinct ophthalmic phenotype of Knobloch syndrome in children. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2024 Mar 28];96(6):890–5. Available from: <https://bjo.bmj.com/content/96/6/890>
57. Montolío-Marzo S, Carreras E, Catalá-Mora J. Knobloch syndrome: a rare cause of paediatric retinal detachment. *Can J Ophthalmol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Mar 28];56(3):213–4. Available from: [https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182\(20\)30783-3/fulltext](https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182(20)30783-3/fulltext)
58. Narendran V. The Skin of the Neonate - ClinicalKey. In: *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine* [Internet]. Eleventh. 2020 [cited 2024 Mar 28]. p. 1898–1898. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323567114000948?scrollTo=%23top>

59. Paller AS, Mancini AJ. Disorders of pigmentation. In: Paller and Mancini – Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. Sixth. 2022. p. 287-325.e12.
60. Safier RA, Cleves-Bayon C, Gaesser J. Neurology. In: Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis. Eighth. 2023. p. 562–92.
61. Islam YFK, Khurshid SG. Incontinentia pigmenti and the eye. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2022 Nov [cited 2024 Mar 28];33(6):525. Available from: https://journals.lww.com/co-ophthalmology/fulltext/2022/11000/incontinentia_pigmenti_and_the_eye.10.aspx
62. Goldberg MF, Custis PH. Retinal and other Manifestations of Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *Ophthalmology* [Internet]. 1993 Nov 1 [cited 2024 Mar 28];100(11):1645–54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642093314223>
63. Cates CA, Dandekar SS, Flanagan DW, Moore AT. Retinopathy of incontinentia pigmenti: a case report with thirteen years follow-up. *Ophthalmic Genet* [Internet]. 2003 Jan [cited 2024 Mar 28];24(4):247–52. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1076/opge.24.4.247.17237>
64. Goldberg MF. Macular vasculopathy and its evolution in incontinentia pigmenti. *Ophthalmic Genet* [Internet]. 1998 Jan 1 [cited 2024 Mar 28];19(3):141–8. Available from: <https://doi.org/10.1076/opge.19.3.141.2190>
65. Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand* [Internet]. 2000 [cited 2024 Mar 28];78(3):348–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-0420.2000.078003348.x>
66. Basilius J, Young MP, Michaelis TC, Hobbs R, Jenkins G, Hartnett ME. Structural Abnormalities of the Inner Macula in Incontinentia Pigmenti. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2024 Mar 28];133(9):1067–72. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.1700>

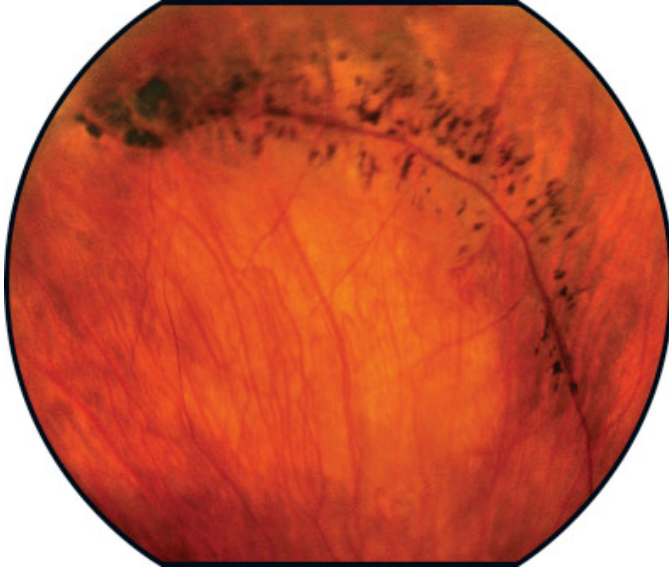
67. Tandon S, Prasad M, Vora T, Chinnaswamy G, Shetye N. A Rare Association of Retinoblastoma With Incontinentia Pigmenti. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2020 Jul [cited 2024 Mar 28];42(5):372–4. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MPH.0000000000001797>
68. Hübner S, Schwieger-Briel A, Technau-Hafsi K, Danescu S, Baican A, Theiler M, et al. Phenotypic and genetic spectrum of incontinentia pigmenti – a large case series. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 2022 Jan [cited 2024 Mar 28];20(1):35–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ddg.14638>
69. Nakao S, Nishina S, Tanaka S, Yoshida T, Yokoi T, Azuma N. Early laser photocoagulation for extensive retinal avascularity in infants with incontinentia pigmenti. *Jpn J Ophthalmol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Mar 28];64(6):613–20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10384-020-00768-7>
70. Michel S, Reynaud C, Daruich A, Hadj-Rabia S, Bremond-Gignac D, Bodemer C, et al. Early management of sight threatening retinopathy in incontinentia pigmenti. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020 Aug 27 [cited 2024 Mar 28];15(1):223. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01509-2>
71. Jandek C, Kellner U, Foerster MH. SUCCESSFUL TREATMENT OF SEVERE RETINAL VASCULAR ABNORMALITIES IN INCONTINENTIA PIGMENTI. *RETINA* [Internet]. 2004 Aug [cited 2024 Mar 28];24(4):631. Available from: https://journals.lww.com/retinajournal/fulltext/2004/08000/SUCCESSFUL_TREATMENT_OF_SEVERE_RETINAL_VASCULAR.27.aspx
72. Liang L, Yang Y, Bu S, Lu F. Case Report: A Case of Cotton-Wool Spots After Intravitreal Injection of Conbercept in an Infant With Incontinentia Pigmenti. *Front Med* [Internet]. 2021 Dec 21 [cited 2024 Mar 28];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.761398>
73. Oranges T, El Hachem M, Filippeschi C, Romanelli M, Filippi L. The potential role of propranolol in incontinentia pigmenti. *Dermatol Ther* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 28];34(1):e14737. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dth.14737>

74. Audo I, Michaelides M, Robson AG, Hawlina M, Vaclavik V, Sandbach JM, et al. Phenotypic Variation in Enhanced S-cone Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2024 Mar 28];49(5):2082–93. Available from: <https://doi.org/10.1167/iovs.05-1629>
75. de Carvalho ER, Robson AG, Arno G, Boon CJF, Webster AA, Michaelides M. Enhanced S-Cone Syndrome: Spectrum of Clinical, Imaging, Electrophysiologic, and Genetic Findings in a Retrospective Case Series of 56 Patients. *Ophthalmol Retina* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Mar 28];5(2):195–214. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468653020302864>
76. Wang Y, Wong J, Duncan JL, Roorda A, Tuten WS. Enhanced S-cone Syndrome, a Mini-review. In: Ash JD, Pierce E, Anderson RE, Bowes Rickman C, Hollyfield JG, Grimm C, editors. *Retinal Degenerative Diseases XIX*. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 189–94.
77. Milam AH, Rose L, Cideciyan AV, Barakat MR, Tang WX, Gupta N, et al. The nuclear receptor NR2E3 plays a role in human retinal photoreceptor differentiation and degeneration. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2002 Jan 8 [cited 2024 Mar 28];99(1):473–8. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.022533099>
78. Robson AG, Moore AT, Duncan JL. Abnormalities of rod and cone function. In: *Ryan's Retina*. Seventh. 2023. p. 1005–18.
79. Magliyah MS, AlSulaiman SM, Schatz P, Nowilaty SR. Evolution of macular hole in enhanced S-cone syndrome. *Doc Ophthalmol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Mar 28];142(2):239–45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10633-020-09787-8>
80. Yzer S, Barbazetto I, Allikmets R, van Schooneveld MJ, Bergen A, Tsang SH, et al. Expanded Clinical Spectrum of Enhanced S-Cone Syndrome. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2024 Mar 28];131(10):1324–30. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.4349>

81. Hejtmancik JF, Jiao X, Li A, Sergeev YV, Ding X, Sharma AK, et al. Mutations in KCNJ13 Cause Autosomal-Dominant Snowflake Vitreoretinal Degeneration. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2008 Jan 10 [cited 2024 Mar 20];82(1):174–80. Available from: [https://www.cell.com/ajhg/abstract/S0002-9297\(07\)00003-1](https://www.cell.com/ajhg/abstract/S0002-9297(07)00003-1)
82. Edwards AO, Robertson JE. Chapter 20 - Hereditary Vitreoretinal Degenerations. In: Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP, editors. *Retina (Fourth Edition)* [Internet]. Edinburgh: Mosby; 2006 [cited 2024 Mar 28]. p. 519–38. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323025980500264>
83. Hirose T, Lee KY, Schepens CL. Snowflake Degeneration in Hereditary Vitreoretinal Degeneration. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1974 Feb 1 [cited 2024 Mar 28];77(2):143–53. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002939474906655>
84. Lee MM, Ritter R, Hirose T, Vu CD, Edwards AO. Snowflake vitreoretinal degeneration: follow-up of the original family. *Ophthalmology* [Internet]. 2003 Dec 1 [cited 2024 Mar 28];110(12):2418–26. Available from: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(03\)00828-5/abstract](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(03)00828-5/abstract)
85. Bae SH. Hereditary Vitreoretinal Degenerations. In: Yu HG, editor. *Inherited Retinal Disease* [Internet]. Singapore: Springer Nature; 2022 [cited 2024 Mar 29]. p. 209–19. Available from: https://doi.org/10.1007/978-981-16-7337-5_15
86. Cheung R, Ly A, Katalinic P, Coroneo MT, Chang A, Kalloniatis M, et al. Visualisation of peripheral retinal degenerations and anomalies with ocular imaging. *Semin Ophthalmol* [Internet]. 2022 Jul 4 [cited 2024 Mar 29];37(5):554–82. Available from: <https://doi.org/10.1080/08820538.2022.2039222>

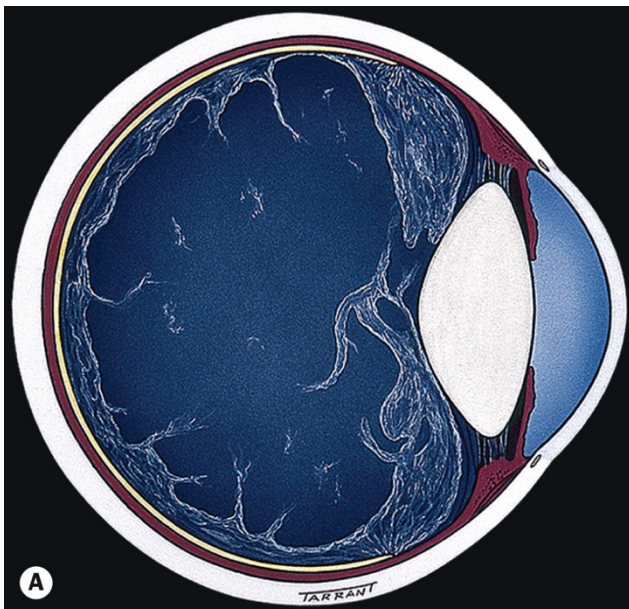
PRIEDAI

1 priedas



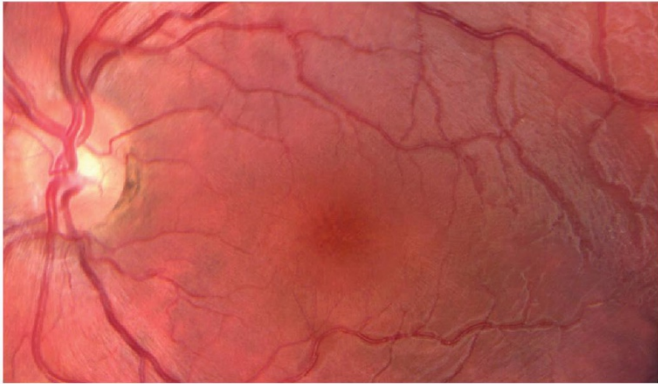
Freund KB, Sarraf D, Mieler WF, Yanuzzi LA. Hereditary Chorioretinal Dystrophies. In: Retinal Atlas, The [Internet]. Second. 2017 [cited 2024 Mar 27]. p. 13–231.

2 priedas



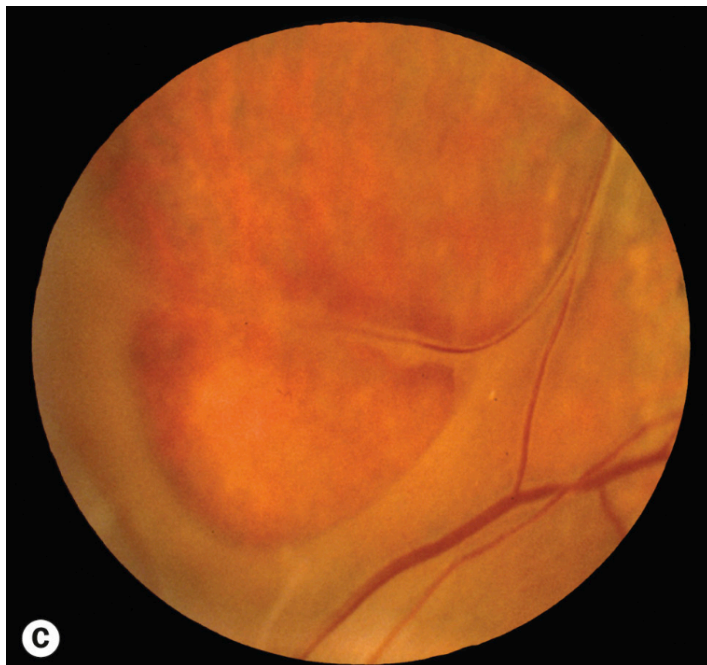
Salmon JF. Hereditary Fundus Dystrophies. In: Kanski's Clinical Ophthalmology [Internet]. Ninth. 2020 [cited 2024 Mar 27]. p. 615–52.

3 priedas



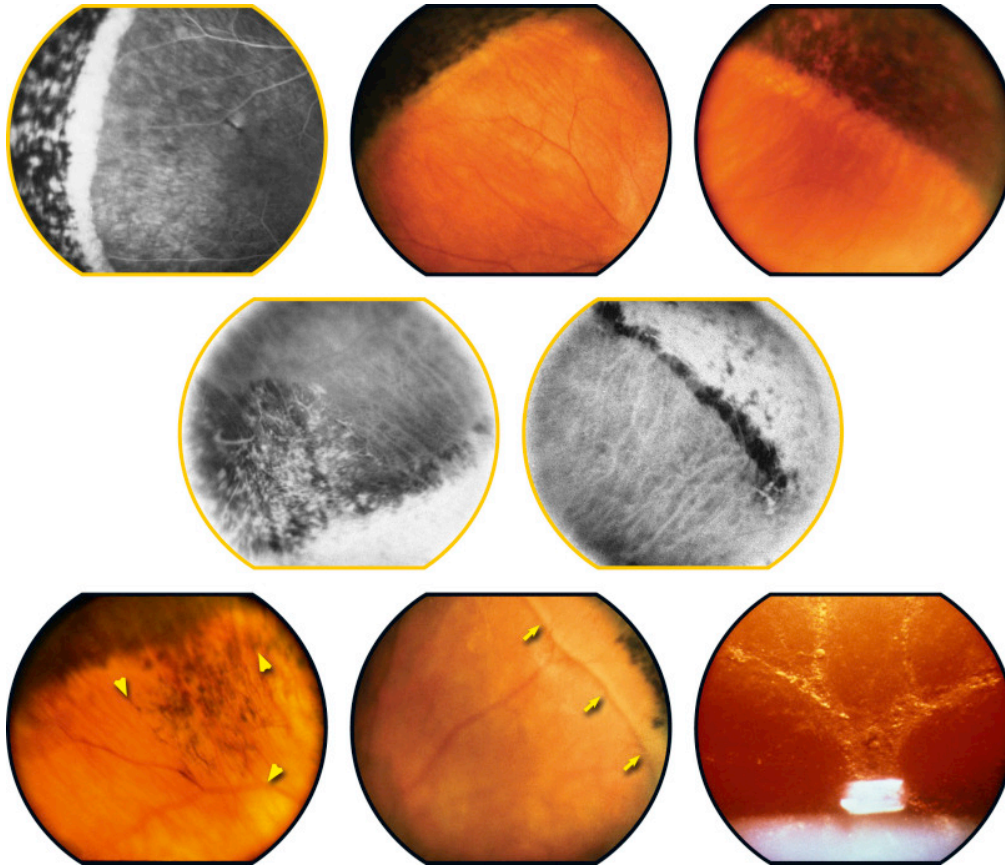
Rao P, Dedania VS, Drenser KA. Congenital X-Linked Retinoschisis: An Updated Clinical Review. Asia-Pac J Ophthalmol [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Mar 27];7(3):169–75.

4 priedas



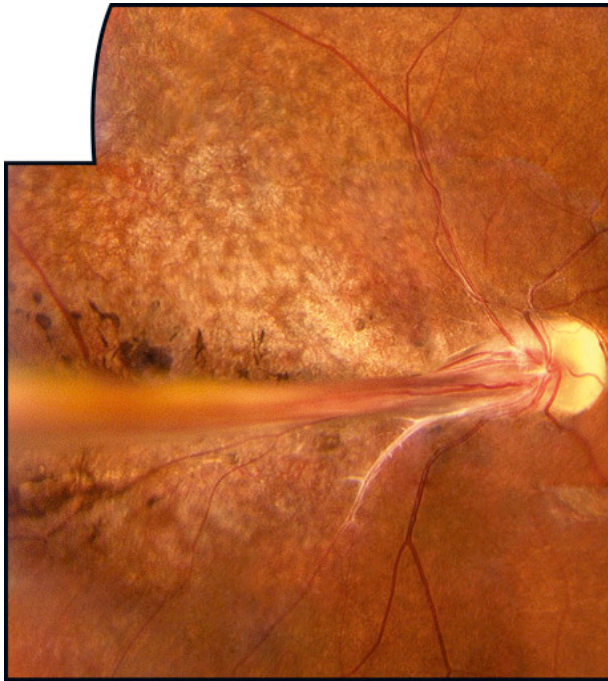
Salmon JF. Hereditary Fundus Dystrophies. In: Kanski's Clinical Ophthalmology [Internet]. Ninth. 2020 [cited 2024 Mar 27]. p. 615–52.

5 priedas



Freund KB, Sarraf D, Mieler WF, Yanuzzi LA. Hereditary Chorioretinal Dystrophies. In: Retinal Atlas, The [Internet]. Second. 2017 [cited 2024 Mar 27]. p. 13–231.

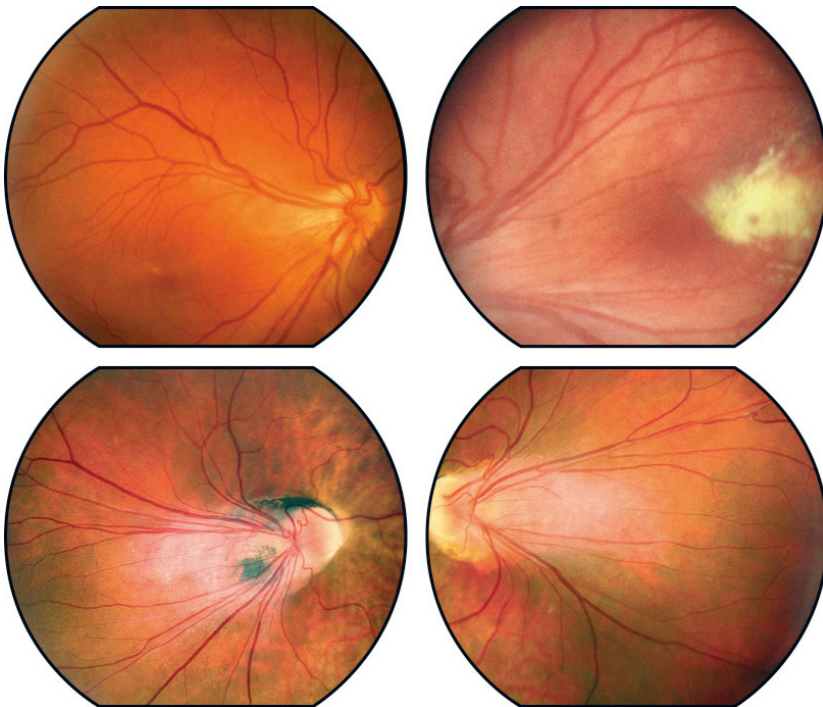
6 priedas



© 17

Freund KB, Sarraf D, Mieler WF, Yanuzzi LA. Hereditary Chorioretinal Dystrophies. In: Retinal Atlas, The [Internet]. Second. 2017 [cited 2024 Mar 27]. p. 13–231.

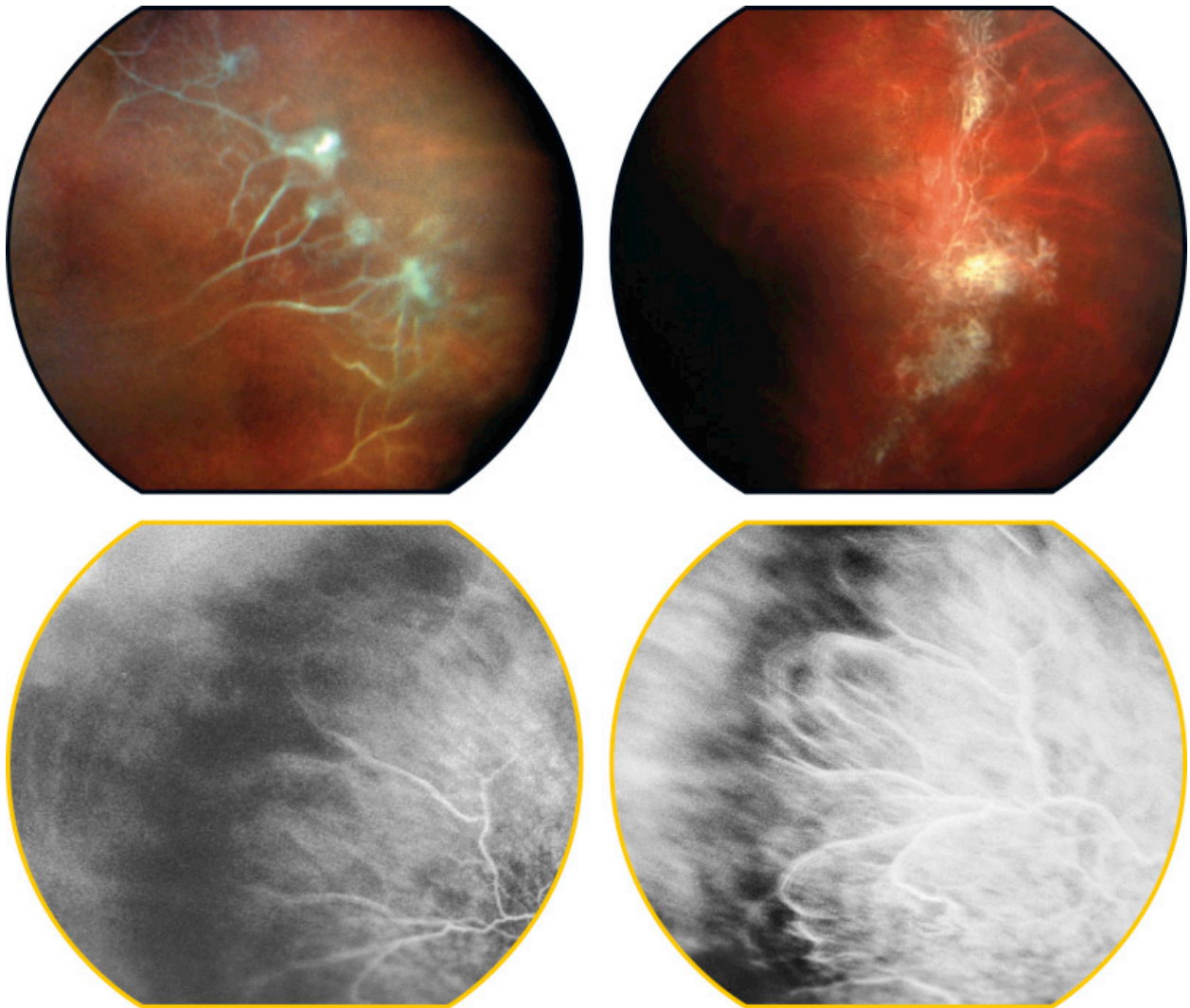
7 priedas



ž

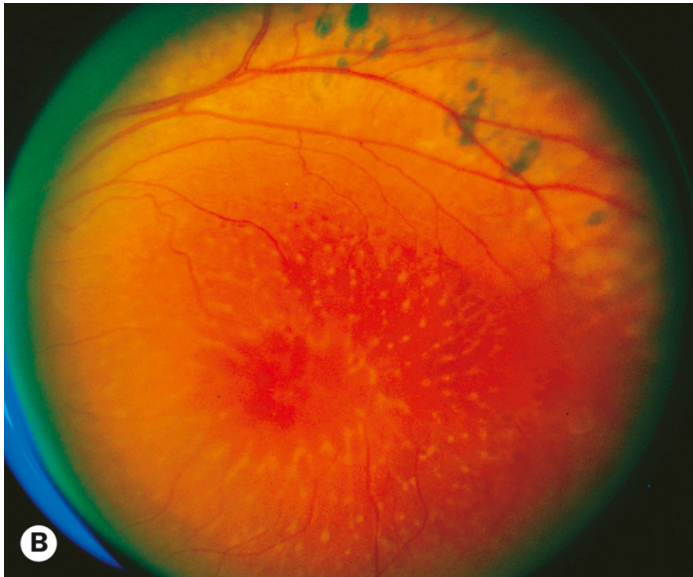
Freund KB, Sarraf D, Mieler WF, Yanuzzi LA. Hereditary Chorioretinal Dystrophies. In: Retinal Atlas, The [Internet]. Second. 2017 [cited 2024 Mar 27]. p. 13–231.

8 priedas



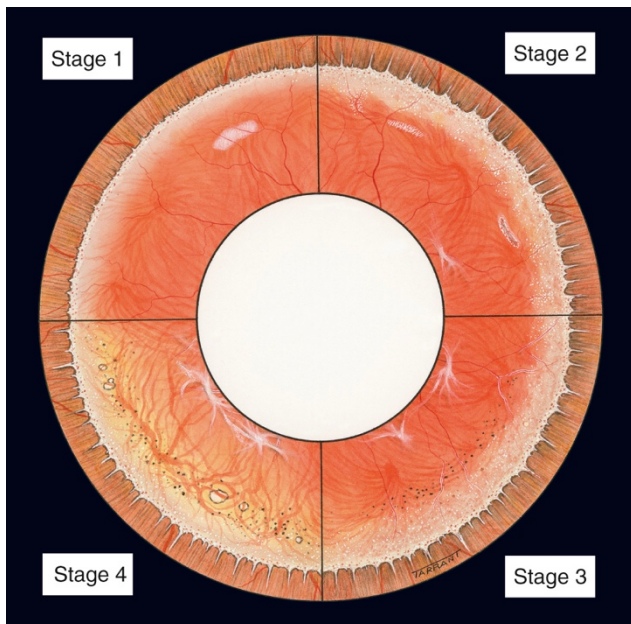
Freund KB, Sarraf D, Mieler WF, Yanuzzi LA. Hereditary Chorioretinal Dystrophies. In: Retinal Atlas, The [Internet]. Second. 2017 [cited 2024 Mar 27]. p. 13–231.

9 priedas



Salmon JF. Hereditary Fundus Dystrophies. In: Kanski's Clinical Ophthalmology [Internet]. Ninth. 2020 [cited 2024 Mar 27]. p. 615–52.

10 priedas



Salmon JF. Hereditary Fundus Dystrophies. In: Kanski's Clinical Ophthalmology [Internet]. Ninth. 2020 [cited 2024 Mar 27]. p. 615–52.