

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Rasa
STRUPAITĖ

Paveldimų tinklainės distrofijų
klinikinių ir genetinių charakteristikų
vertinimas

DAKTARO DISERTACIJA

Biomedicinos mokslai,
medicina **06B**

VILNIUS 2018

Disertacija rengta 2014–2018 m. Vilniaus universitete.

Mokslinį darbą rėmė Lietuvos mokslo taryba (2016 m. suteikta stipendija už akademinis pasiekimus).

Mokslinis vadovas

prof. (HP) dr. Algirdas Utkus (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina 06 B)

TURINYS

SANTRUMPOS	6
1. ĮVADAS.....	9
1.1. Darbo tikslas ir uždaviniai	11
1.2. Ginamieji teiginiai	11
1.3. Mokslinio darbo naujumas	11
1.4. Darbo praktinė reikšmė	12
1.5. Darbo aprobacija	13
2. LITERATŪROS APŽVALGA	15
2.1. Tinklainė: anatomija	15
2.2. Tinklainės pigmentinis epitelis	15
2.3. Neurosensorinė tinklainė	17
2.3.1. Sensorinė tinklainė	17
2.3.2. Neuroninė tinklainė	18
2.3.3. Ne neuroniniai elementai	22
2.4. Paveldimos ligos ir genetiniai tyrimai	22
2.5. Paveldimos tinklainės ligos	24
2.5.1. Tyrimo metodai	24
2.5.1.1. Paveldimos tinklainės distrofijos ir autofluorescencija	24
2.5.1.2. Paveldimos tinklainės distrofijos ir akiplotis	25
2.5.1.3. Elektrofiziologiniai tyrimai	26
2.5.1.4. Paveldimos tinklainės distrofijos ir gyslainės storis ...	27
2.5.1.5. Paveldimos tinklainės distrofijos ir gyslainės neovaskuliarizacija.....	27
2.5.2. Pigmentinis retinitas	28
2.5.2.1. Su X chromosoma paveldimas PR	32
2.5.3. Stargardt'o liga	33
2.5.4. Kolbelių / kolbelių ir lazdelių distrofija	40
2.5.5. Retos tinklainės distrofijos	40
2.5.5.1. Achromatopsija	40
2.5.5.2. Su X chromosoma paveldima juvenilinė retinošizė ...	46
2.5.5.3. Šeiminės dominantinės drūzos	50

2.5.5.4. Choroideremija	50
2.5.5.5. Rašto tipo distrofijos	52
2.5.5.6. Įgimta Lëberio amaurozë	53
2.5.5.7. Sorsby'io dugno distrofija	55
2.5.5.8. Šiaurës Karolinos geltonosios dëmës distrofija	55
2.5.5.9. Įgimtas neprogresuojantis naktinis aklumas	56
3. DARBO APIMTIS IR METODOLOGIJA	58
3.1. Tyrimo eiga	58
3.2. Darbo metodologija	59
3.2.1. Apklausa	59
3.2.2. Oftalmologinis tyrimas	59
3.3. Akių parametų vertinimas	63
3.4. Molekulinis genetinis tyrimas	65
3.5. Statistinė duomenų analizë	66
3.6. Autorës indëlis	66
4. REZULTATAI	67
4.1. Tiriamųjų grupës	67
4.2. Tiriamieji, kuriems nustatytas pigmentinis retinitas	68
4.2.1. Oftalmologinių duomenų analizë	69
4.2.1.1. Akipločio vertinimas	71
4.2.1.2. Centrinës tinklainës dalies vertinimas.....	72
4.2.1.3. Subfoveolinis gyslainës storis ir koreliacijos.....	74
4.2.1.4. Elipsoidinës zonos vertinimas ir koreliacijos.....	74
4.2.1.5. Tinklainës nervinių skaidulų sluoksnis	75
4.2.1.6. Akių dugno autofluorescentinio tyrimo vertinimas... 76	
4.2.2. Tipiniai PR atvejai, patvirtinti genetiniais tyrimo metodais... 76	
4.2.3. Pigmentinis retinitas be pigmento	79
4.2.4. Vienpusis pigmentinis retinitas.....	81
4.2.5. Sektorinis pigmentinis retinitas	83
4.2.6. Genetinių tyrimų rezultatai	84
4.2.6.1. Vieno nukleotido polimorfizmai tiriamųjų, kuriems nustatytas PR, grupëje.....	84
4.2.6.2. Vieno nukleotido polimorfizmų ir fenotipo koreliacijos.....	87
4.2.7. Su X chromosoma paveldimas PR	98

4.3. <i>ABCA4</i> retinopatijos	100
4.3.1. Tiriamieji, kuriems nustatyta Stargardt'o liga	100
4.3.2. Tiriamieji, kuriems nustatyta kolbelių / kolbelių ir lazdelių distrofija.....	107
4.3.3. <i>ABCA4</i> retinopatijų atvejai, patvirtinti genetiniais tyrimo metodais.....	110
4.4. Kitos paveldimos tinklainės distrofijos.....	113
4.4.1. Tiriamieji, kuriems nustatyta achromatopsija.....	113
4.4.2. Tiriamieji, kuriems nustatyta juvenilinė retinošizė, paveldima su X chromosoma	118
4.4.3. Tiriamieji, kuriems nustatyta šeiminių dominantinių drūzų ...	122
4.4.4. Tiriamieji, kuriems nustatyta choroideremija.....	124
4.4.5. Tiriamieji, kuriems nustatyta rašto tipo distrofijos	126
4.4.6. Tiriamieji, turintys įgimtą Lèberio amaurozę.....	129
4.4.7. Tiriamieji, kuriems nustatyta Sorsby'io dugno distrofija	131
4.4.8. Tiriamieji, kuriems nustatyta Šiaurės Karolinos geltonosios dėmės distrofija	133
4.4.9. Tiriamieji, turintys įgimtą neprogresuojantį naktinį aklumą.....	134
5. REZULTATŲ APTARIMAS	136
5.1. Pigmentinis retinitas	136
5.2. Su X chromosoma paveldimas PR	138
5.3. <i>ABCA4</i> retinopatijos	138
5.4. Achromatopsija.....	139
5.5. Su X chromosoma paveldima juvenilinė retinošizė	141
5.6. Šeiminių dominantinių drūzų	142
5.7. Choroideremija	142
5.8. Rašto tipo distrofijos	143
5.9. Įgimta Lèberio amaurozė.....	143
5.10. Sorsby'io dugno distrofija.....	144
5.11. Šiaurės Karolinos geltonosios dėmės distrofija	145
5.12. Įgimtas neprogresuojantis naktinis aklumas.....	145
6. IŠVADOS.....	147
7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	148
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS	149
9. TRUMPOS ŽINIOS APIE DISERTANTĘ.....	176
PADEKA.....	179

SANTRUMPOS

1000 G	– 1 000 genomų projektas
AA	– abi akys
ACHM	– achromatopsija
AD	– autosominis dominantinis
ADAF	– akių dugno autofluorescencija
AF	– autofluorescencija
AGDD	– amžinė geltonosios dėmės degeneracija
Alt	– alternatyvus
AR	– autosominis recesyvinis
CA	– centrinė atrofija
CGDP	– cistinis geltonosios dėmės paburkimas
CHM	– choroideremija
chr.	– chromosoma
CTS	– centrinės tinklainės storis
DA	– dešinė akis
EDI	– pagilintas režimas (angl. <i>enhanced depth imaging</i>)
ELM	– išorinė ribojanti membrana
EOG	– elektrookulografija, elektrookulograma
ERG	– elektroretinografija, elektroretinograma
ERM	– epiretininė membrana
EZ	– elipsoidinė zona
FAG	– fluorescentinė angiografija
GA	– geografinė atrofija
GD	– geltonoji dėmė
GDD	– geltondėmis dugnas
GKRA	– geriausias koreguotas regos aštrumas
GNV	– gyslainės neovaskuliarizacija
HWE	– Hardžio ir Vainbergo proporcijos (angl. <i>Hardy-Weinberg equation</i>)
i/r	– intraretininis
ĮLA	– įgimta Lėberio amaurozė
IOL	– intraokulinis lęšis
IR	– infraraudonieji spinduliai
KA	– kairė akis
KD	– kolbelių distrofija
KEAF	– kraujagyslių endotelio augimo faktorius

KLD	– kolbelių ir lazdelių distrofija
LITGEN	– projekto „Lietuvos populiacijos genetinė įvairovė ir sandaros kitimai, susiję su evoliucija ir dažniausiai paplitusiomis ligomis“ akronimas
MD	– vidutinis akipločio nuokrypis (angl. <i>mean deviation</i>)
mfERG	– multifokalinė elektrotretinografija
N	– nėra duomenų
NKS	– naujos kartos sekoskaita
nm	– nanometras
OKT	– optinė koherentinė tomografija
PR	– pigmentinis retinitas
Ref	– referentinis
RND	– regos nervo diskas
RS1	– retinošizinas 1
RSP	– regos sukeltieji potencialai
RTD	– rašto tipo distrofija
s/r	– subretininis
SD-OKT	– spektro domeno optinė koherentinė tomografija
SGS	– subfoveolinis gyslainės storis
SODD	– Sorsby'io dugno distrofija
STGD	– Stargardt'o liga
ŠA 3,0 ERG	– šviesinės adaptacijos 3,0 cd·s/m ² elektrotretinografija
ŠDD	– šeiminės dominantinės drūzos
t.	– testas
TA	– tamsinė adaptacija
TA 3,0 ERG	– tamsinės adaptacijos 3,0 cd·s/m ² elektrotretinografija
TD	– tinklainės distrofija / tinklainės distrofijos
TNSS	– tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis
TPE	– tinklainės pigmentinis epitelis
VES	– viso egzomo sekoskaita
VN	– vieno nukleotido polimorfizmai
XCI	– X chromosomos inaktyvacija
XSPR	– su X chromosoma paveldimas PR
XSRs	– su X chromosoma paveldima juvenilinė retinošizė
μm	– mikrometras (10 ⁻⁶ m)
μV	– mikrovoltas (10 ⁻⁶ V)

GENŲ SANTRUMPOS

Paaiškinimai pateikti anglų kalba.

- ABCA4* – ATP-binding cassette, subfamily a, member 4
- ATF 6* – activating transcription factor 6
- CEP290* – centrosomal protein, 290-KD
- CHM* – choroideremia gene
- CNGA3* – cyclic nucleotide-gated channel, alpha-3
- CNGB3* – cyclic nucleotide-gated channel, beta-3
- EFEMP1* – EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1
- GNAT1* – guanine nucleotide-binding protein, alpha-transducing activity polypeptide 1
- GNAT2* – guanine nucleotide-binding protein, alpha-transducing activity polypeptide 2
- PDE6B* – phosphodiesterase 6B, cGMP-specific, rod, beta
- PDE6C* – phosphodiesterase 6C, cGMP-specific, cone, alpha-prime
- PDE6H* – phosphodiesterase 6H, cGMP-specific, cone, gamma
- PRPH2* – peripherin 2, mouse, homolog of
- RHO* – rhodopsin
- RP2* – retinitis pigmentosa 2
- RPE65* – retinal pigment epithelium-specific protein, 65-KD
- RPGR* – retinitis pigmentosa GTPase regulator
- TIMP3* – tissue inhibitor of metalloproteinase 3

1. ĮVADAS

Paveldimos tinklainės distrofijos (TD) – tai plati grupė genetiškai nulemtų ligų, kurios skiriasi paveldėjimo, regos pažeidimo pobūdžiu ir akių dugno vaizdu. Pastebimas tiek klinikinis, tiek genetinis šių ligų heterogeniškumas.

Šiandien žinoma daugiau negu 190 genų ir yra identifikuota daugiau negu 40 genetinių sričių, kuriose įvykę pokyčiai lemia paveldimas TD. Dauguma šių būklių turi bendrą požymį – fotoreceptorių praradimą arba disfunkciją, kaip pirminę arba antrinę priežastį [1]. Be to, dauguma šių ligų lemia progresuojantį regos praradimą iki aklumo.

Paveldimos tinklainės distrofijos yra opi problema. Tai dažniausia genetinio aklumo priežastis Vakarų šalyse [2]. Minėtina, jog genų pokyčiais, susijusiais su tinklainės degeneracijomis, galima paaiškinti tik dalies pacientų ligą [3]. Atsižvelgiant į sudėtingą ir painią tinklainės struktūrą ir jos atliekamas funkcijas, galima tikėtis dar didesnio ligų heterogeniškumo – dar daugiau neatrastų genų ir mutacijų.

Anksčiau TD buvo diagnozuojamos ir skirstomos į grupes pagal klinikiškus požymius (pvz., pigmentinis retinitas, Stargardt'o liga). Gerėjant diagnostinėms oftalmologinėms galimybėms ir atsiradus genetiniam tyrimui, ėmė aiškėti minėtas ligų heterogeniškumas, pavyzdžiui, tapo aišku, jog pigmentinis retinitas yra tik daugelio skirtingų genetiškai nulemtų ligų vienoda klinikinė išraiška. Šiandien, remiantis molekulinės genetikos informacija, galimas tikslesnis tinklainės distrofių klasifikavimas (pvz., *ABCA4* retinopatija, rodopsino PR, ciliopatijos). Genetinis tyrimas ilgą laiką buvo ribotas dėl prieinamumo, kaštų ir laiko sąnaudų, tačiau intensyvi genetikos mokslo raida lemia nuoseklių tyrimų kainos mažėjimą, o kartu ir prieinamumą.

Paveldimų TD diagnostika dažnai būna pakankamai paini. Standartinio klinikinio tyrimo neretai nepakanka tiksliai diagnozei nustatyti, ypač, jei pacientas yra vyresnio amžiaus. Minėtais atvejais tikslinga atidžiai išsiaiškinti genealogiją ir atlikti išsamų oftalmologinį tyrimą, įskaitant spalvinio matymo, optinės koherentinės tomografijos (OKT), akių dugno autofluorescencijos (ADAF) ir elektrofiziologinius tyrimus.

Vis dėlto, net ir atlikus visus galimus tyrimus, tiksli ligos diagnozė, o kartu ir prognozė, gali likti neaiški. Tokiu atveju genetinis tyrimas lieka vienintelė galimybė patikslinti diagnozę ir suteikti pacientui išsamiausią informaciją apie jo ligą, jos eigą ir gyvenimo (darbo, pomėgių) perspektyvą. Nors minėtos ligos, išskyrus retus pavienius atvejus, yra nepagydomos, pacientai siekia

tikslios diagnozės, norėdami žinoti savo ligos prognozę, perdavimo palikuonims riziką ir tikisi atsirasiančių gydymo galimybių.

Paveldima TD gali pasireikšti tiek izoliuotai, tiek kaip daugiasistemis pažeidimas. Akių pažeidimas gali būti priežastis, dėl kurios pacientas, sergantis sindromine liga, kreipsis pirmiausiai. Ir atvirkščiai, sindromine liga sergantys pacientai gali turėti ir tinklainės distrofiją [4]. Be to, kai kurie klinikiniai simptomai gali būti atsitiktiniai, pavyzdžiui, pigmentinį retinitą ir klausos sutrikimą gali turėti pacientai, nesergantys Ašerio (Usher) sindromu, o tai rodo santykinai didelį šių ligų paplitimą [5]. Dėl to svarbu žinoti ir su paveldimomis TD susijusius kitų sistemų pažeidimus ar sindromus, kad būtų įmanomas sėkmingas bendradarbiavimas su kitų sričių specialistais.

Genetinis sergančiųjų tyrimas dažnai yra sudėtingas. Kai kurių monogeninių ligų atvejais, pavyzdžiui, esant su X chromosoma paveldimai juvenilinei retinošizei, kurią, kaip žinoma, įprastai lemia RS1 geno pokyčiai, tyrimas nėra problemiškas. Tačiau dažniausios paveldimos TD – pigmentinio retinito – atveju genetinis tyrimas tampa tikru iššūkiu, nes šiuo metu yra identifiukuota daugiau negu 2 800 mutacijų, daugiau negu 100 genų ir šis skaičius nuosekliai auga. Tad pigmentinio retinito atveju diagnozę pavyksta nustatyti vos 50 proc. tiriamųjų. Dėl minėtos priežasties pacientui negalima pateikti išsamios informacijos apie ligą, kuri priklauso nuo įvykusių genų pokyčių ir paveldimumo. Be to, neretai tas pats genetinis veiksnys šeimoje gali pasireikšti fenotipiškai skirtingai, todėl tampa sunku nustatyti ligą ar geno pokytį [5].

Paveldimų tinklainės distrofijų gydymo galimybių aktyviai ieškoma gausybe ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų, vykdomų įvairiuose pasaulio mokslo centruose. 2007 m. trims pacientams, turintiems įgimtą Lėberio amaurozę, pirmą kartą sėkmingai pritaikyta genų terapija [6]. Išsamios genetinės žinios leidžia atpažinti mutacijai specifiskus klinikinius požymius, nustatomus keliuose skirtinguose fenotipuose, ir sukurti patofiziologinę hipotezę eksperimentiniams tyrimams [7].

Minėtina, kad šiandien duomenų apie paveldimų TD paplitimą Lietuvoje nėra, galima remtis tik pasaulio ar Europos duomenimis.

Disertacijoje bus analizuojama ir aptariama, kokios paveldimos tinklainės distrofijos paplitusios Lietuvoje, ar jų fenotipas ir genotipas atitinka mokslinėje literatūroje pateiktus duomenis.

1.1. Darbo tikslas ir uždaviniai

Darbo tikslas

Įvertinti Lietuvos pacientų paveldimų tinklainės distrofijų klinikinių ir genetinių charakteristikų įvairovę.

Darbo uždaviniai:

- Vadovaujantis standartizuotais pacientų atrankos kriterijais, sukurti paveldimų tinklainės distrofijų informacinę biomedicininio tyrimo duomenų stebėsenos sistemą ir atlikti duomenų analizę.
- Nustatyti žinomus ir identifikuoti žinomų genų naujus patogeninius pokyčius tiriamiesiems, kuriems nustatytas pigmentinis retinitas.
- Įvertinti Lietuvos pacientų, kuriems nustatytas pigmentinis retinitas, fenotipą bei genotipo ir fenotipo koreliaciją.
- Įvertinti *ABCA4* retinopatijų fenotipus, aprašyti identifikuotus patogeninius pokyčius.
- Identifikuoti žinomus, nustatyti žinomų genų naujus patogeninius pokyčius, aprašyti fenotipą pavienių retų tinklainės distrofijų atvejais.

1.2. Ginamieji teiginiai

1. Tinklainės distrofijų stebėsenos sistema leidžia atlikti sisteminę klinikinių duomenų analizę, yra paranki ieškoti naujų tyrimo būdų ir jų efektyvumui vertinti.
2. Regos elektrofiziologiniai tyrimai yra būtini diagnozuojant paveldimas tinklainės distrofijas ir vertinant šių ligų progresavimą.
3. Paveldimoms tinklainės distrofijoms būdingas didelis genetinis ir fenotipinis heterogeniškumas.

1.3. Mokslinio darbo naujumas

Mokslinės literatūros gausa leidžia daryti prielaidą, kad identifikuoti savo šalies gyventojų paveldimų tinklainės distrofijų fenotipą ir genotipą siekia kiekviena valstybė – genetiniai veiksniai, jų dažnis ir pasiskirstymas skirtingų tautų yra skirtingi, lemiantys nevienodą paveldimų tinklainės distrofijų pobūdį ir eigą.

Šis tyrimas – pirmasis Lietuvoje, kuriuo paveldimos tinklainės distrofijos identifikuotos, sugrupuotos, genetiškai iširtos, pateikta jų analizė bei fenotipo ir genotipo koreliacijos įvertinimas.

Tyrimo metu į klinikinę praktiką įdiegtas neinvazinis regos elektrofiziologinis tyrimas, kurio vienas iš režimų – multifokalinė elektroretinografija (mfERG) – Lietuvoje taikyta pirmą kartą. Regos elektrofiziologiniai tyrimai būtini paveldimoms TD identifikuoti ir analizuoti, nes pradinėse ligos stadijose skirtumai tarp regos pakitimų gali būti sunkiai pastebimi. Tyrimai taip pat svarbūs ligų progresavimui vertinti.

Atliekant tyrimą, siekta įvertinti Lietuvos pacientų paveldimų TD pobūdį ir paplitimą. Pirmą kartą Lietuvoje surinkta tiriamųjų, sergančių paveldimomis TD, grupė. Tiriamiesiems atliktas išsamus oftalmologinis ir genetinis kliniškas tyrimas, identifikuotos Lietuvos populiacijos genetinės paveldimų TD priežastys. Mūsų duomenimis, Lietuvoje ar Baltijos šalyse nėra atliktų tyrimų, kurių metu būtų vertinamas paveldimomis tinklainės distrofijomis sergančiųjų fenotipas ir genotipas.

Tyrimo metu siekta sukurti vietinę Medicinos fakulteto (VU) Klinikinės medicinos instituto Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinikos Akių ligų centre veikiančią paveldimų tinklainės distrofijų stebėsenos sistemą.

1.4. Darbo praktinė reikšmė

Genetinių paveldimų TD priežasčių identifikavimas leidžia geriau įvertinti ligos fenotipą ir, remiantis mokslinėje literatūroje aprašytais genų mutacijomis, įvertinti ligos eigą. Kartu tai indėlis į šiuo metu sparčiai plėtojamą genų terapijos sritį.

Gausūs ikiklinikiniai ir klinikiniai genų terapijos tyrimai sergantiesiems paveldimomis tinklainės ligomis leidžia tikėtis naujų gydymo galimybių. Vis dėlto naujiems gydymo metodams atsirasti reikalingas tikslus sergančiųjų ligos fenotipo ir genotipo išaiškinimas. Tai ir buvo mūsų tyrimo tikslas.

Mokslinė tyrimo nauda:

- Atlikus molekulinį genomo tyrimą, gali būti nustatyti nauji genai – kandidatai, svarbūs regos sutrikimo dėl TD etiopatogenezėje.
- Atlikus medicininių duomenų analizę, siekiama nustatyti genų pokyčių ryšį su ligos rodikliais.
- Atlikus medicininių duomenų analizę, siekiama nustatyti tirtos pacientų grupės etiologinę paveldimų TD struktūrą.

Tyrimo nauda tiriamajam

- Mokslinio tyrimo metu gali būti nustatyta genų pokyčių, lemiančių paveldimos TD išsivystymą pacientui, įvertinama ligos prognozė, rizika tiriamojo ar jo šeimos narių palikuonims.

1.4. Darbo aprobacija

Disertacijos tema publikuoti darbai:

1. Strupaitė R., Tumienė B., Kohl S., Utkus A. Achromatopsija, nulemta CNGB3 geno homozigotinės mutacijos: šeiminio atvejo pristatymas. *Laboratorinė medicina* 2017; 19(1): 42–48.
2. Mayer AK, Cauwenbergh CV, Rother C, Baumann B, Reuter P, De Baere E, Wissinger B, Kohl S, ACHM Study Group (Strupaitė R). CNGB3 mutation spectrum including copy number variations in 552 achromatopsia patients. *Hum Mutat.* 2017 Nov; 38(11): 1579–1591.
3. Strupaitė R, Ambrozaitytė L, Cimbališienė L, Ašoklis RS, Utkus A. X-linked juvenile retinoschisis: phenotypic and genetic characterization. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(11): 1875–1878.

Disertacijos tema pristatyti pranešimai:

1. Strupaitė R., Tumienė B., Utkus A. Žodinis pranešimas „Inherited retinal dystrophies – case series“. Tarptautinė konferencija „Evolutionary medicine: pre-existing mechanisms and patterns of current health issues“. 2016 m. birželio 14–19 d., Vilnius, Lietuva.
2. Strupaitė R., Tumienė B., Utkus A. Žodinis pranešimas „Hereditary retinal dystrophies – selected cases“. Tarptautinė konferencija „The XV Forum Ophthalmologicum Balticum 2016 (FOB)“. 2016 m. rugpjūčio 19–21 d., Ryga, Latvija.
3. Strupaitė R., Cimbališienė L., Ambrozaitytė L., Utkus A., Ašoklis R. Stendinis pranešimas „Stargardt disease phenotype-genotype correlation – first results of a Lithuanian cohort study“. Tarptautinė konferencija „European Association for Vision and Eye Research Congress 2016 (EVER)“. 2016 m. spalio 5–8 d., Nica, Prancūzija.
4. Strupaitė R., Tumienė B., Kohl S., Utkus A. Stendinis elektroninis pranešimas „Familial case of achromatopsia“. Tarptautinė konferencija „Moksliniai tyrimai – sergančiųjų retomis ligomis viltis“. 2017 m. kovo 17 d., Vilnius, Lietuva.
5. Strupaitė R. Žodinis pranešimas „Paveldimos vaikų akių ligos: genetinio ištyrimo nauda“. Konferencija „Lietuvos akių ligų gydytojų draugijos metinė konferencija 2017“. 2017 m. rugsėjo 22–23 d., Kaunas, Lietuva.
6. Strupaitė R., Ambrozaitytė L., Cimbališienė L., Ašoklis R., Utkus A. Žodinis pranešimas „X-linked juvenile retinoschisis: different mutati-

- ons – same phenotype“. Tarptautinė konferencija „European Association for Vision and Eye Research Congress 2017 (EVER)“. 2017 m. rugsėjo 27–30 d., Nica, Prancūzija.
7. Kučinskas V., Ambrozaitytė L., Cimbalistienė L., Strupaitė R., Ašoklis R., Utkus A. Stendinis pranešimas „Novel *RS1* gene mutations of X-linked retinoschisis Lithuanian patients“. Tarptautinė konferencija „2017 American Society of Human Genetics (ASHG) Meeting“, 2017 m. spalio 17–21 d., Orlando, JAV.
 8. Strupaitė R., Ambrozaitytė L., Meškienė R., Cimbalistienė L., Strupaitė-Šakalienė I., Utkus A. Stendinis pranešimas „Overview of the Lithuanian retinitis pigmentosa group“. IX-oji tarptautinė mokslinė konferencija „Retų ligų gydymo inovacijos“. 2018 m. kovo 16 d., Vilnius, Lietuva.
 9. Strupaitė R., Ambrozaitytė L., Cimbalistienė L., Ašoklis R., Šveikauskienė L., Aukštikalnienė M., Cimbalas A., Utkus A. Žodinis pranešimas „X-linked juvenile retinoschisis“. Tarptautinė konferencija „Update in Neuro-ophthalmology and Retinal Diseases“. 2018 m. balandžio 13 d., Vilnius, Lietuva.
 10. Strupaitė R., Ambrozaitytė L., Meškienė R., Cimbalistienė L., Strupaitė-Šakalienė I., Utkus A. Žodinis pranešimas „Clinical heterogeneity of the Lithuanian retinitis pigmentosa group“. Tarptautinė konferencija „Evolutionary medicine: health and diseases in changing environment“. 2018 m. birželio 5–8 d., Vilnius, Lietuva.

II. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Tinklainė: anatomija

Tinklainė – labiausiai prieinama centrinės nervų sistemos (CNS) dalis, ji gali būti apibūdinama kaip „smegenų sargyba“. Tai pirmasis regėjimo lygmuo ir pagrindinis sensorinės informacijos priėmėjas.

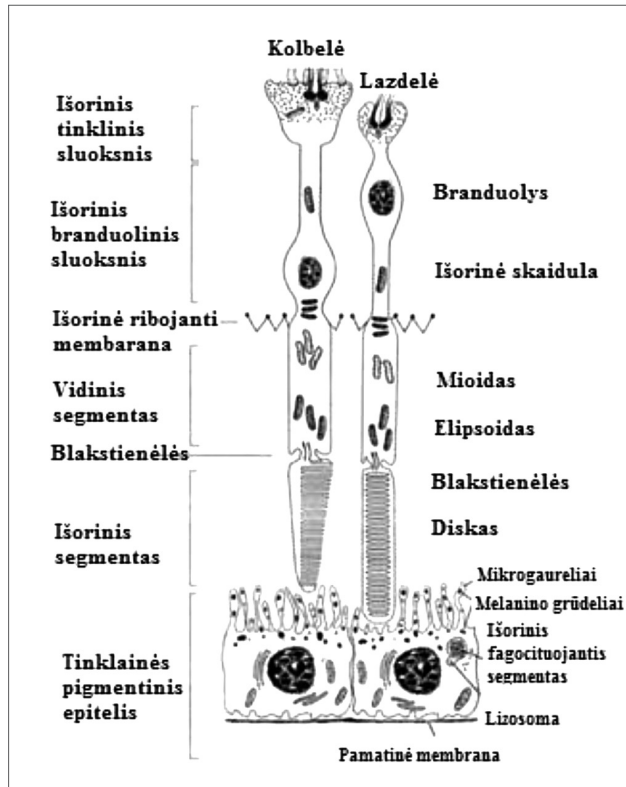
Žodis „tinklainė“ yra netiesiogiai kilęs iš graikų kalbos (per lotynų ir arabų kalbas), iš viduramžių lotynų žodžio *réte*, reiškiančio „tinklas“ [8]. Žodį pirmą kartą pavartojo Galenas, aprašydamas kraujagyslių tinklą akių dugne. Šiandien tinklainė apibūdinama kaip vidinis akies obuolio dangalas, kuris sugeria šviesą ir paverčia ją nerviniu impulsu.

Tinklainė kilusi iš neuroektodermos (optinės taurės) ir yra sudaryta iš dviejų pagrindinių sluoksnių: išorinio tinklainės pigmentinio epitelio (TPE) ir vidinio – neurosensorinės tinklainės. Centrinė tinklainės dalis, atsakinga už regos aštrumą, vadinama geltonąja dėme.

2.2. Tinklainės pigmentinis epitelis

Tinklainės pigmentinis epitelis (TPE) sudarytas iš vieno sluoksnio šešiakampių (heksagonalinių) epitelinių ląstelių, savo sudėtyje turinčių melanino. Kaip ir visa tinklainė, TPE įvairiuose plotuose skiriasi savo diametru nuo 10 iki 60 μm (aukštesnės ir plonesnės foveos srityje) ir ląstelių tankiu, kuris mažėja nuo foveos periferijos link [9].

TPE branduoliai užima citoplazmos pamatinę dalį, o apikalinė dalis ir mikrogauliai turi daug melanino granulių (1 pav.). Šios granulės, vadinamos melanosmosomis, gaminamos gimdoje ir per gyvenimą iš esmės nekinta [10]. Kitaip yra su TPE randamu pigmentu lipofuscinu, kuris, laikui bėgant, TPE akumuliuojasi [11]. Kad fotoreceptoriai būtų apsaugoti nuo akumuliacinio fotooksidacinių produktų toksinio poveikio, kasdien 10 proc. jų tūrio yra išskiriama ir fagocituojama TPE ląstelių. Lipofuscino granulėse kaupiasi fotoreceptorių išorinių segmentų debris, kuris atsiranda dėl sumažėjusio fagosomų lizosominio aktyvumo [12]. Lipofuscinas yra heterogeninė medžiaga, savo sudėtyje turinti daugiausia su šviesos ciklu susijusio vitamino A apykaitos produktų [13]. Šie junginiai turi ištisą sistemą konjuguotų dvigubų jungčių, kurios leidžia šviesos absorbciją su fluoresceino emisija; todėl *in vivo* vaizde mikroskopuojant yra įmanoma stebėti fluorescenciją. Sužadinančių bangų ilgis varijuoja nuo 300 iki 800 nm (maksimumas – apie 620 nm) [14].



1 pav. TPE ir fotoreceptorių jungtis
(adaptuota pagal I. Mann [10])

TPE funkcijos yra įvairios: lęšiuko sufokusuotos šviesos energijos į tinklainę absorbcija, dvikryptis metabolitų transportas tarp fotoreceptorių ir choriokapiliarų sluoksnio, fotoreceptorių membranų fagocitozė bei vitamino A įsisavinimas, kaupimas ir metabolizmas [15].

Daug TPE ekspresuojamų genų yra susiję su retinoido metabolizmu, jonų transportu ir ekstraceliulinės matricos palaikymu, todėl, atsiradus mutacijų, visa tai lemia tinklainės distrofijas. Pvz., pokyčiai TPE genuose, koduojančiuose 11-cis retinol dehidrogenazę (RDH5) ir retinaldehidą-sujungiantį baltymą (RLPB1) (abu būtini rodopsino regeneracijos komponentai), sukelia AR tinklainės ligą [16, 17]. Svarbu tai, jog tinklainės ligos, sukeltos TPE ekspresuojamo *RPE65* geno (angl. *retinal pigment epithelium-specific protein, 65-KD*) mutacijų, tiriant sergančius pacientus, parodė teigiamą atsaką į genų terapiją [18, 19].

2.3. Neurosensorinė tinklainė

Neurosensorinė tinklainė yra iš sluoksnių sudaryta struktūra – daugiausia neuronų kilmės, bet yra ir glijos bei kraujagyslinių elementų, o storis svyruoja nuo 100 μm (*ora serrata* srityje) iki 400 μm (netoli regos nervo disko). Šešios pagrindinės nervinių ląstelių klasės gali būti išskaidytos į daugybę potipių – šiame ypatingame, specializuotame audinyje rasta daugiau negu 60 skirtingų neuronų.

Neurosensorinė tinklainė gali būti suskirstyta į fotoreceptinę išorinę, glutamaterginę sensorinę tinklainę, kur vyksta fototransdukcija, ir vidinę neuroninę tinklainę, kur vykdomi pirmieji vaizdo apdorojimo procesai.

2.3.1. Sensorinė tinklainė

Sensorinė tinklainė sudaryta iš lazdelių ir kolbelių fotoreceptorių – ilgų, siaurų ląstelių, kurių pavadinimai apibūdina jų galinių dalių formą (1 pav.). Kiekviena fotoreceptoriaus ląstelė sudaryta iš išorinio ir vidinio segmento, kurie sujungti nejudria „9+0“ pirmine blakstienėle (jungiančioji blakstienėlė), ląstelės kūno (branduolio) ir sinapsinės galūnėlės. Išorinis segmentas sudarytas iš daugybės lipidinių dvisluoksnių diskų, kuriuose randamas regos pigmentas, atsakingas už fotonų absorbciją. Lazdelių išorinis segmentas yra sudarytas iš daugelio plokščių diskų, neprijungtų prie blakstienėlės plazminės membranos. Kolbelės išorinis segmentas skiriasi tuo, jog turi gausybę įlinkimų, susijungusių su membrana. Jungiamoji blakstienėlė kilusi iš vidinio segmento pamatinio kūno.

Žmogaus tinklainėje randamos vienos rūšies lazdelės ir trijų rūšių kolbelės (L-, M- ir S-kolbelės). Lazdelės sudaro 95 proc. visų fotoreceptorių ir yra ypač jautrios šviesai, bet turi žemą fotonų įsotinimo slenkstį. Jos geriausiai funkcionuoja esant neryškiai šviesai ir yra jautrios kontrastui, šviesos intensyvumui ir judesiui. Kolbelės sudaro 5 proc. fotoreceptorių, turi didelį fotonų įsotinimo slenkstį, greitą atsaką į šviesos dirgiklį, bet žemą jautrumą šviesai. Skirtingi kolbelių tipai atsakingi už didelį regos aštrumą ir spalvų skyrimą. Spalvų skyrimas pagrįstas tuo, jog skirtingos rūšies kolbelės sugeria skirtingo intensyvumo fotonus. S-kolbelės maksimaliai jautrios ir sugeria 420 nm, L-kolbelės – 534 nm, M-kolbelės – 498 nm ilgio šviesos bangas [8].

Kolbelių ir lazdelių fotoreceptorių tankis tinklainėje skiriasi. Periferijoje dominuoja lazdelės, o GD centre – foveoje – dominuoja kolbelės, apsuptos parafovealiniu 5 mm žiedu, kuriame lazdelių koncentracija yra maksimali [20].

Fotoreceptoriai konvertuoja absorbuotus fotonus į nervinį signalą, receptorinį potencialą. Tai pasiekama per opsinus. Opsinai – ląstelių membranų baltymai, kurie suriša šviesą absorbuojantį chromoforą. Chromoforas, *11-cis retinal*, yra β -karoteno derivatas, vitamino A analogas, gaunamas tik su maistu. Šviesa transformuoja *11-cis retinal* į jo izomerus *all-trans retinal*, paversdama opsiną veikliu; galiausiai, katalizuojamas guanozintrifosfato (GTP) virtimas gunaozindifosfatu (GDP) G-baltyme membranoje. Tuomet viena iš aktyvuotų šio baltymo dalių prisijungia prie fosfodiesterazės ir ją aktyvuoja. Po daugelio žingsnių fotoreceptorių membrana hiperpolarizuojasi. Tai sukelia neurotransmiterio glutamato kiekio sumažėjimą fotoreceptorių terminalinėse sinapsėse. Fotoaktyvacijoje ir fotoatsitatumo procesuose kolbelėse ir lazdelėse dalyvauja daug baltymų. Pokyčiai, kylantys šiuos procesus koduojančiuose genuose, lemia tinklainės distrofijų atsiradimą (1 lentelė).

2.3.2. Neuroninė tinklainė

Neuroninę tinklainę sudaro vidinis branduolinis sluoksnis iš horizontaliųjų, bipolinių ir amakrininių ląstelių kūnų ir ganglinių ląstelių sluoksnis iš ganglinių ir perkeltų amakrininių ląstelių. Neuroninėje tinklainėje apdorjami signalai, ateinantys iš fotoreceptorių. Rezultatas – veiksmo potencialai patenka į ganglines ląsteles, kurių aksonai sueina į regos nervą.

Tiesiausias kelias iš fotoreceptorių į ganglines ląsteles veda per bipolines ląsteles (vertikalusis kelias). Visi bipolinių ląstelių tipai reaguoja į glutamato kiekį fotoreceptoriuose, sukeldami graduotus potencialus. Tačiau skirtingi bipolinių ląstelių tipai ekspresuoja skirtingus glutamato receptorius posinapsinėje membranos dalyje ir gali reaguoti į atitinkamą stimulą hiperpolarizuodami arba depolarizuodami savo plazmines membranas.

Skirtingi, nuo glutamato priklausomi, bipolinių ląstelių atsakai yra susiję arba su jonotropinių (angl. *sign-conserving*; *OFF bipolar cells*) arba metabotropinių (angl. *sign-inverting*; *ON bipolar cells*) glutamato receptorių ekspresija bipolinių ląstelių dendrituose. Minėtina, jog pokyčiai ON bipolinių ląstelių metabotropiniuose glutamato receptoriuose (mGluR6) sukelia su X chromosoma paveldimą įgimtą neprogresuojantį naktinį aklumą (INNA) [21]. Baigtinė mGluR6 kaskada dar neišaiškinta.

Ganglinės ląstelės formuoja vidinį branduolinį sluoksnį ir yra paskutiniai signalą perduodantys neuronai žmogaus tinklainėje. Tinklainėje aptinkama daugiau negu 20 ganglinių ląstelių rūšių ir visos sukelia veiksmo potencialų. Kiekviena rūšis turi skirtingą regos informacijos kanalą ir specializuojasi koduodama tam tikrą regimosios informacijos dalį (kontrastas, spalvos, judesiai

1 lentelė. Pagrindinių monogeninių paveldimų tinklainės ligų eigos, paveldimumo, klinikos ir atsakingų genų apžvalga (adaptuota pagal P. Sergouniötis)

NESINDROMINĖS PAVELDIMOS TINKLAINĖS LIGOS			
Liga	Eiga / paveldimumas	Paveldimumas / klinika	Atsakingi genai
Lazdelių ar lazdelių ir kolbelių disfunkcija, PR	Progresuojančios ligos	Pradžią vaikystėje / suaugusiųjų amžiuje	<i>ABCA4, BEST1, C2ORF71, CERKL, CNGA1, CNGB1, CRB1, DHDDS, EYS, FAM161A, IDH3B, IMPG2, LRAT, MERTK, MFRP, NPHS, NR2E3, NRL, OAT, PDE6A, PDE6B, PDE6G, PRCD, PROM1, RPB3, RPB4, RDH12, RGR, RHO, RLPB1, RPI, RPE65, SAG, SPATA7, TTC8, TULP1, USH2A</i>
			<i>CA4, CRB1, CRX, FSCN2, GUCA1B, IMPDH1, KLH;7, NR2E3, NRL, PRPF3, PRPF6, PRPF8, PRPF31, RDH12, RDS, RHO, ROM1, RPI, RP9, RPE65, RGR, SEMA44, SNRNP200, TEAD1, TOPORS</i>
		Paveldima su X chromosoma	<i>REP1, RP2, RPGR, RSI</i>
Neprogresuojančios ligos, įNNA	Pradžią kūdikystėje, įLA	AR	<i>AIPL1, CABP4, CEP290, CRB1, CRX, GUCY2D, IQCB1, KCNJ13, LCA5, LRAT, RD3, RDH12, RPE65, RPGRIP1, SPATA7, TULP1</i>
		AD	<i>CRX, IMPDH1, OTX2</i>
	AR	Su pakitimais akių dugne	<i>RDH5, RHOK, SAG</i>
		Visiškas	<i>GPR179, GRM6, TRPM1</i>
		Nevisiškas	<i>CABP4, CACNA2D4</i>
	Kita – pan. į Ri-ggs t.	<i>SLC24A1</i>	
AD (Riggs arba Nougaret t.)	<i>GNAT1, PDE6B, RHO</i>		
Paveldima su X chromosoma	Visiškas	<i>NYX</i>	
	Nevisiškas	<i>CACNA1F</i>	

1 lentelė (tęsinys). Pagrindinių monogeninių paveldimų tinklainės ligų eigos, paveldimumo, klinikos ir atsakingų genų apžvalga (adaptuota pagal P. Sergouniotis)

NESINDROMINĖS PAVELDIMOS TINKLAINĖS LIGOS			
Liga	Eiga / paveldimumas	Paveldimumas / klinika	Atsakingi genai
Makulopatijos	AD	AR	<i>ABCA4, CFH, BEST1</i>
			<i>BEST1, CIQTNFS, EFEMP1, ELOVL4, FSCN2, GUCA1A, GUCA1B, GUCY2D, HMCN1, PROM1, RDS, RIMS1, RP11, TIMP3</i>
Kolbelių ar kolbelių ir lazdelių disfunkcija	AR	Paveldima su X chromosoma	<i>RS1, RPGR</i>
		Lazdelių monochromatizmas	<i>CNGA3, CNGB3, GNAT2, PDE6C, PDE6H</i>
		Kita	<i>ABCA4, ADAM9, CACNA2D4, C2ORF71, C8ORF37, CDHRI, CERKL, KCNV2, R9AP, RAX2, RGS9, RPGRIP1</i>
	AD		<i>AIP1, CRX, GUCA1A, GUCY2D, OPN1SW, PITPNM3, PROM1, RDS, RIMS1, SEMA4A, UNC119</i>
Regos nervo ligos	Paveldima su X chromosoma		<i>CACNA1F, RPGR, OPN1LW/OPN1MW</i>
		AR	<i>TMEM126A</i>
	AD		<i>OPA1</i>
	Mitochondrinės		<i>LHON</i>
FEVR, Norrie liga	AR		<i>LRPS, TSPAN12</i>
	AD		<i>FZD4, LRP5, TSPAN12</i>
Retinoblastoma	Paveldima su X chromosoma		<i>NDP</i>
	AD germinatyvinis arba somatinis		<i>RB1</i>

1 lentelė (tęsinys). Pagrindinių monogeninių paveldimų tinklainės ligų eigos, paveldimumo, klinikos ir atsakingų genų apžvalga (adaptuota pagal P. Sergouniotis)

NESINDROMINĖS PAVELDIMOS TINKLAINĖS LIGOS			
Liga	Eiga / paveldimumas	Paveldimumas / klinika	Atsakingi genai
SINDROMINĖS PAVELDIMOS TINKLAINĖS LIGOS			
Liga	Paveldimumas		
Ašerio (Usher) sindromas	AR		<i>CDH23, CLRN1, DFNB31, GPR98, MYO7A, PCDH15, USH1C, USH1G, USH2A</i>
Albinizmas	AR		<i>OCA2, SLC45A2, TYR, TYRP1</i>
	Paveldima su X chromosoma		<i>GPR143</i>
Bardet ir Biedlio sindromas	AR		<i>ARL6, BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS9, BBS10, BBS12, INPP5E, MKKS, MKSI, TRIM32, TTC8</i>
	AR		<i>ABCC6, AHI, ALMS1, CC2D2A, CDH3, CEP290, CLN3, CNNM4, COL9A1, INPP5E, INVS, IQCBI, MTP, NPHP1, NPHP3, NPHP4, OP43, PANK2, PEX1, PEX7, PHYH, PXMP3, RPGRIP1L, SDCCAG8, TTPA, WFS1</i>
	AD		<i>ATXN7, COL11A1, CL2A1, JAG1, KCNJ13, PAX2, TREX1, VCAN</i>
Kitos sindrominės tinklainės ligos	Susiję su X chromosoma		
	<i>OFD1, PGK1, TIMM8A</i>		

PR – pigmentinis retinitas, AD – autosominis dominantinis paveldėjimas, AR – autosominis recesyvinis paveldėjimas, FEYR – šeiminė eksudacinė vitreoretinopatija. Neuroninė tinklainė

ir kt.). Ganglinių ląstelių aksonai iš dalies yra mielinizuoti, mielinizuotos jų dalys yra akies išorėje.

2.3.3. Ne neuroniniai elementai

Be trijų pagrindinių neuronų klasių, tinklainėje taip pat randama trijų rūšių glijų: Miulerio ląstelių, mikroglijų ir astrocitu. Dominuoja Miulerio ląstelės. Šių ląstelių kūnai, susitelkę vidiniame branduoliniame sluoksnyje, išsitiesia vertikaliai, ataugos formuoja išorinę ir vidinę ribojančiąsias membranas. Kitos Miulerio ląstelių ataugos sudaro platų tinklą su tinklainės kraujagyslių pamatine plokštele. Kraujagyslėse yra nefenestruotų endotelio ląstelių, kurių tvirtos jungtys palaiko vidinį kraujo ir tinklainės barjerą. Pamatinė plokštelė dengia išorinį endotelio sluoksnį ir yra padengta nevientisu pericitų, apsuptų savo pamatine membrana, sluoksniu. Dauguma astrocitu funkcijų panašios kaip ir Miulerio ląstelių, tik yra susijusios su tinklainės nervinių skaidulų sluoksniu (TNSS). Skirtingai nuo astrocitu ir Miulerio ląstelių, trečiasis glijos porūšis – mikroglia – galimai kilęs iš mieloidinio audinio. Neuronų debrio pašalinimas ir imunologinių signalų iniciacija atpalaiduojant chemokinus, citokinus ir neurotoksinius faktorius – pagrindinė mikroglijos funkcija [22].

2.4. Paveldimos ligos ir genetiniai tyrimai

Praėjus šimtmečiui nuo pareiškimo, jog spalvinis aklumas paveldimas su X chromosoma [23–25], galima teigti, jog oftalmologijos ir tinklainės ligų reikšmė žmogaus genetikos evoliucijai yra labai ryški [26]. Pagrindinė šio reiškinio priežastis yra ta, jog tiek struktūriniai, tiek funkciniai akių, svarbiausio juntamojo organo, pakitimai buvo gerai aprašyti (nuo Hipokrato ir Galeno iki Daltono, Kunierso ir Štargardto). Daugelio akių būklių paveldimumas jau nuo senų laikų traukė genetikų dėmesį.

Viena pirmųjų daugelį tinklainės distrofijų (STGD ligą, Besto ligą, kai kurias PR formas, AGGD) sukeliančių priežasčių yra vitamino A dimerų susiformavimas ir kaupimasis TPE ir po juo esančioje Brucho membranoje. Nuo tada, kai ši priežastis buvo išaiškinta, vitamino A dimerai buvo įvardijami kaip tinklainės distrofijų ir degeneracijų cheminiai „provokatoriai“ [27].

Tinklainės distrofijas lemiančių pokyčių genomo srityje tyrimams gali būti taikomas naujos kartos sekoskaitos metodas (NKS). Sanger'io sekoskaita buvo rutininis tyrimas, o dažniausi būdai molekulinei diagnozei nustatyti buvo: pasirinktų genų tikslinė sekoskaita; žinomų mutacijų patikra, naudojantis daugelio su tinklainės distrofijomis susietų genų matrica; mutacijų pa-

tikrinimas PGR metodu ir vienagrandės konformacijos polimorfizmu. Tikslinė tinklainės distrofijos lemiančių genų NKS buvo pradėta taikyti klinikinėje praktikoje 2012 m. [5, 28–30] ir per trejus metus tapo tinklainės distrofijų genetinių tyrimų pirmo pasirinkimo metodu.

Sekoskaita gali būti atlikta visiems žinomiems TD genams. Daugeliu atveju tyrimo strategija, vedama ne hipotezės, nustatomi pokyčiai su TD anksčiau nesiejamuose genuose. Gauti duomenys kelia naujų iššūkių analizuojant genetinius mechanizmus ir skatina atidžiau pažvelgti į genus, kurie, buvo manoma, susiję tik su sindrominiais atvejais. Pastarieji genetinių tyrimų pasiekimai leido papildyti turimus genetinius duomenis. Pavyzdžiui, introninių sekų sekoskaita nustatyta nemažai naujų introninių pokyčių *ABCA4* gene (angl. *ATP-binding cassette, subfamily a, member 4*).

Ne hipotezės vedama tyrimo strategija, atliekant visų žinomų su TD susijusių genų sekoskaitą vieno tyrimo metu, turi didžiausią diagnostinę vertę – leidžia nustatyti TD lemiančius pokyčius didžiausiai tiriamųjų daliai [5].

Pokyčiai tam tikruose genuose gali būti atsakingi tiek už sindrominius, tiek už nesindrominius atvejus, pvz., *CEP290* geno (angl. *centrosomal protein, 290-KD*) mutacija buvo identifikuota sergantiesiems Lėberio įgimta amauroze (LĪA) [28], Bardet ir Biedlio [31], Jouberto [30], Mekelio (Meckel) [32] bei Senior ir Løken [109] [33] sindromais, o *USH2A* pokyčiai gali pasireikšti kaip II tipo Ašerio (Usher) sindromas ar kaip nesindrominis PR [34].

Šiuo metu ligos mechanizmas gali būti identifikuotas maždaug 50–60 proc. pacientų, kuriems nustatyti nesindrominiai TD atvejai. Patogeninių alelių daugiau negu viename gene pasitaiko dažnai. Nauji sekoskaitos būdai molekuliniam ligos mechanizmomui nustatyti tampa modelių paveldimų TD su santykinai aiškiu klinikišku vaizdu ir dideliu galimų atsakingų genų skaičiumi identifikuoti [35].

Poreikis nustatyti paveldimų TD molekulinę diagnozę šiais laikais yra svarbus dėl naujųjų, genų terapija pagrįstų gydymo metodų, tokių, kaip *RPE65* genu paremtų ir kitų šiuo metu vykdomų klinikiškų tyrimų, taip pat dėl pažangos reprodukcijos srityje. Per santykinai trumpą laiką, t. y. pastarąjį dešimtmetį, paveldimų TD genetiniai tyrimai sparčiai augo ir kito: nuo ribotų ištyrimo galimybių, pradedant vieno geno ir žinomų mutacijų tyrimo (pvz. Sanger'io sekoskaita), iki tikslinio NKS didelių genų rinkinių koduojančių regionų, viso egzomo (VES) ir viso genomo sekoskaitų (VGS) [36, 37].

Didelės apimties atvejo ir kontrolės tyrimas buvo vykdytas Teksaso sveikatos mokslų centre. Į tyrimą įtraukta 351 šeima, kurioms nustatyta įvairių paveldimų TD, šeimos tikrintos dėl c.828+3A>T pokyčio. Tyrimo išvados teigia,

jog *PRPH2* c.828+3A>T splaisingo patogeninis pokytis yra dažna paveldimų TD priežastis. Tikėtina ligos priežastis yra *PRPH2* geno (angl. *peripherin 2, mouse, homolog of*) pokyčiai, kurie lemia sutrumpintą produktą – baltymą. Identifikuota ligos genetinė etiologija leidžia geriau tyrinėti galimas ateities terapines galimybes [1].

B. Almoguera ir bendraautorai [38] savo tyrimo išvadose teigia, jog tikslinė sekoskaita, naudojant genų rinkinį, yra genetinio tyrimo pirmo pasirinkimo metodas, o kai žinomos genetinės priežastys yra paneigiamos, VES galėtų būti naudojamas naujiems genams, lemiantiems paveldimas tinklainės distrofijas, nustatyti.

Izoliuotos TD ir aprėpiamas genų skaičius, kuriems galima atlikti sekoskaitą, lemia tyrimams patrauklų TD genotipo ir fenotipo koreliacijos modelį.

Genetinių tyrimų kainos sparčiai krinta, o bendras pokyčių nustatymo dažnis yra apie 60 proc. Vis dėlto tinklainės distrofijas sukeliančių genų pokyčių nustatymo dažnis yra labai žemas, išskyrus tokias ligas, kaip STGD liga ir achromatopsija (ACHM), už kurias atsakingas žinomas ribotas genų skaičius [39].

2.5. Paveldimos tinklainės ligos

2.5.1. Tyrimo metodai

2.5.1.1. Paveldimos tinklainės distrofijos ir autofluorescencija

ADAF – tai neinvazinis tinklainės vaizdinimo tyrimas, naudojamas klinikinėje praktikoje, siekiant neinvaziniu metodu stebėti TPE / fotoreceptorių komplekso pakitimus ir geltonosios dėmės pigmento išsidėstymą. Šis tyrimas paremtas tinklainės fluoroforų vizualizacija ir gali būti greitai ir paprastai atliekamas kasdienėje praktikoje. Pernelyg gausus lipofuscino granuliu kaupimasis TPE lizosomose kyla dėl patogeninės įvairių tinklainės paveldimų ir kompleksinių ligų kilmės. Šiandien šis tyrimas yra būtinas, vertinant GD distrofijas ir kitas paveldimas tinklainės ligas. Tyrimas padeda pastebėti pakitimus, kurie neaptinkami oftalmoskopijos, fluorescencinės angiografijos (FAG) ar OKT metu. Taip pat svarbus diferencinei diagnostikai, genotipo ir fenotipo koreliacijos ir ligų dinamikai vertinti [40].

Anomalios ADAF plotas atspindi kolbelių distrofijų, paveldimų dominantiniu būdu, funkcinį pažeidimo sunkumą. Anomalios ADAF matavimai yra naudingi vertinant pacientų tinklainės funkciją. M. Oishi ir bendraautorai [41] išmatavo, jog anomalios ADAF plotai koreliavo su skotomomis, gautomis atliekant Goldmano perimetriją, bei su ERG išmatuotomis lazdelių atsako

amplitudėmis, kombinuota a-banga, kombinuota b-banga, kolbelių ERG bei flicker (liet. „mirkėjimo“) ERG.

Pastaruoju metu vis plačiau naudojama trumpų bangų akių dugno AF (angl. *short-wavelength fundus autofluorescence*, *SW-AF*; sužadinimo bangu ilgis – 486 nm). F. Pichi ir bendraautorai tyrė 40 pacientų PR ir priėjo išvadą, jog tyrimo metu matomas geltonąją dėmę juosiantis žiedas žymi sveikos ir pažeistos tinklainės ribą: žiedo viduje tinklainės funkcija santykinai gera, juosiančiame žiede – sumažėjusi, o žiedo išorėje – nefiksuojama. Tyrėjai taip pat teigė, jog, sergantiems PR, padidėjęs fluoroforo kiekis gali būti svarbus faktorius SW-AF matomo žiedo formavimosi procese [42].

G. Trichonas ir bendraautorai [43] tyrė 17 pacientų, kuriems molekuliniais genetiniais tyrimais buvo nustatytas PR ar kita tinklainės distrofija. Plataus lauko dugno AF analizuodami klinikinius požymius, genotipą ir fenotipą, tyrėjai išvadoje teigia, jog jų atliktas tyrimas suteikia svarbios informacijos ir gali palengvinti diagnozę, tačiau gautų duomenų nepakanka – reikalingi išsamesni tyrimai.

2.5.1.2. Paveldimos tinklainės distrofijos ir akiplotis

Vertinant paveldimų ir autoimuninių tinklainės distrofijų progresavimą, labai svarbi išlieka kinetinė perimetrija. Kinetine perimetrija pacientų periferiniai regos laukai įvertinami geriau [44], nes akipločio defektas ar skotoma gali būti už 30° ribų, kuriomis apsiriboja standartinis statinis Humphrey'aus akipločio tyrimas.

Nepaisant tyrimo kvantifikavimo galios, planimetriniai matavimai reikalauja daug laiko. Priklausomai nuo tyrėjų, gali skirtis ir rezultatai. Norint įvertinti gydymo imunosupresiniais vaistais veiksmingumą autoimuninėms retinopatijoms gydyti [45], taip pat atsirandant vis naujoms paveldimų tinklainės distrofijų gydymo galimybėms, tikslus akipločio rezultatų įvertinimas tampa labai svarbus tiek klinikinėje, tiek mokslinėje praktikoje.

S. Zahid'as ir bendraautorai [46] aprašo naują metodiką, kuri greita, patikima ir mažiau priklausoma nuo tyrėjo. Metodika taikoma naudojant *Adobe Photoshop CS3*. Aprašomą techniką išradėjai taip pat taiko sergantiesiems PR (paveldimu su X chromosoma), kuriems nustatyta *RPGR* geno (angl. *retinitis pigmentosa GTPase regulator*) mutacija. Nurodoma, jog tyrimas gali būti naudingas atliekant tiek retrospektyvias, tiek perspektyvias studijas ligos eigai vertinti, taip pat stebint gydymo atsaką TD ir vykdant degeneracijų klinikinius tyrimus. Tyrimas gali būti reikšmingas ateityje, studijuojant fenotipo ir genotipo koreliaciją.

2.5.1.3. Elektrofiziologiniai tyrimai

Elektrofiziologija – tai auksinis standartas, tiriant nervinio audinio funkciją. Luigi'is Galvani'is [47] buvo pirmasis, ankstyvoje XIX a. pradžioje pastebėjęs, jog nervų sistemos funkcionavimas susijęs su elektriniais impulsais.

1877 m. švedų fiziologas Frithiof'as Holmgren'as, tirdamas gyvūnų akis, pirmasis pastebėjo, jog pokyčiai šviesos sraute lemia elektrinių signalų atsiradimą [48–49]. Šie šviesos virsmai į elektrinius signalus žmogaus organizme buvo pirmą kartą pastebėti 1877 m. Dewaro [50]. Vis dėlto medicinos srities Nobelio premija už tinklainės elektrofiziologijos pagrindų išaiškinimą buvo skirta suomiui Ragnar'ui Granit'ui ir amerikiečiui Haldan'ui K. Hartline'ui [51, 52].

Elektrofiziologija yra būtina pacientų, sergančių paveldimomis TD, tiksliai diagnozei nustatyti ir tinkamai gydymo taktikai parinkti. Pagrindiniai testai yra: elektrookulografija (EOG), kuri vertina TPE funkciją; viso lauko ERG, kuri atspindi fotoreptorių ir vidinių tinklainės sluoksnių funkciją; šabloninė ERG, kuri tiria GD ir ganglinių ląstelių funkciją; regos sukeltųjų potencialų tyrimas (RSP), tiriantis regos takų funkciją. Kiti tyrimai: multifokalinė ERG (angl. *mfERG*) vertina GD funkciją erdviškai; tamsinė adaptometrija, kuri kokybiškai įvertina lazdelių ir kolbelių kinetiką po šviesos blyksnio [53]. Tarpautinė klinikinės regos elektrofiziologijos draugija (angl. *International society for clinical electrophysiology of vision*, akronimas *ISCEV*) yra pateikusi rekomendacijas ir standartus šiems testams atlikti [29, 54–57].

Kai kurie elektrofiziologinių tyrimų rezultatai tam tikrų paveldimų tinklainės ligų atvejais yra labai specifiški. Pavyzdžiui, sumažėjusi EOG atsako į šviesą (angl. *light rise*) ir normali viso lauko ERG kombinacija labiausiai verčia mąstyti apie Besto ligą; reikšmingai sumažėję atsakai po adaptacijos šviesai ir išlaikyti signalai po adaptacijos tamsai viso lauko ERG mažam vaikui leidžia įtarti lazdelių monochromatizmą (ar kitą neprogresuojančios eigos kolbelių disfunkciją); neregistruojami viso lauko ERG signalai mažam vaikui – įgimtos Lėberio amaurozės įtarimas; elektroneigiama viso lauko ERG ir normali a-banga būdinga XSRS, su X chromosoma paveldimam arba recesyviniam įgimtam neprogresuojančiam naktiniam aklumui ir kai kurioms įgytoms ligoms; RSP tarpusrutuliniai amplitudžių / latencijos skirtumai būdingi albinizmui.

Dviem paveldimų tinklainės distrofijų atvejais ERG tyrimo rezultatai gali būti patognomoniniai. Tai kolbelių distrofija su nelygiaverte lazdelių viso lauko ERG (*KCNV2* retinopatija) [58, 59] ir sustiprintas (angl. *enhaced*) S- kolbelių sindromas (*NR2E3* retinopatija) [60, 61].

2.5.1.4. Paveldimos tinklainės distrofijos ir gyslainės storis

J. Chhablani'is ir bendraautoriai [7] ištyrė 51 paciento, sergančio skirtingomis paveldimomis GD distrofijomis, gyslainės storį. Gautus duomenis lyginant su kontrolinės grupės duomenimis, skirtumų nenustatyta. Reikšmingų korelacių nerasta ir lyginant sergančiųjų subfovealinį gyslainės storį (SGS) bei amžių, lytį ir sferinį ekvivalentą.

R. P. Nunes ir bendraautoriai [62] išmatavo statistiškai reikšmingą gyslainės storio padidėjimą sergantiesiems STGD liga, palyginti su kontroline grupe ir sergančiaisiais amžine geltonosios dėmės degeneracija (AGDD) be retikulinių drūzų. Tačiau duomenys buvo gauti tik lyginant AGDD su retikulinėmis drūzomis ir vieną tiriamąjį, sergantį STGD, kurio gyslainė buvo labai sustorėjusi, todėl kol kas nepakanka duomenų teigti, jog skirtumas kliniškai reikšmingas. Vidutinis CTS ir vidutinis SGS buvo reikšmingai sumažėję, palyginti su sveikų tiriamųjų grupe [63].

Y. Wenner ir bendraautoriai [64] išmatavo sveikų asmenų periferinės tinklainės storius, o tai naudinga vertinant TD jų ankstyvojoje stadijoje.

2.5.1.5. Paveldimos tinklainės distrofijos ir gyslainės neovaskuliarizacija

Gyslainės neovaskulinė membrana (GNV) – daugelio TD galima komplikacija, dažnai sukelianti regos aštrumo pablogėjimą [65–68]. Šiuolaikinės GNV gydymo galimybės sergantiesiems TD nesiskiria nuo GNV, esant AGDD, arba miopinės GNV – sėkmingai taikomos intravitrealinės kraujagyslių endotelio faktoriaus inhibitoriaus injekcijos [69]. R. Iwakiri'is ir bendraautoriai [65] aprašo du pacientus, kuriems buvo nustatytas PR ir, išsivysčius GNV, nebuvo taikytas gydymas, – stebėtas smarkus regos aštrumo pablogėjimas. A. Anasakis ir bendraautoriai [70] nurodo atvejį, kai rašto tipo distrofijos pacientė atsisakė gydymo KEAF inhibitoriais dėl GNV, tačiau per vienus metus i/r skystis rezorbavosi ir regos aštrumas (RA) išliko stabilus. Tai gi stebėjimas kartais gali būti išeitis.

Anksčiau plačiau taikyta fotodinaminė terapija dabar taikoma retai, nes, kaip rodo tyrimų duomenys, nors gydymas ir lemdavo laikiną regos aštrumo pagerėjimą, dėl terminio krūvio tinklainėje ilgainiui susiformuodavo atrofinių randų ir RA krisdavo nepataisomai [71, 72]. Sprendimas, ar gydyti tinklainės distrofijų komplikaciją – GNV, labai priklauso nuo regos aštrumo, nes visada išlieka spontaniinė GNV rezorbcijos galimybė [70].

2.5.2. Pigmentinis retinitas

Pigmentinis retinitas (PR) – tai kliniškai ir genetiškai heterogeninių paveldimų tinklainės ligų grupė. Tai vienas dažniausių tinklainės degeneracijų tipų, kurio paplitimas – 1:3 000–4 000, taigi pasaulyje yra apie 1,5 mln. sergančiųjų [73]. Gana ilgą laiką liga buvo vadinama „tapetoretinaline degeneracija“ – šį terminą pirmasis pavartojo Lėberis 1916 m., aprašydamas akių ligą, kurią 1857 m. F. C. Donders’as įvardijo kaip „pigmentinį retinitą“. Nors pastarasis pavadinimas nėra korektiškas, nes uždegimas nėra pagrindinis PR ligoms būdingas procesas, būtent šis pavadinimas šiuo metu plačiai taikomas visame pasaulyje [74].

Liga dažniausiai pasireiškia pirmaisiais keturiais gyvenimo dešimtmečiais abipusiu, simetrišku regos funkcijos sutrikimu, kuris pasireiškia niktalopija (prastas matymas prieblandoje ir tamsoje) ir akipločio koncentrišku siaurėjimu (antrinis dėl lazdelių disfunkcijos) [75]. Akipločio praradimas yra progresuojantis, o RA paprastai išlieka neblogas iki vėlyvųjų ligos stadijų (kol pažeidžiamos kolbelės). Tyrimų duomenimis, iki 25 proc. sergančiųjų tampa teisiškai akli (angl. *legally blind*) viena akimi, retais atvejais visiškai praranda regėjimą. Daugiau negu pusė sergančiųjų PR bent viena akimi mato daugiau negu 0,5 [76]. Oftalmobiomikroskopuojant akių dugno periferijoje stebimos „kaulinių kūnelių“ sankaupos, tinklainės arteriolių susiaurėjimas ir regos nervo disko blyškumas (paskutinėse stadijose jis dažnai vadinamas „vaškiniu“) [77].

Remiantis klinicine ligos išraiška, skiriamos dvi pagrindinės PR grupės: tipinis PR arba lazdelių ir kolbelių distrofija (angl. *rod-cone dystrophy (RCD)*), arba atipinė PR forma – kolbelių ir lazdelių distrofija (angl. *cone-rod dystrophy (CRD)*) (sudaro apie 10–20 proc. visų atvejų), kurios metu pirmaisia pažeidžiami kolbelių fotoreceptoriai [74]. Kitos retesnės atipinės PR formos charakterizuojamos pagal akių dugno vaizdą: pigmentinis retinitas yra be pigmento; priklausomai nuo pigmento lokalizacijos, skiriami sektorinis, pericentrinis, parapapiliarinis, paraveninis, paraarterinis arba vienpusis PR; vietoj kaulinių kūnelių gali būti stebimi balkšvi taškai – vadinamieji „retinitis punctata albescens“ [78].

Regos aštrumo praradimas PR atveju galimas ne tik dėl progresuojančios tinklainės degeneracijos, bet ir dėl kitų susijusių komplikacijų, tokių kaip užpakalinė subkapsulinė katarakta, „buliaus akis“ ar celofaninė makulopatija, epiretininė membrana (ERM) arba cistinis geltonosios dėmės paburkimas (CGDP) [79]. GD pažeidimai, tokie kaip minėtas CGDP, yra dažniausia RA ir kontrastinio matymo pablogėjimo priežastis, pasireiškianti 11–49 proc. ser-

gančiųjų [80]; procentas priklauso nuo diagnostinės priemonės ir labai dažnai siekia apatinę ribą [81]. CGDP patogenezė nėra aiški; svarstomi mechanizmai apima kraujo ir tinklainės barjero griūtį ir antrinę tinklainės edemą dėl lėtinio mažo laipsnio intraokulinio uždegimo [76].

Viena atipinių lazdelių ir kolbelių distrofijos formų yra ir vienpusis PR, pirmą kartą aprašytas 1865 m. [82]. Vienpusis PR pasitaiko ypač retai, todėl būtina atlikti atidžią diferencinę diagnostiką ir atmesti kitas ligas, galinčias sukelti panašių vienpusių simptomų: akių infekcijas (sifilis, raudoniukė), toksinę retinopatiją (pvz. antipsichotikai), trauminę retinopatiją (dažniausiai bukos traumos), su karcinoma susijusią retinopatiją (angl. *carcinoma-associated retinopathy* (CAR)), autoimuninę retinopatiją [83–85].

Retais atvejais pigmentinis retinitas gali pasireikšti kartu su sisteminiais pažeidimais, sindromų sudėtyje (Ašerio (Usher) sindromas su neurosensoriniu kurtumu, Kearnso ir Sayre'o, Bardet ir Biedlio, Lorencio ir Muno (Laurence-Moon) sindromai) [76].

Pagrindinė diagnostika PR atveju yra akių dugno apžiūra ir lazdelių funkcijos sutrikimo tyrimai, atliekant ERG ir perimetriją [77, 86]. Akipločio tyrimai parodė, jog, be koncentrinio akipločio susiaurėjimo, kai kuriems pacientams vidurinėje periferijoje pasireiškia skotomų arba prarandamas asimetrinis akipločio, tačiau, esant paskutinėms ligos stadijoms, pacientai turi tik centrinį regėjimo lauko likutį, retkarčiais su nedideliu periferinio lauko likučiu [87, 88].

Akipločio ir tradiciniai regos funkcijos tyrimai yra iš esmės subjektyvūs ir turi didelę paklaidos tikimybę juos kartojant. Viso lauko ERG įvedimas į klinikinę praktiką leidžia atlikti objektyvų tinklainės funkcijos tyrimą, kuris padeda PR diagnozuoti ir sekti [89].

Įvairios histopatologinės PR studijos patvirtino, jog anksčiausiai stebimi pakitimai – tai fotoreceptorių išorinio segmento trumpėjimas ir išorinio tinklainės sluoksnio plonėjimas [86]. Tuo metu vidiniai tinklainės sluoksniai dar būna nepakitę arba netgi sustorėję, tačiau vėliau pastebima ir vidinio tinklainės sluoksnio degeneracija dėl, manoma, transneuroninio ir kraujagyslių pažeidimo bei aksonų kompresijos [90].

Keliais moksliniais tyrimais, iš kurių minėtinas ir tyrimas, atliktas ir Ö. Kurum'o bendraautorių [86], nustatyta, jog, sergant paveldimomis tinklainės distrofijomis, įskaitant PR, pastebimi TNSS defektai. Tiriant 20 PR atvejų peripapilinį TNSS, nustatytas jo plonėjimas apatiniame kvadrante ir storėjimas temporaliniame kvadrante [86].

Ankstyvosiomis stadijomis regos nervo diskas (RND) gali atrodyti nepakitęs, „vaškinis“ su hiperemija arba „vaškinis“ ir blyškus. Taip pat ankstyvomis

stadijomis RND gali būti apsuptas „auksinio žiedo“ arba gelsvai baltos aureolės, kurie, progresuojant ligai, pakeičiami peripapiliniu margumu, hiperpigmentacija arba TPE atrofija [91]. Al Rashaed'as ir bendraautorai [91], ištyrę 31 sergantįjį PR ir kontrolinę grupę, rado prelaminarinių gliotinių pakitimų – membraną – 55 proc. sergančiųjų PR ir nustatė statistiškai reikšmingą teigiamą koreliaciją tarp šios membranos ir RND vaškinio blyškumo.

2003 m. G. E. Holder'is ir bendraautorai [92] pirmieji aprašė pacientų, kuriems nustatytas pigmentinis rinitas, akių dugno autofluorescencinio tyrimo metu pastebėtą hiperautofluorescuojantį žiedą. Vėlesnės studijos įrodė koreliacijas tarp hiperautofluorescuojančio žiedo diametro, atliekant autofluorescencinį tyrimą, RA ir OKT tyrimo metu stebimos elipsoidinės zonos (EZ).

Pastaraisiais metais stebimas didžiulis mokslo progresas, o naujos gydymo galimybės yra daug žadančios. Dėl molekulinės genetikos ir funkcinės diagnostikos pažangos tapo įmanoma ankstyva paveldimų TD diagnostika ir diferenciacija. Vis dėlto, nepaisant stebimo progreso, kol kas nėra patvirtintos gydymo strategijos žmonėms, sergantiems PR [77].

Trys randomizuoti klinikiniai tyrimai negalėjo įrodyti teigiamo gydymo vitaminu A ir / ar DHA poveikio pacientams, kuriems nustatytas PR, atsižvelgiant į akipločio, ERG amplitudžių pokyčius per vienus metus ir regėjimo aštrumo pokyčius penkerių metų laikotarpiu [93].

Pirmasis su pigmentiniu retinitu susietas genas (1990 m.) buvo rodopsino genas – *RHO* (angl. *rhodopsin*) [94]. Šis genas koduoja lazdelių regos pigmentą. Paaiškėjo, jog PR yra labai heterogeniška liga. Šiuo metu identifiukuota daugiau negu 2 800 mutacijų, daugiau negu 100 genų, sukeliančių PR, tačiau 50 proc. atvejų molekulinė priežastis lieka nenustatyta [35, 95].

Labai heterogeniškas ne tik PR genotipas – pacientams, kuriems nustatoma ta pati mutacija, skirtingas gali būti ir fenotipinis pasireiškimas [35].

PR gali pasireikšti nesindromine forma arba būti sindromo sudedamoji dalis ir pasireikšti kartu su kitų audinių ar organų pakitimais [96, 97]. Mokslinių tyrimų duomenimis, nesindrominio PR forma yra dažnesnė ir sudaro 65 proc. visų atvejų [97, 98], iš kurių 40–50 proc. sudaro sporadiniai atvejai [78]. Šiuo metu žinoma daugiau negu 60 genų, atsakingų už nesindrominį PR, pokyčių. Iš šių genų 22 siejami su dominantiniu paveldėjimu, 36 – su recesyvine ligos forma ir du genai – su paveldėjimu, susijusiu su X chromosoma [98, 99, 100].

Minėti genai koduoja fototransdukcijos kaskadas, baltymus, dalyvaujančius retinoido metabolizme, ląstelių tarpusavio sąveikos baltymus, transkripcijos faktorius, intraląstelinio transporto baltymus ir splaisingo veiksnius [101, 102].

Sindrominiai atvejai sudaro 15 proc. visų PR atvejų. Dažniausi Ašerio (Usher) bei Bardet ir Biedlio sindromai [78]. Ašerio (Usher) sindromas – dažniausias, jis sudaro net 14 proc. visų PR atvejų [74, 103].

PR gali būti paveldimas visais Mendelio paveldėjimo būdais: autosominiu dominantiniu (AD) pasireiškia 15–25 proc. atvejų, autosominiu recesyviniu (AR) – 35–50 proc., su X chromosoma susijusiu būdu – iki 15 proc. atvejų. Taip pat pasitaiko nemažai sporadinių atvejų [35, 95].

Žinomų AD būdu paveldimo PR genų skaičius svyruoja nuo 26,5 proc. iki 16,6 proc., dažniausias iš jų – *RHO* genas [104, 105].

Molekulinė PR diagnostika yra tikras iššūkis, nes PR gali būti sukeltas patogeninių variantų keliuose genuose, kurie taip pat lemia kitas paveldimas TD arba yra susiję su sindrominėmis būklėmis [98].

NKS leidžia vienu metu tirti daugelį genų mažesnėmis sąnaudomis, yra labai produktyvus PR atveju, nes išsiskiria dideliu mutacijų aptikimo ir diagnostikos dažniu, patikimai aptinka naujus genus [30, 96, 106, 107].

Tikslingas žinomų genų ir genų kandidatų tyrimas yra geriausia diagnostinė PR priemonė. Skirtingų mokslinių tyrimų duomenimis, pokyčių nustatymo NKS tyrimo metodais dažnis svyruoja nuo 36 proc. iki 60 proc. [108]. Svarbu tai, jog apie 50 proc. AD PR atvejų lemia pokyčiai naujuose genuose [54], kurie gali būti neįtraukti į genų panelę, todėl šiais atvejais VES, apimantis visą koduojančią genomo dalį, galėtų padėti identifikuoti trūkstamus priežastinius genus.

Yra žinoma, jog skirtingose etninėse grupėse ligą sukiantys genų pokyčiai gali būti skirtingi. Ypač tai pastebima izoliuotose populiacijose arba tose, kuriose paplitusi kraujomaiša. Pvz., *FAM161A* geno mutacija Izraelio ir Palestinos pacientų populiacijoje lemia 12 proc. [109], o Šiaurės Amerikoje – tik 1 proc. PR atvejų [110]. Be to, specifinės alelės, kuriose įvykę patogeninių pokyčių, tam tikrose etninėse grupėse gali varijuoti priklausomai nuo geografinės padėties, pvz., gerai žinomas *USH2A* geno c.2299delG, p.(Glu767Serfs) patogeninis pokytis dažnai nustatomas pacientams Europoje: ši mutacija Danijoje lemia 47,5 proc. *USH2A* alelių [111], Olandijoje alelių paplitimas yra 31 proc. [112], Prancūzijoje – 10 proc. [113]. Pokyčių paplitimas gali būti lemiamas pirminio efekto ir genetinio dreifo. Dėl šios priežasties tam tikros kohortos mutacijų spektro išaiškinimas yra reikšmingas išsamiam ligos įvertinimui [114].

Skirtingi genų pokyčiai, kaip minėta, lemia ir kitokį fenotipą. Pvz., J. Comander'is ir bendraautoriai [32] ištyrė 276 asmenis – genų pokyčių, lemiančių su X chromosoma paveldimą PR, nešiotojus. Išvadose teigiama, jog daugu-

mos geno variantų nešiotojų regos funkcijoms pakenkta švelniai ar vidutiniškai, visiškai aklumas fiksuotas retai. *ORF15* pokyčiai lėmė blogesnius klinikiškus duomenis negu *RPGR* 1–14 egzono pokyčių nešiotojams.

Paveldimos TD paprastai yra abipusės, todėl vienpusis ligos pasireiškimas reikalauja nuodugnaus ištyrimo. Viena patomechanizmo galimybė aiškinama genetinė mozaika (patogeninis pokytis yra tik kai kuriose ląstelėse), kitas galimas patogenezės mechanizmas – somatinė mutacija [84, 115].

Dėl itin didelio klinikinio ir genetinio heterogeniškumo PR diagnozė tampa sudėtinga. Reikalingi intensyvūs fenotipo ir genotipo koreliacijos tyrimai, siekiant suprasti ligos etiopatogenetinius mechanizmus ir plėtoti ligos gydymo strategijas.

2.5.2.1. Su X chromosoma paveldimas PR

Ilgą laiką buvo manoma, jog genų, lemiančių su X chromosoma paveldimą PR, pokyčių nešiotojams pasireiškia tam tikri simptomai [116, 117]. XSPR yra sunkiausias PR potipis, jis išryškėja 6–17 proc. šeiminių PR atvejų [116, 118]. McKenzie jau 1951 m. aprašė genų, lemiančių su X chromosoma paveldimą PR, pokyčių nešiotojams pasireiškusių pakitimų: aštuonios tiriamosios, perdavusios savo ligą sūnums, neturėjo jokių nusiskundimų, tačiau giminėje buvo dvi tiriamosios, apakusios būdamos 80 m. amžiaus, ir dvi jaunesnės tiriamosios, turėjusios nežymių nusiskundimų [32]. Nuo to laiko, stebint genų, lemiančių su X chromosoma paveldimą PR, pokyčių nešiotojas, pastebimų pokyčių skalė fiksuota nuo asimptominių, švelnių ligos formų iki smarkaus regėjimo pablogėjimo [116, 119–124]. XSPR lemiančių pokyčių nešiotojų (heterozigotės) RA paprastai būna nepakitęs arba arti normos, tačiau dažni akių dugno pakitimai. Minėtinas auksinis metalo blizgesio vaizdas perimakuliariai, vadinamas *tapetal* pobūdžio refleksu (TPR), ir lokalūs periferinės pigmentacijos plotai [125, 126, 127]. S. Grover'is ir bendraautorai [120] aprašė 27 nešiotojas ir išvadose teigė, jog genų pokyčių nešiotojos, kurioms nustatyta tiklainės pigmentacija, turėjo blogesnę regėjimo išeitį negu genų pokyčių nešiotojos, kurioms pakitimų akių dugne nenustatyta. Be to, nė vienai iš 11 genų pokyčių nešiotojų, kurioms nerasta jokių pakitimų arba tik *tapetal* pobūdžio akių dugno refleksas ir kurios buvo stebimos ilgesnį laiką, stebėjimo laikotarpiu nenustatyta jokių reikšmingų neigiamų regėjimo aštrumo ar akipločio pokyčių. J. H. Tzu ir bendraautorai [122], ištyrę 18 XSPR tiriamųjų, kuriems nustatyta *RPGR* geno pokyčių, teigia, jog variantų / pokyčių nešiotojai dažnai išlaiko nepakitęs RA, tačiau diagnozuojama akipločio, ERG, tinklainės pigmentacijos pakitimų.

Naujausi J. Comander'io ir bendraautorių 2015 m. atlikti tyrimai taip pat leidžia teigti, jog dauguma XSPR lemiančių pokyčių nešiotojų patiria nedidelių arba vidutinių regos funkcijos sutrikimų, tačiau apakimas yra retas [32].

A. V. Cideciyan'o ir bendraautorių [128] tyrimų duomenimis, TPR kyla iš kolbelių fotoreceptorių ir galimai atsiranda dėl medžiagos kaupimosi vidiniuose kolbelių segmentuose.

XSPR lemiančių pokyčių įvairovė didelė, todėl tai tik dar labiau apsunkina XSPR lemiančių geno pokyčių nešiotojų identifikavimą [129, 130].

Kaip minėta PR skyriuje (2.5.3), XSPR atveju identifiкуotos dvi pagrindinės genetinės sritys: PR 2 tipas (*PR2*) ir PR 3 tipas (*PR3*), o *RPGR* geno pokyčiai yra susiję su PR 3 tipu [131, 132, 32]. Ankstesnių studijų rezultatai teigia, jog XSPR sergančių vyrų, kuriems nustatyta *RP2* geno (angl. *retinitis pigmentosa 2*) pokyčių, klinika yra švelnesnė negu turinčiųjų *RPGR* pokyčių [133, 134]. Sergantys vyrai, kuriems identifiкуotas *RPGR* geno *ORF15* pokytis (15 egzonas), turėjo didesnę regėjimo lauką ir 30Hz ERG amplitudę negu kitų pokyčių atvejais [133–135]. Taip pat ištirta, jog sergančiųjų XSPR 30Hz ERG amplitudė koreliavo su pokyčių pozicija *ORF15* (kodono numeriu) [136].

J. Comander'is ir bendraautoriai, išanalizavę 242 XSPR lemiančių pokyčių nešiotojų duomenis, iš kurių 34 tiriamieji buvo stebėti ilgesnį laiką, nustatė, jog *RPGR* geno *ORF15* pokyčių nešiotojams būdingos blogesnės regos funkcijos negu *RPGR* 1–14 egzonų pokyčių nešiotojams. Tyrimo išvadose taip pat teigiama, jog XSPR lemiančių pokyčių nešiotojų ERG amplitudės bėgant laikui buvo perpus mažesnės negu sergančių vyrų. Šie stebėjimai suderinami su Liono hipoteze apie atsitiktinę X chromosomos inaktyvaciją [32].

Su XSPR identifiкуoti pokyčių nešiotojas yra sudėtinga, nes klinikiniai požymiai gali būti labai įvairūs. Dažnai pacientės neturi jokių klinikinių nusi-skundimų, todėl svarbu įvertinti šeiminę anamnezę.

2.5.3. Stargardt'o liga

Stargardt'o liga (STGD) pirmą kartą aprašyta 1909 m. Tai pati dažniausia anksti pasireiškianti geltonosios dėmės distrofija, sukianti regos aštrumo praradimą [41, 137]. STGD yra progresuojanti GD distrofija, kuriai būdingas pradinis RA kritimas be matomų akių dugno pokyčių, vėliau išsivystanti at-rofinė GD degeneracija su dėmėmis paramakuliariai ir užpakaliniame poliujje, švelnus spalvų skyrimo sutrikimas, išsaugotas periferinis matymas ir nesu-trikusi tamsinė adaptacija. Ligos paplitimas – 1:5 000–10 000 (orpha827). Ligai progresuojant, sutrinka raudonos ir žalios spalvų juslė [138]. Ligos pro-

gnozė yra bloga, galutinis GKRA gali svyruoti nuo 0,1 iki 0,05 [139, 140]. Simptomai dažniausiai prasideda pirmoje ar antroje gyvenimo dekadaje.

Franceschetti, aprašydamas netolygias gelsvai baltas dėmes tinklainės pigmentiniame epitelyje, pavartojo terminą *fundus flavimaculatus* (FFM, liet. geltondėmis dugnas – GDD) [141, 142]. Stengtasi nubrėžti tikslias atskirties ribas tarp STGD ligos ir GDD, remiantis klinikiniais kriterijais. Neseniai, atlikus molekulinis tyrimus, buvo išaiškinta, jog tai paveldimos ligos, sietinos su *ABCA4* genu, tačiau tai išsiaiškinus STGD klasifikacija tapo dar sudėtingesnė [143, 144].

Ligos pradžioje oftalmoskopuojant nepastebima jokių GD pokyčių, bet kartais galima aptikti švelnų pigmento išbarstymą arba GD reflekso praradimą. Ligai progresuojant, ji tampa lengviau atpažįstama dėl specifinių požymių: nespecifinio margumo GD srityje (panašu į „žuvies uodegą“), 1,5–2 RND dydžio horizontalaus ovalo formos tinklainės pigmentinio epitelio atrofijos ploto (panašu į „kalinetą bronzą“ ar „sraigės gleives“), gelsvų dėmių, galinčių apimti visą akių dugno užpakalinį polių (*fundus flavimaculatus*), hiperfluorescuojančių geltonosios dėmės pažeidimų („buliaus akies“ vaizdas dėl TPE atrofijos aplink nepakitusių TPE) ir „tamsios gyslainės“ FAG tyrimo metu [140, 145, 146]. Ligos metu taip pat gali vystytis GD geografinė atrofija (GA), TPE atrofija greta GD arba tinklainės periferijoje [139].

Manoma, jog GD pigmentacija atspindi kugelių funkciją sergant ŠGDD. X. Zhang ir bendraautorii [147] atliktame tyrime nustatyta, jog pacientų, kuriems rasta sumažėjusi pigmentacija GD, RA buvo 0,1 ar blogesnis. Pacientams, kurių RA buvo 0,5 ar geresnis, nustatyta nepakitusi pigmentacija GD. Pacientams, kurių GD pigmentacija buvo išreikšta vidutiniškai, nustatytas skirtingas abiejų akių (AA) regos aštrumas: vienos akies – 1,0, kitos – 0,1.

Akių dugno autofluorescencinis tyrimas šiais laikais plačiai naudojamas paveldimų tinklainės ligų, o ypač geltonosios dėmės distrofijų atvejais. M. M. Teussink'as ir bendraautorii [148] tyrė STGD liga sergančius pacientus, vieną jų akį apsaugodami nuo saulės tamsintu lęšiu 12 mėnesių, ir pastebėjo, jog nuo šviesos apsaugotoje akyje hipoAF progresavimas vyko lėčiau. Šie duomenys gali padėti STGD ligos progresavimui vertinti. Aukštas kiekybinės AF (qAF) testas (t.) *ABCA4* teigiamiems pacientams yra tarsi žymuo.

OKT tyrimas yra vienas pagrindinių STGD diagnostikoje. OKT skerspjūvių rezultatai paprastai parodo suplonėjusį CTS ir išorinių tinklainės sluoksnių pažeidimą, struktūros praradimą [137]. K. Nōpuu'us ir bendraautorii [149] mėgino suklasifikuoti rečiau prie STGD aprašomą fenotipą, vadinamą optine ertme (angl. *optical gap, optical empty lesion, foveal cavitation*) [150,

151]. Ši ertmė aptinkama tik atliekant SD-OKT tyrimą ir žymi lokalų EZ defektą geltonojoje duobutėje [150]. K. Nōupuu'us ir bendraautoriai, ištyrę 15 sergančiųjų ŠGD su optinės ertmės fenotipu, išskyrė tris optinės ertmės stadijas: 1 stadija – švelnus EZ vientisumo pažeidimas virš foveos, 2 stadija – EZ praradimas progresuoja ir vietoj EZ lieka tuščia ertmė, 3 stadija – vidiniai tinklainės sluoksniai „sukrenta“ į optinę ertmę, dėl ko įvyksta ir TPE atrofija [149]. K. Nōupuu'us ir bendraautoriai teigia, jog optinės ertmės fenotipas yra stipriai susijęs su p.G1961E mutacija *ABCA4* gene, todėl tikslus fenotipavimas gali padėti atliekant molekulinis genetinius tyrimus.

STGD pacientams akipločio pakitimų paprastai nebūna. Retkarčiais galima aptikti centrinių skotomų arba švelnų koncentrinį akipločio susiaurėjimą [138].

Iš pradžių STGD buvo klasifikuojama remiantis akių dugno vaizdu: nuo akių dugno be pakitimų iki GD atrofijos su dėmėmis ar be dėmių, arba dėmių su GD atrofija ar be jos. Vėliau, remiantis klinikiniais kriterijais, STGD terminologija buvo praplėsta, įtraukiant tokius junginius kaip: „geltonosios dėmės tapetoretinalinė degeneracija (TRD)“, „mišri TRD“, „centroperiferinė tapetoretinalinė pigmentinė distrofija“ (TRD), „difuzinė ar centrinė TRD“ ir periferiniai akių dugno pakitimai, primenantys „retinitis pigmentosa inversa“.

Tiriant STGD, buvo prieita išvada, jog tinklainės funkcija yra patikimesnis STGD vertinimo rodiklis negu akių dugno vaizdas ir leidžia geriau įvertinti ligos progresavimą ir sąsajas su amžiumi [144].

Dauguma autorių teigia, jog ERG gali nerodyti jokių pakitimų esant ankstyvai ligos stadijai, pakitimų nustatoma tik vėlesnėse stadijose. U. Kretschmann'as ir bendraautoriai [152] ištyrė septynis jaunos pacientus (7–12 m.), esant ankstyvai STGD stadijai, – visų jų geltonosios dėmės ERG aktyvumas buvo sumažėjęs. Atliekant mfERG, centrinių kūgelių disfunkcija nustatyta beveik visiems pacientams, sergantiems STGD (49 iš 51; 96,1 proc.). Tik 17,8 proc. tirtų pacientų nustatyta pakitusi viso lauko ERG.

Atlikus išsamų fenotipo tyrimą, pacientams, sergantiems STGD ir geltondėmiu dugnu, N. Lois ir bendraautoriai [142] nustatė pagrindinius ERG pakitimus, pagal kuriuos tiriamieji buvo suskirstyti į tris grupes. I grupė – atliekant viso lauko ERG, išnyksta šabloninė ERG, išlieka normalios fotopinės ir skotopinės *a* ir *b* bangos. II grupė – ERG atliekant papildomai, išnyksta fotopinės *a* ir *b* bangos (2 paveikslas). III grupė – neregistruojamos nei fotopinės, nei skotopinės *a* ir *b* bangos. I grupės pacientams būdingas geresnis regos aštru-

mas, mažiau išplitę židiniai ir mažesnė geltonosios dėmės atrofija. III grupei būdingos blogos regos funkcijos prognozės. Visais atvejais mfERG registruojami išnykę potencialai centrinėje tinklainės dalyje [142].

Kitas atliekamas elektroziologinis tyrimas – EOG – 70–80 proc. atvejų būna be pakeitimų. Tyrimo rezultatai smarkiai priklauso nuo TPE pažeidimo ploto ir sumažėjęs Arden koeficientas stebimas tik tada, kai TPE pakitimai yra labai žymūs ir matomi oftalmoskopuojant bei FAG tyrimo metu, t. y. esant pažengusioms ligos stadijoms [153].

„Foveos išsaugojimas“ (angl. *foveal sparing*) – sąvoka, vartojama GD centrinės duobutės būklei apibūdinti, kai pažengusios STGD ligos atveju aplinkinė GA būna neįtraukusi centrinės duobutės. Dažniausiai pasireiškia pacientams, kuriems STGD pradžia yra vėlesnė. Tinklainės anatomija, metabolizmas, taip pat genetinės variacijos kituose genuose negu *ABCA4*, gali turėti įtakos „foveai išsaugoti“. Geltonąją duobutę išsaugančių veiksmų identifikavimas palengvintų STGD gydymo strategijų identifikavimą [154].

M. Battaglia ir bendraautorai [155] optinio koherentinio tomografo angiografija (OKT-A) tyrė sergančiųjų STGD tinklainės kraujagyslių būklę ir rado pakeitimų paviršiniuose ir giliuosiuose tinklainės kraujagyslių rezginiuose. Pacientams, kuriems diagnozuota atrofinių tinklainės pakeitimų, nustatytas didesnis choriokapiliarų tankio sumažėjimas, palyginti su kontroline grupe („tamsi gyslainė“).

Pastaraisiais metais atliekami intensyvūs tyrimai, siekiant išsiaiškinti, kokiais atvejais ir kodėl STGD liga gali pasireikšti asimetriškai tarp akių. S. Lambertus ir bendraautorai [156], retrospektyviai ištyrę 68 genetiškai patvirtintus STGD ligos atvejus (stebėta ilgiau negu 0,5 m.), teigia, jog mažesnė koreliacija tarp akių pastebima vėlesnės pradžios STGD1 atvejais, pacientams, kuriems nustatyti mažesnio patogeniškumo *ABCA4* variantai. Autoriai išvadose pagrindžia šio tyrimo svarbą – renkantys pacientus klinikinėms terapinėms studijoms, tiksliausi rezultatai būtų pasiekti renkantys ankstyvos pradžios ir sunkesnių mutacijų STGD1 pacientus.

Sergant STGD, FAG pastebimas „tylinčios gyslainės vaizdas“, kitaip dar vadinamas tamsia ar užmaskuota gyslaine. Gyslainės kapiliaruose pastebima neryški fluorescencija dėl TPE besikaupiančio lipofuscino. Tinklainės židiniukai jų vystymosi pradžioje yra hipofluorescuojantys, vėliau jie tampa hiperfluorescuojantys dėl TPE atrofijos [139]. Skenuojantis lazerinis oftalmoskopas – dar vienas tyrimo metodas, skirtas TPE vizualizacijai, suteikia informacijos apie lipofuscino pasiskirstymą TPE. Taip pat šiuo būdu gaunama netiesioginės informacijos apie TPE metabolinį aktyvumo lygį, kuris dau-

giausia priklauso nuo fotoreceptorių išorinio segmento pokyčių [139, 157]. Dėl fotoreceptorių ląstelių nykimo mažėja metabolinis poreikis, progresuoja lipofuscino netekimas, chorioretinalinė atrofija. Tuomet FAG ir pastebima sumažėjusi AF [157]. Todėl intensyvesnės AF vietos tinklainėje atspindi grupę TPE ląstelių, kuriose yra didesnis lipofuscino kiekis ir didesnė fotoreceptorių žuvimo rizika [158].

Panašūs pokyčiai stebimi ir AF tyrime. Remiantis A. V. Cideciyan'o ir bendraautorių [159] atliktais susintetinto akies modelio tyrimais, pradinėse ligos stadijose stebimas lipofuscino gausėjimas ir padidėjusi AF [160]. Ligai progresuojant, vystosi chorioretinalinė atrofija, pasireiškianti geltonosios dėmės hipoAF, apsupta hiperAF dėmėmis. STGD tikėtina, jei šios dėmės nestebimos peripapiliniame regione. Pažengusiose ligos stadijose išreikšta TPE ląstelių atrofija ir fotoreceptorių žūtis lemia hipoAF ir regos netekimą [159].

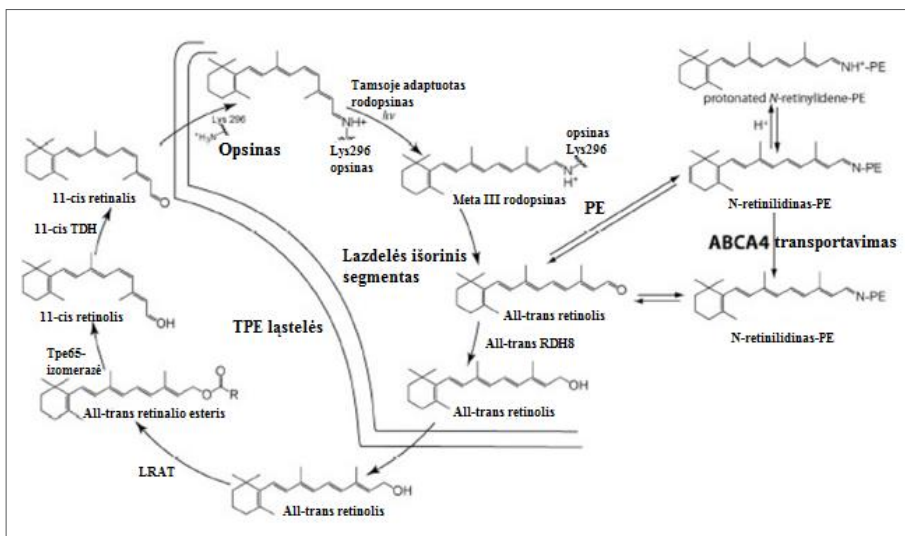
AR būdu paveldimos STGD (MIM#248200) *ABCA4* (140 kb) genas buvo identifikuotas 1p chromosomoje (1p21–p13). Kad pokyčiai šiame gene sukelia STGD, buvo identifikuota dar 1997 m. [161]. *ABCA4* pokyčiai, lemiantys STGD, varijuoja nuo taškinių pokyčių (dažniausiai pasitaikanti) iki kelių egzonų iškritų (genas sudarytas iš 50 egzonų). Ligą lemiantys *ABCA4* pokyčiai sudaro 66–80 proc. visų su STGD liga susijusių tirtų chromosomų [162].

Daugiau negu 800 *ABCA4* pokyčių gali būti atsakingi už AR būdu paveldimą STGD ligą [163].

ABCA4 geno pokyčiai lemia įvairius paveldimų TD fenotipus: nuo AR STGD ligos (STGD1) iki kūgelių ir lazdelių distrofijos, amžinės geltonosios dėmės degeneracijos (AGDD) ir, kai kuriais atvejais, pigmentinio retinito [163]. Dėl didelio heterogeniškumo gali būti stebimos itin skirtingos su geno variantu asocijuoto fenotipo išraiškos. Be to, didelis geno pokyčių nešiotųjų (patogeninių *ABCA4* mutacijų) paplitimas populiacijoje (~1:20) dažnai lemia pseudodominantinį paveldėjimo pobūdį, taip dar labiau apsunkindamas ligos diagnozavimą ir atvejų charakteristiką [164].

ABCA4 genas koduoja ABCA4 baltymą, vieną ABCA pošeimio narių, dar vadinamą Rim baltymu arba ABCR. Tai didelis glikoproteinas, sudarytas iš 2 273 aminorūgščių sekos. Baltymas, ekspresuojamas tinklainės lazdelių ir kūgelių fotoreceptoriuose [165], palengvina fototransdukcinės kaskados metu susidarančio rodopsino izomero transretinalio transportą per fotoreceptorių išorinio segmento disko membraną. Tai palengvina 11-cis-retinalio atsinaujinimą retinoidiniame cikle [166]. Didžioji dalis all-trans retinalio suskaidoma retinolio dehidrogenazės RDH8 ir galimai NADPH dehidrogenazės iki all-trans retinolio membranos citoplazminėje pusėje. Tada all-trans retinolis

transportuojamas iš fotoreceptorių į TPE, kur lecitino retinolio ir aciltransferazės konvertuojamas į all-trans retinalį, RPE65-isomerazės izomerizuojamas į 11-cis retinolį ir 11-cis retinolio dehidrogenazės oksiduojamas į 11-cis retinalį, tada 11-cis retinalis yra transportuojamas atgal į fotoreceptorių išorinį segmentą, kur susijungia su opsinu ir virsta rodopsinu arba opsinu [167, 168]. Dalis all-trans retinolio reaguoja su PE suformuodamas N-retinilidina-PE [169]. ABCA4 baltymo funkcija yra ir transportuoti N-retinilidina-PE į disko membranos citoplazminę pusę. Citoplazmoje N-retinilidinas-PE gali skilti į all-trans retinalį ir PE ir all-trans retinalis dėl RDH8 gali virsti į all-trans retinolį 11-cis retinolio sintezei ir rodopsino regeneracijai regos cikle (2 pav.) [146]. Manoma, kad ABCA4 transportavimo funkcijos sutrikimas lemia toksinių retinoidinių medžiagų kaupimąsi fotoreceptorių išorinių segmentų diskuose, todėl formuojasi lipofuscinas [170][171]. Pastarąjį fagocituoja TPE ir įgainiui sukelia TPE bei fotoreceptorių apoptozę [168].



2 pav. ABCA4 regos cikle (adaptuota pagal R. S. Molday ir kt.)

Sąlygiškai didelė žalingų *ABCA4* variantų proporcija remia hipotezę, kad ankstyvesnė ligos pradžia susijusi su sunkesnę fenotipą lemiančiais *ABCA4* variantais, negu vėlyvesnės ligos pradžios atvejais [41].

Biocheminiai tyrimai įrodė, kad *ABCA4* genas, atsakingas už N-retinilidino-fosfatidilethanolamino 11-cis ir all-trans izomerų transportą per diskų membranas, neleidžia regos ciklo metu susidarančioms potencialiai toksinėms bis-retinoidų sudėtinėms dalims kauptis fotoreceptoriuose ir TPE ląstelėse [166].

Nors pirmieji STGD ligos klinikiniai požymiai yra TPE pažeidimai, pagalbinės optikos skenuojančiosios šviesos oftalmoskopijos tyrimai rodo padidėjusius tarpus tarp kolbelių ir lazdelių, ko kitais įprastais tyrimų metodais nebuvo galima aptikti. Todėl galima manyti, jog fotoreceptoriai pažeidžiami pirmiau negu TPE ląstelės [172].

U. Kjellström ir bendraautorijų [173] atliktas tyrimas taip pat patvirtino, jog *ABCA4* pokyčiai lemia didelio spektro tinklainės degeneracijas nuo STGD iki KLD ar AR PR. Kai liga diagnozuojama, neįmanoma nustatyti ligos sunkumo tik genotipuojant. Tyrimo duomenimis, labiausiai tikėtina, jog viso lauko ERG ir / arba daugiažidininės ERG bangos piko laiko pailgėjimas susijęs su progresuojančiomis ligomis, tokiomis kaip KLD ar PR. *ABCA4* pokyčiai populiacijoje yra dažni, todėl skirtingi šeimų nariai gali turėti skirtingas pokyčių kombinacijas, taigi net ir toje pačioje šeimoje fenotipas bei ligos prognozė bus skirtingi. Todėl paciento tyrimo pradžioje ir jį stebint yra labai svarbi genitinių ir elektrofiziologinių tyrimų kombinacija.

U. Kjellström ir bendraautorijai tyrė *ABCA4* geno patogeninių pokyčių nešiotojus. Gauti rezultatai parodė, jog šio geno patogeninių pokyčių nešiotojų GD funkcija sumažėjusi (tiriant mfERG), fiksuoti švelniai išreikšti tinklainės morfologiniai pokyčiai arba jų nesama [174].

M. Bertelsen ir bendraautorijai [175] aprašė su *ABCA4* susijusį fenotipą – generalizuotą choriokapiliarų distrofiją, kuri pasireiškia ankstyvos pradžios GD distrofija, progresuojančia iki plačios chorioretinalinės atrofijos su žymiu regos praradimu.

Pats dažniausias *ABCA4* geno patogeninis pokytis, susijęs su sunkios formos generalizuota choriokapiliarų atrofija, buvo p.N965S variantas [175]. Šis patogeninis pokytis buvo dažnai nustatytas tiriant Danijos gyventojų *ABCA4* retinopatijas [165].

Atlikus viso *ABCA4* geno koduojančių ir aplinkinių sekų sekoskaitą, STGD pacientams identifikuojama apie 80 proc. patogeninių pokyčių, įskaitant sudėtinius heterozigotinius arba homozigotinius su liga asocijuotus alelius 65–70 proc. atvejų, vieną patogeninį pokytį 15–20 proc. atvejų, o 15 proc. atvejų patogeninis pokytis lieka neidentifikuotas [163].

ABCA4 geno patogeniniai variantai visada buvo siejami su AR ligomis, tokiomis kaip STGD ar *fundus flavimaculatus*. Tačiau, vykdant intensyvius molekulinis genetinius tyrimus išaiškėjus, jog šio geno pokyčiai apima platesnį tinklainės ligų spektrą, klinikinėje praktikoje įdiegtas naujas terminas – su *ABCA4* susijusios retinopatijos (*ABCA4* retinopatijos) (angl. *ABCA4-related retinopathies*) [176].

Stargardt'o ligos atveju svarbi savalaikė ligos diagnozė, nes liga pasireiškia jauniems pacientams, iki tol neturėjusiems jokių oftalmologinių nusiskundimų – svarbu pacientams išaiškinti ligos prognozę ir patarti dėl darbo ir laisvalaikio veiklų perspektyvų.

2.5.4. Kolbelių / kolbelių ir lazdelių distrofija

GD ir kolbelių / kolbelių ir lazdelių distrofijos (KD/ KLD) yra paveldimos progresuojančios TD, lemiančios regos aštrumo praradimą [177]. Būdingi simptomai: mažėjantis RA, skaitymo sunkumai, fotofobija ir dischromatopsija. Vėliau, jei progresuoja ir lazdelių disfunkcija (KLD), atsiranda ir progresuoja niktalopija ir periferinio akipločio pažeidimai [177]. Pagal viso lauko ERG pacientai klasifikuojami į šiuos pogrupius: GD distrofijos (normali viso lauko ERG), KD (sumažėję tik fotopiniai atsakai) ir KLD (sumažėję tiek fotopiniai, tiek skotoiniai atsakai). Ligos pradžioje diferenciacija tarp STGD ir KD/KLD gali būti sudėtinga, nes abi būklės prasideda panašiais simptomais – sumažėjusiu regos aštrumu ir centrine skotoma, tačiau KD/KLD yra agresyvesnės eigos ir lemia didesnę regos funkcijos sutrikimą [178].

KD/KLD genotipo ir fenotipo koreliacijos dažnai būna kompleksinės: skirtingi pokyčiai viename gene gali lemti įvairius fenotipus, o pokyčiai skirtinguose genuose gali lemti labai panašius fenotipus. Be to, tarp KD/KLD ir GD distrofijų bei PR stebimas nemažas klinikinis persidengimas. Todėl, pavyzdžiui, ligai progresuojant, GD distrofija gali įgauti lazdelių disfunkcijos požymių ir tapti KLD [177, 179, 180].

Žinoma daugiau negu 30 KD/KLD sukeliančių genų (RetNet, <https://sph.uth.edu/retnet>), tačiau genetinė ligos priežastis nemažai daliai sergančiųjų išlieka nežinoma. Kol kas tik keli tyrimai, dauguma su ribotu tiriamųjų skaičiumi, praneša apie tikslią NKS stengiantis identifikuoti molekulinę KD/KLD priežastį [181, 182].

KD/KLD diferenciacija pradinėse ligos stadijose gali būti neįmanoma, jei nestebima lazdelių funkcijos sutrikimo. Šis sutrikimas gali pasireikšti tik pažengus ligai, todėl yra svarbu pacientą stebėti.

2.5.5. Retos tinklainės distrofijos

2.5.5.1. *Achromatopsija*

Achromatopsija (ACHM, lazdelių monochromatizmas, visiškas spalvinis aklumas) – tai reta, AR būdu paveldima tinklainės distrofija, pasireiškianti 1/30 000–50 000 asmenų. Būdingi klinikiniai požymiai – spalvinis aklumas,

nistagmas, šviesos baimė, smarkiai sumažėjęs RA dėl sutrikusios arba neregistruojamos kolbelių funkcijos. Paplitimas įvairiuose regionuose skirtingas [183].

Nors RA išlieka gana stabilus visą gyvenimą, nistagmas ir padidėjęs jautrumas ryškiai šviesai ligai progresuojant gali kiek sumažėti [57].

Šiuo metu ACHM diagnozė yra grindžiama anamneze, genealogijos duomenimis ir būdingais klinikinės apžiūros rezultatais – spalvų skyrimo sutrikimu, trūkstamu / sumažėjusiu fotopiniu (kolbelių) ir normaliu skotopiniu (lazdelių) atsaku ERG tyrimuose, normaliu / nedideliais pakitimais akių dugno nuotraukoje [184]. Išvardytų ACHM klinikinų simptomų ir požymių sunkumas gali būti įvairus ir tai smarkiai apsunkina ligos diagnostiką. ACHM tikslinga diferencijuoti su kitomis retinopatijomis: mėlynųjų kolbelių monochromatizmu, KCNV2 retinopatija (KD su neadekvačiu lazdelių atsaku), oligokonine trichromazija, paveldimais žalios ir raudonos spalvos regos sutrikimais ir kolbelių distrofijomis [185, 60, 186–188]. 2 lentelėje pateikti pagrindiniai ligų ypatumai ir požymiai [189]. Be to, vaikams ACHM diferencijuojama su STGD liga, akių albinizmu, inversiniu PR ir Besto liga.

Diferencijuojant achromatopsiją su įgytomis makulopatijomis, reikėtų paneigti vitreomakulinės traukijos (VMT), ankstyvos AGDD, toksinių retinopatijų (plakvenilio ar tamoksifeno nulemtų makulopatijų), nebaigtinio storio ar idiopatinės GD skylės ir soliarinės makulopatijos diagnozes. Tiesa, pastarosios ligos skiriasi daugeliu klinikinų ir diagnostinių tyrimų rezultatais (ligos pradžia, simptomai, klinikiniai požymiai, SD-OKT vaizdai) [190]. Atliekant diferencinę diagnostiką, ypač svarbūs specifiniai instrumentiniai oftalmologiniai tyrimai – spalvų juslės tyrimas, ERG, SD-OKT, ADAF tyrimas. Tiriamųjų ADAF nuotraukose stebima charakteringa nežymi hiperAF – tai vertinama kaip ankstyvas ACHM požymis ir gali būti naudingas diagnozei patvirtinti [61, 191, 185, 188, 190, 192, 193].

SD-OKT tyrimo metu galima įvertinti tris anatomines GD ypatybes: fotoreceptorių sluoksnį (ELM ir EZ), GD storį ir foveos morfologiją [60].

Parafoveolinės srities kolbelių fotoreceptorių tankio skaičiavimas ir vertinimas gali būti svarbus vertinant kolbelių anatomiją ir funkciją [60] ir padėti diferencijuoti skirtingus ACHM genotipus [194]. Šie matavimai svarbūs vertinant tinklainės morfologiją dinamikoje po terapinių intervencijų, įskaitant genų terapiją, ir nustatant kolbelių struktūrą sergant kitomis tinklainės ligomis.

SD-OKT ir ERG tyrimai labai svarbūs ne tik achromatopsijos diagnostikai, bet ir padeda įvertinti ligos progresavimą.

2 lentelė. Achromatopsijos diferencinė diagnostika

Liga	Achromatopsija	Mėlynujų kolbelių monochromatizmas	KCNV2 retinopatija	Oligokoninė trichromazija	Stargardt'o liga	Kolbelių distrofijos
Paveldėjimo pobūdis	AD	Paveldimas su X chromosoma	AR	AD/AR	AR	AD/AR/ paveldimas su X chr. recesyvinis
Genotipas	CNGB4 CNGB3 PDE6C PDE6H GNAT2 ATF6	OPN1 LW OPN1 MW	KCNV2	Nežinoma	ABC44, PROM1, ELOVL4, BEST1, PRPH2	Pagrindiniai: ABC44 CRX GUCY2D RPGR
Paplitimas	1/30 000 – 1/50 000	<1/1 000 000	<1/1 000 000	<1/1 000 000	1/8 000– 1/10 000	1/40 000
Ligos pradžia	Kūdikystė	Kūdikystė	1–2 dekada	Kūdikystė; Vaikystė; Suaugusių a.	Dažniausiai 1–2 dekada (galima ir vėlyva pradžia)	2–4 dekada
Progresavimas	Stabili; (naujausiais duomenimis – galimas progresavimas)	Stabili; progresavimo požymiai registruoti keltose šeimose	Lėtas progresavimas	Stabili	Progresuojanti	Progresavimas iki RA < = 0,1

2 lentelė (tęsinys). Achromatopsijos diferencinė diagnostika

Liga	Achromatopsija	Mėlynujų kolbelių monochromatizmas	KCNV2 retinopatija	Oligokininė trichromazija	Stargardt'o liga	Kolbelių distrofijos
ERG	Fotopinis atsakas sutrikęs; skotopinis gali būti nedaug sutrikęs; <i>flicker fusion</i> <30Hz	Be pakitimų, išskyrus neregistruojami kolbelių atsakai raudonai ir baltai šviesai	„neadekvati lazdelių ERG“	Fotopinis atsakas smarkiai sutrikęs	Fotopinis atsakas normalus / subnormalus; skotopinis – normalus	Fotopiniai atsakai sutrikę arba neregistruojami, skotopiniai atsakai ilgai išlieka normalūs
Akių dugno vaizdas (GD)	Gali būti hipoplastiški, foveos reflekso praradimas iki išreikštos makulopatijos	Dažniausiai be pakitimų	Įvairūs: nuo TPE netolygumų iki „buliaus akies“ vaizdo	Be pakitimų	Nespecifinis grūdėtumas / „kalinėtos bronzos“ vaizdas, vėliau GD atrofija, „buliaus akies“ vaizdas su / be balkšvų dėmių	Įvairūs: nuo normalios tinklainės ar TPE netolygumų iki „buliaus akies“ vaizdo ir GA
Regos aštrumai	0,1	1,0–0,6	Labai prastas	0,5–0,1	Dažniausiai krinta iki 0,1	<= 0,1
Refrakcijos ydos	Dažna hipermetropija	Dažna miopija	Dažna miopija	Įvairi	Įvairi	Įvairi

2 lentelė (tęsinys). Achromatopsijos diferencinė diagnostika

Līga	Achromatopsija					
	Spalvų jutisė	Mėlynujų kolbelių monochromatizmas	KCNV2 retinopatija	Oligokolinė trichromazija	Stargardt'o liga	Kolbelių distrofijos
Kiti oftalmologiniai tyrimai	Nėra	Likutinis mėlynos spalvos skyrimas	Nėra	Galimi nedideli sutrikimai	Vėlyvose stadijose sutrikusi	Didelis žalios ir mėlynos spalvos skyrimo sutrikimas
	Nebūdinga	Nebūdinga	Būdinga 50 proc. atvejų	Nebūdinga	Retkarčiais	Nebūdinga
	Igimta	Dažnai stebima	Galima	Nedidelė	Galima nedidele	Galima progresuojant
	Igimtas	Dažniausiai švytuoklinis, praeina su laiku	Galimas	Nebūdingas	Nebūdingas	Nebūdingas

AD – autosominis dominantinis paveldėjimas, AR – autosominis recesyvinis paveldėjimas, GD – geltonoji dėmė, RA – regos aštrumas.

Nors išsamus oftalmologinis tyrimas visuomet rekomenduojamas prieš atliekant genetinius tyrimus dėl ACHM, kai kuriais atvejais toks tyrimas gali būti sudėtingas dėl jauno paciento amžiaus: GKRA, SD-OKT, ERG, ADAF tyrimo rezultatai gali būti netikslūs ar negaunami, mažiems vaikams gali tekti taikyti bendrąją anesteziją [195]. Be to, jauname amžiuje ar esant lengvesnėms ligos formoms, gali būti stebimi ne visi ACHM būdingi požymiai. Įtariant ACHM, genetinis tyrimas gali būti atliekamas tiriant susijusius genus paeiliui Sanger'io sekoskaitos būdu arba atliekant visų susijusių genų tyrimą NKS būdu. NKS būdu tiriamų genų sąrašą galima papildyti genais, lemiančiais kitas paveldimas retinopatijas ir ligas, su kuriomis diferencijuojama achromatopsija [196], todėl neaiškiais atvejais, esant nevisiškam ligos klinikiniam pasireiškimui ar neaiškiems oftalmologinio tyrimo rezultatams dėl jauno paciento amžiaus, NKS tyrimai gali būti ypač naudingi AHM diferencinei diagnostikai.

Šiuo metu žinomi šeši genai, kurių pokyčiai lemia achromatopsiją: *CNGB3* (angl. *cyclic nucleotide-gated channel, beta-3*) (chr.8q21-q22; OMIM 605080), *CNGA3* (chr.2q11; OMIM 600053), *GNAT2* (angl. *guanine nucleotide-binding protein, alpha-transducing activity polypeptide 2*) (chr.1p13; OMIM 139340), *PDE6C* (angl. *phosphodiesterase 6C, cGMP-specific, cone, alpha-prime*) (chr.10q24; OMIM 600827), *PDE6H* (angl. *phosphodiesterase 6H, cGMP-specific, cone, gamma*) (chr.12p12.3; OMIM 601190) ir neseniai su paveldima achromatopsija susietas *ATF6* (angl. *activating transcription factor 6*) genas (chr.1q23.3; OMIM 616517) [197, 57, 185–188]. *CNGB3*, *CNGA3*, *PDE6C*, *GNAT2* ir *PDE6H* genų raiška vyksta kolbelių fotoreceptoruose, šių genų koduojami baltymai būtini kolbelėse vykstantiems fototransdukcijos procesams: sužadinus šviesą, kolbelės regos pigmento molekulės indukuoja GDP virtimą GTP ties transducino alfa subvieneto (*GNAT2*) guanozino sujungimo lokusu ir alfa subvieneto atsiskyrimą nuo inhibuojančių transducino beta / gama subvienetų. Aktyvintas transducinas sujungia ir aktyvina kolbelių fosfodiesterazę (*PDE6C*) ir atskelia inhibuojantį fosfodiesterazės gama subvienetą (*PDE6H*). Fosfodiesterazė hidrolizuoja cGMP, sumažėjus intraląstelinei cGMP koncentracijai, užsiveria heterotetramerinis cGMP kontroliuojamas katijonų kanalas (*CNGA3* ir *CNGB3*), tai lemia membranos hiperpoliarizaciją [190]. *ATF6* geno, kurio pokyčiai neseniai susieti su ACHM, raiška vyksta visuose audiniuose, šis genas koduoja transmembraninį transkripcijos veiksnių ir šiuo metu dar nežinoma, kokiais mechanizmais šio geno pokyčiai veikia kolbelių disfunkciją, lemiančią ACHM.

ACHM diagnozė patvirtinama atliekant molekulinis genetinius tyrimus.

Ištyrus šešis su achromatopsija susijusius genus, klinikinė diagnozė patvirtinama 75–90 proc. pacientų [195], nedidelės dalies atvejų genetinė etiologija lieka neaiški. Nors šių genų pokyčių paplitimas Lietuvos populiacijoje nėra žinomas, kitose tirtose populiacijose dažniausi yra *CNGB3* (40–50 proc. ACHM atvejų) ir *CNGA3* genų pokyčiai (25 proc. ACHM atvejų) [198, 199, 200].

Šiuo metu specifinio gydymo sergantiems ACHM nėra: rekomenduojami akiniai su patamsintais lęšiais ar raudono atspalvio kontaktiniai lęšiai fotofobijos poveikiui susilpninti [199], taikomos reabilitacijos ir integracijos į visuomenę programos.

Vis dėlto ateityje sergančiųjų ACHM gydymas gali iš esmės pasikeisti: atlikus sėkmingus tyrimus su trijų pagrindinių genetinių achromatopsijos formų (*CNGB3*, *CNGA3* ir *GNAT2*) modeliniais gyvūnais, pradėti I/II fazių klinikiniai tyrimai žmonėms [www.clinicaltrials.gov] [201]. Gydymas vien tik ciliariniu neurotrofiniu faktoriumi (CNTF), taikant intraokulinių mikrokapsulių implantaciją (intraokuliariai CNTF atpalaiduojančios mikrokapsulės suleistos į vieną akį ir tiriamieji sekti 1 m.), nepagerino kolbelių funkcijos triušių *CNGB3* ACHM modeliuose [57].

ACHM ilgą laiką vertinama kaip labai tinkama genų terapijai dėl dviejų pagrindinių priežasčių. Pirma, dėl, manoma, ilgai išliekančių funkcionuojančių fotoreceptorių [197, 202–206]. Antra, tiek mažų (pelės), tiek didelių (šunys ir avys) gyvūnų modeliai pritaikomi trims pagrindinėms genetinėms ACHM formoms (*CNGA3* (angl. *cyclic nucleotide-gated channel, alpha-3*), *CNGB3* ir *GNAT2*) ir jų patogenezės hipotezei tirti [197, 203].

ACHM, kaip vieną iš galimų diagnozių, reikėtų visada įtarti, jei tiriame pacientą, kurio spalvų jutimas visiškai arba iš dalies sutrikęs, vargina prasta rega, fotofobija, nistagmas nuo gimimo, subjektyviai pacientas nepastebi reikšmingo progresavimo.

2.5.5.2. *Su X chromosoma paveldima juvenilinė retinošizė*

Su X chromosoma paveldima juvenilinė retinošizė (XLRS, MIM 312700) priklauso vitreoretinalinių distrofijų grupei. Ši liga yra sąlygiškai dažna (paplitimas – 1:5 000–1:20 000 [207]) tinklainės degeneracinė liga, kuri pasireiškia vyrams ankstyvuojų gyvenimo laikotarpiu [208]. Liga pirmą kartą aprašyta 1898 m. vokiečių oftalmologo Josef'o Haas'o [209]. Įprastai jauno mokyklinio amžiaus vaikai pradeda skųstis, kad sunku skaityti. Geriausias koreguotas regos aštrumas (GKRA) nesiekia 100 proc., galima klaidinga simuliavimo prielaida.

Liga pasireiškia nežymiu arba sunkiu regos aštrumo pažeidimu, 68–100 proc. stebimas „rato stipinų“ vaizdas geltonojoje dėmėje dėl foveošizės [210–212], o 43–60 proc. atvejų randamas ir vidinių tinklainės sluoksnių išsisluoksniavimas periferinėse dalyse [207, 212–214], neigiama ERG [208]. N. D. George’as ir bendraautoriai, ištyrę 56 pacientus, paskelbė tokių kitų galimų periferinės tinklainės pakitimų pasiskirstymą: metalo blizgesys – 38 proc., TPE dispigmentacija – 29 proc., baltos išaugėlės (angl. *spiculations*) – 11 proc., kraujagyslių mova – 9 proc., stiklakūnio švartai – 39 proc. [211, 213]. GKRA paprastai svyruoja nuo 20/50 iki 20/120 ir išlieka gana stabilus iki 5-os ar net 6-os gyvenimo dekados. Su amžiumi retinošizės erkmės linkusios sunykti ir RA krinta [215]. N. D. George’o ir bendraautorių [212], taip pat U. Kellner ir bendraautorių [214] tyrimų duomenimis, XLRs pacientams 100 proc. atvejų randama pakitimų geltonojoje dėmėje. Tam prieštarauja A. T. Fahim ir kolegų [211] atliktas tyrimas, kurio metu net 8 proc. tiriamųjų buvo stebėta nepakitusi GD struktūra tiriant SD-OKT. Ligos progresavimas ir sunkumas pasireiškia labai skirtingai net šeimos nariams. Įprastai liga progresuoja labai lėtai iki vyresnio amžiaus, kuomet didėja komplikacijų, tokių kaip tinklainės atšoka arba stiklakūnio kraujosruva, rizika, kurios gali lemti staigų regos aštrumą pablogėjimą [211]. Moterims, pokyčių nešiotojoms, paprastai liga nepasireiškia, tačiau detalus oftalmologinis tyrimas gali padėti aptikti nedidelius tinklainės pakitimus [208].

Gerai žinoma, jog po tamsinės adaptacijos atliktoje ryškios šviesos blyksnių ERG XLRs pacientams stebima neigiama ERG, t. y. *a* banga išlieka normalios amplitudės, o *b* bangos amplitudė smarkiai sumažėja, tačiau J. Chen’o ir bendraautorių [216] 2014 m. atliktų tyrimų metu paaiškėjo, kad ERG rezultatai gali būti ganėtinai variabilūs. A. Vincent’o ir bendraautorių [217] atliktas tyrimas rodo, jog ir *a* banga gali būti sumažėjusi, ypač pacientams su ryškia periferine retinošize ar pigmentacijos pakitimais. Y. V. Sergeev’as ir bendraautoriai [218] nurodo *a* bangos amplitudės sumažėjimą stebėję 30 proc. tiriamųjų. Kaip jau minėta anksčiau, tinklainės išsisluoksniavimas gali vykti įvairiuose sluoksniuose – pasireiškia fenotipinis variabilumas [219]. Šis variabilumas gali būti stebimas kaip atitinkamų – *a* ir *b* – bangų amplitudės sumažėjimas esant skotopinėms ir / arba fotopinėms sąlygoms. Pvz., sumažėjusi *b* bangos amplitudė nurodo vidinės tinklainės morfologijos pakitimus. Tai galima paaiškinti fotoreceptorių, Miulerio / bipolinių ląstelių disfunkcija. Pakitę oscilatoriniai potencialai nurodo galimą amakrininių ląstelių svarbą retinošizės patogenezėje. Ir nors neigiama ERG konfigūracija yra diagnostinis retinošizės ženklas, galimi atvejai, kai jis XSRS atveju nebus stebimas [220].

Nepaisant didelio ERG pakartotinių tyrimų variabilumo ir sudėtingumo jį atlikti vaikams, tikslingi tolesni tyrimai, siekiant įvertinti ERG kaip galimą funkcinį parametą galimų komplikacijų (stiklakūnio kraujosruvai, tinklainės atšokai) rizikai įvertinti [221].

Daugelis atliktų tyrimų naudojo OKT tiksliai retinošizės lokalizacijai nustatyti. Gauti rezultatai rodo, jog vidinis branduolinis sluoksnis buvo dažniausia tinklainės išsisluoksniavimo vieta [218, 222, 223], o J. Yu su kolegomis [224] stebėjo dažną ne tik vidinio branduolinio, bet kartu ir išorinio tinklinio bei išorinio branduolinio sluoksnių pažeidimą. Neriyanuri ir bendraautorai, taip pat Gautam ir bendraautorai pastebėjo, jog periferiniai tinklainės išsisluoksniavimai dažniau įvyksta ganglinių ląstelių sluoksnyje, o geltonosios duobutės sritys – daugiau vidiniame branduoliniame ir išoriniuose tinklainės sluoksniuose. Kartu su retinošize GD skylė buvo vienas gretutinių radiinių sergantiesiems XSRS. Atliekant OKT tyrimą, stebėta ir kitų struktūrinių pakitimų: fotoreceptorių sluoksnio plonėjimas, EZ sluoksnio defektai, TPE pakitimai, atrofija [219, 225].

XLRS yra su X chromosoma paveldima liga, įprastai pasireiškianti visiška penetracija, tačiau būdingas didelio laipsnio vidinis šeiminis ir tarpšeiminis variabilumas [216]. Remiantis molekuliniais genetiniais tyrimais, pokyčiai, lemiantys ligą, pozicinio klonavimo metu *RS1* gene, esančiame Xp22, nustatyti dar 1997 m. [226]. Genas sudarytas iš šešių egzonų ir koduoja 224 aminorūgštis turintį baltymą retinošizina. Retinošizinas, taip pat žinomas kaip RS1, yra 23 kDa ekstraląstelinis baltymas [208]. Šiuo metu žinoma daugiau negu 191 skirtinga *RS1* geno mutacija, lemianti juvenilinę retinošizę [208, 227]. Retinošizinas yra diskoidino domenas ir dalyvauja ląstelių adhezijos procese, o tai dera prie fenotipo – tinklainės išsisluoksniavimo pasireiškimo XLRS metu [218].

K. Plössl ir bendraautorių tyrimų grupės [227] teigimu, tiksli ligos patogenezė nėra iki galo aiški, tačiau remiantis iki šiol atliktais tyrimais – geno ir baltymų raiškos tinklainėje analize – žinoma, jog ligos proceso metu pažeidžiami fotoreceptoriai ir bipolinės ląstelės [208]. Retinošizinas gaminamas fotoreceptoriuose, bet baltymas randamas tiek išoriniuose, tiek vidiniuose tinklainės sluoksniuose [228]. RS1 atsakingas už vidinės tinklainės vientisos struktūros palaikymą: prisitvirtinęs prie fotoreceptorių ir bipolinių ląstelių, jas tarsi suriša – vyksta adhezijos procesas. Atlikti tyrimai su OKT patvirtina šią teoriją – vaizdinės priemonės įrodo, jog tinklainės išsisluoksniavimas geltonojoje dėmėje vyksta daugiausia vidiniame branduoliniame, rečiau – išoriniame branduoliniame / išoriniame tinkliniame ir labai retai – TNSS [216]. Kitas

galimas retinošizino vaidmuo – ląstelių skysčių balanso reguliacija. Viso to stoka galėtų tapti patologinio ekstraląstelinio skysčio kaupimosi tinklainės ertmėse priežastis [208]. L. D. Bennett ir bendraautorai, ištyrę 24 vyrus, sergančius XLR5, paneigė iki šiol vyravusią nuomonę dėl neigiamos koreliacijos tarp sergančiųjų amžiaus ir viso tinklainės storio, t. y., kad jaunesnio amžiaus pacientams būdingos didesnės foveos šyzės ertmės, o vyresniems pacientams – plonesnė tinklainė su minimaliomis likutinėmis ertmėmis. Tyrimo autoriai teigia, jog tinklainės skysčio pilnų ertmių dydis varijuoja nepriklausomai nuo amžiaus ir gali būti specifinių pokyčių, kitų akių ligų ar medikamentų vartojimo pasekmė [215].

Tyrimų išvados reziuumuoja, jog klinikinė su X chromosoma paveldimos retinošizės diagnozė gali būti sudėtinga dėl skirtingo klinikinio vaizdo. Be to, nerasta stiprios koreliacijos tarp pokyčių pobūdžio ir ligos sunkumo bei eigos [208].

A. T. Fahim ir bendraautorių retrospektyvinis kohortinis XLR5 sergančiųjų, kuriems diagnozuotas patogeninis retinošizino 1 variantas, tyrimas (kohorta – 65 tiriamieji) atskleidė, jog pacientai, kuriems nustatyta periferinė retinošizė, turi didesnę stiklakūnio kraujosruvos arba tinklainės atšokos riziką [211].

Ankstesni genotipo ir fenotipo koreliacijos tyrimai parodė, kad normalios GD struktūros atveju dažniausiai randama *missense* mutacija *RS1* gene, nors atvirkščias teiginys nėra teisingas: pacientai su *missense* mutacijomis gali turėti skirtingai išreikštą foveošižę. A. Vincent'o ir bendraautorių [217] atlikti tyrimai taip pat parodė, jog *nonsense*, splaisingo ir rėmelio poslinkio mutacijų atvejais, palyginti su *missense* mutacijomis, stebimas blogesnis RA ir dažnesni ERG pakitimai. Dauguma genotipo ir fenotipo koreliacijos tyrimų centruojasi ties b/a amplitudžių ratio, tačiau, kaip žinoma, ne visiems sergantiesiems, kuriems identifikuota *RS1* mutacija, randama pakitimų ERG. Nors genotipo ir fenotipo koreliacija XLR5 atveju yra kontraversiška, dauguma tyrimų rezultatų rodo, jog kai kurie pokyčiai yra žalingi, lemiantys didelius struktūrinius tinklainės pakitimus, užblokuojantys retinošizino gamybą arba pakeičiantys cisteino gamybą [218, 229, 230].

Apie XLR5 svarbu pagalvoti, kai susiduriama su mokyklinio amžiaus vaikais, kurie skundžiasi prasta rega iš arti, kuriuos vargina galvos skausmai ir esama kitų nusiskundimų daug skaitant, dirbant iš arti. Tokiais atvejais svarbu išvengti nepagrįsto vaiko apkaltinimo simuliacimu.

2.5.5.3. Šeiminės dominantinės drūzos

Šeiminės dominantinės drūzos (ŠDD), dar vadinamos *Malattia leventinese*, yra AD būdu paveldima GD degeneracija, lemianti palaiptams blogėjantį regos aštrumą. 1925 m. A. Vogt'as aprašė specifinę šeimių drūzų formą pacientams, gyvenantiems Leventinos slėnyje Ticino kantone, Šveicarijoje [231]. Šios drūzos progresuoja tol, kol suformuoja mozaikinį raštą, angl. *Doyme honeycomb retinal dystrophy (DHRD)* (liet. *Doyme medaus korio tinklainės distrofija*) [232]. Iš tiesų, *Doyme medaus korio tinklainės distrofija*, *malattia leventinese* ir domantinės radialinės drūzos yra alelinės būklės, kurios pasireiškia ankstyvos pradžios makulopatija ir AF drūzomis užpakaliniame poliuje bei TPE atrofija [233].

ŠDD yra nedažna, tačiau moksliniu požiūriu labai įdomi liga dėl stebimų drūzų – požymio, siejančio ŠDD ir AMD. Tai dažniausia negrįžtamo regos praradimo išsivysčiusiose šalyse priežastis [234].

ŠDD diagnozė išlieka klinikinė, remiantis oftalmobiomikroskopijos metu aptinkamomis mažomis aiškių ribų drūzomis, kurios išsidėsčiusios radialiai periferijos link [235, 236]. Ligai progresuojant, drūzos dažnai susilieja ir lemia „medaus korio“ vaizdą [237]. FAG tyrimas tikslingas tik tuomet, jei GNV yra stebima arba įtariama [238, 239]. Sergant ŠDD, GNV yra nedažna komplikacija [233].

E. M. Stone ir kt. pirmieji identifiko iki šiol vienintelę žinomą mutaciją – nekonservatyvią p.R345W *EFEMP1* gene (angl. *EGF containing fibrillin-like extracellular matrix protein*, 2p21–p16) penkiose šeimose, kurioms diagnozuota ML/DHRD [240].

EFEMP1 yra monomeras, septynių domenų, gausus disulfidų, išskiriamas ekstraląstelinės matricos glikoproteinas, kuris randamas visame kūne, įskaitant smegenis, plaučius, placenta, širdį ir TPE.

ŠDD sieja daug panašių klinikinių požymių su AMD, todėl siekiama šias ligas nagrinėti greta, siekiant išsiaiškinti jų etiopatogenetinius panašumus ir skirtumus, kas galėtų padėti kuriant, tobulinant gydymo strategijas.

2.5.5.4. Choroideremija

Choroideremija (CHM) yra su X chromosoma paveldima monogeninė tinklainės distrofija, pirmą kartą aprašyta L. Mauthner'io 1871 m. [241]. Būdingi požymiai yra palaiptams fotoreceptorių, TPE ir choriokapiliarų nykimas, kuris duoda charakteringą atrofiją akių dugno vaizdą, pažengusiose stadijose stebint „apnuogintą“ odeną. Manoma, jog CHM paplitimas yra 1:50 000–1:100 000 [242].

Klinikinė diagnozė grindžiama oftalmobiomikroskopija, elektrofiziologiniais ir OKT tyrimais. Sergančių CHM vyrų fenotipas panašus: liga pasireiškia niktalopijos požymiais nuo ankstyvos vaikystės, 2–3 dešimtmetyje prasideda ir su amžiumi progresuoja akių praradimas, pažengusioje stadijoje nustatomas visiškas aklumas [243]. Moterys, geno pokyčio nešiotijos, paprastai neturi klinikinių simptomų, nors akių dugne dažnai stebima pokyčių – TPE depigmentacijos plotai ir išbarstytos pigmentuotos salelės tinklainės periferijoje, kurių kiekis priklauso nuo atsitiktinės X chromosomos inaktyvacijos tinklainės ląstelėse [244].

AF tyrimo metodu paprastai stebimas savitas, išskirtinis vaizdas, AF pobūdis. Ligai vystantis, stebimas centripetalinio pobūdžio AF praradimo ploto progresavimas [245]. Šiuo metu daugėja įrodymų, jog AF praradimas galimai įvyksta anksčiau negu reikšminga tinklainės disfunkcija [246, 247].

CHM diferencinė diagnostika apima ir recesyvias arba su X chromosoma paveldimo PR formas [244].

Kol kas nežinoma, ar minėtų tinklainės sluoksnių ir gyslainės nykimas vyksta dėl tarpusavyje susijusio ląstelių išgyvenamumo, ar nepriklausomai dėl bendrų defektų REP1 (angl. *ubiquitously-expressed Rab-escort protein*) ekspresuojamo CHM gene (angl. *choroideremia gene*) [248].

Pastaruoju metu pradama taikyti santykinai nauja technologija – angl. *lifetime AF* – neinvazinis tyrimas, klinikinėje praktikoje naudojamas skirtingu tinklainės ligų specifinėms metabolinėms būklėms identifikuoti ir kiekybiškai vertinti [249–252]. Tyrimas identifikuoja plotus su išlikusiu fotoreceptorių sluoksniu ir sunykusiu TPE, todėl jis galėtų būti naudingas vertinant ligos progresavimą – natūralią eigą ir potencialioms ateities terapinėms intervencijoms [250].

Intensyviai nagrinėjamas klausimas, kuris iš sluoksnių yra pažeidžiamas pirmas. Svarbu žinoti, kuris sluoksnis būtų pirmasis taikiny s genų CHM terapijos atveju [248].

Kitaip negu PR ar daugelis kitų paveldimų TD, kurios yra labai heterogeninės, CHM lemia pokyčiai vieninteliame CHM gene [244].

CHM genas koduoja visame organizme ekspresuojamą intraląstelinį baltymą (angl. *Rab escort protein*), kuris yra lipidų turinčių baltymų, dalyvaujančių intraląstelinio vezikulio veikloje, post-transliacinės modifikacijos proceso komponentas [253]. Dauguma žinomų CHM mutacijų apima dideles iškritas arba *nonsense*, rėmelio poslinkio arba splaisingo variantus, kurie yra susiję arba su geno produkto nebuvimu arba pirmalaikiu baltymu sutrumpėjimu. Manoma, jog būtent dėl *nonsense* mutacijų ligos penetracija yra 100 proc. ir

todėl abi akys turėtų būti pažeidžiamos simetriškai [254, 255]. Binokulinė simetrija ypač svarbi genų terapijos tyrimuose, kurių metu viena akis yra gydoma subretinine normalios *CHM* geno kopijos implantacija, o kita akis yra kontrolinė [242, 256].

Vis dėlto etiopatologiniai *CHM* mechanizmai dar yra menkai suprantami [244]. Dauguma mutacijų yra nulinės, neturima jokių įrodymų dėl fenotipo ir genotipo koreliacijos [254].

Šiuo metu atliekamos II fazės genų terapijos *CHM* tyrimai. I–II fazių kohortos tyrimų metu gauti tiek trumpalaikiai, tiek ilgalaikiai teigiami rezultatai [256, 257].

CHM klinikiniai požymiai pakankamai charakteringi, tačiau, esant anksytvajai ligos stadijai, šiuos požymius gali būti sunku atskirti nuo recesyviu būdu arba su X chromosoma paveldimo PR. Be to, svarbu išanalizuoti šeiminę anamnezę.

2.5.5.5. Rašto tipo distrofijos

Rašto tipo distrofijos (RTD) – tai AD būdu paveldimų GD heterogeninių ligų grupė, kuriai būdingi įvairaus rašto pigmento atsidedimai GD. Ligos metu pirmiausia pažeidžiamas TPE, kai sutrinka medžiagų apykaitos šalinimas ir liekanos kaupiasi TPE lipofuscino pavidalu [258].

RTD paprastai pasireiškia vidutinio amžiaus žmonėms, dažniausiai abiejose akyse. Ilgą laiką buvo manoma, jog liga yra stabilios eigos, tačiau šiuo metu ji vertinama kaip lėtai progresuojanti. Skirtingi RTD tipai buvo aprašyti XX amžiuje skirtingų oftamologų: 1950 m. švedas Henrik'as Sjögren'as aprašė retikulinę distrofiją kaip „dystrophia reticularis laminae pigmentosa retinae“ [259], 1970 m. olandų oftalmologas August'as Deutman'as aprašė drugelio formos PD [260], 1974 m. amerikiečių oftalmologas Donald'as Gass'as aprašė suaugusiųjų viteliforminę distrofiją kaip savitą foveomakulinę distrofiją, kuri vėliau buvo pervadinta „foveomakuline viteliformine distrofija: suaugusiųjų pobūdžio (tipo)“ [261].

Pagal naujausią patvirtintą klasifikaciją RTD skirstomos į penkias kategorijas: suaugusiųjų amžiaus foveomakulinė viteliforminė distrofija, drugelio formos pigmentinė distrofija, retikulinė distrofija, multifokalinė rašto distrofija, simuliuojanti STGD ligą, *Fundus pulverulentus* [258].

Kaip jau buvo minėta, RTD distrofijos pasireiškia vidutiniame amžiuje metamorfopsijomis arba nedideliu regėjimo sutrikimu. C. J. F. Boon'o ir bendraautorių teigimu, kadangi simptomai būna labai nežymūs, liga dažniausiai aptinkama atsitiktinai, profilaktinės apžiūros metu [262]. Dauguma pacientų

išsaugo vairuotojo teises iki septintos dekados [263]. Liga daugiausia pažeidžia TPE [69], nebent, nors ir nedažnai, ligai vystantis atsiranda gyslainės neovaskularizacija ir / arba liga gali progresuoti iki geografinės atrofijos (GA). Dėl šios priežasties RTD gali būti klaidingai diagnozuota kaip AGDD [264] ir lemti smarkų regos aštrumo pablogėjimą vyresniame amžiuje [71, 260, 265].

N. T. M. Saksens ir bendraautorių teigimu [263], klinikiniai požymiai, leidžiantys diferencijuoti rašto tipo distrofijas nuo AGDD yra: ankstyvesnė ligos pradžia, akių dugne nestebima tipišku AGDD drūzų, RTD būdingas gelsvai pilkšvas pigmento išsidėstymas geltonojoje dėmėje (pvz. tinklo pavidalo), kuris geriausiai atsiskleidžia AF tyrimo metu ir nėra būdingas AMD [70]. Diagnostikai taip pat gali būti naudinga FAG, ERG ir EOG rezultatai gali būti norminiai arba pakitę, nedaug sumažėję EOG atsakai galimi dėl išplitusios TPE atrofijos.

RTD gali būti susijusios su sisteminėmis ligomis. Mokslinėje literatūroje aprašytos visų rūšių RTD, sergant *Pseudoxanthoma elasticum*, kai *fundus pulverulentus* buvo dažniausia [266]. Y. Kimizuka ir bendraautoriai [267] aprašė drugelio formos ir retikulinės distrofijos asociacijas su miotonine distrofija. Tyrimų duomenimis, angl. *Maternally inherited diabetes and deafness* (MIDD) koreliacija su RTD siekia net 85 proc. [268]. Galimos daugelis kitų sisteminių asociacijų, tačiau dėl silpnai išreikštų RTD simptomų liga dažnai lieka nediagnozuota.

RTD sukeltą pokyčius identifikuoti *RDS/peripherin gene (PRPH2)*, kuris yra 6 chromosomos trumpajame petyje 21.1 regione (6p21) [260, 265]. *PRPH2* genas atsakingas už baltymo periferino (angl. *peripherin*) 2 gamybą, kuris yra ląstelių paviršiaus glikoproteinas, randamas abiejų rūšių fotoreceptorių išoriniuose segmentuose. Periferinas2 galimai veikia kaip adhezijos molekulė, stabilizuojanti išorinių segmentų diskus [208].

Nė viena mutacija nėra būdinga konkrečiai RTD, genotipo ir fenotipo koreliacija kol kas ne itin sėkminga, todėl, nors diagnostinių tyrimų daugėja, RTD diagnozė lieka dažniausiai klinikinė [269].

RTD įtarimo atvejais svarbu nepamiršti FAG ir ADAF, kurių metu gali išryškėti būdingi distrofijų raštai GD srityje.

2.5.5.6. Įgimta Léberio amaurozė

Įgimta Léberio amaurozė (ILA) pirmą kartą aprašyta Theodore'o Leber'io 1869 m. Ši liga priskiriama prie heterogeninių tinklainės ligų, kurioms būdinga ankstyvos pradžios silpnaregystė, nistagmas, vangis, vyzdžių reakcija ir neregistruojama ERG [270, 271]. Vėliau T. Leber'is aprašė atskirą grupę ligų,

kurioms būdingas lengvesnis fenotipas – kiek išlikusi registruojama ERG. Dabar šios ligos vadinamos dvejopai: „ankstyvos pradžios sunki tinklainės distrofija“ (angl. *early-onset severe retinal dystrophy*) arba „sunki ankstyvos vaikystės pradžios tinklainės distrofija“ (angl. *severe early childhood onset retinal dystrophy (EOSRD)*) [272, 273]. Minėtos ligos turi nemažai bendrų klinikinių ir genetinių ypatybių. Šios ligos lemia nemažą dalį įvairaus amžiaus vaikų aklumo priežasčių pasaulyje. Kasmet liga diagnozuojama 1 iš 30 000 naujagimių Jungtinėje Karalystėje, 14 proc. vaikų, kuriems pirmą kartą diagnozuojamas aklumas, serga ILA/EOSRD [274–276]. Manoma, jog ILA sudaro 5 proc. visų paveldimų tinklainės distrofijų [277]. Ankstyvoje vaikystėje ILA ir ACHM yra dvi įgimtos tinklainės distrofijos, kurių klinikiniai simptomai „persikloja“. Abiejų ligų pradiniai simptomai yra regos aštrumo sumažėjimas ir nistagmas [278]. C. R. J. Pedurupillay ir bendraautorių teigimu [279], informacija apie paveldimumą, pacientų sekimas ir klinikinių tyrimų dinamikos vertinimas leidžia oftalmologui geriau identifikuoti ligas, tačiau, jei norima tikslios diagnozės ankstyvoje vaikystėje, reikalingas genetinis tyrimas.

Nors liga laikoma progresuojančia iš prigimties, ši savybė tarp sergančiųjų gali reikšmingai varijuoti [271].

Šiuo metu identifikuoti 25 už ILA atsakingi genai, tai sudaro 70–80 proc. visų ILA atvejų. Dauguma genų yra ekspresuojami išskirtinai arba daugiausia tinklainėje arba TPE. Pokyčiai, lemiantys ILA, koduoja baltymus, atsakingus už skirtingas tinklainės funkcijas, įskaitant fototransdukciją, regos ciklą ir fotoreceptorių vystymąsi / integraciją [280, 281, 282].

CEP290 geno pokyčiai yra viena dažniausių ILA priežasčių ir sudaro maždaug 15–20 proc. visų žinomų atvejų [283]. Introninis variantas c.2991+1655A>G yra dažniausia patogeninė mutacija, ypač Europoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose, identifikuota 77 proc. tiriamųjų kohortoje su *CEP290* susijusia liga [284].

Su *RPE-65* paveldima ILA atsakinga už ± 5 –10 proc. atvejų [272]. *RPE-65* koduoja retinoido izomerazę, ekspresuojamą TPE, kuris yra būtinas regos ciklo komponentas. Sėkmingai atlikti pakaitinės genų terapijos tyrimai su šunų ir pelių modeliais leido pradėti ir žmogaus genų terapijos tyrimus, kuriems būdingas saugumas ir skirtingo laipsnio efektyvumas [18, 285–288].

ILA gali būti sunku atpažinti ir įtarti, nes labai daug ligos požymių persidengia su PR. Labai svarbu surinkti ankstyvojo laikotarpio duomenis (silpnaregystė pasireiškia anksčiau negu PR atveju), taip pat atidžiai įvertinti galimą nistagmą ir vyzdžių reakcijas.

2.5.5.7. Sorsby'io dugno distrofija

Sorsby'io dugno distrofija (SODD) yra reta, AD būdu paveldima makulopatija. Pirmą kartą SODD A. Sorsby'is ir bendraautorai [289] aprašė 1949 m., kai nustatė šią ligą penkiose šeimose, kurių nariai prarado gerą regos aštrumą nesulaukę 40 m. ir kurių akių dugno požymiai buvo panašūs kaip sergantiesiems AGGD. Kaip ir AGDD atveju, pirmasis SODD požymis yra gelsvi, ekstraląsteliniai, į drūzas panašūs depozitai GD, esantys po TPE, tačiau skiriasi jų sudėtis. Taip pat SODD metu storėja Brucho membrana, vystosi choriokapiliarų, TPE ir fotoreceptorių atrofija [290]. Taigi, kaip ir AGDD atveju, SODD progresuoja dviem būdais: vieniems pacientams išsivysto GNV, kitiems – TPE atrofija, panaši į GA prie AGDD. Skirtingai negu AGDD atveju, vienas ankstyviausių SODD simptomų yra niktalopija ir, kai kuriais atvejais, smarkiai susiaurėjęs akiplotis [291, 292].

Dėl fenotipinių panašumų tarp AGDD ir SODD, SODD laikoma tinkamu genetiniu modeliu tyrinėjant AGDD – daug dažnesnę ligą. SODD yra monogeninė liga, ji siejama su pokyčiais *TIMP3* geno (angl. *tissue inhibitor of metalloproteinase 3*) 5 egzonu 22q12-q13 chromosomoje [293]. *TIMP3* yra vienas iš keturių endogeninių matricos metaloproteinazių inhibitorių šeimos narių, kurie reguliuoja baltyminės ekstraceliulinės matricos apykaitą [294]. Tačiau mechanizmas, koku *TIMP3* 5 egzono pokyčiai sukelia SODD fenotipą, išlieka nežinomas [295].

SODD diagnozė, molekuliniais genetiniais tyrimais neaptikus patogeninių pokyčių, gali būti sudėtinga – lieka remtis tik klinikiniais požymiais, kurie panašūs į AGDD, tačiau prasideda ankstyvesniame amžiuje.

2.5.5.8. Šiaurės Karolinos geltonosios dėmės distrofija

Šiaurės Karolinos geltonosios dėmės distrofija (ŠKGDD) yra labai reta, neprogresuojanti liga. Pirmą kartą aprašyta šeimose, gyvenusiose Šiaurės Karolinos valstijoje (Jungtinės Amerikos Valstijos) esančiuose kalnuose. Ligos fenotipo išraiška gana įvairi ir dažniausiai abi akys pažeidžiamos simetriškai [296, 297]. Liga skirstoma į tris laipsnius: 1 laipsnio atveju stebimi gelsvai balti, panašūs į drūzas depozitai geltonojoje dėmėje ir periferijoje, kurie atsiranda pirmoje gyvenimo dekadose ir gali išlikti asimptomiškai visą gyvenimą, 2 laipsnio atveju stebimi gilūs, susiliejęs depozitai geltonojoje dėmėje, galima bloga regėjimo prognozė dėl GNV ir subretininės fibrozės, 3 laipsnio atveju stebimas į kolobomą panašus GD atrofinis pažeidimas, lemiantis įvairaus laipsnio regos aštrumo pablogėjimą [298].

ŠKGDD yra paveldima AD būdu, penetracija baigtinė. Po ilgų tyrinėjimų liga galiausiai susieta su 6q16 chromosoma (MCDR1, MIM:136550) skirtingų etninių grupių šeimose [299–302]. Kiek vėliau panašus fenotipas priskirtas antrai genetinei sričiai 5p15-p13 (MCDR3, MIM:608850) [296, 303]. Nepaisant intensyvių tyrimų, kol kas neatrasti genai, esantys 6q16 chromosomos vietoje ir sukelianys ŠKGDD [304].

Konkrečių patogeninių pokyčių identifikacija labai padėtų diagnozuojant ŠKGDD, nes ši liga labai reta ir dalis klinikinių požymių (ligos komplikacijų) persidengia su AGDD ir kitomis retomis GD ditrofijomis.

2.5.5.9. Įgimtas neprogresuojantis naktinis aklumas

Įgimtas neprogresuojantis naktinis aklumas (INNA) priklauso heterogenei neprogresuojančių paveldimų tinklainės ligų grupei [305]. Liga suserama dėl regos signalo perdavimo sutrikimų arba lazdelių fotoreceptoriuose, arba tiek lazdelių, tiek kolbelių fotoreceptoriuose. Viso lauko ERG yra būtinas tyrimas diagnozuojant INNA ir lokalizuojant pažeidimą – ar regos signalo perdavimas sutrikęs ties fotoreceptoriais, ar bipolinėmis ląstelėmis [305, 306].

INNA su normaliu akių dugnu skirstomas į Riggs'o bei Schubert ir Bornstein'o potipius pagal skirtingus ERG pokyčius. Riggs'o potipio atveju stebima selektyvi lazdelių fotoreceptorių disfunkcija, atsirandanti dėl mutacijų genuose, kurie koduoja baltymus, dalyvaujančius lazdelių fototransdukcijos kaskadoje. ERG stebimi sumažėję lazdelių atsakai (ir b bangų amplitudės), kolbelių funkcija lieka nesutrikusi. Niktalopija dažniausiai būna vienintelis sergančiųjų simptomas. Schubert'o ir Bornstein'o potipis atsiranda dėl sutrikusio signalo perdavimo tarp fotoreceptorių ir bipolinių ląstelių. Šio potipio atveju tamsinės adaptacijos 3.0 ar 10.0 ERG stebima normali *a* banga ir sumažėjusi *b* banga, vadinamoji elektroneigiama konfigūracija. Pastarasis potipis dar skaidomas į visišką INNA su ON bipolinių ląstelių signalų perdavimo defektu ir nevisišką INNA su tiek *ON*, tiek *OFF* bipolinių ląstelių funkcijos pažeidimu. Visiško ir nevisiško INNA galimi simptomai – įvairaus laipsnio niktalopija, fotofobija, sumažėjęs RA, aukšto laipsnio trumparegystė, nistagmas [307].

INNA gali būti paveldimas su X chromosoma, AD arba AR būdu [305].

Riggs'o potipio INNA siejamas su pokyčiais baltymuose, kurie yra įtraukti į lazdelių fotoreceptorių fototransdukciją ir yra paveldimi AD būdu – *RHO* [MIM: 180380], *PDE6B* (angl. *phosphodiesterase 6B, cGMP-specific, rod, beta*) [MIM: 180072], *GNAT1* (angl. *guanine nucleotide-binding protein, alpha-transducing activity polypeptide 1*) [MIM: 139330] ir AR būdu – *GNAT1* ir *SLC24A1* [MIM: 603617] genai [308–313].

Visiškas ĮNNA siejamas su mutacijomis *NYX* (MIM: 300278), *GRM6* (MIM: 604096), *TRPM1* (MIM: 603576), *GPR179* (MIM: 614515) ir *LRIT3* (MIM: 615004) genuose. Šie genai koduoja baltymus, kurie randami ON bipolinių ląstelių dendritinėse galūnėlėse [314–320]. Nevisiškas ĮNNA siejamas su mutacijomis *CACNA1F* (MIM: 300110), *CABP4* (MIM: 608965) ir *CACNA2D4* (MIM: 608171) genuose, koduojančiuose baltymus, kurie randami fotoreceptorių sinapsinėse galūnėlėse [321–323].

Pokyčiai žinomuose genuose yra atsakingi ne už visus ĮNNA atvejus [307].

ĮNNA ypatumas, žinoma, yra neprogresuojanti ligos eiga, palengvinanti diferenciaciją nuo kitų paveldimų TD. Liga gali būti patvirtinama išsamaus oftalmologinio tyrimo metu tik atlikus regos elektrofiziologinius tyrimus.

3. DARBO APIMTIS IR METODOLOGIJA

3.1. Tyrimo eiga

Tyrimo atrankos kriterijai:

- Pacientai, sergantys kliniškai diagnozuota paveldima tinklainės distrofija.
- Pacientai, kuriems kliniškai įtariama paveldima tinklainės distrofija.
- Amžius: 6–99 m.
- Iki galo užbaigtas oftalmologinis tyrimas, paimtas mėginys molekuliniais genetiniams tyrimams atlikti.

Lietuvoje nėra paveldimomis akių ligomis, įskaitant paveldimas tinklainės ligas, sergančiųjų duomenų bazės, todėl pacientai buvo atrinkami ir kviečiami dalyvauti tyrime tokia tvarka:

- Atrinkti pacientai, kurie anksčiau lankėsi VUL SK KP ir kurių diagnozė (rasta pagal informacinėje duomenų bazėje pateiktus duomenis) pagal TLK kodą buvo H35.5 (paveldimos tinklainės distrofijos). Su pacientais buvo susisiekiama nurodytu telefono numeriu ir pakviesta dalyvauti tyrime.
- VUL SK Akių ligų centro gydytojai ir MGC gydytojai, į kuriuos kreipėsi pacientai su diagnoze pagal TLK kodą H35.5, siūsdavo pacientus į konsultaciją dėl įtraukimo į tyrimą.
- Vilniaus krašto akių ligų gydytojai, į kuriuos kreipėsi pacientai su diagnoze pagal TLK kodą H35.5, siuntė pacientus į konsultaciją dėl įtraukimo į tyrimą.

Diagnozės įtarimui pasitvirtinus, pacientai buvo įtraukiami į tyrimą ir jiems suteikiamas identifikacinis kodas TDxxx.

Visi tiriamieji buvo apklausti, jiems atliktas išsamus oftalmologinis ir genetinis tyrimas.

Tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 158200-15-770-287, protokolo nr. 2, versija 2 (2015-02-03). Apie planuojamą atlikti tyrimą pranešta Valstybinei duomenų apsaugos inspekcijai.

3.2. Darbo metodologija

3.2.1. Apklausa

Surinkti klinikinių požymių duomenys apie: ligos pradžią, eigą (neprogresuojanti / progresuojanti, lėtai / greitai progresuojanti), nusiskundimus ir simptomus (niktalopiją, akipločio susiaurėjimą, nistagmą, regos pablogėjimą, regos pablogėjimo pobūdį, fotofobiją), apie persirgtas kitas akių ligas, vartojamus oftalmologinius vaistus, buvusias akių traumas ir operacijas. Taip pat buvo klausiama apie tiriamojo ligos arba panašių simptomų, kitų paveldimų akių ligų pasireiškimą giminėje. Žymėti tiriamųjų demografiniai duomenys: gyvenamoji vieta, amžius ir lytis.

3.2.2. Oftalmologinis tyrimas

1. Abiejų akių objektyvi refrakcija nustatyta autokeratorefraktometru KR-1 (Topcon, Japonija), midriazės sąlygomis, įlašinus į junginės maišelį 1 % Sol.Tropicamidi (Alcon-Couvreur, Puurs, Belgija).
2. Geriausiai koreguotos regos aštrumas įvertintas Snelleno decimaline sistema.
3. Spalvinis matymas (Ishihara'os t., 38 lentelės, Kanehara Trading Inc., Tokijas, Japonija) tirtas iš 40 cm atstumo, esant poreikiui – su reikalinga korekcija. Iš pradžių tirta dešinė (DA), paskui – kairė akis (KA).
4. Akispūdis matuotas Goldmanno aplanaciniu būdu (HAAG-STREIT International, AT 900 tonometras, Bernas, Šveicarija) taikant vietinę 0,5 % sol. Proxymetacainum (Alcon-Couvreur, Belgija) nejautrą, pacientui sėdint prie plyšinės lempos. Jeigu pacientui dėl oftalmologinių ar kitų priežasčių (nistagmas, dėl mažo regos aštrumo sunku išlaikyti žvilgsnio fiksaciją, išreikšta fotofobija, mažas tiriamojo amžius) nebuvo įmanoma taikyti aplanacinės tonometrijos, taikyta bekontaktė tonometrija (Topcon CT-80A, Japonija).
5. Akipločio tyrimas (standartinė automatinė perimetrija) atliktas *Humphrey Field Analyzer* aparatu (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, JAV), naudojant *central threshold 30-2* režimą. Vertinti tik patikimai atlikti tyrimai (fiksacijos, klaidingai neigiamos ir teigiamos klaidos £33 proc.). Jeigu tiriamojo orientacija sulėtinta arba nepakankamas GKRA atlikti aprašyto tyrimo, buvo atliekamas kinetinis *Goldmann sferinis* akiplotis. Akipločio tyrimas nebuvo atliekamas, jeigu paciento orientacija sutrikusi arba nepakankamas GKRA.

6. Oftalmobiomikroskopija atlikta (SL-Zoom – bon, Jen-ophthamo, Jena, Vokietija) esant midriazei, įlašinus į junginės maišelį 1 % sol.Tropicamidi 2 kartus kas 5 min.– vertintas priekinis ir užpakalinis akies segmentai.
7. AA dugno nuotraukos atliktos esant midriazei (įlašinus į junginės maišelį 1 % sol.Tropicamidi 2 kartus kas 5 min. (Topcon TRC tinklainės kamera, IA tipas, 50DX).
8. Optinė koherentinė tomografija atlikta Spectralis spektro domeno optinės koherentinės tomografijos aparatu (SD-OK) ir Heidelberg Eye Explorer operacine sistema, naudojant HRA+OKT ir pagilintą EDI (enhanced depth imaging) režimą (Heidelberg Spectralis, Engineering Engineering, Dossenheim, Vokietija). OKT nuotraukos pikselių tankis – 768x496. Vertinti tyrimai, kurių vaizdo kokybė svyravo nuo 10 iki 40 db. Abiem režimais atlikta po vieną horizontalų linijinį 30 laipsnių skersmens B-scan skrespjūvį, sudarytą iš 768 A-skenų. Kokybiškam vaizdui gauti vertintas mažiausiai 50 B-skenų vidurkis. Gyslainės storis per parą svyruoja, todėl visi matavimai atlikti nuo 11 val. iki 15 val. Rezultatai vertinti vieno tyrėjo. Prieš atliekant tyrimus, buvo įvesti tiriamųjų akies ašies ilgio ir autorefraktometrijos matavimų duomenys. Analizės metu vertintas:
 - 8.1. Tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio storis (TNSS) (μm).
 - 8.2. Centrinis tinklainės storis (CTS) (ties fovea) (μm).
 - 8.3. Subfoveolinis gyslainės storis (SGS) (μm) (naudojant pagilintą EDI režimą gyslainės struktūrai vertinti).
 - 8.4. Vertintas audinių anatomicinis vientisumas ir struktūra:
 - 8.4.1. Tiriamųjų, kuriems nustatytas PR grupėje matuotas išlikusio EZ (elipsoidinė zona, angl. *ellipsoid zone*) ilgis GD srityje (μm).
 - 8.4.2. Tiriamųjų, kuriems STGD grupėje matuotas EZ defekto GD srityje ilgis (μm).
 - 8.4.3. Visų tiriamųjų grupėse vertinti kiti audinių struktūros ypatumai: CGDP, ERM, VMT, GD skylė, foveos plokštumas.
 - 8.5. AA dugno autofluorescencijos tyrimas atliktas esant midriazei Spectralis HRA+OKT aparatu naudojant AF režimą (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Vokietija). ADAF nuotraukų pikselių tankis – 768x768. Skeno plotas – 30 laipsnių. Kokybiška ir vertintina nuotrauka laikyta, jei B-skenų vidurkis siekė 50 ir daugiau. Regos nervas ir kraujagyslės vertinti kaip atskaitos taškas 100 proc. hipofluorescuojančios struktūros. Remiantis skirtingomis vertinimo schemomis, įvertintos atskirų tiriamųjų grupių akių dugno centrinių dalių AF nuotraukos.
 - 8.5.1. PR tiriamųjų grupėje buvo vertinami įvardyti pakitimai: hypo-

AF dėmės, nenormali AF, centrinis AF praradimas, hiperAF žiedas.

8.5.2. Tiriamųjų, kuriems nustatytas STGD, grupės akių dugno AF nuotraukų vertinimas:

8.5.2.1. Pacientų grupavimas pagal AF tyrimo rezultatus:

8.5.2.1.1. I tipo – geltonosios duobutės srities hipoAF apsupta homogeniškai atrodančios tinklainės.

8.5.2.1.2. II tipo – geltonosios duobutės hiperAF apsupta heterogeniškai atrodančios tinklainės su hiper- ir hipoAF židiniukais, siekiančiais temporalines arkadas (retikulinis tinklainės vaizdas).

8.5.2.1.3. III tipo – išreikšti hipoAF plotai užpakaliniam poliuje ir heterogeninis išlikusios tinklainės vaizdas su hiper- ir hipoAF židiniukais.

8.5.2.2. Papildomi specifiniai radiniai.

8.6. Regos elektrofiziologiniai tyrimai. Tiriamiesiems atlikta viso lauko elektroretinografija. Tiriamiesiems, kurių RA buvo pakankamas ir jie gebėjo išlaikyti žvilgsnio fiksaciją, buvo papildomai atliekama mfERG. Regos elektrofiziologiniai tyrimai atlikti Reti-port/scan 21 gamma plus aparatu (Roland Consult Stasche & Finger GmbH, Brandeburgas, Vokietija)

8.6.1. Tiriamųjų paruošimas. Tiriamasis pasodinamas patogioje kėdėje su atlošu. Specialia odos šveičiamąja žele (Nuprep odos paruošimo gelis, Weaver & company, Haga, Olandija), naudojant vatos pagaliuką, nuvaloma tiriamojo oda kaktos centrinėje dalyje ir smilkinių srityse, netoli lateralinio orbitos krašto. Naudojant kondukcinę pastą (Ten20 kondukcinė neruodiagnostinė elektrodų pasta, Weaver & company, Haga, Olandija), referentiniai (smilkinių srityse) ir įžeminimo (kaktos srityje) elektrodai pritvirtinami nuvalytose vietose, papildomai pritvirtinant juos lipnia juostele. Įlašinami anestetikai – po 1 lašą sol.Alcaini 0,5 % į abi akis. Atliekant viso lauko ERG ir mfERG šioje vietoje papildomai įlašinami midriatikai – po 1 lašą sol.Tropicamidi 1 % į abi akis, nes siektina maksimali midriazė. Uždedami abiejų akių rageniniai – aktyvieji elektrodai (DTL elektrodai): paciento prašoma žiūrėti į viršų, lipnus galiukas priklijuojamas palei medialinį vokų kampą, elektrodo siūlas dedamas palei

- apatinį junginę skliautą taip, kad liestų apatinę ragenos dalį, išorinis galiukas klijuojamas palei lateralinį akiduobės kraštą.
- 8.6.2. Viso lauko ERG. Tiriamasis paruošiamas kaip nurodyta 2.11.1 punkte. Išjungiamo šviesa – tamsoje adaptuojamasi 20 min. Tiramajam rekomenduojama būti užsimerkus. Pajutus diskomfortą, keliamą DTL elektrodo, pakartotinai įlašinama sol. Alcaini 0,5 % arba dirbtinių ašarų – sol. Artelac. Po tyrimo atliekamas vertinimas.
- 8.6.2.1. Po TA tiriamajam atliekami keturi matavimai skotopiniu režimu:
- 8.6.2.1.1. Skotopinė 0,01 cd*s/m² ERG (stiebelių sujaudinimo lemiamas ON-bipolinių ląstelių atsakas).
 - 8.6.2.1.2. Skotopinė 3cd*s/m² ERG (mišrus atsakas, kylantis iš fotoreptorių ląstelių ir bipolinių ląstelių tiek kolbelių, tiek lazdelių sistemų; dominuoja lazdelės)
 - 8.6.2.1.3. Skotopinė 10 cd*s/m² ERG (mišrus atsakas, *a* banga daugiausia išreiškia fotoreptorių funkciją).
 - 8.6.2.1.4. Skotopiniai osciliatoriniai potencialai (amakininių ląstelių atsakas).
- 8.6.2.2. Tiriamasis atsitraukia nuo aparato. Įjungiamo šviesa. Vykdoma 10 min. trukmės šviesinė adaptacija, po kurios atliekami likę du matavimai fotopiniu režimu:
- 8.6.2.2.1. Fotopinė 3 cd*s/m² ERG (kolbelių sistemos atsakas; *a* banga rodo kolbelių ir kolbelių OFF-bipolinių ląstelių atsaką, *b* banga kyla sujaudinus kolbelių ON- ir OFF-bipolines ląsteles).
 - 8.6.2.2.2. 30Hz *flicker* ERG (sujaudinamos tik kolbelės).
- 8.6.3. MfERG. Tyrimui atlikti reikalinga gera žvilgsnio fiksacija, dėl to įprastai reikalingas RA ³0,1 (pagal Sneleną). Pasiruošimas toks pats, kaip viso lauko ERG (žr. 2.11.1). Tyrimas atliekamas midriazėje. Mokslinio darbo metu mfERG buvo visada atliekama po viso lauko ERG, todėl tiriamieji jau buvo išplėtais vyzdžiais. Jei reikia, atliekama artumo korekcija – parinktos dioptrijos įstatomos į rėmelius.

8.6.3.1. Atliekama mfERG: 8 ciklai po 47 sekundes, kurių metu pacientai fiksuoja žvilgsnį į raudoną orientacinį ženklą ekrano centre. Tyrimo metu ekrane sistemos apskaičiuota seka blyksi 61 elemento heksagono formos stimulai. Tiriamajam pavargus, tyrimas stabdomas, daroma pertrauka. Stimulų apšvietimas – 100 cd/m^2 . Po tyrimo atliekamas tyrimo vertinimas. Tiriamajam nuimami rageniniai ir referentiniai elektrodai bei įžeminimo elektrodai, nuvaloma oda tose vietose, kur elektrodai buvo pritvirtinti.

Tyrimas atliktas 2015 m. balandžio–2017 m. lapkričio mėnesiais Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų (nuo 2017 m. gegužės 1 d. – Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos) Akių ligų centre. Visus tyrimus, išskyrus daugumą akipločio tyrimų ir dalį elektrofiziologinių tyrimų, atliko darbo autorė. Tyrimai vykdyti dienos metu nuo 8 iki 16 valandos. Tyrimai atlikti remiantis 1975 m. (papildyta – 2000 m.) Helsinkio deklaracijos principais.

3.3. Akių parametrų vertinimas

1. Taisyklinga akies klinikinė refrakcija (emetropija) nustatyta, jei sferinis ekvivalentas (SE) lygus 0 ar $\pm 0,25 \text{ D}$, o cilindras neviršijo $\pm 0,5 \text{ D}$. Toliaregystė nustatyta, kai $\text{SE} > +0,25 \text{ D}$, trumparegystė, kai $\text{SE} > -0,25 \text{ D}$.
2. GKRA vertintas Snellen'o decimaline sistema.
2. Ragenos centrinės dalies storis išreikštas mikrometrais (μm).
3. Akispūdžio dydis išreikštas gyvsidabrio stulpelio milimetrais (mm Hg). Padidėjusiu akispūdžiu laikytas didesnis ar lygus 21 mm Hg akispūdis.
4. Spalvinis matymas, tirtas Ishihara'os lentelėmis, vertintas teisingai įvertintų lentelių skaičiaus santykiu su bendru lentelių skaičiumi (iš viso – 38 lentelės). Jeigu tiriamasis įvardydavo tik testines lenteles, buvo žymima, kad mato tik testines lenteles, išvada – spalvinis matymas sutrikęs. Jeigu tiriamasis negalėdavo įvertinti nė vienos lentelės, rezultatas buvo užrašomas – 0/38.
5. Akies ašies ilgis matuotas milimetrais (mm).
6. TNSS ir CTS bei SGS, audinių vientisumo ar jo praradimo rodikliai matuoti OKT aparatu ir vertės pateiktos mikrometrais (μm).
7. AA dugno autofluorescencijos tyrimas.

7.1. PR tiriamųjų grupėje buvo vertinami įvardyti pakitimai: hipofluorescentinės dėmės, nenormali AF, centrinis AF praradimas, hiperautofluorescuojantis žiedas.

7.1.1. Tiriamųjų su STGD grupės akių dugno AF nuotraukų vertinimas:

7.1.1.1. Pacientų grupavimas pagal AF tyrimo rezultatus:

7.1.1.1.1. I tipo – geltonosios duobutės srities hipoAF apsupta homogeniškai atrodančios tinklainės.

7.1.1.1.2. II tipo – geltonosios duobutės hiperAF apsupta heterogeniškai atrodančios tinklainės su hiper- ir hipoAF židinukais, siekiančiais temporalines arkadas (retikulinis tinklainės vaizdas).

7.1.1.1.3. III tipo – išreikšti hipoAF plotai užpakaliniame poliuje ir heterogeninis išlikusios tinklainės vaizdas su hiper- ir hipoAF židinukais.

7.1.1.2. Papildomi specifiniai radiniai.

8. Viso lauko ERG buvo atliekama iš pradžių tiriamajam taikant adaptaciją tamsoje 20 min. – atliekami skotopino režimo matavimai. Vėliau, po 10 min. šviesinės adaptacijos, atlikti fotopinio režimo matavimai. Rezultatų vertinimas:

8.1. Kokybinis rezultatų vertinimas:

8.1.1. Atsakai – *a* ir *b* bangos – neregistruojami visuose režimuose.

8.1.2. Neigiama ERG.

8.1.3. Atsakai – *a* ir *b* bangos – neregistruojami arba smarkiai sumažę skotopiniuose arba fotopiniuose režimuose.

8.1.4. Registruojami normali ERG.

8.2. Kiekybinis rezultatų vertinimas:

8.2.1. *a* ir *b* bangų amplitudžių vertinimas (μV) kiekviename režime, kuriame jos buvo identifikuojamos.

8.2.2. Bangos piko laiko vertinimas (ms) atskirai kiekviename režime, kuriame jis buvo identifikuojamas.

8.3. Stargardt'o ligos grupėje tiriamieji suskirstyti į tris grupes pagal visuotinai priimtą Lois viso lauko ERG klasifikaciją:

I. I grupė – viso lauko ERG be pakitimų.

II. II grupė – generalizuotas kolbelių funkcijos pažeidimas viso lauko ERG.

III. III grupė – generalizuotas kolbelių ir lazdelių funkcijos pažeidimas viso lauko ERG.

9. MfERG atliekama šviesoje, pacientui atitikus reikalavimus šiam tyrimui.
Atliktas kokybinis tyrimo vertinimas:
 - 9.1. Centrinų ERG amplitudžių charakteristika.
 - 9.2. Išorinių žiedų ERG amplitudžių charakteristika.

3.4. Molekulinis genetinis tyrimas

Visiems tiriamiesiems buvo paimtas periferinio kraujo ėminys molekuliniam genetiniam tyrimams atlikti. DNR išskyrė Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Medicininės genetikos centro darbuotojai fenolio ir chloroformo išskyrimo metodu pagal patvirtintą diagnostikos protokolą „DNR išskyrimas fenolio ir chloroformo metodu“ (Generalinio direktoriaus įsakymas Nr. 461). DNR koncentracija ir švarumas buvo nustatoma spektrofotometru *NanoDrop®* pagal gamintojo pateiktą vartotojo vadovą *NanoDrop® ND-1000 Spectrophotometer User Manual*. Tirti atskirose tiriamųjų grupėse pasirinkti tiksliniai paveldimas TD lemiantys genai, jų koduojančios ir nekoduojančios, kurias apima tyrimui sukurti oligonukleotidiniai pradmenys, sekos Sanger'io sekoskaitos metodu *3130xl Genetic Analyzer* (Applied Biosystems™, Thermo Fisher Scientific, JAV) prietaisu bei naujos kartos sekoskaitos metodu „Ion Torrent™ Personal Genome Machine™ (PGM)“ (Ion Torrent™, Thermo Fisher Scientific, JAV) sistema pagal gamintojo protokolus, optimizuotus VU MF BMI Žmogaus ir medicininės genetikos katedroje bei VUL SK Medicininės genetikos centro Molekulinės genetikos ir citogenetikos laboratorijoje.

PR grupėje nustatyti 9 VNP ir lygintas jų paplitimas su Lietuvos, Europos ir pasaulio sveikų tiriamųjų duomenimis, tirtas referentinių ir alternatyvių alelių ir genotipų pasiskirstymas tiriamųjų, kuriems nustatytas PR ir LITGEN, grupėse bei atliktos tiriamųjų, kuriems nustatytas PR, VNP ir fenotipo koreliacijos.

VNP lyginti su Lietuvos sveikų tiriamųjų duomenimis naudotasi LITGEN projekto duomenimis. LITGEN („Lietuvos populiacijos genetinė įvairovė ir sandaros kitimai, susiję su evoliucija ir dažniausiai paplitusiomis ligomis“ akronimas) – tai projektas, vykdytas 2011–2015 m. Juo siekta atlikti plataus masto genomo tyrimus ir identifikuoti hipotetiniam lietuviui būdingas genomines sritis, kurios reikšmingos jo sveikatai.

VNP lyginti su Europos ir pasaulio sveikų tiriamųjų duomenimis naudotasi 1 000G projekto duomenimis. 1 000G (1 000 genomų) projektas – tai Jungtinių Amerikos Valstijų, Jungtinės Karalystės, Kinijos ir Vokietijos bendradarbiavimo metu sukurtas žmogaus genomo variacijų katalogas.

3.5. Statistinė duomenų analizė

Statistiniai skaičiavimai buvo atlikti naudojant laisvos prieigos programinių paketą R (versija 4.3.2). Kiekybinių fenotipinių kintamųjų normaliojo skirtingo prielaida buvo tikrinama taikant Šapiro ir Vilko kriterijų. Visi kintamieji, išskyrus amžių, nebuvo pasiskirstę pagal normalųjį dėsnį, todėl disertacijoje pateikiamos šios kiekybinių rodiklių aprašomosios statistikos: aritmetinis vidurkis ir standartinis nuokrypis (SD) bei medianos ir tarpkvartilinis skirtumas. Fenotipinių rodiklių skirtumams tarp lyčių įvertinti buvo pritaikytas neparаметrinis nepriklausomų imčių Vilkoksono kriterijus. Skirtumams tarp kairės ir dešinės akių įvertinti naudotas neparаметrinis priklausomų imčių Vilkoksono kriterijus. Koreliacijų stiprumui tarp kintamųjų įvertinti skaičiuotas Spirmeno koreliacijos koeficientas. Asociacijai tarp kiekybinių fenotipinių ir genotipinių kintamųjų įvertinti braižytos stačiakampės diagramos (angl. *boxplot*).

Genotipų dažnių atitikimas Hardžio ir Vainbergo proporcijoms buvo tikrintas naudojant chi kvadrato kriterijų. Genotipų dažnių tarp PR ir LITGEN grupių skirtumams įvertinti taip pat naudotas *chi* kvadrato kriterijus. Kai retojo alelio nebuvo nustatyta, buvo pritaikyta Jeitso tolydumo pataisa (angl. *Yate's correction for continuity*). LITGEN (www.litgen.mf.vu.lt) ir 1 000 genomų (<http://www.internationalgenome.org>) projekto žymenų proporcijų skirtumai patikrinti naudojant proporcijų kriterijų.

Disertacijoje skirtumai interpretuoti kaip statistiškai reikšmingi, kai kriterijaus p reikšmė buvo mažesnė negu 0,05.

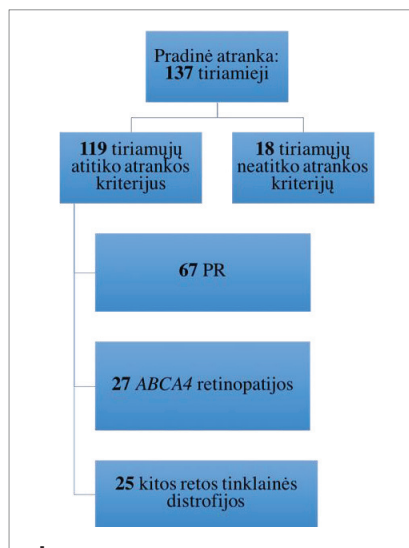
3.6. Autorės indėlis

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas,	
Valstybinei duomenų apsaugos inspekcijai ruoštas	
pranešimas apie išankstinę patikrą ir duomenų saugą	– 100 proc.
Tiriamųjų atrankos kriterijų sudarymas	– 100 proc.
Tiriamųjų atranka ir įtraukimas į tyrimą	– 95 proc.
Tiriamųjų oftalmologinis ištyrimas	– 90 proc.
Oftalmologinių duomenų vertinimas	– 100 proc.
Tiriamųjų genetinis konsultavimas	– 0 proc.
Molekuliniai genetiniai tyrimai ir jų analizė, interpretacija	– 30 proc.
Statistinė duomenų analizė	– 50 proc.
Publikacijos, stendiniai ir žodiniai pranešimai	– 90 proc.

4. REZULTATAI

4.1. Tiriamųjų grupės

Į tyrimą įtraukti 137 tiriamieji, iš kurių 18 tiriamųjų neatitiko atrankos kriterijų. Likę tiriamieji suskirstyti į tris dideles grupes: turinčiuosius pigmentinio retinito, *ABCA4* retinopatijų ir kitų retų paveldimų tinklainės ligų. Tiriamųjų grupės pavaizduotos 3 pav.



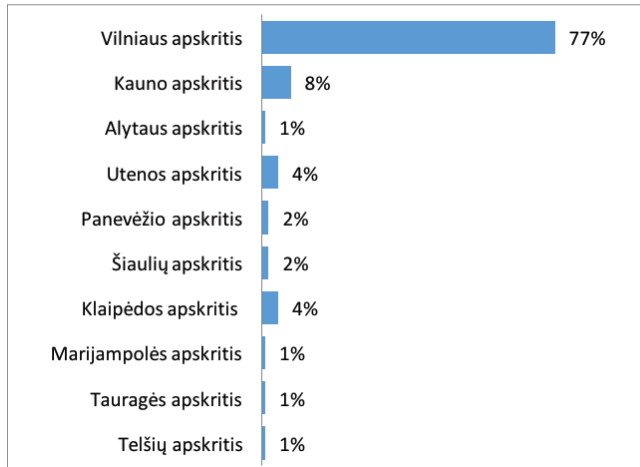
3 pav. Tiriamųjų grupės

Iš 119 tiriamųjų, įtrauktų į galutinį tyrimą, 35 tiriamieji buvo giminingi – tyrime registruota 16 šeiminių atvejų.

18 tiriamųjų neatitiko tyrimo atrankos kriterijų dėl šių priežasčių:

- Neatitiko dėl amžiaus (tiriamieji iki 6 m.).
- Nepakako duomenų įtarti paveldimos tinklainės distrofiją.
- Įtarta kita, ne tinklainės, paveldima akių liga.

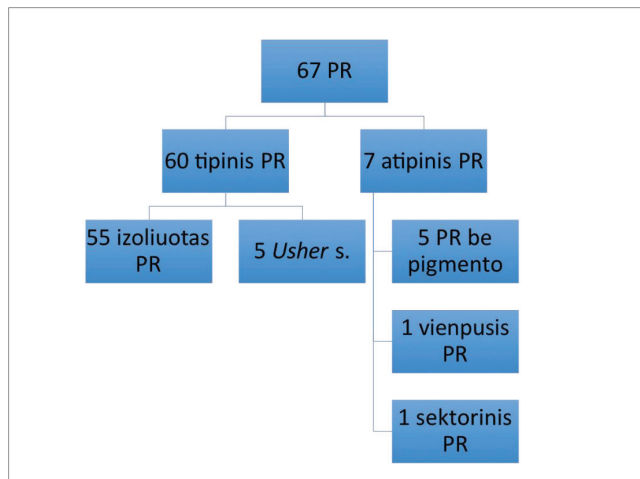
Atrankos kriterijus atitikusių 119 tiriamųjų socialiniai ir demografiniai duomenys pateikti 4 pav. Tyrime dalyvavo devynių (Vilniaus, Kauno, Utenos, Alytaus, Panevėžio, Klaipėdos, Tauragės, Telšių, Šiaulių) apskričių miestų ir jų rajonų gyventojai. Tyrime dalyvavo 67 moterys (56,30 %) ir 52 vyrai (43,70 %). Tiriamųjų amžius svyravo nuo 6 iki 77 metų.



4 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal apskritis

4.2. Tiriamieji, kuriems nustatytas pigmentinis retinitas

Pigmentinio retinito grupėje surinkti 67 tiriamieji. Atlikus išsamų oftalmologinį tyrimą, tiriamieji, kuriems nustatytas PR, pasiskirstė taip: iš 67 tiriamųjų 60 atvejų įvertinti kaip tipiniai, 7 – kaip atipiniai. Tipinio PR grupėje 5 tiriamiesiems, be klasikinių PR požymių, buvo diagnozuotas neurosensorinis prikurtimas ir įtartas sindrominis PR – Ašerio (*Usher*) sindromas. Atipinis PR pasireiškė kaip: vienpusis, sektorinis arba PR be pigmento. Visų PR grupės tiriamųjų pasiskirstymas pateiktas 5 pav.



5 pav. Tiriamųjų, kuriems nustatytas PR, klasifikacija pagal klinikinius požymius

Į tolesnę statistinę analizę įtraukti tik negiminingi, tipiniai tiriamieji, kuriems nustatytas PR (N = 54).

Demografiniai tiriamųjų, kuriems nustatytas PR, duomenys

3 lentelėje pateikti tiriamųjų, kuriems nustatytas PR, lyties, amžiaus ir vietovės duomenys. Tiriamųjų vidutinis amžius – 46,1 m. (Sn – 16,2, mediana – 47,5).

3 lentelė. Socialiniai demografiniai tiriamųjų, kuriems nustatytas PR, duomenys

		N (proc.)
Lytis	Moteris	31 (57,41 %)
	Vyras	23 (42,59 %)
Amžiaus grupė	Paauglystė (8–17 m.)	3 (5,56 %)
	Jauni suaugę (18–44 m.)	20 (37,04 %)
	Vidutinis amžius (45–64 m.)	23 (42,59 %)
	Vyresni negu 65 m.	8 (14,81 %)
Vietovė	Vilniaus apskritis	41 (75,93 %)
	Kauno apskritis	6 (11,11 %)
	Alytaus apskritis	1 (1,85 %)
	Utenos apskritis	3 (5,56 %)
	Panevėžio apskritis	1 (1,85 %)
	Šiaulių apskritis	2 (3,7 %)

4.2.1. Oftalmologinių duomenų analizė

Tiriamųjų liga buvo skirtingų stadijų. Dėl sąlygiškai nedidelės imties tolesnis skirstymas į pogrupius buvo netikslingas. Todėl pateikiami bendrieji tiriamųjų rezultatai.

Tiriamųjų GKRA svyravo nuo 0,0 iki 1,0 (4 lentelė). Daugumos tiriamųjų GKRA siekė 0,01 ir daugiau (DA – 88,89 %, KA – 90,74 %), šių tiriamųjų GKRA DA vidurkis siekė 0,6 (Sn – 0,3; mediana – 0,55), KA siekė 0,5 (Sn – 0,3; mediana – 0,5).

4 lentelė. Tiriamųjų, kuriems nustatytas PR, GKRA duomenys

		N (proc.)	
		DA	KA
GKRA	Aklumas (V – 0,0)		1 (1,85 %)
	Rankos judesiai	4 (7,41 %)	2 (3,7 %)
	Pirštų skaičiavimas	2 (3,7 %)	2 (3,7 %)
	V ≥ 0,01	48 (88,89 %)	49 (90,74 %)

GKRA – geriausias koreguotas regos aštrumas, DA – dešinė akis, KA – kairė akis.

Įvertinus refrakciją, tik 1 (1,96 %) tiriamajam neaptikta refrakcijos yda. Kitų tiriamųjų refrakcijos ydos pateiktos 5 lentelėje. Dažniausia refrakcijos yda tarp sergančiųjų PR buvo miopinis astigmatizmas.

5 lentelė. Sergančiųjų PR refrakcijos ydos

		N (proc.)	
		DA	KA
Refrakcijos yda	Nėra	2 (3,85 %)	1 (1,96 %)
	Trumparegystė	2 (3,85 %)	3 (5,88 %)
	Toliaregystė		2 (3,92 %)
	Miopinis astigmatizmas	28 (53,85 %)	29 (56,86 %)
	Hipermetropinis astigmatizmas	12 (23,08 %)	9 (17,65 %)
	Mišrus astigmatizmas	8 (15,38 %)	7 (13,73 %)

DA – dešinė akis, KA – kairė akis.

Ištirus priekinį segmentą plyšine lempa, vos keturiems tiriamiesiems (7,41 %) aptiktas nistagmas. Katarakta rasta daugiau negu pusei tiriamųjų: 32 (59,26 %) DA ir 34 (62,96 %) KA. Tyrimo metu IOL implantacija jau buvo atlikta 9 (28,12 %) DA ir 9 (26,47 %) KA atvejų.

Atlikus akių dugno apžiūrą, vertinta RND spalva: 26 (48,15 %) tiriamųjų RND buvo vaškinis su / be hiperemijos, 16 (29,63 %) tiriamųjų – vaškinis blyškus, vieno (2,13 %) tiriamojo RND įvertintas kaip gelsvai rausvas. Dviems tiriamiesiems stebėtos RND drūzos.

Visiems tiriamiesiems, kuriems buvo sėkmingai atlikta viso lauko ERG, gauti smarkiai sumažėję arba neregistruojami skotopiniai atsakai – *a* ir *b* bangos. Remiantis kitų atliktų tyrimų rezultatais neregistruojama / smarkiai pakitusi skotopinė ERG leidžia kliniškai patvirtinti PR diagnozę (detaliau žr. 6 lentelę).

Kitos nustatytos ligos ir surinkti tiriamųjų nusiskundimai pateikti 7 lentelėje.

6 lentelė. Sergančiųjų PR ERG tyrimo rezultatai – skirtingų režimų bangų amplitudės (μV) ir latentiškumo (ms) vertinimas

ERG režimai	Vidurkis		SN		Mediana		N	
	DA	KA	DA	KA	DA	KA	DA	KA
skot_b_amp_0.01	11,0	7,6	16,3	10,8	3,8	3,3	47	46
skot_impl_0.01	59,6	55,2	27,1	29,7	59	54	41	39
skot_b_amp_3.0	14,3	16,0	21,7	16,9	6,6	9,1	44	43
skot_a_amp_3.0	9,0	7,2	12,7	10,2	3,6	3,2	45	44
skot_impl_3.0	40,2	42,6	15,2	11,2	44	44,4	41	41
fot_b_amp_3.0	11,6	12,5	9,9	9,5	8,1	9,9	46	46
fot_a_amp_3.0	4,5	3,1	5,5	3,2	2,9	1,9	46	46
fot_impl	32,9	35,0	10,7	10,0	33,6	36,1	46	46
fot_N1_P1	7,6	8,2	6,7	6,8	5,3	5,9	47	47
fot_P1	65,3	64,9	9,0	12,1	66,7	66,7	47	47

ERG – elektroretinografija, DA – dešinė akis, KA – kairė akis.

7 lentelė. Kiti tiriamųjų, kuriems nustatytas PR, simptomai ir akių ligos

		N (proc.)
Kitos akių ligos	Uveitai	1 (1,85 %)
	Glaukoma	1 (1,85 %)
	Akių operacijos (išskyrus kataraktos)	2 (3,7 %)
	Kitos sisteminės ligos	4 (7,4 %)
Kiti simptomai	Klausos sutrikimas	7 (12,96 %)
	Drumstys	1 (1,85 %)
	Bloga rega	15 (27,78 %)
	Blyksniai, fotopsijos	1 (1,85 %)

4.2.1.1. Akiplotis vertinimas

48 iš 54 tiriamųjų atliktas akiplotis tyrimas. Šešiams respondentams akiplotis netirtas dėl nepakankamų regos funkcijų. Iš 48 atliktų akiplotis tyrimų 28 tiriamiesiems atlikta Humphrey'aus statinė perimetrija. Tiriamiesiems, kurių nepakankamas regėjimo aštrumas, lėtesnė orientacija, turintiems tik akiplotis likutį, atliktas Goldmano dinaminis akiplotis (20 tiriamųjų (37,04 %)). Detalesni rezultatai pateikti 8 lentelėje.

8 lentelė. Tiriamųjų, kuriems nustatytas PR, akiplėčio tyrimo rezultatai

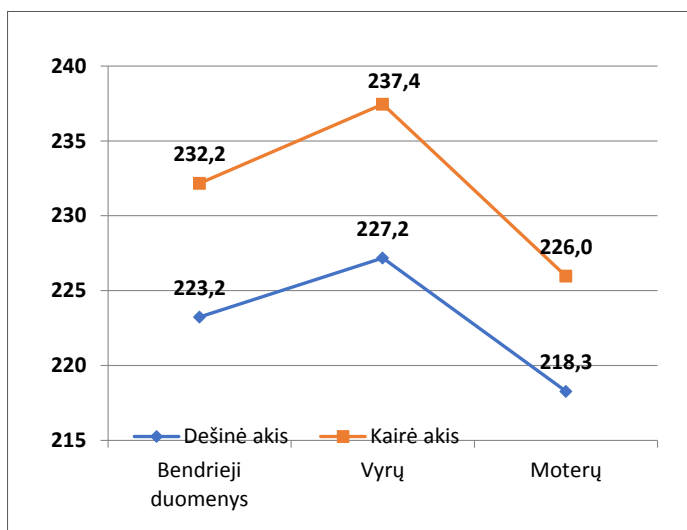
		N (proc.)	
		DA	KA
Humphrey'aus akiplotis (N = 28)	Pavieniai periferiniai defektai / kita	4 (14,28 %)	4 (14,28 %)
	Žiedinė skotoma	1 (3,57 %)	1 (3,57 %)
	Koncentrinis susiaurėjimas <30°	5 (17,85 %)	4 (14,28 %)
	Koncentrinis susiaurėjimas <20°	2 (7,14 %)	2 (7,14 %)
Goldmano akiplotis (N = 20)	Pavieniai periferiniai defektai / kita	6 (30,00 %)	5 (25,00 %)
	Koncentrinis susiaurėjimas <30°	1 (5,00 %)	1 (5,00 %)
	Koncentrinis susiaurėjimas <20°	2 (10,00 %)	1 (5,00 %)
	Koncentrinis susiaurėjimas <10°	10 (50,00 %)	2 (10,00 %)
	Koncentrinis susiaurėjimas <10°	17 (85,00 %)	18 (90,00 %)

DA – dešinė akis, KA – kairė akis.

4.2.1.2. Centrinės tinklainės dalies vertinimas

Centrinės tinklainės storis ir koreliacijos

Tirtų pacientų vidutinis CTS DA siekia 223,2 μm (Sn – 110,2 μm), KA – 232,2 μm (Sn – 120,8 μm). Vyrų grupėje CTS DA – 227,2 μm , KA – 237,4 μm , moterų grupėje: DA – 218,3 μm , KA – 226,0 μm (žr. 6 pav.).



6 pav. Tiriamųjų vidutinis CTS bei vyrų ir moterų grupių dešinės ir kairės akies CTS

Tarp CTS ir GKRA nustatytas silpnas, bet statistiškai reikšmingas ryšys. Tai reiškia, kad kuo CTS didesnis, tuo GKRA yra geresnis. Detalūs rezultatai pateikiami 9 lentelėje.

9 lentelė. CTS ir GKRA ryšys

	CTS					
	DA			KA		
	Spearman'o koreliacijos koeficientas	N	p	Spearman'o koreliacijos koeficientas	N	p
GKRA DA	0,35	48	0,0148	0,3422	48	0,0173
GKRA KA	0,3498	49	0,0138	0,4117	49	0,0033

CTS – centrinis tinklainės storis, GKRA – geriausias koreguotas regos aštrumas, DA – dešinė akis, KA – kairė akis.

Geltonosios dėmės pokyčiai, sergant PR

Visiems tiriamiesiems SD-OKT aparatu buvo vertinama GD būklė (GD storis jau buvo aptartas anksčiau). Rasta įvairių pakitimų. Techninių reikalavimų neatitikę rezultatai neįtraukti. 90,24 proc. DA ir 36 proc. KA nepastebėta jokių struktūrinių GD pokyčių. 36 (87,8 %) ir 36 (100 %) tiriamųjų rasta ERM (įskaitant ir foveos nesiekiančią ERM). Dažniausia CGDE ir ERM kombinacija: 25 proc. DA ir 37,84 proc. KA. Visi aptikti GD pakitimai pateikti 10 lentelėje.

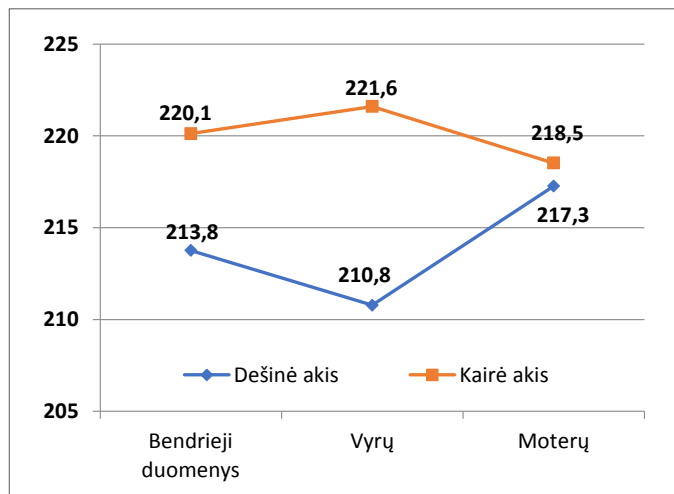
10 lentelė. GD pakitimai, sergant PR, aptikti SD-OKT

		N (proc.)	
		DA	KA
GD SD-OKT pastebėti pakitimai	Nėra	37 (90,24 %)	36 (97,3 %)
	ERM	36 (87,8 %)	36 (100 %)
	CGDP	15 (37,5 %)	13 (35,14 %)
	VMT	1 (2,44 %)	1 (2,7 %)
	Baigtinio storio GD skylė	1 (2,44 %)	
	Lameliarinė GD skylė	2 (4,88 %)	
GD SD-OKT pastebėti pakitimų deriniai	Nėra	26 (65 %)	22 (59,46 %)
	CGDE+ERM	10 (25 %)	14 (37,84 %)
	ERM+VMT	1 (2,5 %)	1 (2,7 %)
	ERM+ baigtinio storio GD skylė	1 (2,5 %)	
	CGDP+lameliarinė GD skylė	1 (2,5 %)	
	CGDP+ERM + lameliarinė GD skylė	1 (2,5 %)	

GD – geltonoji dėmė, SD-OKT – spektro domeno optinė koherentinė tomografija, DA – dešinė akis, KA – kairė akis, ERM – epiretininė membrana, CGDP – cistinis geltonosios dėmės paburkimas, VMT – vitreomakulinė traukija.

4.2.1.3. Subfoveolinis gyslainės storis ir koreliacijos

Tirtų pacientų DA SGS siekė 213,8 μm (Sn – 92,0 μm), KA – 220,1 μm (Sn – 100,7 μm). Vyrų grupėje SGS DA – 210,8 μm , KA – 221,6 μm , moterų grupėje: DA – 217,3 μm , KA – 218,5 μm) (7 pav.).



7 pav. Tiriamųjų vidutinis SGS bei vyrų ir moterų grupių dešinės ir kairės akies SGS

Tarp kintamųjų SGS ir amžiaus yra statistiškai reikšmingas ryšys. Spearman'o koreliacijos koeficientas DA lygus $-0,292$, o KA siekia $-0,2936$, t. y. ryšys tarp kintamųjų silpnas (11 lentelė). Didėjant pacientų amžiui, SGS mažėja.

11 lentelė. Amžius ir subfoveolinis gyslainės storis

	Amžius		
	Spearman'o koreliacijos koeficientas	N	p
SGS DA	$-0,292$	50	0,0396
SGS KA	$-0,2936$	48	0,0428

SGS – subfoveolinis gyslainės storis, DA – dešinė akis, KA – kairė akis.

4.2.1.4. Elipsoidinės zonos vertinimas ir koreliacijos

Tiriamiesiems vertinta elipsoidinės zonos struktūra GD srityje SD-OKT. Iš pradžių nustatyta, ar ji išlikusi, vėliau vertintas jos ilgis GD srityje. 8 DA (15,38 proc.) ir 10 KA (20 proc.) atvejų EZ buvo sunykęs (12 lentelė).

12 lentelė. EZ struktūra GD srityje, vertinant SD-OKT

		N (proc.)	
		DA	KA
Elipsoidinė zona	Nėra	8 (15,38 %)	10 (20 %)
	Yra	44 (84,62 %)	40 (80 %)
	Išlikę <1mm	7 (16,28 %)	5 (12,82 %)
	Išlikę >1mm, bet aiškus galas	33 (76,74 %)	32 (82,05 %)
	Visiškai išlikęs visame pjūvyje	3 (6,98 %)	2 (5,13 %)

DA – dešinė akis, KA – kairė akis.

Atlikus koreliacijų analizę, nustatytas statistiškai reikšmingas vidutinio stiprumo koreliacinis ryšys tarp nepažeistos EZ struktūros ilgio ir geriausio koreguoto regos aštrumo bei Ishihara'os spalvinio tyrimo rezultato. Didėjant išlikusios EZ ilgiui, gerėja GKRA bei spalvinio matymo rezultatas. Šis ryšys pastebimas abiejose akyse. Spearman'o koreliacijos koeficientų reikšmės, tiriamųjų imtys ir reikšmingumo lygmens rezultatai pateikiami 13 lentelėje.

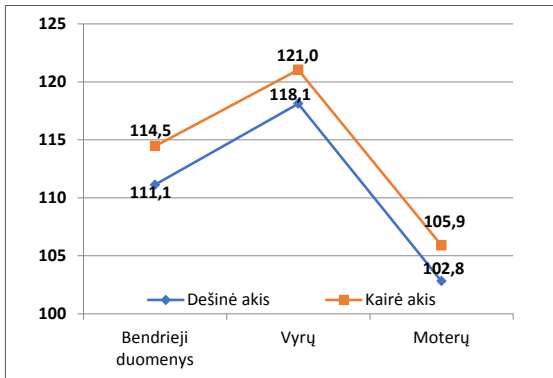
13 lentelė. EZ ilgio ir GKRA bei Ishihara'os testo rezultatų ryšys

	EZ ilgis					
	DA			KA		
	Spearman'o koreliacijos koeficientas	N	<i>p</i>	Spearman'o koreliacijos koeficientas	N	<i>p</i>
GKRA DA	0,3837	41	0,0133	0,4062	37	0,0126
GKRA KA	0,4791	42	0,0013	0,5269	38	0,0007
Ishihara'os t. DA	0,5001	41	0,0009	0,4676	37	0,0035
Ishihara'os t. KA	0,4225	41	0,0059	0,4804	37	0,0026

EZ – elipsoidinė zona, DA – dešinė akis, KA – kairė akis, GKRA – geriausias koreguotas regos aštrumas, t. – testas.

4.2.1.5. Tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis

Tirtų pacientų TNSS dešinėje akyje siekė 111,1 μm (Sn – 23,0 μm), kairėje akyje – 114,5 μm (Sn – 29,8 μm). Vyrų grupėje TNSS DA buvo 118,1 μm , KA – 121,0 μm , moterų grupėje DA – 102,8 μm , KA – 105,9 μm (8 pav.).

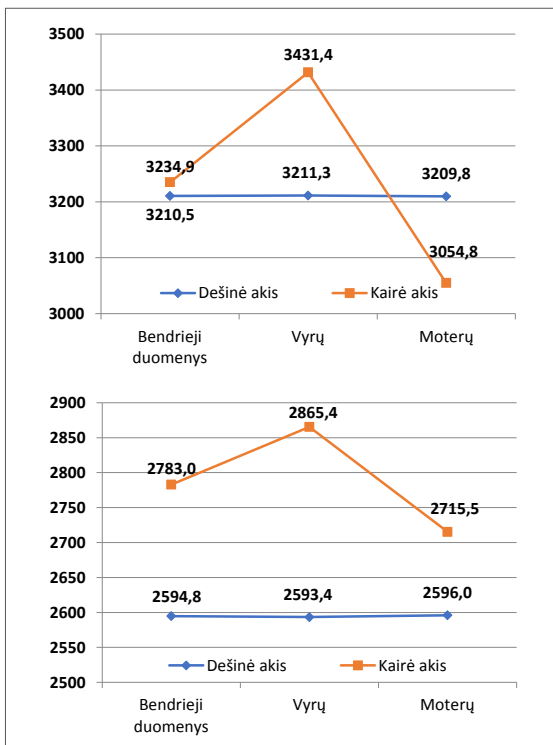


8 pav. Tiriamųjų vidutinis TNSS bei vyrų ir moterų grupių dešinės ir kairės akies TNSS

4.2.1.6. Akių dugno autofluorescentinio tyrimo vertinimas

Tiriamųjų, kuriems nustatytas PR, akių dugno autofluorescentinio tyrimo metu buvo vertinti aptiktų hiperfluorescuojančių žiedų parametrai: horizontalūs ir vertikalūs išorinės žiedos ribos diametrai (arba vienas iš jų, jei tik vienas išmatuojamas). HiperAF žiedai aptikti 27 tiriamųjų DA (52,94 %) ir 24 KA (47,06 %) (detalūs rezultatai pateikti 9 pav.).

Kaip matyti iš grafiko, horizontalūs hiperAF žiedų diametrai buvo didesni tiek abiejų akių, tiek abiejų lyčių atvejais.

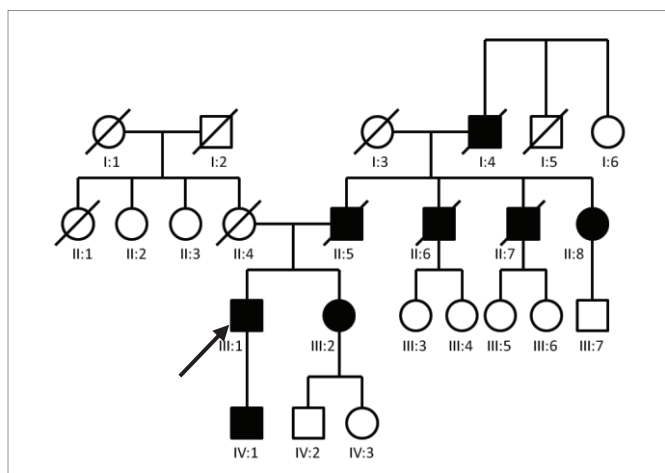


9 pav. Tiriamųjų horizontalaus (viršuje) ir vertikalus (apačioje) hiperautofluorescuojančio žiedo diametrai (μm) abiejų akių ir lyčių atvejais

4.2.2. Tipiniai PR atvejai, patvirtinti genetiniais tyrimo metodais

TD112 tipinio PR atvejis

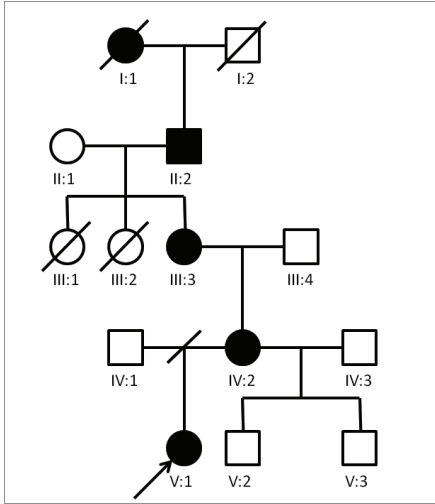
TD112 (III:1) genealogijoje PR atvejai žinomi kiekvienoje kartoje (10 pav.), todėl buvo įvertinta, kad PR paveldimas AD būdu. Ištyrus *RHO* geno koduojančias ir aplinkines sekas, nustatytas genotipas NM_000539.3:c.1039[C>T]; [G=](NP_000530.1:p.[(Pro347Ser)];[(Pro347=)]). Molekuliniiais genetiniais tyrimo metodais nustatyti patogeniniai pokyčiai (CM900200, rs29001637) *RHO* gene, heterozigotinis genotipas, patvirtinantis PR, paveldimo AD būdu, klinikinę diagnozę.



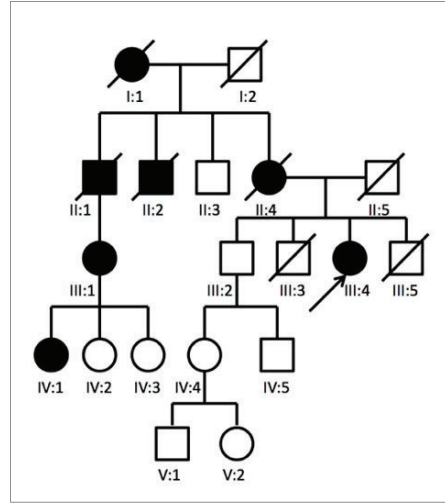
10 pav. TD112 (III:1) tiriamojo genealogija

TD019 šeiminis tipinio PR atvejis

Mūsų atliktame tyrime dalyvavo trys moteriškosios lyties vienos šeimos nariai, kuriems buvo atliktas molekulinis genetinis ištyrimas: TD019 (V:1), TD030 (IV:2) ir TD127 (III:3). Šioje šeimoje PR atvejai žinomi kiekvienoje kartoje (11 pav.), todėl įvertinta, kad PR paveldimas AD būdu. Molekuliniiais genetiniais tyrimo metodais visoms tiriamosioms nustatyti patogeniniai pokyčiai (CM930659, rs104893779) *RHO* gene, heterozigotinis genotipas, patvirtinantis PR, paveldimo AD būdu, klinikinę diagnozę.



11 pav. TD019 (V:1), TD030 (IV:2) ir TD127 (III:3) tiriamųjų genealogija



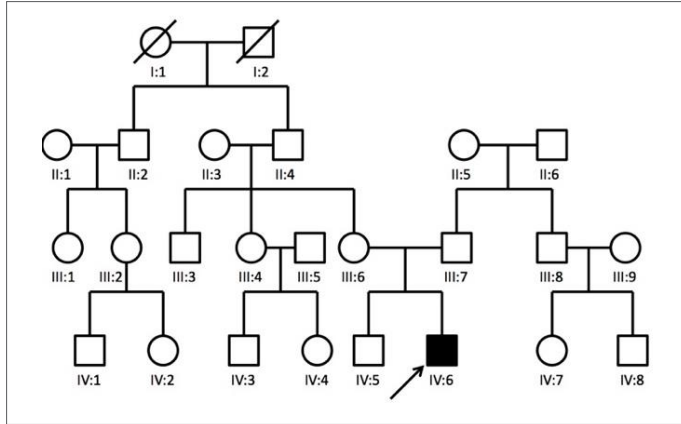
12 pav. TD120 (III:4) tiriamojo genealogija

TD120 šeiminio PR atvejis

TD120 (III:4) genealogijoje žinomi PR atvejai daugumoje kartų (12 pav.), todėl įvertinta, kad PR paveldimas AD būdu. Ištyrus RHO geno ir PRPH2 genų koduojančias ir aplinkines sekas, nustatytas NM_000322.4:c.[647C>T];[647C=] (NP_000313.2:p.[(Pro216Leu)];[(Pro216=)]) heterozigotinis genotipas. Molekuliniiais genetiniais tyrimo metodais nustatytas patogeninis pokytis c.647C>T (CM900200, rs29001637) *PRPH2* gene, lemiantis AD būdu paveldimą PR.

TD015 atvejis

Tiriamajam TD015 (IV:6) atlikus molekulinį genetinį ištyrimą, identifikuoti patogeniniai pokyčiai NM_000260:[494C>T];[596T>G;1969C>T] *MYO7A* gene. Buvo atlikta nustatytų pokyčių analizė šeimoje ir patvirtintas sudėtinis heterozigotinis genotipas bei pokyčio heterogeniškumas. Paveldėjimo pobūdis – AR būdas (13 pav.). Molekuliniiais genetiniais tyrimo metodais nustatyti patogeniniai pokyčiai, įtraukti į angl. *Deafness Variation Database*, patvirtina AR būdu paveldimo PR diagnozę.



13 pav. TD015 (IV:6) tiriamojo genealogija

4.2.3. Pigmentinis retinitas be pigmento

Į PR be pigmento tiriamųjų pogrupį įtraukti šeši tiriamieji, kuriems išsamaus oftalmologinio tyrimo metu pastebėti visi PR būdingi požymiai, išskyrus tinklainės pigmentaciją – vadinamųjų kaulinių kūnelių atsідėjimą tinklainėje.

Klinikiniai tiriamųjų duomenys pateikti 14 lentelėje. Tikėtina, jog kataraktos požymių nepastebėta dėl jauno tiriamųjų amžiaus. Taip pat neatmestina, kad ilgai, ligai progresuojant, kaulinių kūnelių gali atsirasti tinklainės periferijoje.

Atlikus SD-OKT tyrimą, pastebėta įvairių GD pakitimų: TD040 pastebėta smarkiai suplonėjusi tinklainė, TD079 – išreikštas CGDP, kitoms tiriamosioms stebėtas saikingas CTS suplonėjimas. SGS svyravo nuo 152 iki 450 μm (15 lentelė).

Visiems tiriamiesiems atlikta viso lauko ERG, kurioje skotopinėje fazėje *a* ir *b* bangos buvo neregistruojamos arba identifikuotos labai mažos amplitudės, fotopinėje fazėje taip pat registruotos smarkiai sumažėjusios amplitudės bangos (16 lentelė).

14 lentelė. Tiriamųjų, kuriems nustatytas PR be pigmento, demografiniai ir klinikiniai duomenys

	TD034	TD035	TD037	TD040	TD079	TD119
Amžius	28	29	16	19	28	20
Lytis	M	M	M	M	V	M
GKRA DA/KA	0,4/0,4	1,0/1,0	1,0/1,0	0,02/0,1	0,5/0,4	0,63/ 0,63
Refrak- cija DA KA	-3,5 -0,75 7° -1,75 +2,5 170°	-1,0 -1,0	-3,25 -1,25 171° -3,0 -1,5 181°	-4,5 -3,0 8° -6,0 -3,5 11°	-1,0 -0,75 100° -0,75	+3,75 -2,0 172° +3,5 -1,5 166°
Ishiha- ra'os t. DA KA	36/38 36/38	38/38 38/38	38/38 38/38	30/38 33/38	N N	38/38 38/38
Kata- rakta DA KA	Nėra Nėra	Nėra Nėra	Nėra Nėra	Nėra Nėra	Nėra Nėra	Nėra Nėra

PR – pigmentinis retinitas, GKRA – geriausias koreguotas regos aštrumas, DA – dešinė akis, KA – kairė akis.

15 lentelė. Tiriamųjų, kuriems nustatytas PR be pigmento, CTS, SGS ir GD srityje išlikusio EZ sluoksnio ilgio duomenys, tiriant SD-OKT

	TD034	TD035	TD037	TD040	TD079	TD119
CTS (µm)						
DA	179	240	226	132	870	229
KA	237	232	226	132	760	225
SGS (µm)						
DA	293	158	301	389	355	318
KA	288	152	247	450	293	443
EZ ilgis (µm)						
DA	1 640	3 257	7 860	N	8 032	3 019
KA	1 660	3 049	7 921	N	7 368	2 932

CTS – centrinės tinklainės storis, SGS – subfoveolinis gyslainės storis, GD – geltonoji dėmė, SD-OKT – spektro domeno optinė koherentinė tomografija, EZ – elipsoidinė zona, DA – dešinė akis, KA – kairė akis.

16 lentelė. Tiriamųjų, kuriems nustatytas PR be pigmento, viso lauko ERG rezultatai skotopinėse ir fotopinėse fazėse

TD nr.	TA 3.0 ERG			ŠA 3.0 ERG			Flicker ERG	
	<i>a</i> bangos amplitudė (μV)	<i>b</i> bangos amplitudė (μV)	<i>b</i> bangos piko laikas (s)	<i>a</i> bangos amplitudė (μV)	<i>b</i> bangos amplitudė (μV)	<i>b</i> bangos piko laikas (s)	Bangos piko laikas (s)	N1P1 amplitudė (μV)
034								
DA	8,89	4,89	33,8	4,47	4,33	21,1	57,2	6,78
KA	0,77	0,934	31,4	1,6	7,38	35,8	62,8	6,02
035								
DA	1,81	6,65	31,4	18,1	12,7	15,6	80,1	22,3
KA	5,53	11	40,2	5,26	29,4	45,2	87,5	11
037								
DA	48,8	99,6	53,7	7,01	102	39,9	77,2	34,8
KA	55,5	81,3	54,3	19,3	62,9	38,7	77,5	33,1
040								
DA	0,89	4,4	32	3,5	5,5	16	51,2	2
KA	0,9	1,9	49	0,9	4,78	44	64	3,38
079								
DA	189	145	66	65,4	53,8	35,2	84,5	16,1
KA	159	120	64,6	39,9	64,2	55,8	39,9	3,36
119								
DA	0,52	14,2	40,2	8,9	32,5	49,9	65,2	9,65
KA	0,26	0,716	8,8	9,55	2,77	26,4	66,3	12,4

PR – pigmentinis retinitas, ERG – elektroretinografija, DA – dešinė akis, KA – kairė akis.

4.2.4. Vienpusis pigmentinis retinitas

40 m. amžiaus tiriamajai TD062 pastebėti PR būdingi požymiai, tačiau tik vienoje – kairėje – akyje. Vienpusio PR diagnozė yra išskirtinai reta, literatūroje aprašyta mažiau negu 100 atvejų [324]. Vienpusio PER diagnozė turi atitikti François ir Verriest kriterijus [324].

Tiriamoji neigė buvusius akių infekcinius ir neinfekcinius uždegimus, traumas, sisteminių vaistų vartojimą. Laboratoriniai tyrimai tiriant galimą infekcinę ligos priežastį buvo neigiami. Pirmuosius simptomus – museles prieš akis – TD062 pastebėjo būdama 20 m. Iš anamnezės žinoma, jog 25 m. amžiaus TD062 oftalmologas buvo aptikęs „randų tinklainėje“. Nuo to laiko tiriamąją vargina neryškus ir palaiptniui blogėjantis KA.

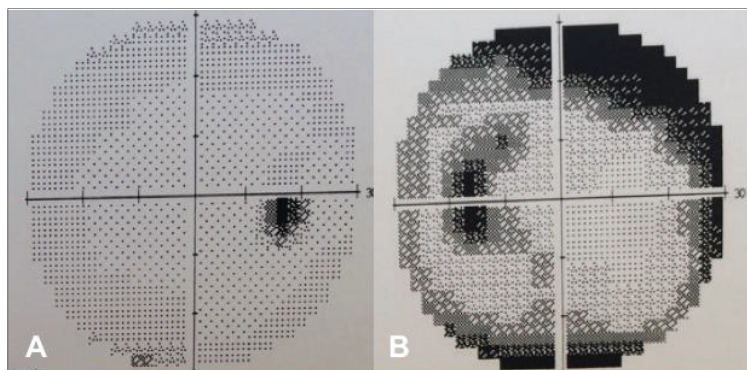
Tiriamosios klinikiniai duomenys pateikti 17 lentelėje.

17 lentelė. Tiriamosios, kuriai nustatytas vienpusis PR, duomenys

	DA	KA
GKRA	1,25	0,3
Refrakcija	+0,75	N
Tn	18	17
Ishihara'os t.	38/38	38/38
Katarakta	nėra	yra – puri užpakalinė subkapsulinė drumstis

PR – pigmentinis retinitas, GKRA – geriausias koreguotas regos aštrumas, Tn – akispūdis, t. – testas.

Atlikus akipločio tyrimą, nustatytas KA akipločio koncentriškas susiaurėjimas, koreliuojantis su akių dugno vaizdu (14 pav.).



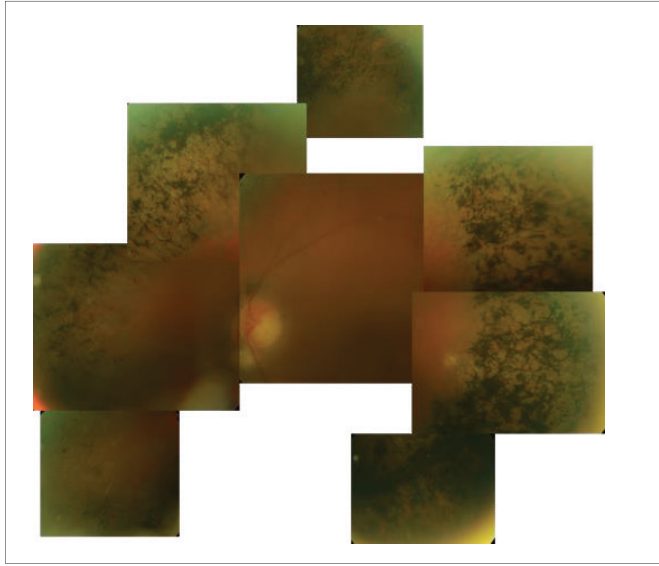
DA (A) – be pakitimų, KA (B) – pastebimas koncentriškas akipločio susiaurėjimas.

14 pav. KP 30-2 akipločio rezultatai

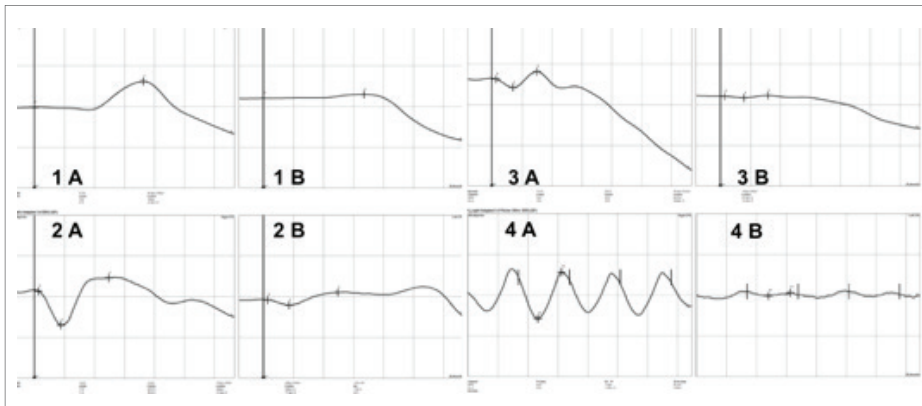
Oftalmobiomikroskopuojant DA nepastebėta jokių pakitimų, o KA pastebėti PR būdingi pakitimai: blyškesnis negu DA RND, vidurinėje periferijoje išsidėstę gausūs kauliniai kūneliai, kraujagyslių susiaurėjimas (15 pav.), be to, SD-OKT tyrimu patvirtinta geltonojoje dėmėje besiformuojanti ERM, švelniai deformuojanti foveos kontūrą ir švelnus parafoveolinis ir cistinis paburkimas. Pastarieji pakitimai GD srityje ir lęšiuko drumstys KA ir yra pagrindinės blogėjančio RA priežastys.

Atlikus viso lauko ERG, nustatyti asimetriški atsakai: DA rezultatai buvo be pokyčių, KA *a* ir *b* bangų amplitudės skotopiniame režime neregistruojamos, fotopiniame režime smarkiai sumažėjusios (16 pav.).

Remiantis surinktais duomenimis, diagnozuotas vienpusis PR. Dėl ateityje galimų PR požymių tikslinga stebėti ir nepažeistą DA.



15 pav. Tipiniai PR požymiai, pastebėti tiriamosios TD062 KA



16 pav. Tiriamosios TD062 viso lauko ERG rezultatai skotopiniame režime (1–2 A–B) ir fotopiniame režime (3–4 A–B)

4.2.5. Sektorinis pigmentinis retinitas

Tiriamoji TD031 teigia, jog nuo vaikystės mato prasčiau prieblandoje, užtrunka TA, tačiau akiplėčio defektų nepastebi. Serga glaukoma 5 m., lašina lašus nuo glaukomos, akių operacijas, uždegimus, traumas neigia.

Tiriamosios GKRA DA – 0,1 cc 0,6, KA – 0,08 cc 0,7. TD031 yra III^o trumparegė. Oftalmobiomikroskopijos metu AA priekiniame segmente pastebėtos pradinės užpakalinės subkapsulinės lęšiukų drumstys, užpakalinė stiklakūnio atšoka, akių dugne – RND aiškių ribų, gelsvi, su miopiniais konusais, glaukominės ekskavacijos. GD dispigmentacija – su drūzomis, periferijoje apatiniuose nazaliniuose kvadrantuose – tankioskaulinių kūnelių sankaupos.

Atlikto akipločio tyrimo rezultatai, tikėtina, persikloja su glaukominiais pažeidimais. DA stebimi akipločio defektai apatiniuose kvadrantuose, nazaliai kertantys vidurio liniją, KA – išreikšta viršutinė lankinė skotoma. Taip pat regėjimo lauko defektai pastebėti apatiniuose kvadrantuose.

AS-OKT tyrime GD – be pakitimų, TNSS segmentiniai suplonėjimai atitinka akipločio defektus prie glaukomos.

Atliktoje viso lauko ERG stebimas tik labai nedidelis *b* bangų piko laiko pailgėjimas skotopinėse fazėse, fotopinės fazės – be pakitimų, t. y. PR būdingų pakitimų neužfiksuota. Tai tikėtina sektorinio PR atveju, kai pažeidžiamas tik 1 tinklainės kvadrantas.

Tiriamosios TD031 atveju ektorinio PR diagnozė nustatoma remiantis nusiskundimais (švelni niktalopija) ir akių dugno vaizdu, diagnostiką apsunkina glaukomos diagnozė, nes akipločio defektai yra būdingi abiemis ligoms.

4.2.6. Genetinių tyrimų rezultatai

4.2.6.1. Tiriamųjų, kuriems nustatytas PR, vieno nukleotido polimorfizmai

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas PR, atlikti dviejų genų – *RHO* ir *PRPH2* – koduojančių ir aplinkinių sekų molekuliniai genetiniai tyrimai Sanger'io sekoskaitos metodu. Tyrimo metu nustatyti devyni skirtingi VNP: rs7984, rs56340615, rs2071092, rs2071093, rs361524, rs434102, rs425876, rs390659, rs7764439.

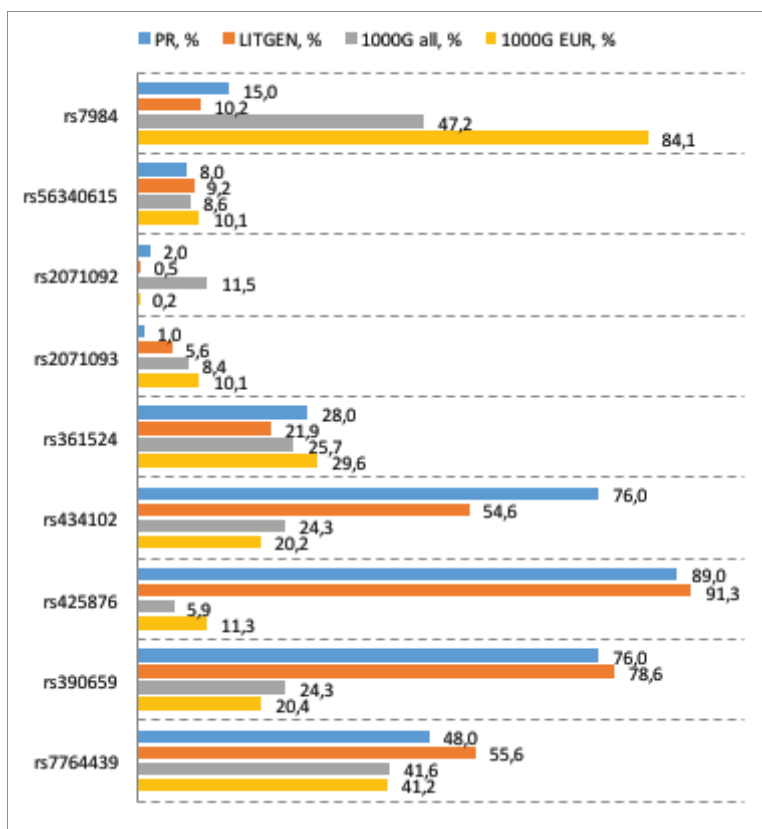
Kiekvieno VNP referentinių ir alternatyvių alelių ir genotipų pasiskirstymas tiriamųjų, kuriems nustatytas PR, ir LITGEN grupėse pateiktas 18 lentelėje.

Atlikus statistinius skaičiavimus, tik rs434102 rezultatai PR grupėje statistškai patikimai ($p = 0,000$) skyrėsi nuo LITGEN – Lietuvos sveikų tiriamųjų grupės, t. y. rs434102 alternatyvieji aleliai statistškai reikšmingai dažniau nustatomi sergantiesiems PR.

18 lentelė. VNP referentinių ir alternatyvių alelių ir genotipų pasiskirstymas tiriamųjų, kuriems nustatytas PR, ir LITGEN grupėse

	Ref, n (%)	Alt, n (%)	p reikšmė lyginama su LITGEN	Ref/Ref, n (%)	Ref/Alt, n (%)	Alt/Alt, n (%)	HWE p-reikšmė	p reikšmė lyginama su LITGEN
rs7984								
PR	85 (85,0)	15 (15,0)	0,227	36 (72,0)	13 (26,0)	1 (2,0)	0,890	0,212
LITGEN	176 (89,8)	20 (10,2)		81 (82,7)	14 (14,3)	3 (3,1)	0,029	
rs361524								
PR	72 (72,0)	28 (28,0)	0,248	25 (50,0)	22 (44,0)	3 (6,0)	0,519	0,000
LITGEN	153 (78,1)	43 (21,9)		70 (71,4)	13 (13,3)	15 (15,3)	0,000	
rs390659								
PR	24 (24,0)	76 (76,0)	0,615	4 (8,0)	16 (32,0)	30 (60,0)	0,385	0,783
LITGEN	42 (21,4)	154 (78,6)		5 (5,1)	32 (32,7)	61 (62,2)	0,764	
rs425876								
PR	11 (11,0)	89 (89,0)	0,518	2 (4,0)	7 (14,0)	41 (82,0)	0,044	0,774
LITGEN	17 (8,7)	179 (91,3)		2 (2,0)	13 (13,3)	83 (84,7)	0,107	
rs434102								
PR	24 (24,0)	76 (76,0)	0,000	4 (8,0)	16 (32,0)	30 (60,0)	0,385	0,000
LITGEN	89 (45,4)	107 (54,6)		37 (37,8)	15 (15,3)	46 (46,9)	0,000	
rs2071092								
PR	98 (98,0)	2 (2,0)	0,206	48 (96,0)	2 (4,0)	0 (0,0)	0,885	0,450
LITGEN	195 (99,5)	1 (0,5)		97 (99,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0,960	
rs2071093								
PR	99 (99,0)	1 (1,0)	0,057	49 (98,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0,943	0,294
LITGEN	185 (94,4)	11 (5,6)		90 (91,8)	5 (5,1)	3 (3,1)	0,000	
rs7764439								
PR	52 (52,0)	48 (48,0)	0,215	15 (30,0)	22 (44,0)	13 (26,0)	0,402	0,416
LITGEN	87 (44,4)	109 (55,6)		20 (20,4)	47 (48,0)	31 (31,6)	0,777	
rs56340615								
PR	92 (92,0)	8 (8,0)	0,872	42 (84,0)	8 (16,0)	0 (0,0)	0,539	0,902
LITGEN	178 (90,8)	18 (9,2)		80 (81,6)	18 (18,4)	0 (0,0)	0,317	

VNP – vieno nukleotido polimorfizmai, PR – pigmentinis retinitas, LITGEN – projekto „Lietuvos populiacijos genetinė įvairovė ir sandaros kitimai, susiję su evoliucija ir dažniausiai paplitusiomis ligomis“ akronimas, Alt – alternatyvus, Ref – referentinis, HWE – Hardžio ir Vainbergo proporcijos.



17 pav. VNP dažnio pasiskirstymas Lietuvos (LITGEN), pasaulio (1 000G all) ir Europos (1 000G Eur) tiriamųjų populiacijose

Lyginant genotipus tarp PR ir LITGEN grupių, statistškai patikimi skirtumai gauti tarp rs434102 ir rs361524. Alternatyvieji genotipai statistškai patikimi buvo dažnesni tiriamųjų, kuriems nustatytas PR, grupėje negu LITGEN populiacijoje ($p = 0,000$) (18 lentelė).

Tiriamųjų, kuriems nustatytas PR, grupėje genotipų pasiskirstymas, vertinant pagal Hardžio ir Vainbergo dėsnį, buvo pusiausvyroje VNP rs7984, rs361524, rs390659, rs434102, rs2071092, rs2071093, rs7764439 ir rs56340615 atvejais – visų VNP, išskyrus rs425876 atvejį (18 lentelė).

Tiriamųjų, kuriems nustatytas PR, gauti duomenys palyginti su sveikų tiriamųjų (angl. *self reported healthy*) populiacijose atliktais 1 000G tyrimais pasaulyje ir Europoje.

Lietuvos populiacijoje, palyginti su pasaulio populiacija, statistiškai reikšmingai dažniau buvo nustatyti rs434102 ($p = 0,000$, $p < 0,05$), rs425876 ($p = 0,000$, $p < 0,05$), rs390659 ($p = 0,000$, $p < 0,05$), rs7764439 ($p = 0,000$, $p < 0,05$). Statistiškai reikšmingai rečiau nustatyti rs7984 ($p = 0,000$, $p < 0,05$) ir rs2071093 ($p = 0,000$, $p < 0,05$). Lyginant Lietuvos ir Europos populiaciją, pastebima, kad Lietuvoje rečiau buvo nustatyti rs7984 ($p = 0,000$, $p < 0,05$) ir rs361524 ($p = 0,036$, $p < 0,05$). Statistiškai reikšmingai dažniau buvo nustatyti rs434102 ($p = 0,000$, $p < 0,05$), rs425876 ($p = 0,000$, $p < 0,05$), rs390659 ($p = 0,000$, $p < 0,05$) ir rs7764439 ($p = 0,000$, $p < 0,05$). Detalesni duomenys pateikti 17 pav.

4.2.6.2. Vieno nukleotido polimorfizmų ir fenotipo koreliacijos

Genetinių veiksnių asociacija su CTS

Atlikta CTS asociacijos analizė su skirtingais VNP. Detalūs rezultatai pateikti 18 (A–B) paveiksle. Rs425876 DA ir KA, o rs361524 DA atvejais su kiekvienu retu aleliu CTS medianos mažėja, o rs7984 didžiausia moda stebima prie dviejų retų alelių. Rs7764439 atveju KA stebimas nedidelis CTS medianų mažėjimas su kiekvienu retu aleliu. Tikslingi išsamesni funkciniai tyrimai įvertinti, ar minėtų rs425876, rs361524 ir rs7764439 alternatyvūs aleliai lemia CTS mažėjimą.

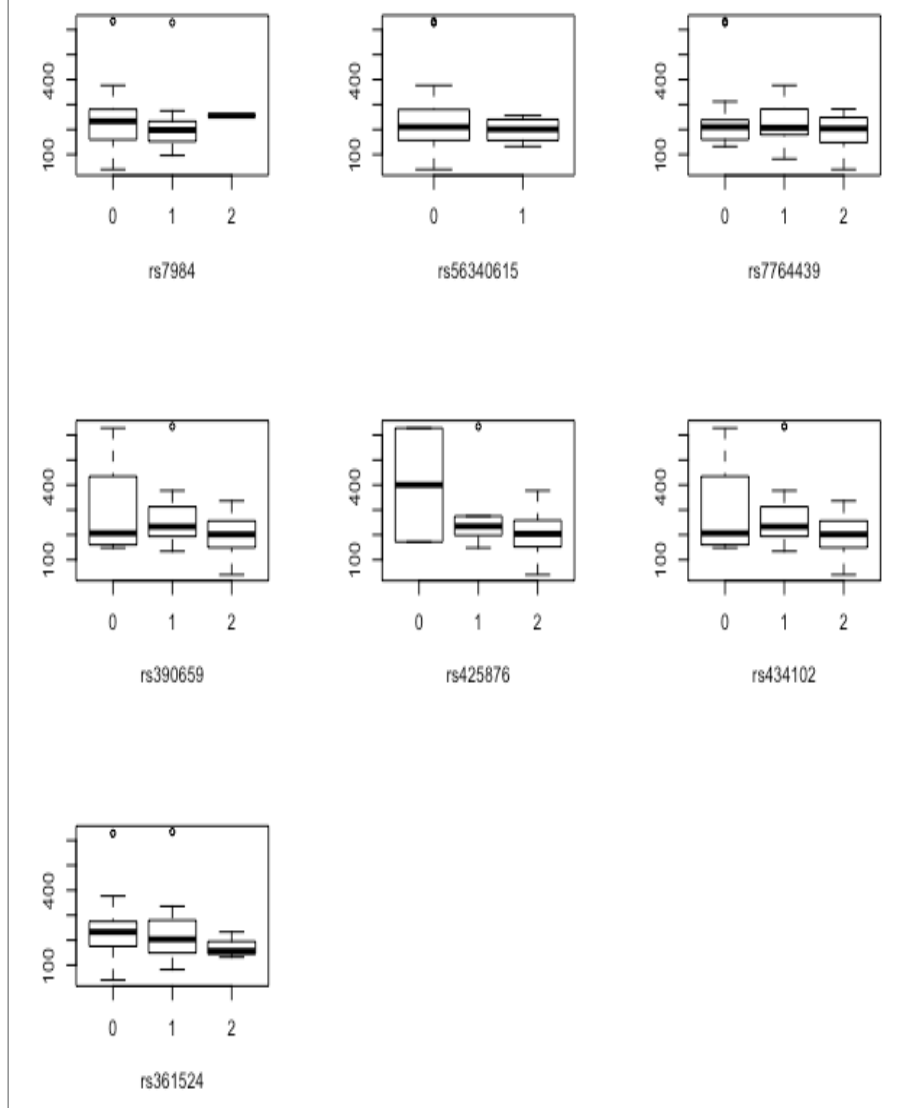
Genetinių veiksnių asociacija su EZ ilgiu

Atlikta nepažeisto EZ sluoksnio ilgio GD asociacijos analizė su VNP. Detalūs rezultatai pavaizduoti 19 (A–B) paveiksle. Šioje asociacijų analizėje du VNP – rs7984 ir rs361524 – DA ir KA buvo susiję su didžiausia moda, kas reikštų, jog EZ sluoksnis nepažeistas išlieka ilgiausiai rs7984 ir rs361524 alternatyvių genotipų atvejais.

Genetinių veiksnių asociacija su SGS

Atlikta DA ir KA SGS asociacijos analizė su genotipu. Rs361524 atveju aptiktas SGS mažėjimas su kiekvienu retu aleliu. VNP rs7984 reti du aleliai buvo asocijuoti su mažiausia moda. Galima apibendrinti, kad alternatyvūs aleliai gali būti siejami su plonesne arba ploniausia gyslaine subfovealiai PR atvejais. Rezultatai pateikti 20 (A–B) paveiksle.

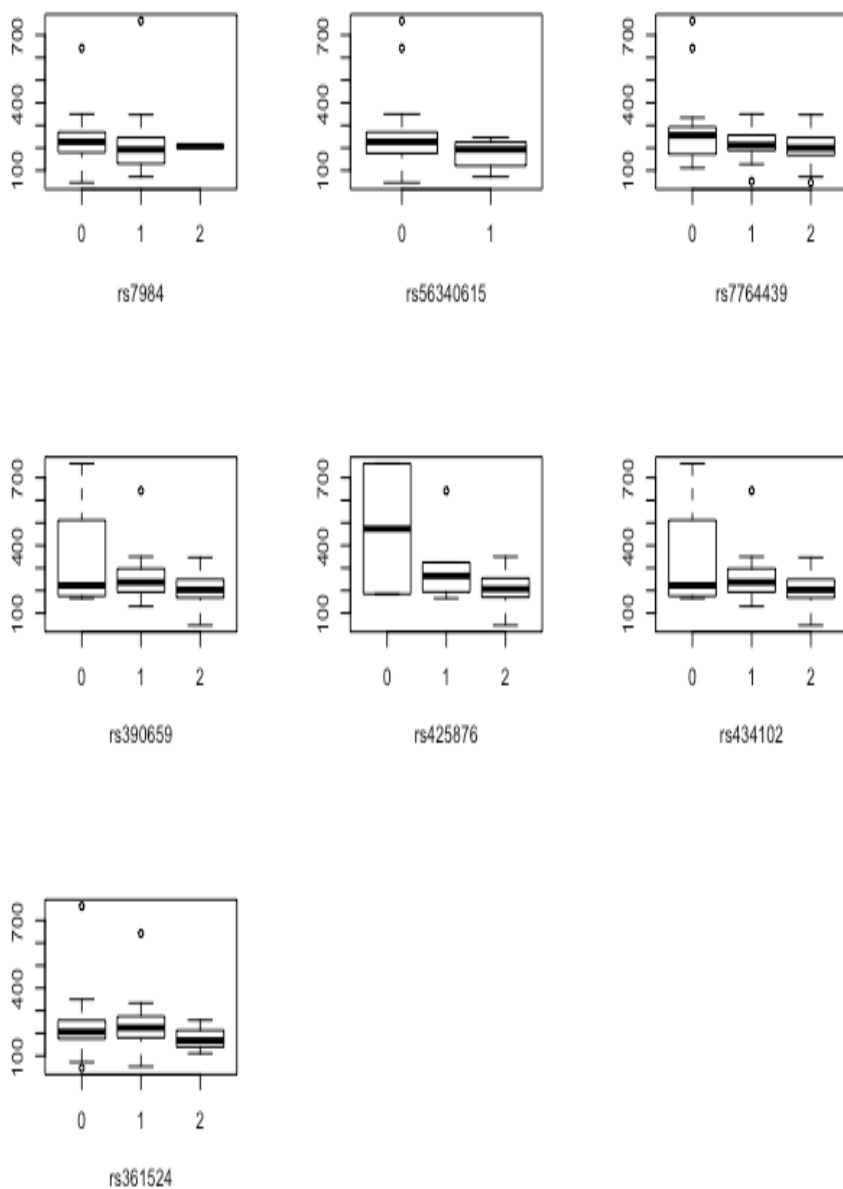
A. DA



0 – du referentiniai aleliai, 1 – referentinis ir alternatyvus aleliai, 2 – du alternatyvūs aleliai, Y ašyje pateiktas CTS (μm).

18 pav. (A) DA CTS pasiskirstymas pagal skirtingus VNP

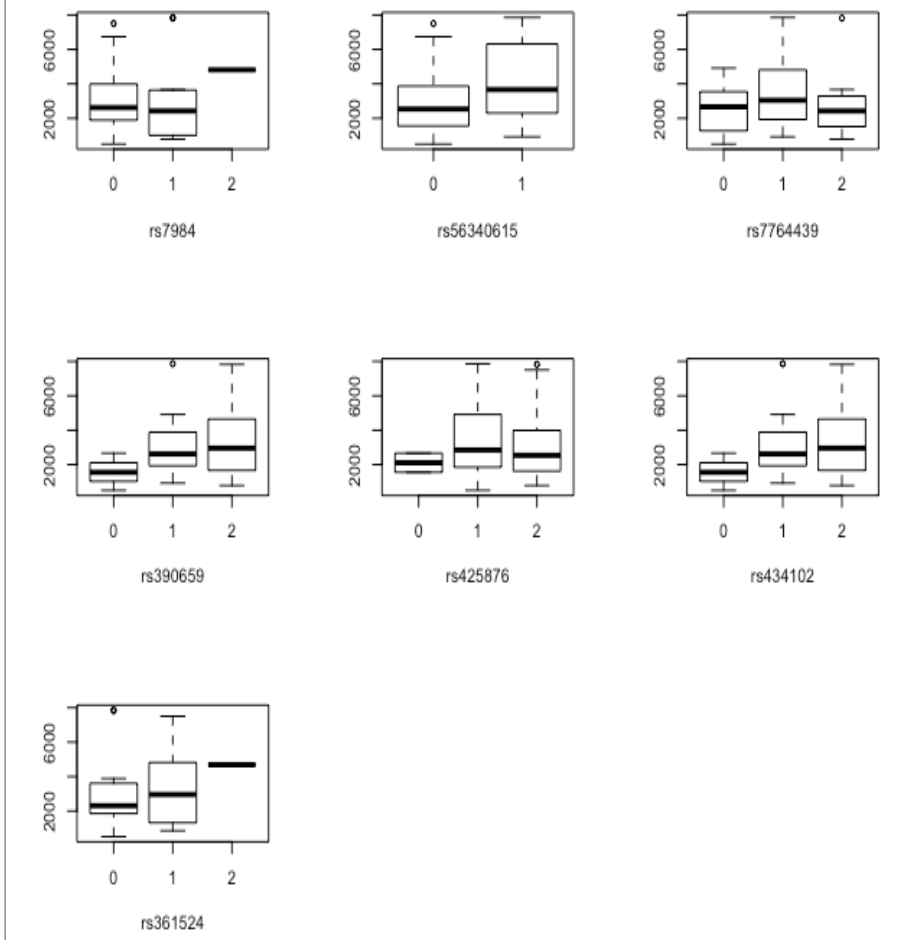
B. KA



0 – du referentiniai aleliai, 1 – referentinis ir alternatyvus aleliai, 2 – du alternatyvūs aleliai, Y ašyje pateiktas CTS (µm).

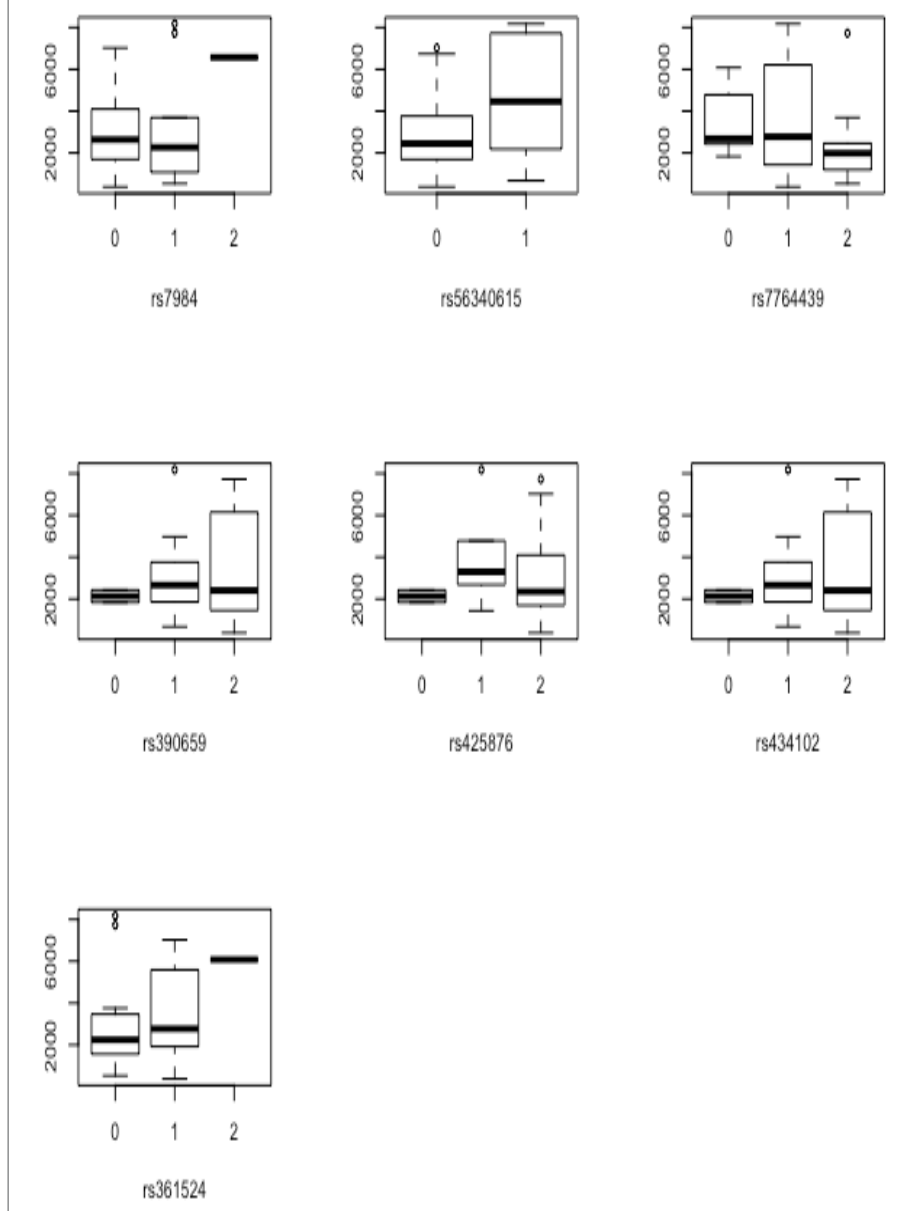
18 pav. (B) KA CTS pasiskirstymas pagal skirtingus VNP

A. DA



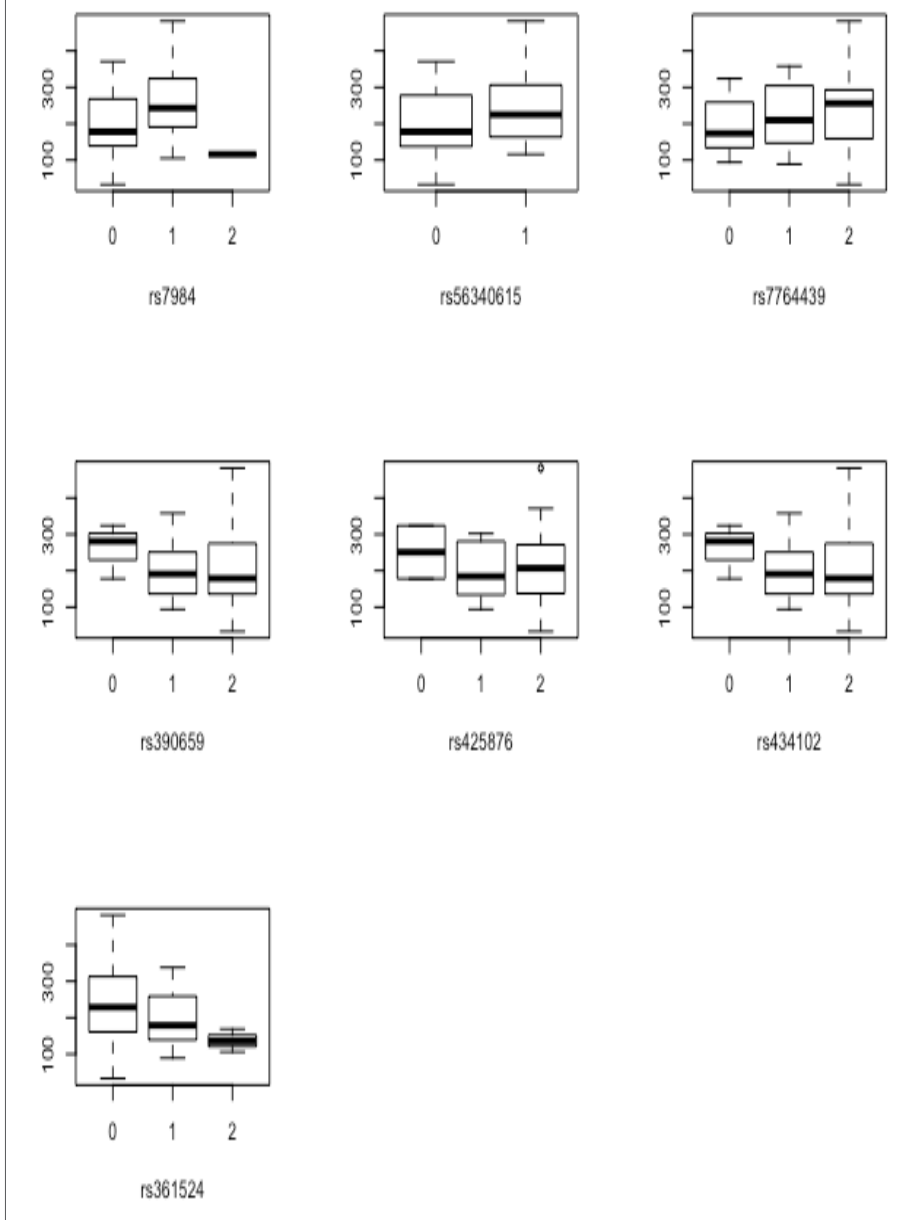
0 – du referentiniai aleliai, 1 – referentinis ir alternatyvus aleliai, 2 – du alternatyvūs aleliai, Y ašyje pateiktas išlikusios EZ ilgis GD srityje (μm).

19 pav. (A) DA išmatuoto likusio EZ ilgio GD pasiskirstymas pagal skirtingus VNP

B. KA

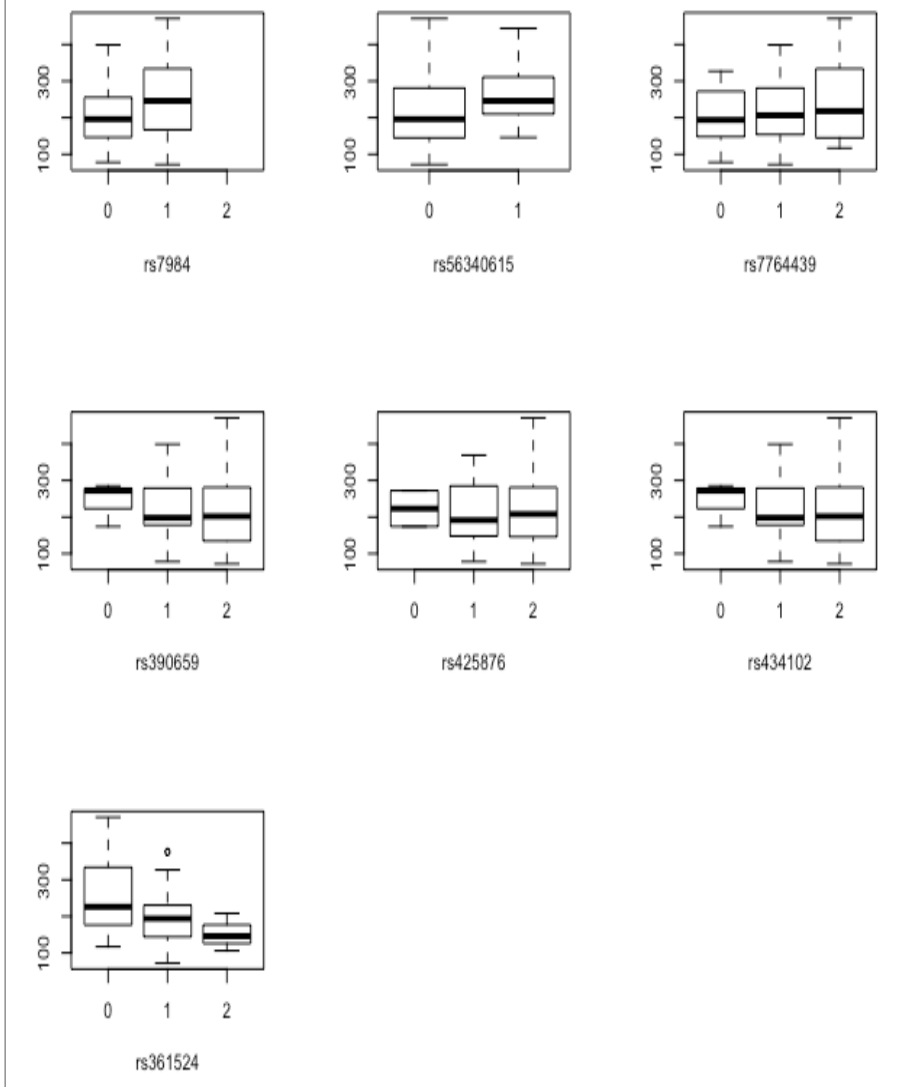
0 – du referentiniai aleliai, 1 – referentinis ir alternatyvus aleliai, 2 – du alternatyvūs aleliai, Y ašyje pateiktas išlikusios EZ ilgis GD srityje (μm)

19 pav. (B) KA išmatuoto likusio EZ ilgio GD pasiskirstymas pagal skirtingus VNP

A. DA

0 – du referentiniai aleliai, 1 – referentinis ir alternatyvus aleliai, 2 – du alternatyvūs aleliai, Y ašyje pateiktas SGS (μm).

20 pav. (A) DA ir SGS asociacijos analizė su skirtingais VNP

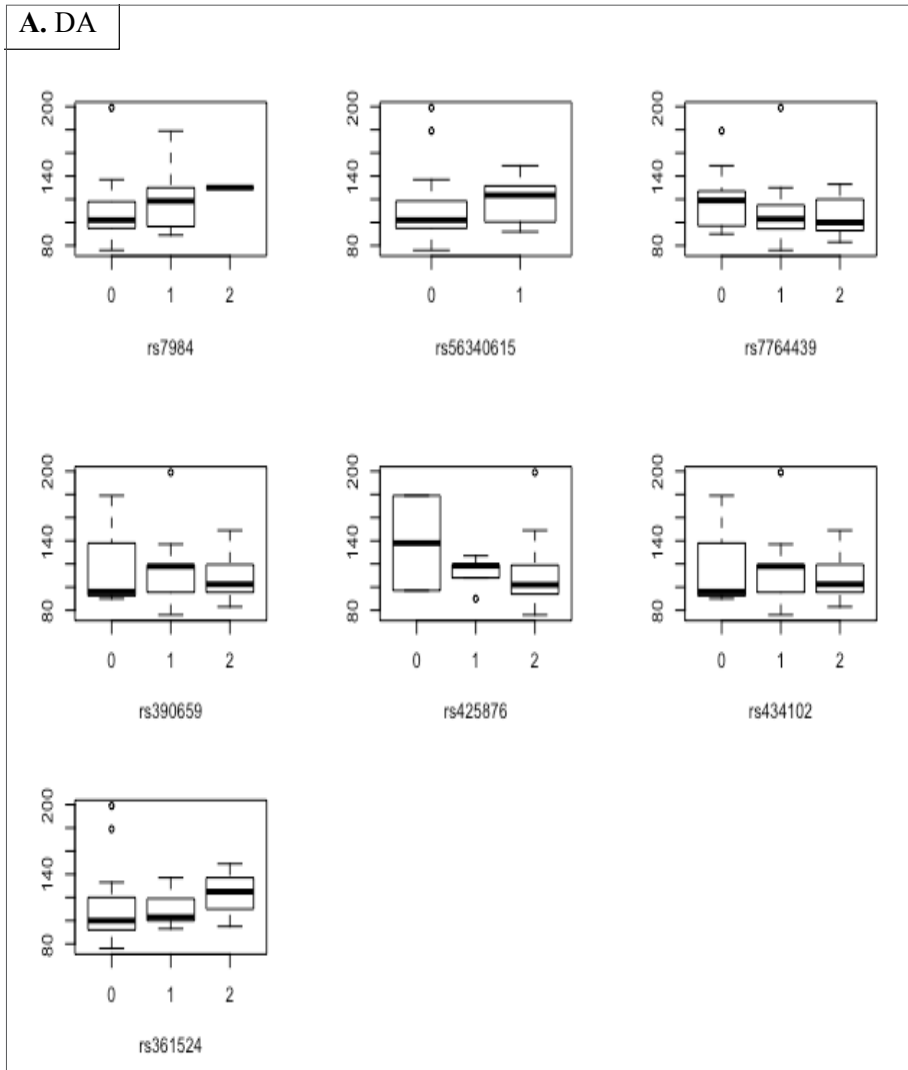
B. KA

0 – du referentiniai aleliai, 1 – referentinis ir alternatyvus aleliai, 2 – du alternatyvūs aleliai,
Y ašyje pateiktas SGS (μm)

20 pav. (B) DA ir KA SGS asociacijos analizė su skirtingais VNP

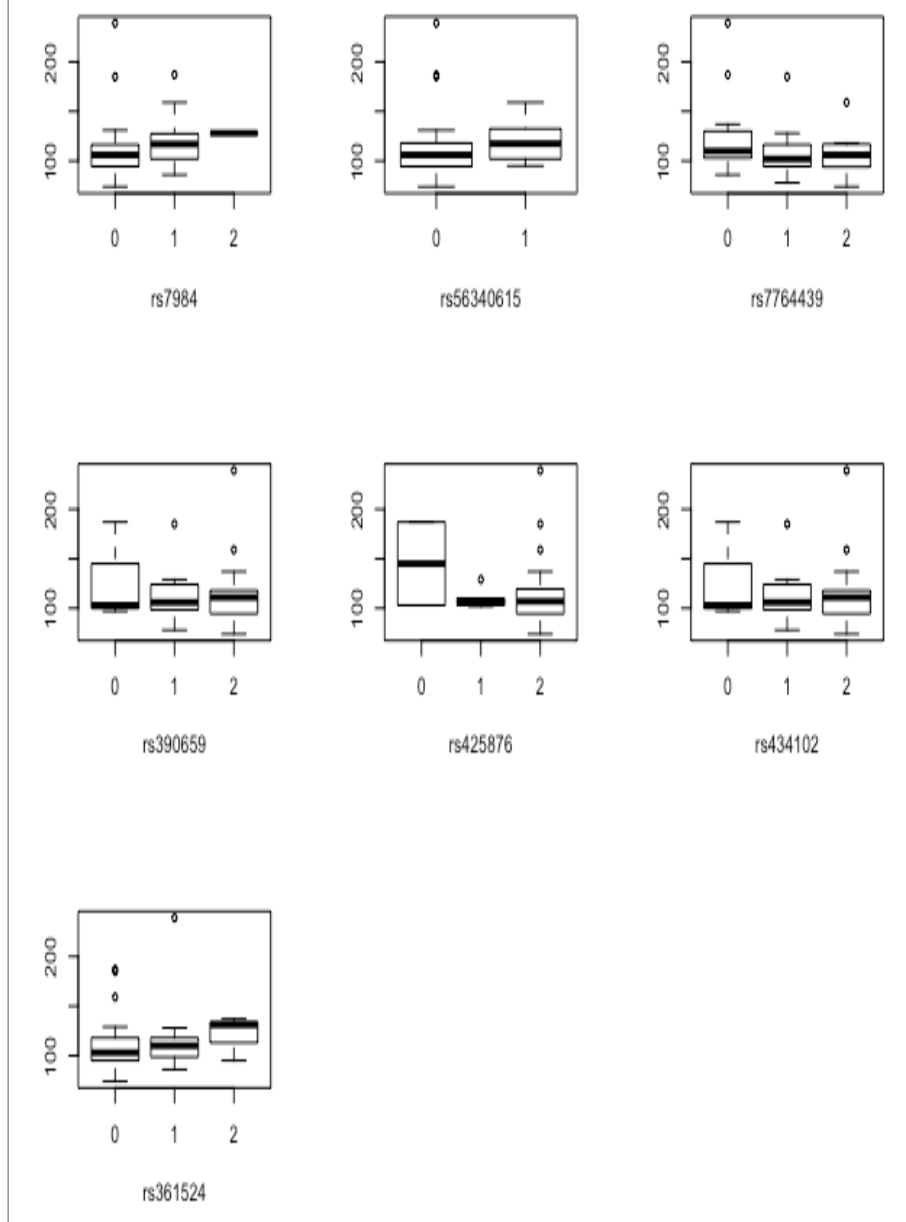
Genetinių veiksnių asociacija su TNSS

Atlikta abiejų akių TNSS storio asociacijos analizė su VNP. VNP rs7984 ir rs361524 abiejų akių atvejais stebimas TNSS storio didėjimas su kiekvienu retu aleliu, o rs425876 KA atveju – TNSS sluoksnio mažėjimas su kiekvienu retu aleliu (21 (A–B) pav.). Galima apibendrinti, kad rs7984 ir rs361524 alternatyvūs aleliai gali būti siejami su storesniu TNSS, o rs425876 – su plonesniu TNSS.



0 – du referentiniai aleliai, 1 – referentinis ir alternatyvus aleliai, 2 – du alternatyvūs aleliai, Y ašyje pateiktas TNSS (μm).

21 pav. (A) DA ir TNSS storio asociacijos analizė su skirtingais VNP

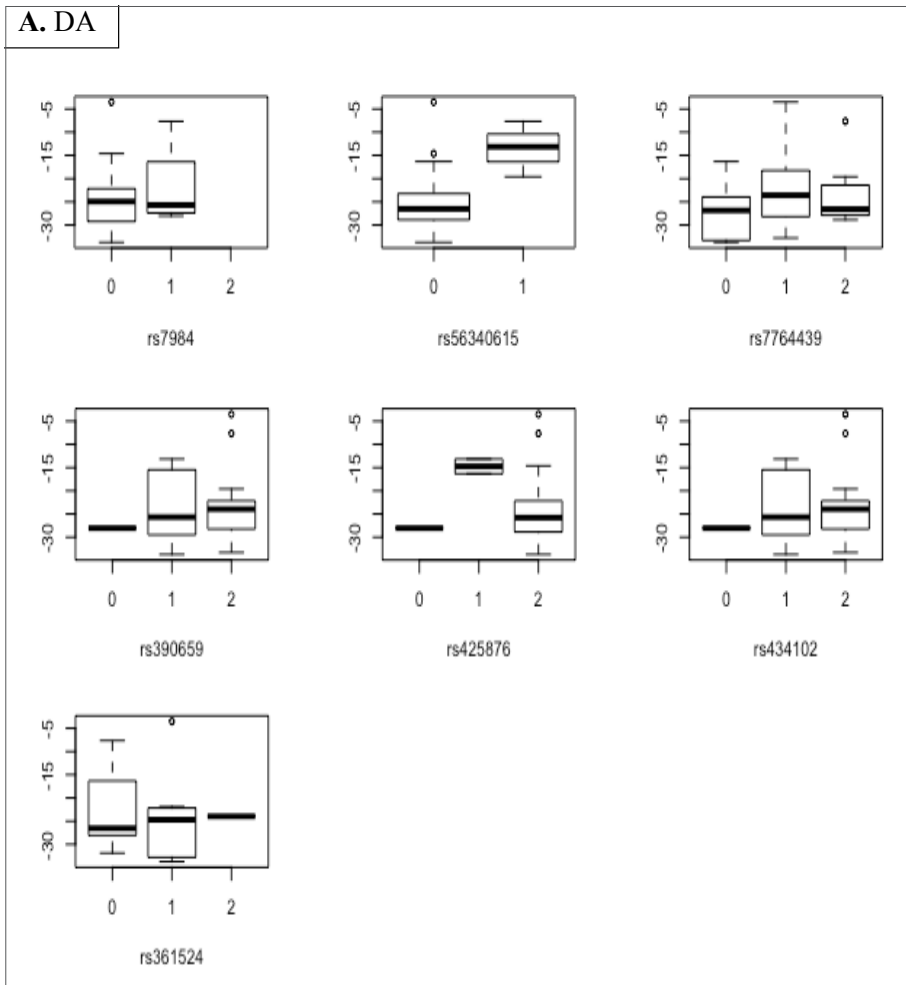
B. KA

0 – du referentiniai aleliai, 1 – referentinis ir alternatyvus aleliai, 2 – du alternatyvūs aleliai, Y ašyje pateiktas TNSS (μm).

21 pav. (B) KA ir TNSS storio asociacijos analizė su skirtingais VNP

Genetinių veiksnių asociacija su MD

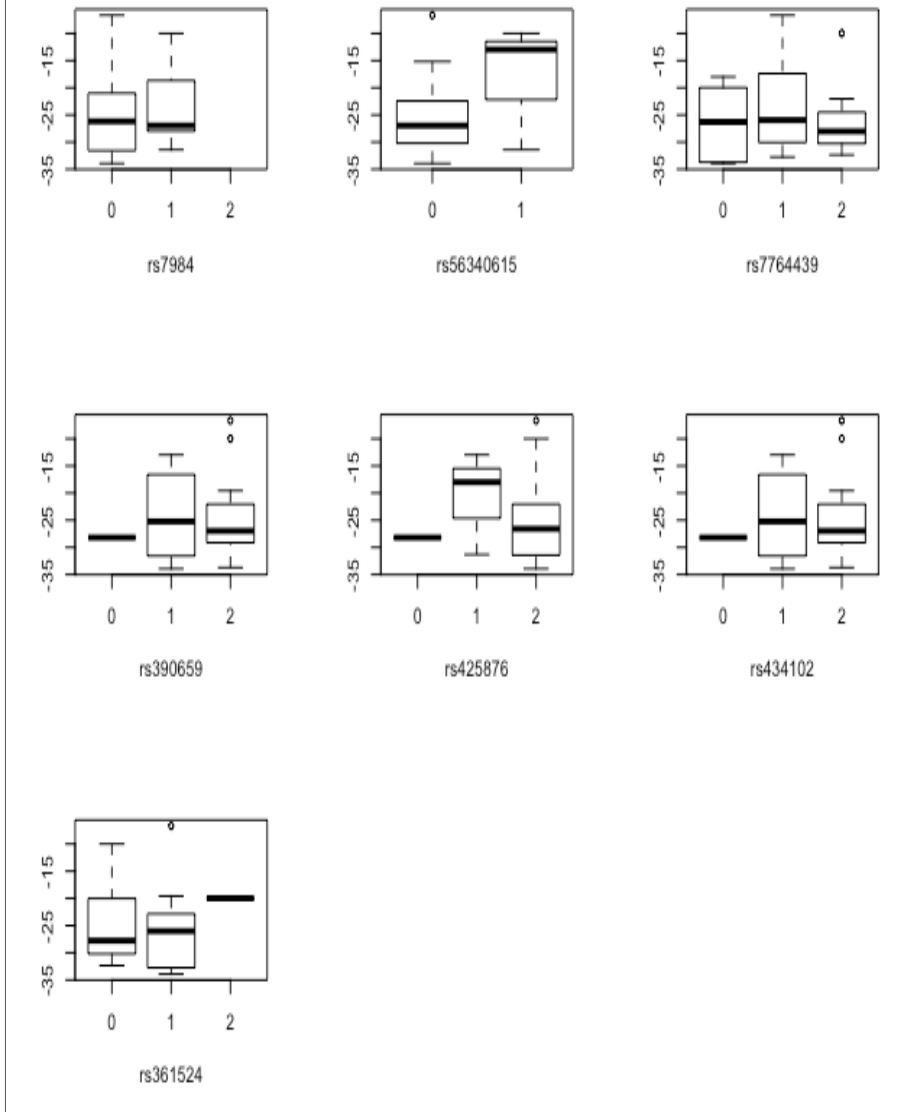
Atlikta DA ir KA akių MD parametras (vidutinis akių MD nuokrypis, dB) asociacijos su VNP analizė. Nustatytiems skirtingiems VNP gauti skirtingi rezultatai. Atlikus DA ir rs56340615 bei rs425876 asociacijos analizę, gauti reikšmingi skirtumai prie skirtingų alelių, o rs390659 ir rs434102 atvejais gauti rezultatai parodo MD didėjimą su kiekvienu retu aleliu. KA tik rs361524 rastas MD didėjimas su kiekvienu retu aleliu. Apibendrinant matyti, jog, identifikavus skirtingus VNP, rezultatai skirtingi, vienos tendencijos nepastebima (22 (A–B) pav.).



0 – du referentiniai aleliai, 1 – referentinis ir alternatyvus aleliai, 2 – du alternatyvūs aleliai, Y ašyje pateikta MD vertė (dB).

22 pav. (A) Abiejų akių MD parametras asociacijos analizė su skirtingais VNP

B. KA



0 – du referentiniai aleliai, 1 – referentinis ir alternatyvus aleliai, 2 – du alternatyvūs aleliai, Y ašyje pateikta MD vertė (dB).

22 pav. (B) Abiejų akių MD parametro asociacijos analizė su skirtingais VNP

4.2.7. Su X chromosoma paveldimas PR

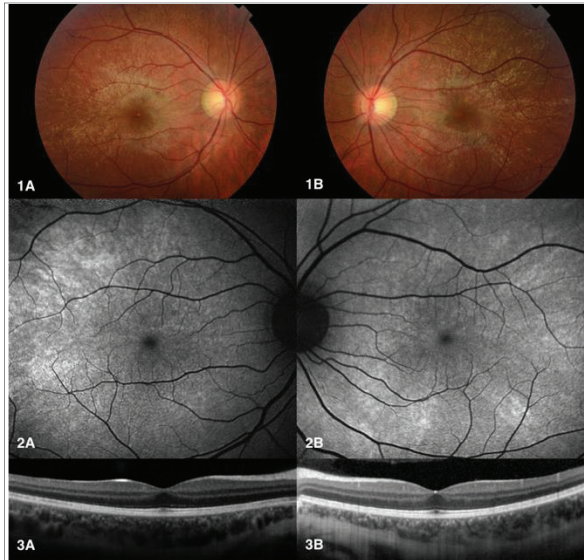
Sibės TD105 ir TD106 neišsakė jokių papildomų oftalmologinių nusi-skundimų, be to, jog reikalingi akiniai refrakcijos korekcijai. Tiriamųjų demo-grafiniai ir klinikiniai duomenys pateikti 19 lentelėje.

19 lentelė. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys

	TD105	TD106
Amžius	14	9
Lytis	M	M
GKRA DA/KA	1,0/1,0	0,8/1,0
Refrakcija		
DA	-3,0	-3,0 -1,0 157°
KA	-2,25	+0,5 -0,5 170°
Nusiskundimai	Refrakcijos korekcijos poreikis	Refrakcijos korekcijos poreikis
Ishihara'os t.		
DA	38/38	38/38
KA	38/38	38/38

GKRA – geriausias koreguotas regos aštrumas, DA – dešinė akis, KA – kairė akis, M – moteris.

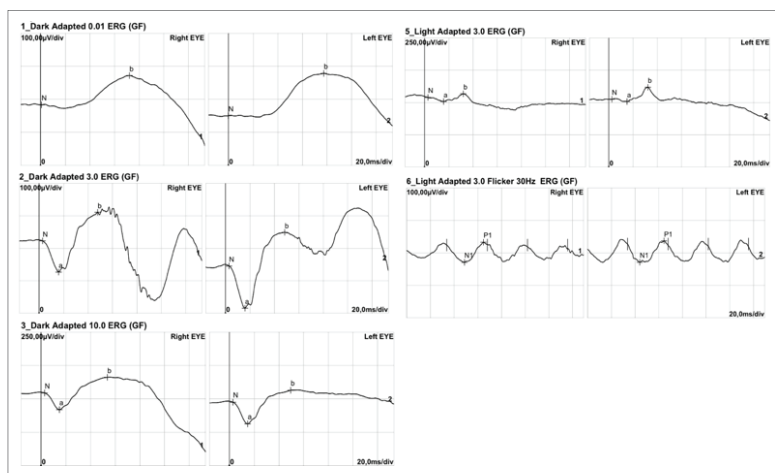
Abiejų tiriamųjų akių dugno ir priekinio segmento tyrimas – be pakeitimų. Oftalmobiomikroskopuojant stebimas abiejų tiriamųjų *tapetal* pobūdžio refleksas (23 pav.).



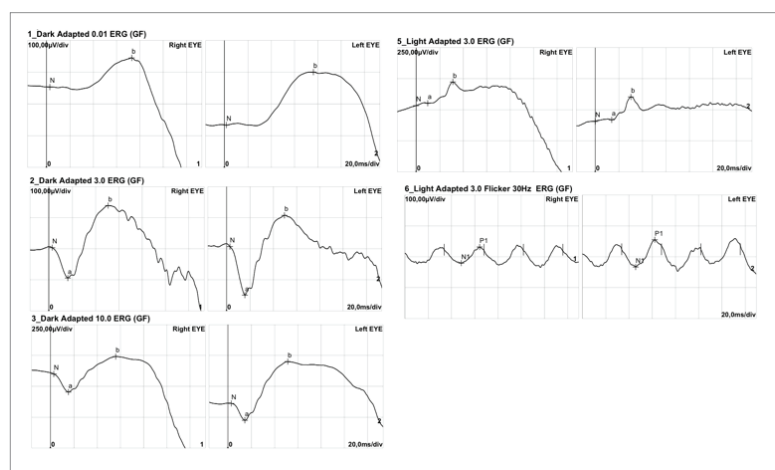
23 pav. TD105 (1 A–B) akių dugno nuotraukose pastebimas *tapetal* pobūdžio refleksas, koreliuojantis su padidėjusia AF autofluorescentinėje nuotraukoje (2 A–B). SD-OKT tyrimas – be pakeitimų (3 A–B)

Atlikta viso lauko ERG abiem tiriamosioms rodė nedidelius – vidutinius – pakitimus.

TD105 0.01ERG DA *b* bangos amplitudė nedaug žemiau normos (24 pav. 1), tamsinės adaptacijos 3.0 ERG *a* ir *b* bangų amplitudės sumažėjusios trečdaliu (24 pav. 2), šviesinės adaptacijos 3.0 ERG DA *b* amplitudė sumažėjusi perpus (24 pav. 5), *flicker* ERG – norminė (24 pav. 6); TD106 0.01ERG DA *b* bangos amplitudė nedaug žemiau normos (25 pav. 1), tamsinės adaptacijos 3.0 ERG *b* bangų amplitudės sumažėjusios ketvirtadaliu (25 pav. 2), šviesinės adaptacijos 3.0 ERG *a* ir *b* bangų amplitudė sumažėjusi perpus (25 pav. 5), *flicker* ERG – norminė (25 pav. 6).



24 pav. TD105 tiriamosios viso lauko ERG rezultatai



25 pav. TD106 tiriamosios viso lauko ERG rezultatai

Remiantis genealogija, tyrimų rezultatais (*tapetal* pobūdžio užpakalinio poliaus refleksas, nesama subjektyvių nusiskundimų, išskyrus refrakcijos ydą, akipločio ir spalvinio tyrimo rezultatai norminiai, viso lauko ERG stebimi nedideli pakitimai) ir mokslinės literatūros duomenimis, šiuo metu sibsėms įtariama diagnozė – su X chromosoma paveldimo PR lemiančių pokyčių nešiotojos.

4.3. *ABCA4* retinopatijos

STGD, KD ir KLD, remiantis neseniai atliktų molekulinį tyrimų rezultatais, vertinamos kaip paveldimos ligos, susijusios su *ABCA4* genu, todėl teisingiau būtų šias ligas įvardyti kaip su *ABCA4* susijusias TD (angl. *ABCA4-associated retinal degenerations*) [143]. Šių ligų simptomai persidengę, dažnai diagnozė galima tik vertinant ligos progresavimo pobūdį, be to, tie patys genų pokyčiai gali būti siejami su skirtingais fenotipais ir atvirksčiai [178]. Minėtina, kad ne visiems mūsų tiriamiesiems buvo identifikuota *ABCA4* pokyčių, todėl tiriamųjų rezultatai pristatomi dviejuose skirsniuose: STGD ligos ir KD/KLD tiriamųjų. Tiriamieji suskirstyti remiantis klinikiniais požymiais.

4.3.1. Tiriamieji, kuriems nustatyta Stargardt'o liga

Tiriamųjų, kuriems nustatyta STGD, grupę sudarė 15 tiriamųjų. Tyrime dalyvavo 9 moterys(60 %) ir 6 vyrai(40 %). Amžius svyravo nuo 9 iki 53 metų (20 lentelė), vidurkis – 35 m. (Sn – 14, mediana – 31). Didžioji dauguma tiriamųjų (86,67 %) buvo iš Vilniaus apskrities. Ligos pradžios amžius vertintas kaip regos prastėjimo pradžia, šis rodmens vidurkis siekė 19 m. (Sn – 13, mediana – 15). Ligos trukmės vidurkis siekė 13 m. (Sn – 11, mediana – 10).

Daugumos tiriamųjų refrakcija buvo miopinis astigmatizmas (86,67 %). GKRA DA ir KA rezultatai nesiskyrė – vidurkiai siekė 0,16 (Sn – 0,25, mediana – 0,10). Spalvinio matymo sutrikimas buvo įvairus: trijų tiriamųjų (20 %) GKRA buvo per mažas, kad įžiūrėtų testines lenteles, keturi tiriamieji (26,67 %) įžiūrėjo tik testines lenteles, kitiems aštuoniems tiriamiesiems (53,33 %) nustatytas išlaikytas arba saikingai sutrikęs spalvinis matymas. Visiems tiriamiesiems, kuriems buvo atliktas akipločio tyrimas, rasta centrinių skotomų: 6 tiriamiesiems (40%) 10° regos lauko, 7 (46,67 %) – 20° regos lauko, 1 tiriamajam (6,67%) centrinių skotomų buvo aptinkama už 20° regos lauko ribų. Detalesnė kiekvieno tiriamojo informacija pateikiama 20 lentelėje.

Oftalmobiomikroskopuojant visiems tiriamiesiems pastebėtos STGD ligai būdingos gelsvos dėmelės, ypač ryškiai matomos ADAF tyrimo metu (21 lentelė), taip pat „kalnėtos bronzos“ vaizdas, centrinė atrofija. Tiriamiesiems pastebėta skirtingų ADAF pakitimų (21 lentelė).

20 lentelė. Tiriamųjų, kuriems nustatyta STGD, demografiniai, spalvinio matymo ir akiplėčio duomenys

Eil. nr.	TD nr.	Lytis	Regos pablogėjimo pradžia, amžius (m.)	Ligos trukmė	Simptomai, kitos akių ligos	GKRA DA/KA	Refrakcija DA/KA	Ishihara'os t. DA/KA	Akiplotis
1	TD004	V	17	36	Dischromatopsija; Dėmės	0,16/0,16	Nėra / Miopinis astigmatizmas	2/2	Centrinės skotomos iki 10° regos lauko
2	TD005	M	7	19	N	0,03/0,04	Miopinis astigmatizmas / Miopinis astigmatizmas	0/0	Centrinės skotomos iki 20° regos lauko
3	TD006	M	30	19	Dischromatopsija	0,1/0,1	Nėra / Nėra	5/4	Centrinės skotomos iki 20° regos lauko
4	TD014	M	8	22	N	0,1/0,1	Miopinis astigmatizmas / Miopinis astigmatizmas	31/31	Centrinės skotomos iki 10° regos lauko
5	TD021	M	15	15	Fotofobija	0,06/0,06	Mišrus astigmatizmas / Mišrus astigmatizmas	0/0	Centrinės skotomos iki 20° regos lauko
6	TD024	V	27	3	N	0,1/0,1	Miopinis astigmatizmas / Miopinis astigmatizmas	24/33	Centrinės skotomos iki 10° regos lauko
7	TD026	M	10	10	N	0,1/0,1	Trumparegystė / Miopinis astigmatizmas	8/12	Centrinės skotomos iki 20° regos lauko
8	TD027	V	6	36	Kitos ligos	0,02/0,02	Miopinis astigmatizmas / Miopinis astigmatizmas	0/0	Centrinės skotomos aptinkamos >20° regos lauko
9	TD050	V	45	7	N	0,12/0,16	Hipermetropinis astigmatizmas / Hipermetropinis astigmatizmas	38/38	Centrinės skotomos iki 10° regos lauko
10	TD081	V	33	6	Dėmės	0,1/0,05	Miopinis astigmatizmas / Trumparegystė	31/33	Centrinės skotomos iki 20° regos lauko

20 lentelė (tęsinys). Tiriamųjų, kuriems nustatyta STGD, demografiniai, spalvinio matymo ir akiplėčio duomenys

Eil. nr.	TD nr.	Lytis	Regos pablogėjimo pradžia, amžius (m.)	Ligos trukmė, mėn.	Simptomai, kitos akių ligos	GKRA DA/KA	Refrakcija DA/KA	Ishihara'os t. DA/KA	Akiplotis
11	TD090	V	7	2	N	0,4/0,5	Miopinis astigmatizmas / Miopinis astigmatizmas	18/12	Centrinės skotomos iki 20 ^o regos lauko
12	TD091	M	34	0,5	Uveitai	1/0,95	Mišrus astigmatizmas / Mišrus astigmatizmas	38/38	Centrinės skotomos iki 10 ^o regos lauko
13	TD093	M	13	5	N	0,09/0,09	Miopinis astigmatizmas / Miopinis astigmatizmas	2/2	Centrinės skotomos iki 20 ^o regos lauko
14	TD114	M	30	28	Glaukoma	0,02/0,02	Miopinis astigmatizmas / Miopinis astigmatizmas	2/2	Centrinės skotomos iki 10 ^o regos lauko
15	TD123	M	10	21	N	0,005/0,005	Miopinis astigmatizmas / Miopinis astigmatizmas	2/2	N

STGD – Stargardt'o liga, GKRA – geriausias koreguotas regos aštrumas, DA – dešinė akis, KA – kairė akis, ast – astigmatizmas, m. – metai, t. – testas.

21 lentelė. Stargardt' o liga sergančių tiriamųjų Fishman' o klasifikacijos, ADAF, OKT ir Lois klasifikacijos duomenys (N – nėra duomenų)

Eil. nr.	TD nr.	Fishman' o klasifikacija	ADAF kategorijos	Detalesnis ADAF vertinimas	SD-OKT pakitimai GD DA/KA	CTS DA/KA	SGS DA/KA	EZ GD srityje AA	EZ defekto ilgis (µm) DA/KA	Lois klasifikacija
1	TD004	1	HipoAF foveoje apsupta homogeninės AF	Foveos grūdėtumas, hiperautofluoresuojantis žiedas	VMT/VMT	38/38	446/454	N	2 077/1 594	I
2	TD005	3	Daugybimiai hipopAF plotai užpakaliniame poliuje heterogeninės AF fone	CA, hiperAF dėmės išplitusios už arkadų	VMT/N	92/104	N/N	Pažeistas	–	III
3	TD006	1	HipoAF foveoje apsupta homogeninės AF	Foveos grūdėtumas, hiperAF dėmės foveoje	N/N	51/60	450/452	N	2 269/2 665	II
4	TD014	1	HipoAF foveoje apsupta homogeninės AF	CA, hiperautofluoresuojantis žiedas, hiperAF dėmės foveoje	N/VMT	40/174	335/340	N	2 281/1 525	I
5	TD021	3	HipoAF GD heterogeniniame AF fone, gaustis netolygios AF židiniai	CA, hiperAF dėmės išplitusios už arkadų	N/VMT	82/39	226/233	Pažeistas	–	II
6	TD024	2	HipoAF foveoje apsupta homogeninės AF	DA – CA, hiperAF dėmės užpakaliniame poliuje / KA – CA, hiperAF dėmės išplitusios už arkadų	VMT/N	54/78	405/254	N	2 868/2 702	II

21 lentelė (tęsinys). Stargardt' o liga sergančių tiriamųjų Fishman' o klasifikacijos, ADAF, OKT ir Lois klasifikacijos duomenys (N – nėra duomenų)

Eil. nr.	TD nr.	Fishman' o klasifikacija	ADAF kategorijos	Detalesnis ADAF vertinimas	SD-OKT pakitimai GD DA/KA	CTS DA/KA	SGS DA/KA	EZ GD srityje AA	EZ defekto ilgis (µm) DA/KA	Lois klasifikacija
7	TD026	1	HipoAF foveoje apsupta homogeninės AF	Foveos grūdėtumas, hiperAF dėmės išplitusios už arkadų	VMT/N	56/58	352/298	N	2 230/2 099	II
8	TD027	4	N	N/N	N/N	81/43	89/78	Normalus	–	III
9	TD050	2	HipoAF foveoje apsupta homogeninės AF	CA, hiperautofluorescuojantis žiedas, hiperAF dėmės užpakaliniame poliuje	N/N	56/50	511/538	N	2 007/1 698	I
10	TD081	3	HipoAF GD heterogeniniame AF fone, gausūs netolygios AF židiniai	CA, hiperAF dėmės išplitusios už arkadų	N/VMT	44/44	271/243	N	5 922/6 957	III
11	TD090	2	HipoAF GD heterogeniniame AF fone, gausūs netolygios AF židiniai	Foveos grūdėtumas, hiperAF dėmės išplitusios už arkadų	N/N	104/118	292/309	N	2 087/1 764	I
12	TD091	1	HipoAF foveoje apsupta homogeninės AF	Foveos grūdėtumas, hiperAF dėmės foveoje	N/N	176/158	381/412	N	2 556/2 883	I
13	TD093	2	HipoAF GD heterogeniniame AF fone, gausūs netolygios AF židiniai	CA, hiperAF dėmės išplitusios už arkadų	N/N	61/63	342/309	N	3 034/3 331	I

21 lentelė (tęsinys). Stargardt' o liga sergančių tiriamųjų Fishman' o klasifikacijos, ADAF, OKT ir Lois klasifikacijos duomenys (N – nėra duomenų)

Eil. nr.	TD nr.	Fishman' o klasifikacija	ADAF kategorijos	Detalesnis ADAF vertinimas	SD-OKT pakeitimai GD DA/KA	CTS DA/KA	SGS DA/KA	EZ GD srityje AA	EZ defekto ilgis (µm) DA/KA	Lois klasifikacija
14	TD114	2	HipoAF GD heterogeniniame AF fone, gausūs netolygios AF židiniai	CA, hiperAF dėmės išplitusios už arkadų	N/N	39/49	166/189	N	3 821/4 101	I
15	TD123	4	Daugybiniai hiperAF plotai užpakaliniame poliuje heterogeninės AF fone	CA, hiperAF dėmės išplitusios už arkadų	VMT/VMT	67/66	149/162	Pažeistas	–	III

ADAF – akių dugno autofluorescencija, SD-OKT – spektro domeno optinė koherentinė tomografija, CTS – centrinės tinklainės storis, SGS – subfoveolinis gyslainės storis, EZ – elipsoidinė zona, GD – geltonoji dėmė, CA – centrinė atrofija, AF – autofluorescencija, DA – dešinė akis, KA – kairė akis.

22 lentelė. Tiriamųjų, kuriems nustatyta STGD, viso lauko ERG tyrimo rezultatai

Eil. nr.	TD Nr.	ERG																	
		skot_impl_001		skot_a_amp_100		skot_b_amp_100		skot_impl_100		fot_N1_P1		fot_P1							
		DA	KA	DA	KA	DA	KA	DA	KA	DA	KA	DA	KA						
1	TD004	98,9	91,6	270	347	363	438	41,1	41,1	72,9	112	60,8	61,4						
2	TD005	78,7	79	70,7	72,2	83,7	80,7	37,9	37,9	16,4	22	58,4	71,9						
3	TD006	90	89,9	229	222	270	267	34,3	33,5	11,5	12,7	58,7	59						
4	TD014	77,2	70,2	241	264	349	349	46,7	54,9	75,7	70,5	62,8	62,5						
5	TD021	98	75,1	114	129	188	224	54,6	55,2	28,3	25,5	64,9	63,7						
6	TD024	78,7	78,7	216	191	239	214	34,1	34,1	119	104	60,2	60,2						
7	TD026	80,5	81,4	287	289	366	378	42,1	43,7	138	141	62,9	61,9						
8	TD027	0,0	0,0	78,4	50	68,5	37,2	56,9	66,3	66,3	2,39	15,6	63,1						
9	TD050	72,2	80,7	262	268	382	347	41,4	40,5	81,9	81,1	62,2	61,9						
10	TD081	88,6	81	115	159	90,3	115	37	36,7	35,5	53,6	59,9	61,1						
11	TD090	78,4	84,8	260	209	334	282	42,9	42,3	65,9	60,5	64,3	64,3						
12	TD091	81	76,6	362	313	479	354	42,9	49,9	151	135	61,1	61,4						
13	TD093	66,3	67,5	259	322	316	392	35,2	36,1	88	83,9	60,8	61,4						
14	TD114	86,6	86,3	212	212	469	459	49,9	49,9	142	144	61,9	61,9						
15	TD123	84,5	83,1	33	26,2	85,7	54,1	60,8	49	7,76	5,13	78,7	79						
	Vidurkis	82,8	80,4	200,6	204,9	272,2	266,1	43,9	44,7	73,3	70,2	59,5	63,6						
	Mediana	80,75	80,85	229	212	316	282	42,1	42,3	72,9	70,5	61,1	61,9						
	SN	9,1	6,8	95,1	100,7	140,2	140,3	8,4	9,3	48,0	49,8	13,1	5,1						

ERG – elektrotretinografija, DA – dešinė akis, KA – kairė akis.

Vertinant OKT GD tyrimo rezultatus, 8 tiriamiesiems (53,33 %) buvo rasta VMT. Vertinta EZ sluoksnio struktūra ir vientisumas. 11 iš 15 tiriamųjų (73,33 %) GD srityje EZ sluoksnio struktūra buvo smarkiai suardyta, sluoksnis neidentifikuotas – stebėta skirtinga „optinės ertmės“ stadija. Tais atvejais matuotas EZ defekto ilgis (21 lentelė). CTS vidurkis DA siekė 69,4 μm (Sn – 35,7 μm , mediana – 56 μm), KA – 77,8 μm (Sn – 42,0 μm , mediana – 63 μm). SGS vidurkis DA siekė 315,4 μm (Sn – 124,0 μm , mediana – 338,5 μm), KA – 305,1 μm (Sn – 126,5 μm , mediana – 303,5 μm). Tiriamųjų OKT duomenys, Fishman'o ir Lois klasifikacija bei akių dugno AF duomenys pateikti 21 lentelėje. Detalūs viso lauko ERG rezultatai pateikiami 22 lentelėje. MfERG atlikta 8 tiriamiesiems (53,33 %): šešiams iš jų (75 %) pastebėtas susilpnėjęs atsakas centrinėse zonose, dviems (25 %) – susilpnėjęs atsakas visos mfERG zonose.

4.3.2. Tiriamieji, kuriems nustatyta kolbelių / kolbelių ir lazdelių distrofija

Tiriamųjų oftalmologiniai duomenys

Tiriamųjų, kuriems nustatyta kolbelių bei kolbelių ir lazdelių distrofija, grupei priskirta 12 pacientų: penkios moterys (41,67 %) ir septyni vyrai (58,33 %). Tiriamųjų amžius svyravo nuo 17 iki 66 metų. Didžioji dauguma tiriamųjų (85,71 %) buvo iš Vilniaus apskrities, trys tiriamieji (27,27 %) buvo iš kitų apskričių.

Tiriamųjų ligos trukmė svyravo nuo 1 iki 33 metų, vidurkis siekė 13,2 m. (Sn – 9,7, mediana – 12). Ligos trukmei įvertinti, kaip ir STGD ligos atveju, pasirinktas subjektyvus ligos pradžios įvertinimas – regos blogėjimo pradžia, kurios amžiaus vidurkis – 17,2 m. (Sn – 10,8, mediana – 15). Kiti tiriamųjų subjektyvūs nusiskundimai pateikti 23 lentelėje.

Daugumos tiriamųjų refrakcija buvo miopinis astigmatizmas (71,42 %). GKRA DA vidurkis siekė 0,38 (Sn – 0,22, mediana – 0,45), KA – 0,37 (Sn – 0,27, mediana – 0,36). Spalvinio matymo sutrikimas buvo įvairus: dviejų tiriamųjų (14,28 %) GKRA buvo per mažas, kad įžiūrėtų testines lenteles, keturi tiriamieji (28,57 %) įžiūrėjo tik testines lenteles, kitiems tiriamiesiems (57,14 %) nustatytas išlaikytas arba saikingai sutrikęs spalvinis matymas. Visiems tiriamiesiems, kuriems buvo atliktas akipločio tyrimas, rasta centrinų skotomų: šešiams tiriamiesiems (42,86 %) – 10° regos lauko, septyniems (50 %) – 20° regos lauko. Detalesnė kiekvieno tiriamojo informacija pateikiama 23 lentelėje.

23 lentelė. Tiriamųjų, kuriems nustatyta kolbelių / kolbelių ir lazdelių distrofija, demografiniai, spalvinio matymo ir akipločio duomenys.

Eil. nr.	TD nr.	Lytis	Regos pablogėjimo pradžia, amžius (m.)	Ligos trukmė (m.)	Liga	Simptomai, kitos akių ir sisteminės ligos	GKRA DA/KA	Refrakcija DA/KA	Ishihara'os testas DA/KA	Akiplotis
1	TD003	V	8	27	KD		0,5/0,45	Trumparegystė / N	38/38	Ny/Ny
2	TD007	V	14	12	KD	N	0,16/0,16	Trumparegystė / Trumparegystė	38/38	Centrinės skotomos iki 10° regos lauko
3	TD010	V	17	1	KD	Dėmės	0,63/0,1	N / Hipertropinis astigmatizmas	38/38	Centrinės skotomos iki 10° regos lauko
4	TD029	V	35	14	KD	Dischromatopsija	0,2/0,1	Toliaregystė / Miopinis astigmatizmas	2/2	Centrinės skotomos iki 10° regos lauko
5	TD036	V	16	9	KD	N	0,25/0,25	Miopinis astigmatizmas / Trumparegystė	12/10	Centrinės skotomos iki 10° regos lauko
6	TD053	M	17	5	KD	Migrena be auros	0,4/0,4	Hipertropinis astigmatizmas / Hipertropinis astigmatizmas	22/7	Centrinės skotomos iki 10° regos lauko
7	TD058	M	6	13	KD	N	0,75/0,7	Miopinis astigmatizmas / Hipertropinis astigmatizmas	37/38	Centrinės skotomos aptinkamos >20° regos lauko
8	TD061	M	12	10	KD	Dischromatopsija	0,16/0,32	Trumparegystė / Miopinis astigmatizmas	2/2	DA – centrinės skotomos iki 20° regos lauko / KA – iki 10°

23 lentelė (tęsinys). Tiriamųjų, kuriems nustatyta kolbelių / kolbelių ir lazdelių distrofija, demografiniai, spalvinio matymo ir akiplėčio duomenys.

Eil. nr.	TD nr.	Lytis	Regos pablogėjimo pradžia, amžius (m.)	Ligos trukmė (m.)	Liga	Simptomai, kitos akių ir sisteminės ligos	GKRA DA/KA	Refrakcija DA/KA	Ishihara'os testas DA/KA	Akiplėtis
9	TD067	V	30	33	KD	N	0,5/0,95	N / Miopinis astigmatizmas	38/38	DA – Ny / KA – centrinės skotomos iki 10° regos lauko
10	TD095	V	5	12	KLD	Fotofobija, inkstų policistozė	0,5/0,45	Hipermetropinis astigmatizmas / Hipermetropinis astigmatizmas	2/2	Centrinės skotomos iki 20° regos lauko
11	TD113	M	36		KD	N	0,5/0,5	Miopinis astigmatizmas / Miopinis astigmatizmas	17/20	DA –centrinės skotomos iki 10° regos lauko / KA –>20°
12	TD123	M	10	21	KLD	N	0,005/0,005	Miopinis astigmatizmas / Miopinis astigmatizmas	2/2	N

GKRA – geriausias koreguotas regos aštrumas, DA – dešinė akis, KA – kairė akis, m. – metai, KD – kolbelių distrofija, KLD – kolbelių ir lazdelių distrofija.

Vertinant EZ sluoksnio struktūrą, 6 iš 12 tiriamųjų (50 %) vienoje arba abiejose akyse GD srityje EZ sluoksnio struktūra buvo smarkiai suardyta, sluoksnis neidentifikuotas – stebėta skirtinga *optinės ertmės* stadija. Identifikavus optinę ertmę, matuotas EZ defekto ilgis (24 lentelė). CTS vidurkis DA siekė 139,5 μm (Sn – 47,9 μm, mediana – 142,5 μm), KA – 142,3 μm (Sn – 52,1 μm, mediana – 155 μm). SGS vidurkis DA siekė 304,5 μm (Sn – 140,1 μm, mediana – 292 μm), KA – 303,3 μm (Sn – 119,3 μm, mediana – 308 μm). Oftalmobiomikroskopuojant GD pakitimai, skirtingai negu tiriamųjų, kuriems nustatyta STGD, nebuvo išreikšti – dažniausiai stebėta dispigmentacija arba akių dugnas be pakitimų. Tiriamųjų OKT duomenys, akių dugno vaizdas ir AF duomenys pateikti 24 lentelėje.

Tiriamųjų, kuriems nustatyta kolbelių distrofija, viso lauko ERG buvo norminė, o kolbelių ir lazdelių distrofijos atvejais – tiek skotopiniai, tiek fotopiniai atsakai smarkiai sumažėję. MfERG neatlikta vienai tiriamajai dėl per mažo GKRA, visiems likusiems tiriamiesiems buvo nustatyta pakitimų: centrinės *kalvos* suplokštėjimas arba įvairaus laipsnio centrinių amplitudžių sumažėjimas (24 lentelė).

4.3.3. *ABCA4* retinopatijų atvejai, patvirtinti genetiniais tyrimo metodais

Visiems tiriamiesiems, kuriems nustatyta *ABCA4* retinopatija, atlikti dažniausių patogeninių variantų *ABCA4* gene molekuliniai genetiniai tyrimai. Tirti 12-os ir (ar) 21-o ir 42-ų egzonų koduojančios ir aplinkinės sekos – fragmentai, kur identifikuojami dažniausi Lietuvos pacientų grupės patogeniniai pokyčiai. Penkiems tiriamiesiems patvirtinta molekulinė *ABCA4* retinopatijos diagnozė, visiems nustatytas galimai sudėtinis heterozigotinis patogeninių mutacijų CM 990022 ir CM970016 genotipas. Septyniems tiriamiesiems, kuriems diagnozuota *ABCA4* retinopatija, nustatytas patogeninis variantas CM970016, galimai patogeninis variantas HM060037 arba sudėtinis ligą lemiantis alelis L541P, A1038V viename alelyje.

Mūsų atlikto tyrimo metu tiriamiesiems, kuriems diagnozuota *ABCA4* retinopatija, nustatyti sekos pokyčiai:

- CM970016 – Lietuvos pacientų, kuriems nustatyta *ABCA4* retinopatija, grupės pokyčio dažnis yra 11,84 %;
- CM990022 – Lietuvos pacientų, kuriems nustatyta *ABCA4* retinopatija, grupės pokyčio dažnis yra 5,26 %;
- HM060037 – Lietuvos pacientų, kuriems nustatyta *ABCA4* retinopatija, grupės pokyčio dažnis yra 1,32 %

24 lentelė. Tiriamųjų, kuriems nustatyta kolbelių / kolbelių ir lazdelių distrofija, akių dugno oftalmobiomikroskopijos, AF, SD-OKT ir mfERG rezultatai

Eil. nr.	TD nr.	GD vaizdas oftalmoskopuojant	Detalesnis ADAF vertinimas	SD-OKT specifiniai GD pakitimai DA/KA	CTS DA/KA	SGS DA/KA	EZ sluoksnis GD srityje AA	EZ defekto ilgis DA/KA	mfERG
1	TD003	Labai švėni dispigmentacija	Foveos grūdėtumas	ERM+VMT/ERM+VMT	140/158	286/258	Normalus	N/N	Nedidelis amplitudžių sumažėjimas centre
2	TD007	Dispigmentacija	CA, hiperAF žiedas	Nėra / Nėra	72/59	245/277	N	1283/1554	Nedidelis amplitudžių sumažėjimas centre
3	TD010	Dispigmentacija	HiperAF žiedas	Nėra / Nėra	83/70	312/310	N	1451/1508	Amplitudžių sumažėjimas centre, ekscentrinė fikscija
4	TD029	Gelsvos dėmės	Foveos grūdėtumas	Nėra / Nėra	196/200	298/327	Normalus / N	N / 701	Amplitudžių sumažėjimas centre
5	TD036	Labai švėni dispigmentacija	Foveos grūdėtumas, hiperAF žiedas / CA, hiperAF žiedas	CGDP + lameliarinė skylė / CGDP + lamelinė skylė	145/160	106/306	N	662/786	Amplitudžių sumažėjimas centre
6	TD053	Prislopintas GD refleksas	Foveos grūdėtumas	Nėra / Nėra	202/195	360/360	Normalus	N/N	Amplitudžių sumažėjimas centre
7	TD058	Ny	Foveos grūdėtumas	N/VMT	140/140	464/434	Pažeistas	N/N	Centrinė <i>karva</i> suplokštėjusi
8	TD061	Dispigmentacija, hipopigmentuoti ploteliai ties fovea	CA, hiperAF žiedas	Nėra / Nėra	146/155	480/536	N	1133/1176	Amplitudžių sumažėjimas centre

24 lentelė (tęsinys). Tiriamaųjų, kuriems nustatyta kolbelių / kolbelių ir lazdelių distrofija, akių dugno oftalmobiomikroskopijos, AF, SD-OKT ir mfERG rezultatai

Eil. nr.	TD nr.	GD vaizdas oftalmoskopuojant	Detalesnis ADAF vertinimas	SD-OKT specifiniai GD pakitimai DA/KA	CTS DA/KA	SGS DA/KA	EZ sluoksnis GD srityje AA	EZ defekto ilgis DA/KA	mfERG
9	TD067	Dispigmentacija, TPE atrofijos plotelis	Foveos grūdėtumas / CA	VMT / CGDP + lameriarinė skylė	151/155	254/160	Pažeistas / N	N / 2065	Centrinė <i>ka/va</i> suplokštėjusi
10	TD095	Ny	Ny	VMT/VMT	208/212	553/384	Normalus	N/N	Visose zonose sumažėjusios amplitudės
11	TD113	Dispigmentacija	Foveos grūdėtumas	Nėra / Nėra	124/138	147/125	Normalus	N/N	Centrinė <i>ka/va</i> nedaug suplokštėjusi
12	TD123	Atrofiška, „marga“ tinklainė, pigmentuoti židiniai	CA, hiperAF išplinta už arkadų	VMT/VMT	67/66	149/162	Normalus	N/N	N

AF – autofluorescencija, SD-OKT – spektro domeno optinė koherentinė tomografija, mfERG – multifokalinė elektroretinografija, ADAF – akių dugno autofluorescencija, GD – geltonoji dėmė, CTS – centrinės tinklainės storis, SGS – subfoveolinis gyslainės storis, EZ – elipsoidinė zona, AA – abi akys, DA – dešinė akis, KA – kairė akis, ERM – epiretulinė membrana, VMT – vitreomakulinė trakcija, CA – centrinė atrofija, CGDP – cistinis geltonosios dėmės paburkimas, TPE – tinklainės pigmentinis epitelis.

L541P; A1038V – Lietuvos pacientų, kuriems nustatyta *ABCA4* retinopatija, grupės pokyčio dažnis yra 3,95 %. Ši sudėtinį dviejų pokyčių alelį sudarantys sekos pokyčiai paveldimi cis konfigūracijoje. Toks kompleksas dažniau nustatomas vokiečių kilmės populiacijoje ir dėl to vertinamas kaip vokiečių „ikūrėjo“ efekto pokytis. 12,7 % pacientų, kuriems diagnozuota *ABCA4* retinopatija, yra vokiečių kilmės, palyginti su 1,1 % ne vokiečių kilmės pacientų [325].

TD050 tiriamasis

Ištirus *ABCA4* geno 12, 21 ir 42 egzonų ir aplinkines sekas, nustatytas genotipas: c.[1622T>C]; [5882G>A] (p.[(Leu541Pro)]; [(Gly1961Glu)]) rs61751392, CM990022; rs1800553, CM970016*.

ABCA4 gene nustatytas patogeninių mutacijų c.1622T>C ir c.5882G>A galimai sudėtinis heterozigotinis genotipas, lemiantis autosominiu recesyviu būdu paveldimą STGD.

TD114 tiriamoji

Ištirus *ABCA4* (MIM#601691) geno 12, 21 ir 42 egzonų ir aplinkines sekas, nustatytas genotipas: c.[(1622T>C(;))3200C>T)]; [(5882G>A)] (p.(Leu541Pro)(;)(Ala1038Val)(;)(Gly1961Gln)) – rs61751392, CM990022; rs61751374, CM970006; rs1800553, CM970016*.

Molekuliniiais genetinėmis tyrimo metodais nustatytas galimai sudėtinis heterozigotinis patogeninių mutacijų, lemiančių STGD (OMIM#248200, ORPHAN:827), genotipas. Galimai viename alelyje nustatyti pokyčiai (rs61751392 + rs61751374) aprašomi kaip paveldimi kartu (sudėtinis alelis) [326].

4.4. Kitos paveldimos tinklainės distrofijos

4.4.1. Tiriamieji, kuriems nustatyta achromatopsija

Šioje paveldimų tinklainės distrofijų grupėje tirti šeši pacientai.

Visiems tiriamiesiems achromatopsijos simptomai pasireiškė nuo gimimo, tačiau ACHM diagnozė buvo įtarta tik tiriamiesiems kreipusis išsamaus tyrimo į VUL SK Akių ligų centrą. Po išsamaus oftalmologinio tyrimo tiriamieji buvo siunčiami į VUL SK Medicininės genetikos centrą ir molekulinio genetinio tyrimo metu buvo nustatyti patogeniniai pokyčiai, lemiantys ACHM.

Tiriamųjų GKRA buvo labai panašūs ir svyravo nuo 0,07 iki 0,16. Visų tiriamųjų, kaip parodė Ishihara'os testas, spalvų skyrimas buvo sutrikęs, tačiau tik trims tiriamiesiems diagnozuotas visiškas spalvų neskyrimas – TD012, TD013 ir TD122 skyrė tik testines (kontrolines) korteles (25 lentelė).

25 lentelė. Tiriamųjų, kuriems nustatyta ACHM, amžiaus, regos aštrumo, refrakcijos, subjektyvių nusiskundimų ir spalvinio matymo duomenys

	TD011	TD012	TD013	TD089	TD121	TD122
Amžius (m)	28	27	29	13	14	5
Subjektyvūs nusiskundimai	Prasta rega Prastas spalvų skyrimas Fotofobija	Nistagmas Fotofobija Toliaregystė Prasta rega Spalvų neskyrimas	Nistagmas Fotofobija Toliaregystė Prasta rega Spalvų neskyrimas	Nistagmas Prasta rega Regos haliucinacijos Fotofobija	Prasta rega Fotofobija Nistagmas	Prasta rega Fotofobija Nistagmas
GKRA DA/KA	0,12/0,12	0,1/0,16	0,1/0,1	0,12/0,12	0,12/0,12	0,08/0,07
Refrakcija DA KA	+1,75 –4,5 4° +2,25 –4,0 7°	+5,0 –3,0 16° +4,0 –3,0 170°	+5,25 –1,5 180° +5,25 –1,5 170°	–1,5 –3,75 3° –2,0 –3,25 173°	+5,75 –2,25 3° +6,0 –2,5 179°	+4,0 –1,5 20° +3,5 –1,75 18°
Ishihara'os t. DA KA	8/38 7/38	2/38 2/38	2/38 2/38	5/38 3/38	6/38 7/38	2/38 2/38

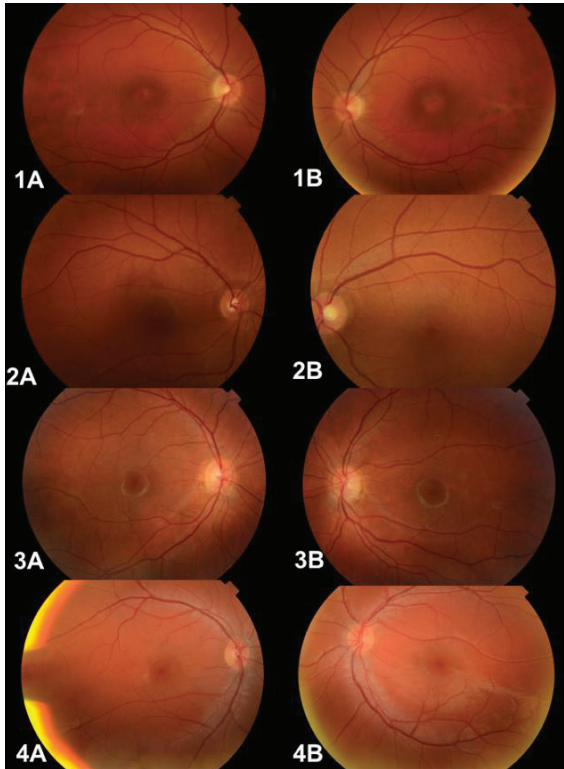
ACHM – achromatopsija, GKRA – geriausias koreguotas regos aštrumas, DA – dešinė akis, KA – kairė akis, t. – testas.

Tiriamųjų akių judesiai buvo laisvi, žvairumo nepastebėta, tačiau visiems tiriamiesiems pastebėtas žvilgsnio fiksacijos nebuvimas ir horizontalus nistagmas – achromatopsijai būdingi simptomai. Dėl pastarųjų simptomų daugumą tyrimų buvo sudėtinga arba neįmanoma techniškai kokybiškai atlikti.

Dėl visiems tiriamiesiems išreikšto nistagmo akispūdžiai buvo matuojami palpatoriškai – buvo norminiai.

Oftalmobiomikroskopijos metu nerasta jokių specifinių akies priekinio segmento pokyčių. Akių dugnuose, kaip būdinga ACHM, nepastebėta jokių pokyčių arba pastebėti pokyčiai buvo labai nedideli: GD reflekso stoka (TD011, TD012, TD013) ir švelni dispigmentacija (TD011 ir TD012) (26 pav.). TD012 akių dugno nuotrauka neatlikta dėl išreikštos fotofobijos, TD122 – dėl nedidelio amžiaus.

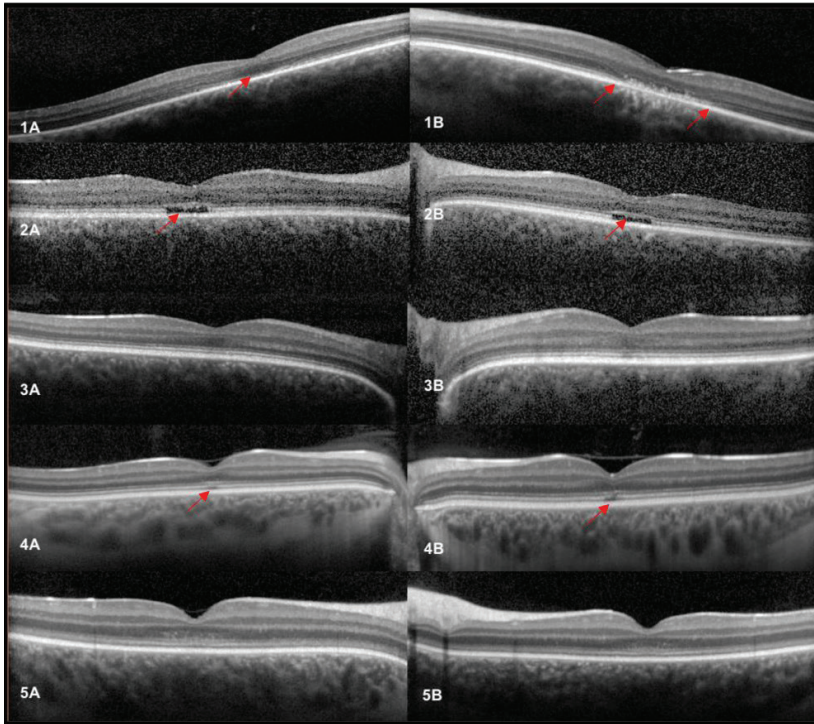
ADAF tyrimai – be didesnių pakitimų, tik TD013 pastebėta nedidelė hiperAF.



26 pav. Tiriamųjų akių dugno vaizdai
 TD011 pastebima AA švelni dispigmentacija ir neišreikštas GD refleksas (1 A–B). TD013 pastebima GD refleksio stoka (2 A–B). TD089 ir TD121 didesnių pakitimų nepastebėta (3 A–B ir 4 A–B).

Atlikus SD-OKT tyrimą, pastebėta įvairių pakitimų GD srityje (27 pav.). Visiems tiriamiesiems stebima skirtingo laipsnio foveos hipoplazija. TD122 SD-OKT neatliktas dėl mažo tiriamojo amžiaus. Trims tiramiesiems stebėti EZ defektai GD srityje: TD011 stebėtas EZ vientisumo pažeidimas, defekto ilgis DA – 1269 μm , KA – 1345 μm . TD012 stebėtas visiškas EZ praradimas subfovealiai, vad. optinė ertmė, kurios ilgis DA sudarė 715 μm , KA – 641 μm . TD089 stebėti smulkūs EZ vientisumo praradimai.

Visų tiriamųjų CTS buvo suplonėję, palyginti su pateiktomis normomis (26 lentelė). Suplonėjimas sietinas su ligos patogenezė – kolbelių fotoreceptorų, kurių koncentracija didžiausia geltonojoje dėmėje, stoka.



27 pav. Tiriamųjų geltonųjų dėmių SD-OKT tyrimas

TD011 DA pastebimas EZ praradimas (1 A), KA – EZ struktūros praradimas (1 B) (raudonos rodyklės). TD012 AA stebima optinė ertmė (2 A–B) (raudonos rodyklės). TD013 ir TD121 pastebima labai nedidelių EZ ir ELM struktūros netolygumų foveos srityje (3 A–B ir 5 A–B). TD089 – pradinis EZ vientisumo praradimas (4 A–B) (raudonos rodyklės).

26 lentelė. Tiriamųjų centrinės tinklainės storio rezultatai atlikus SD-OKT (μm)

Tiriamasis \ CTS (μm)	DA	KA
TD011	192	181
TD012	206	221
TD013	222	216
TD089	185	177
TD121	208	216

CTS – centrinės tinklainės storis, DA – dešinė akis, KA – kairė akis.

Dėl išreikštos fotofobijos SD-OKT atlikti buvo sudėtinga. Pritaikius EDI režimą, SGS išmatuotas dviem tiriamiesiems. TD089 SGS siekė 280 μm DA, KA – 257 μm . TD121 gyslainė subfovealiai buvo daug storesnė: DA siekė 418 μm , o KA – 428 μm . TD013 išmatuotas TNSS buvo norminis: DA – 103 μm , KA – 108 μm , o TD089 pastebėta nedidelių suplonėjimų temporaliniuose segmentuose. TNSS vidurkis siekė 89 μm DA ir 88 μm KA.

Visiems pacientams, išskyrus TD122, atlikta viso lauko ERG, kuri yra labai svarbi kitoms spalvinio matymo sutrikimo priežastims diferencijuoti ir tikslios paveldimos tinklainės distrofijos įtarimui pagrįsti, kad tolesni molekuliniai genetiniai tyrimai būtų atliekami tikslingai.

Skotopinėse fazėse pastebėti nepakitę, nedaug arba perpus sumažėję atsakai, fotopinėse fazėse, įskaitant izoliuotą kolbelių atsaką registruojančią *flicker* ERG, pastebėtos smarkiai sumažėjusios bangų amplitudės – beveik neregistruojami atsakai (27 lentelė).

27 lentelė. Tiriamiesiems atliktų viso lauko ERG rezultatai

	TA 3.0 ERG			ŠA 3.0 ERG			Flicker ERG	
	a bangos amp (μV)	b bangos amp (μV)	b bangos piko laikas (s)	a bangos amp (μV)	b bangos amp (μV)	b bangos piko laikas (s)	Bangos piko laikas (s)	N1P1 amp (μV)
TD011								
DA	72,5	105	45,6	3,2	10,2	43,1	89,9	11,1
KA	88,9	101	44,2	1,9	9,1	47,2	88,2	14,3
TD012								
DA	66,4	109	40,2	29,6	11,2	49	92,8	10,3
KA	90,7	119	40,2	6,41	11	41,7	80,1	15,1
TD013								
DA	148	256	48,1	1,31	17,7	49,9	81,9	14,9
KA	174	330	49	1,27	2,23	15,3	80,1	40,2
TD089								
DA	89,4	173	58,1	1,61	2,38	10,6	105,1	9,13
KA	89,4	173	56,1	0,125	5,42	19,1	63,7	7,24
TD121								
DA	171	363	45,8	9,69	1,12	14,1	59,6	2,01
KA	176	404	44,9	10,1	1,5	15,5	80,2	7,46
TD122	N	N	N	N	N	N	N	N

ERG – elektroretinografija, TA – tamsinė adaptacija, ŠA – šviesinė adaptacija, N – neatlikta dėl amžiaus, amp – amplitudė.

Genetinių tyrimų rezultatai

Penkiems iš šešių tiriamųjų, kuriems diagnozuota ACHM, atlikti molekuliniai genetiniai tyrimai ir nustatyta patogeninių *CNGB3* geno pokyčių (28 len-

telė). Lentelėje nurodyti šaltiniai, kuriuose nustatyti genotipai aprašyti pirmą kartą.

Dėl nedidelės tiriamųjų imties išsamesnė genotipo ir fenotipo koreliacija nebuvo atlikta.

28 lentelė. Tiriamųjų, kuriems nustatyta ACHM, patogeniniai CNGB3 pokyčiai

Tiriamasis	Genas	Genotipas	Patogeninis pokytis	Šaltinis
TD011	CNGB3	sudėtinis heterozigotinis	c.31insC (p.Val11fs*9) c.1148delC (p.Thr383Ilefs*13)	Kohl et al., EJHG; 2005 Sundin et al., Nature Genet; 2000
TD012	CNGB3	homozigotinis	c.819_826del (p.Arg274Valfs*13)	Sundin et al., Nature Genet; 2000
TD013	CNGB3	homozigotinis	c.819_826del (p.Arg274Valfs*13)	Sundin et al., Nature Genet; 2000
TD121	CNGB3	homozigotinis	c.1148delC: p.Thr383IlefsX13	Sundin et al., Nature Genet; 2000
TD122	CNGB3	homozigotinis	c.1148delC: p.Thr383IlefsX13	Sundin et al., Nature Genet; 2000

4.4.2. Tiriamieji, kuriems nustatyta juvenilinė retinošizė, paveldima su X chromosoma

Tyrime dalyvavo keturi pacientai, kuriems kliniškai įtarta XSRS ir molekuliniais genetiniais tyrimais nustatyta patogeninė mutacija *RS1* gene.

Visi tiriamieji buvo vyriškos lyties, pagrindiniai nusiskundimai: skaitymo sunkumai, akių nuovargis dirbant iš artimo nuotolio, teksto mirgėjimas skaitant.

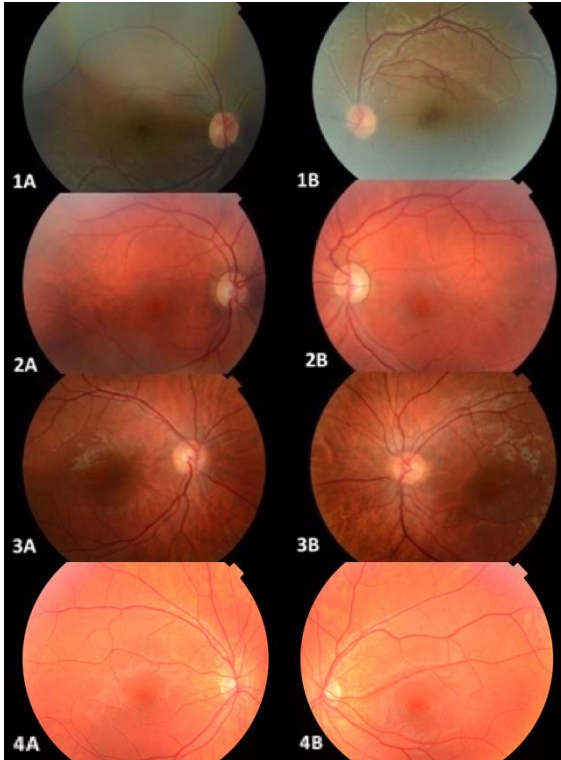
Tiriamųjų amžius, regos aštrumo ir refrakcijos duomenys pateikti 29 lentelėje. Visi tiriamieji buvo toliaregiai ir turėjo astigmatizmą. Visų tiriamųjų akių judesiai buvo pilni, žvairumo nepastebėta, priekinis segmentas buvo be ypatumų.

29 lentelė. Tiriamųjų, kuriems nustatyta XSRS, amžiaus, regos aštrumo ir refrakcijos duomenys

	TD002	TD017	TD022	TD137
Amžius	12	9	17	6
GKRA DA/KA	0,32/0,32	0,6/0,5	0,6/0,3	0,3/0,3
GKRA iš arti DA/KA	0,6/0,6	0,6/0,6	0,6/0,6	0,4/0,4
Refrakcija DA KA	+2,75 –2,0 ax173° +2,0 –0,75 ax176°	+1,5 –0,25 ax71° +2,0 –0,25 ax102°	+0,25 –0,5 ax179° +0,5 –1,0 ax180°	+1,0 –0,5 ax55° +1,25 –0,5 ax150°

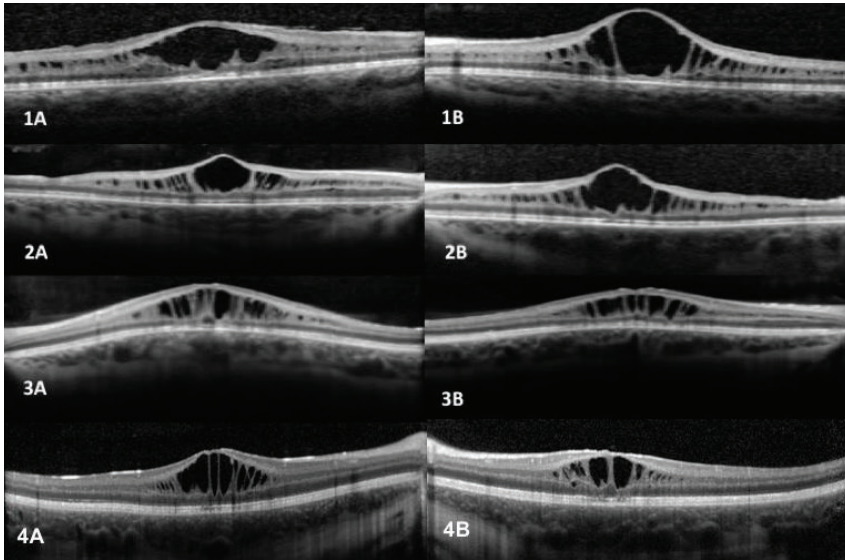
XSRS – su X chromosoma paveldima retinošizė, GKRA – geriausias koreguotas regos aštrumas, DA – dešinė akis, KA – kairė akis.

28 paveiksle pateiktos tiriamųjų akių dugno nuotraukos. Oftalmoskopuojant RND aiškių ribų, gelsvai rausvi, ekskavacija fiziologinė, stebimas GD reflekso trūkumas, GD paburkimas ir „rato stipinų“ vaizdas, ypač būdingas sergantiems XLRS. 2 iš 4 tiriamųjų (50 proc. atvejų) pastebėta pakitimų tinklainės periferijoje: TD002 – tinklainės periferinė šizė apačioje ir nazaliai, švelni traktacija, taip pat kairės akies lameliarinė vidinių sluoksnių skylė ir obliteruotos kraujagyslės, TD017 – demarkacinės linijos nazaliai dešinėje akyje ir paramakuliariai temporaliai kairėje akyje.



28 pav. Tiriamųjų akių dugno nuotraukos, pakitimai geltonojoje dėmėje TD002 GD srityje nustatyta distrofinių pokyčių, dispigmentacija, CGDP (1 A–B). TD017 pastebima išreikšta „rato stipinų“ CGDP, foveošizė, „žvaigždės“ formos dispigmentacija (2 A–B). TD022 pastebima foveošožė ir cistinių pakitimų (3 A–B). TD137 – CGDP be dispigmentacijos.

SD-OKT tyrimas parodė tinklainės išsisluoksniavimą GD srityje: daugiausia vidiniame branduoliniame sluoksnyje, mažiau – išoriniame tinkliniame, išoriniame branduoliniame ir ganglinių ląstelių sluoksniuose. Taip pat pastebėtas įvairaus dydžio intraretininių (i/r) ertmių formavimasis (29 pav.). Centrinės tinklainės storis svyravo nuo 373 μm iki 777 μm , vidutinis visų tiriamųjų DA CTS buvo 498,25 μm , KA – 498,25 μm . Subfoveoliniai gyslainės storiai tarp tiriamųjų buvo pasiskirstę tolygiau ir svyravo nuo 304 μm iki 375 μm . Vidutinis visų tiriamųjų DA SGS buvo 323,75 μm , KA – 340 μm . Tiriamųjų vidutinis peripapiliarinis TNSS DA – 87 μm , KA – 86 μm .

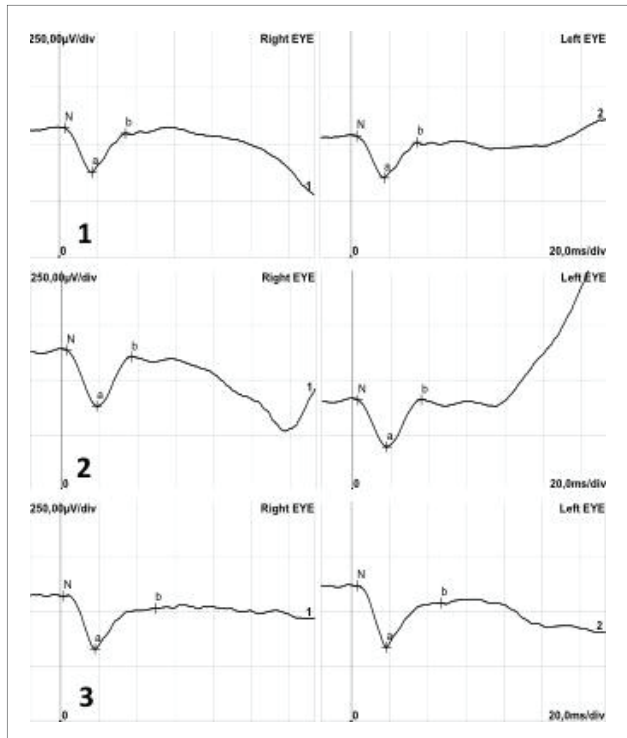


29 pav. Atliekant SD-OKT GD tyrimą, visiems tiriamiesiems pastebimas tinklainės išsisluoksniavimas su didelėmis i/r erdmėmis: TD002 CTS DA – 600 μm , KA – 661 μm (1 A–B); TD017 CTS DA – 570 μm , KA – 777 μm (2 A–B); TD022 CTS DA – 373 μm , KA – 434 μm (3 A–B), TD137 CTS DA – 450 μm , KA – 379 μm (4 A–B)

Ishihara’os t. be pakitimų visiems tiriamiesiems – teisingai įvertinti 38 iš 38 paveikslukų.

Tiriamiesiems buvo atlikti akiplėčio tyrimai. TD002, TD017 ir TD137 tiriamiesiems atlikti automatinės 30°perimetrijos tyrimai. Visiems tiriamiesiems atlikti tyrimai buvo nepatikimi dėl vidutiniškai gausaus fiksacijos klaidų kiekio, kurį lemia tiriamųjų GD pažeidimai ir apsunkinta žvilgsnio fiksacija. Rezultatuose visiems tiriamiesiems pastebėtas centrinio regos lauko sumažėjęs jautrumas. TD022 tiriamajam atliktas statinis akiplotis, kuriame pastebėtas nedidelis abiejų akių periferinio akiplėčio susiaurėjimas.

3 iš 4 tiriamųjų atlikta viso lauko ERG (30 pav.), kurios 3.0 ERG režime stebėta neigiama ERG – patognomoninis XLRs požymis. Fotopinėmis sąlygomis tiriamiesiems stebėtas nedidelis *b* bangos amplitudės sumažėjimas. TD017 ir TD022 papildomai atlikta mfERG – pastebėtas ženklus centrinių atsakų amplitudžių sumažėjimas. TD137 viso lauko ERG atlikta nepatikimai dėl mažo tiriamojo amžiaus ir į aptarimą neįtraukta.

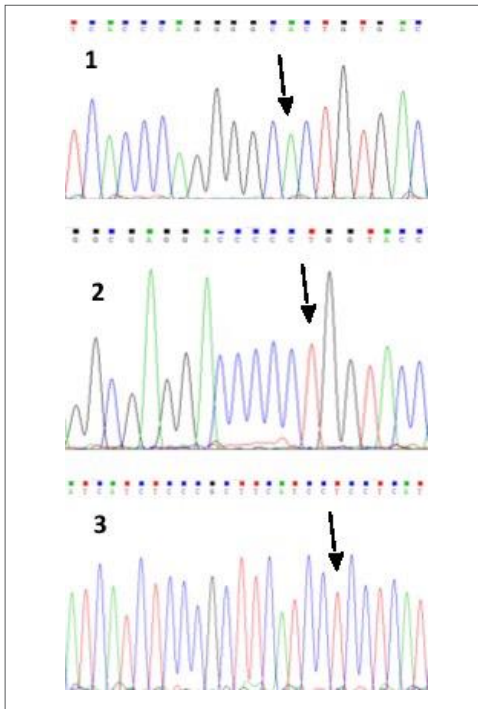


30 pav. Viso lauko ERGe mišraus atsako 3.0 fazėje stebima neigiama ERG. Tiriamųjų *b/a* bangu santykis buvo: TD002 tiriamojo DA – 0,876, KA – 0,848 (1), TD-017 tiriamojo DA – 0,875, KA – 1,0 (2), TD022 tiriamojo DA – 0,769, KA – 0,723 (3)

Genetinių tyrimų rezultatai

Tiriamųjų genealogija neinformatyvi.

NM_000330.3: c.599G>T (p.R200L) mutacija aptikta TD022 ir TD137 tiriamajam, *in silico* analizė patvirtino patogeniškumą (ligą sukianti mutacija (mutationtaster.org); PROVEAN score –6.883 – deleterious; probably damaging). Į Žmogaus genomo pokyčių duomenų bazę (angl. *Human Genome Database (HGMD)*) įtraukti kiti trys skirtingi tos pačios pozicijos pokyčiai (CM095237^[7], CM981767^[8], CM981768^[8]), remiantys identifikuotų variantų patogeniškumą. NM_000330.3:c.(92_97)insC (p.W33fs) pokytis, sukuriantis rėmelio poslinkį, identifikuotas tiriamajam TD002. *In silico* analizė nurodo galimą pokyčių patogeniškumą (mutationtaster.org). Trečiam tiriamajam, TD017, identifikuota jau anksčiau mokslinėje literatūroje aprašyta patogeninė mutacija NM_000330.3:c.422G>A (p.R141H), HGMD CM981753^[8]. Sanger'io sekoskaitos metodu gautos sekvenogramos pavaizduotos 31 paveiksle.



31 pav. Sanger'io sekoskaitos metodu gautos sekvenogramos su rodykle pažymėtais patogeniniais variantais:

1 – TD017

(NM_000330.3:c.422[G>A];[0]
(NP_000321.1:p.[(Arg141His)];[(0)]),

2 - TD002

(NM_000330.3:c.599[G>T];[0]
(NP_000321.1:p.
[(Arg200Leu)];[(0)]),

3 – TD022 ir TD137 nustatytas
vienodas patogeninis pokytis

(NM_000330.3:c.96[insC];[0]
(NP_000321.1:p.[(Trp33Leu)];[(0)])

Ištirtos visų tiriamųjų motinos, neturėjusios jokių klinikinių oftalmologinių su X chromosoma paveldimos retinošizės požymių. Visos tiriamųjų motinos buvo patvirtintos kaip heterozigotinės Sanger'io sekoskaitos metodu identifikuotų patogeninių mutacijų nešiotijos.

4.4.3. Tiriamieji, kuriems nustatyta šeiminių dominantinių drūzų

Šioje grupėje aprašomi trys tiriamieji, visi moteriškos lyties giminaičiai: seserys TD100, TD104 ir TD110.

Svarbu tai, jog tiriamosios neturėjo jokių oftalmologinių nusiskundimų (30 lentelė). Pakitimų aptikta atsitiktinai, profilaktinės patikros metu vienai tiriamųjų. Vėliau oftalmologinė apžiūra atlikta ir tiriamosios seserims, kurioms nustatyta panašių, tik skirtingo laipsnio, pakitimų.

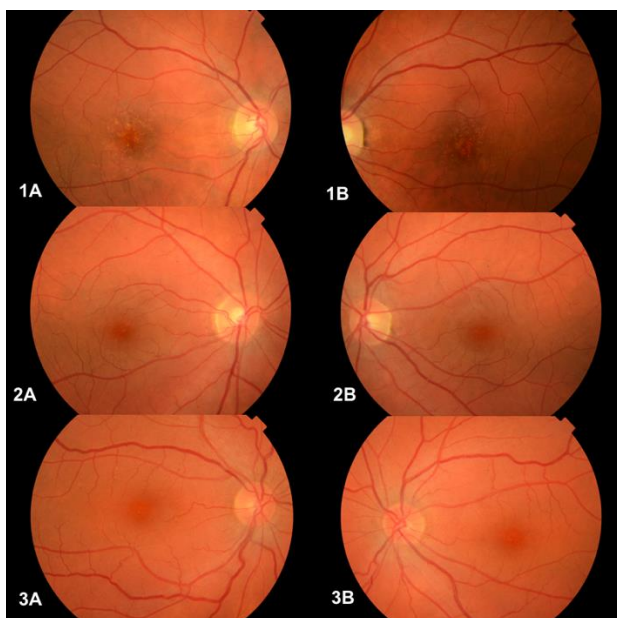
Tiriamųjų amžiaus, GKRA, refrakcijos duomenys pateikti 30 lentelėje. Ishihara'os testas neparodė didesnių spalvinio matymo sutrikimų (30 lentelė).

Visų tiriamųjų priekinis segmentas – be pakitimų, oftalmobiomikroskopuojant RND – be pakitimų. Akių dugno nuotraukos pateiktos 32 paveiksle – visoms tiriamosioms pastebėta gelsvai balkšvų drūzų GD srityje, TD100 stebėtos gausesnės, o TD104 negausios drūzų sancaupos vidurinėje ir tolimojoje periferijoje.

30 lentelė. Tiriamųjų, kuriems nustatyta ŠDD, amžiaus ir klinikiniai duomenys

	TD100	TD104	TD110
Amžius	39	38	41
Nusiskundimai	Nėra	Nėra	Nėra
GKRA DA/KA	1,2/1,2	1,0/1,0	1,5/1,5
Refrakcija			
DA	+0,25 –0,5 180°	Emetropija	Emetropija
KA	–0,75	Emetropija	–0,5 –0,5 160°
Ishihara'os t.			
DA	38/38	36/38	38/38
KA	38/38	38/38	38/38

ŠDD – šeiminės dominantinės drūzos, GKRA – geriausias koreguotas regos aštrumas, DA – dešinė akis, KA – kairė akis, t. – testas.

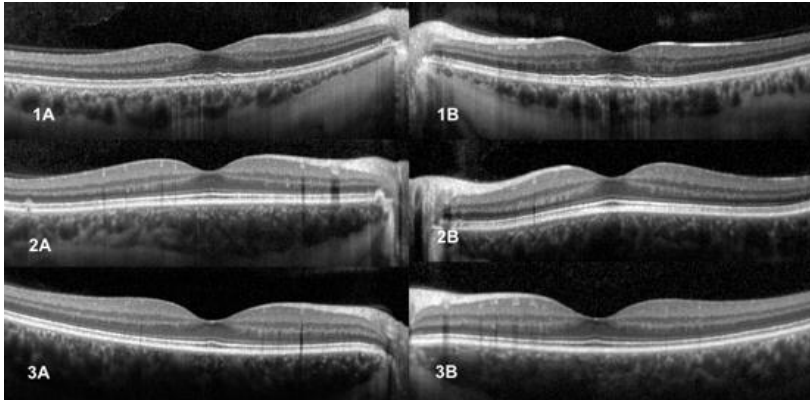


32 pav. Visoms tiramosioms pastebėta skirtingų kiek gelsvai balkšvų drūzų GD srityje (TD100 – 1 A–B, TD104 – 2 A–B, TD110 – 3 A–B)

Akių dugno autofluorescentinėse nuotraukose vietomis pastebėti hiperfluorescuojantys taškėliai, atitinkantys drūzas akių dugne.

Visoms tiramosioms atliktas SD-OKT tyrimas (33 pav.). Tiriamajai TD100, kuriai pastebėta gausiausia drūzų akių dugne, pastebėta ir ryškiausių pakitimų SD-OKT.

Tiriamosioms atlikus KP 30-2 tyrimą, centrinių skotomų neaptikta.



33 pav. TD100 (1 A–B), TD104 (2 A–B) ir TD110 (3 A–B) SD-OKT GD skerspjūvyje pastebimi sub-retininiai pigmentinio epitelio depozitai. TPE netolygumų nepastebėta

Visoms tiriamosioms atlikta viso lauko ERG buvo norminė – duomenų apie fotoreceptorių funkcijos sutrikimą negauta.

Pastebėti pakitimai būdingiausi Šeiminių dominantinių drūzų ligai, todėl tikslingai atlikti molekuliniai genetiniai tyrimai.

Genetinių tyrimų rezultatai

Tiriamosioms atlikti *EFEMP1* geno, lemiančio AD būdu paveldimą ŠDD ligą, molekuliniai genetiniai tyrimai. Atliekant sekoskaitą, analizuoti *EFEMP1* geno 9 ir 10 egzonų dalys ir aplinkinės sekos – patogeninis pokytis c.1033C>T (p.Arg345Trp) tiriamosioms nenustatytas. Promotorius, intronai ir kitos sekos nebuvo įtrauktos į analizę, neatmestina galimų pokyčių tikimybė šiose geno dalyse. Variantas c.1033C>T (p.Arg345Trp) yra dažniausia AD būdu paveldimos ŠDD ligos molekulinė priežastis [327].

4.4.4. Tiriamieji, kuriems nustatyta choroideremija

Šioje grupėje aprašomi du tiriamieji – giminaičiai: senelis TD128 ir anūkas TD136.

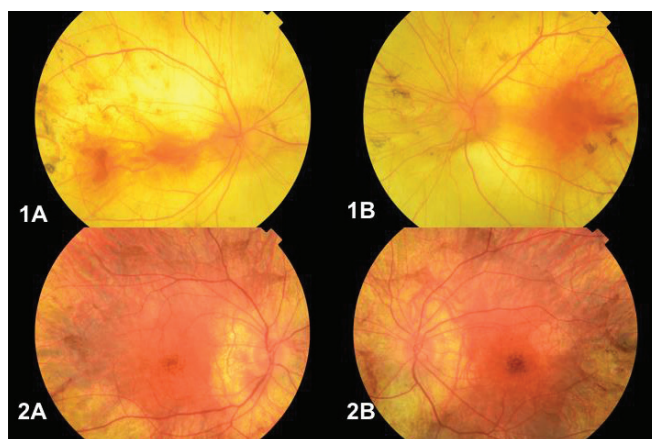
TD128 daug metų buvo sekamas dėl PR. PR ir CHM pradiniai simptomai yra tokie patys: niktaloptija ir kiek vėliau atsirandantis progresuojantis akipločio siaurėjimas. Tačiau choroideremijos eiga agresyvesnė ir oftalmoskopuojant pastebima specifinių pakitimų. Tiriamųjų amžiaus ir klinikiniai duomenys pateikti 31 lentelėje.

31 lentelė. Tiriamųjų, kuriems nustatyta CHM, amžiaus ir klinikiniai duomenys

	TD128	TD136
Amžius (m.)	65	19
Simptomai	Niktalopija nuo 20 m. Akiploto siaurėjimas nuo 30 m. DA nemato 10 m.	Niktalopija nuo paauglystės
GKRA		
DA	1/μ PLC	1,0
KA	0,4	1,0
Refrakcija		
DA	N	+0,25 –0,75 161°
KA	-3,25 –0,5 174°	+0,5 –1,25 11°
Ishihara'os t.		
DA	N	38/38
KA	38/38	38/38
Akiplotis		
DA	N	AA ženkliai susiaurėjęs akiplotis iki 10–20° nuo fiksacijos taško su išlikusiomis akiploto salelėmis už 20° nuo fiksacijos taško
KA	Vamzdinis (3–5°)	

CHM – choroideremija, GKRA – geriausias koreguotas regos aštrumas, AA – abi akys, DA – dešinė akis, KA – kairė akis.

Abiejų tiriamųjų akių priekinis segmentas – be pakitimų. Akių dugne pastebima choroideremijai būdingų pakitimų (34 pav.).

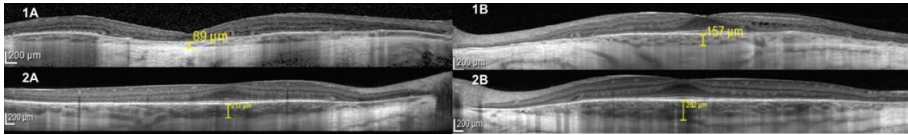


34 pav. Tiriamųjų, kuriems nustatyta CHM, akių dugno vaizdai

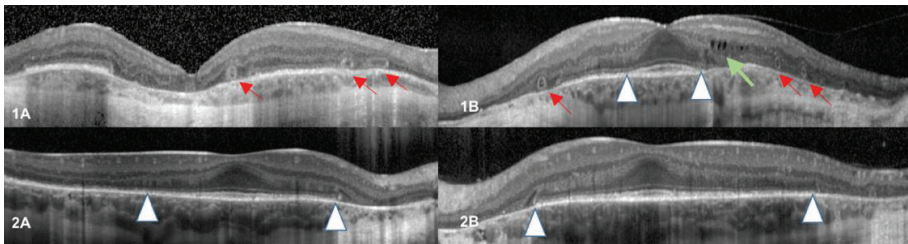
TD128 – esant pažengusiai stadijai pastebimos pavienės stambios gyslainės kraujagyslės ant „plikos“ odenos, susiaurėjusios tinklainės kraujagyslės ir regos nervo atrofija, pavienės pigmento sancaupėlės periferijoje. KA GD sritis išliko nepažeista iki vėlyvųjų ligos stadijų (1 A–B).

TD136 pastebima pradinių ligos pakitimų: TPE ir gyslainės atrofija, prasidėjusi vidurinėje periferijoje, tęsiasi periferijos link (2 A–B).

SD-OKT tyrimų rezultatai aprašyti 35–36 paveiksluose.



35 pav. Tiriamųjų, kuriems nustatyta CHM, gyslainės tyrimo SD-OKT rezultatai SD-OKT EDI režime išmatuoti SGS. TD128, esant pažengusiai ligos stadijai, gyslainė subfovealiai smarkiai plonesnė (1 A–B) negu TD136, esant pradinei ligos stadijai (2 A–B). Pastebėtina, jog gyslainė nuo foveos periferijos link plonėja ir yra išlikusi storiausia būtent subfovealiai.



36 pav. Tiriamųjų, kuriems nustatyta CHM, tinklainės tyrimo SD-OKT rezultatai. SD-OKT GD skerspjūviai

Pastebimas ženklus išorinių tinklainės sluoksnių nykimas. TD128 (1 A–B) ir TD136 (2 A–B) trikampėliais pažymėta EZ ties fovea. Žalia rodyklėle pažymėtas švelnus i/r cistinis paburkimas parafovealiai (1 B), raudona rodyklėle pažymėti išorinės tinklainės verpetai (angl. *tubulations*).

Atleikant ADAF tyrimus, stebėti platūs hipoauflorescuojantys plotai, žymintys TPE atrofijos zonas.

Tiriamiesiems atlikta viso lauko ERG, kuri koreliuoja su kitais atliktais tyrimais. TD128 skotopinėse ir fotopinėse fazėse *a* ir *b* bangos neregistruotos. TD136 registruotos labai žemos *a* ir *b* bangų amplitudės skotopinėse ir fotopinėje 3.0 erg fazėse, *flicker* ERG – norminė.

4.4.5. Tiriamieji, kuriems nustatyta rašto tipo distrofijų

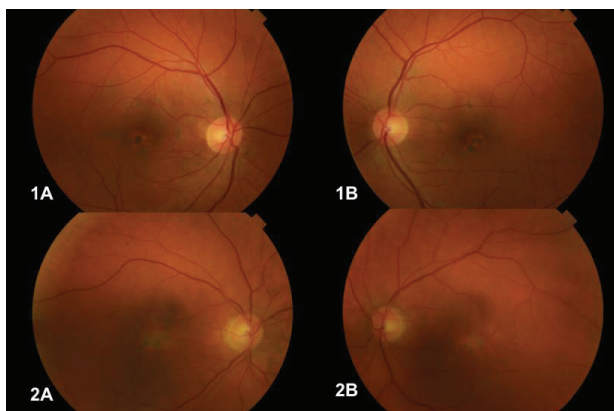
Rašto tipo distrofijų nustatyta dviem moteriškos lyties tiriamosioms. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys pateikti 32 lentelėje.

32 lentelė. Tiriamųjų, kuriems nustatyta RTD, demografiniai ir klinikiniai duomenys

	TD016	TD046
Amžius	48	75
Nusiskundimai	Kartais iškrinta raidės skaitant Metamorfopsijos	Palaiapsniui blogėjanti rega
GKRA DA/KA	0,5/1,0	0,4/0,4
Refrakcija		
DA	+6,25 -1,0 92°	+1,25
KA	+6,25 -0,75 109°	+0,75
Ishihara'os testas		
DA	38/38	38/38
KA	38/38	38/38
Katarakta		
DA	Nėra	Pradinės drumstys
KA	Nėra	Pradinės drumstys

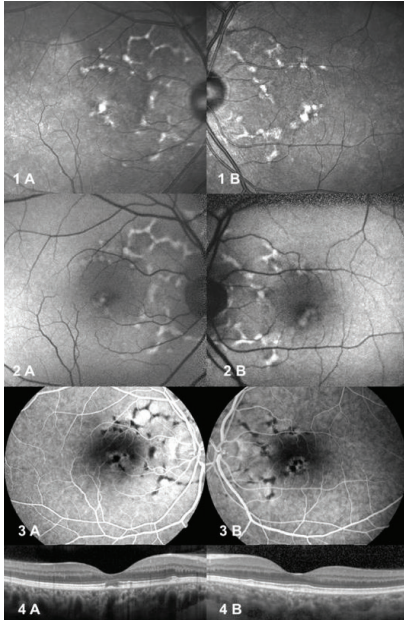
RTD – rašto tipo distrofija, GKRA – geriausias koreguotas regos aštrumas, AA – abi akys, DA – dešinė akis, KA – kairė akis.

Akių dugnų vaizdai pateikti ir aprašyti 37 paveiksle.



37 pav. Tiriamųjų, kuriems nustatyta RTD, akių dugno vaizdai TD016 (1 A–B) ir TD046 (2 A–B) geltonojoje dėmėje pastebimas nespecifinis gelsvo pigmento atsidėjimas – hiperpigmentacijos raštas

Vien tik remiantis oftalmobiomikroskopijos rezultatais yra sudėtinga diferencijuoti galimas keturių rašto tipų distrofijos rūšis, todėl buvo atlikti išsamnesni vaizdiniai tyrimai (38–39 pav.).

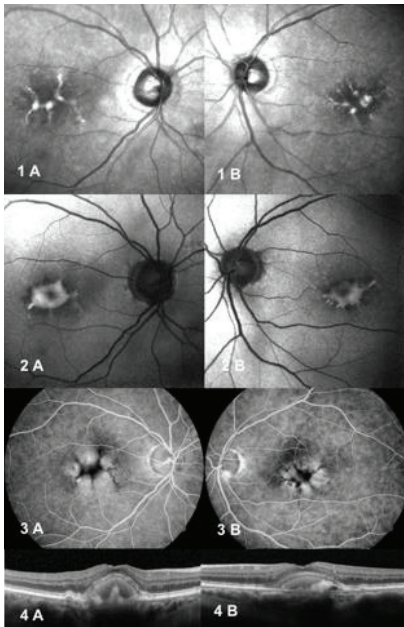


43 pav. TD016 tiriamosios IR, AF, FAG ir OKT tyrimų vaizdai

Infraraudonųjų spindulių (IR) nuotraukose (1 A–B) pastebimi hiperreflektyvūs, o AF nuotraukose (2 A–B) – hiperAF „tinklo“ formos židiniai.

Atliekant FAG tyrimą (3 A–B), atitinkami tinkliniai pažeidimai pastebėti kaip hipofluorescuojantys židiniai su hiperfluorescuojančiais kraštais.

Atliekant SD-OKT tyrimą (4 A–B), pastebėta TPE sutankėjimų, atsidėjimų, DA (4 A) virš jų pastebimas EZ ir ELM pažeidimas. DA CTS – 173 μm , SGS siekia 316 μm (4 A), KA CTS – 281 μm , SGS – 374 μm (4 B).



44 pav. TD046 tiriamosios IR, AF, FAG ir OKT tyrimų vaizdai

IR nuotraukose (1 A–B) pastebimi hiperreflektyvūs, o AF nuotraukose (2 A–B) – hiperAF židiniai geltonojoje dėmėje.

Atliekant FAG tyrimą (3 A–B), pastebimi tipiniai „drugelio formos“ hiperfluorescuojantys židiniai.

Atliekant SD-OKT tyrimą (4 A–B), pastebimas AA TPEA ir s/r depozitai, DA CTS – 414 μm , SGS siekia 315 μm (4 A), KA CTS – 358 μm , SGS – 292 μm (4 B).

TD016 taip pat buvo atlikta viso lauko ERG. Ji buvo be pakitimų. Daugiažidininė AA ERG – taip pat be didesnių pakitimų.

Įvertinus visų tyrimų rezultatus, TD016 buvo diagnozuota retikulinė rašto tipo distrofija, o TD046 – drugelio formos rašto tipo distrofija. Gydytas šiuo metu negalimas.

Tiriamosioms, kurioms nustatytas RTD, molekuliniai genetiniai tyrimai neatlikti.

4.4.6. Tiriamieji, turintys įgimtą Lėberio amaurozę

Tiriant suaugusius pacientus, kartais yra ypač sunku diferencijuoti skirtingas ligas.

TD103 ir TD109 tiriamieji – brolis ir sesuo. Iki tyrimo jie stebėti kaip sergantys PR. Įvertinus klinikinius duomenis, labiau tikėtina įgimtos Lėberio amaurozės diagnozė.

Abiems tiriamiesiems nuo vaikystės stebėtas nistagmas. Tiriamieji subjektyviai teigia, kad jų regėjimas niekada nebuvo geresnis negu oftalmologinio ištyrimo metu. Niktalopijos požymius pastebi nuo ankstyvos vaikystės, taip pat jau vaikystėje kliūdavo už daiktų (tikėtina, dėl akipločio susiaurėjimo).

33 lentelė. Tiriamųjų, kuriems nustatyta ILA, amžiaus ir klinikiniai duomenys

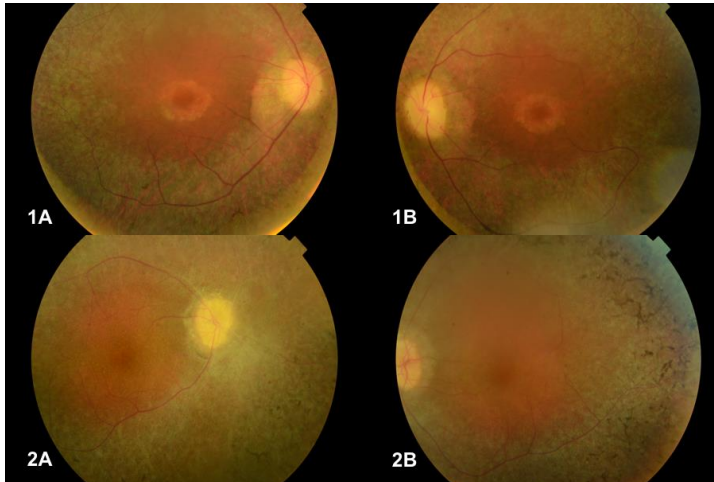
	TD103	TD109
Amžius	36	34
Nusiskundimai	Niktalopija, prasta rega ir akipločio siaurėjimas nuo vaikystės	Niktalopija, prasta rega ir akipločio siaurėjimas nuo vaikystės
GKRA DA/KA	0,1/0,1	0,1/0,12
Refrakcija		
DA	+3,75 –1,0 45°	+1,75 –0,75 52°
KA	+3,5 –0,75 135°	pl –2,75 197°
Nistagmas	horizontalus	horizontalus
Vyzdžių reakcija į šviesą (AA)	vangi	vangi
Ishihara'os testas		
DA	2/38	2/38
KA	2/38	2/38
Lęšiukas DA	IOL	Švelni puri drumstis užpakaliniame subkapsuliniame sl.
Lęšiukas KA	Užpakalinės subkapsulinės drumstys	Švelni puri drumstis užpakaliniame subkapsuliniame sl.

ILA – įgimta Lėberio amaurozė, GKRA – geriausias koreguotas regos aštrumas, DA – dešinė akis, KA – kairė akis, IOL – intraokulinis lęšis.

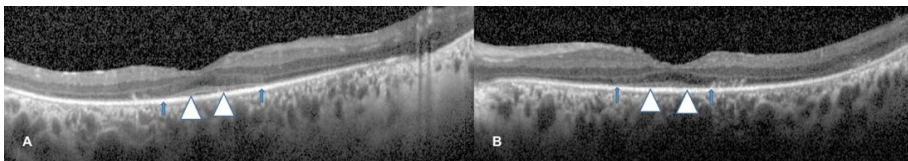
Tiriamųjų amžiaus ir klinikiniai duomenys pateikti 33 lentelėje.

TD103 tiriamajai DA kataraktos pašalinimo operacija atlikta prieš 13 metų, nes buvo smarkiai pablogėjusi rega. Po vienerių metų atlikta ir DA žvairumo korekcijos operacija.

Akių dugno vaizdai ir SD-OKT tyrimo rezultatai pateikti 40–41 pav.



40 pav. Tiriamųjų, kuriems nustatyta ĮLA, akių dugno vaizdai TD103 pastebimas RND blyškumas, geltonojoje dėmėje „buliaus akies“ vaizdas, vidurinėje ir tolimojoje periferijoje tinklainė atrofiška, yra pavienių kaulinių kūnelių, kraujagyslės siūlinės (1 A–B). TD109 pastebėta RND drūzų, blyškumas, geltonojoje dėmėje gelsvi depozitai, ERM parafovealiai, vidurinėje ir tolimojoje periferijoje tinklainė atrofiška, vidutiniškai gausu kaulinių kūnelių, matyti hipopigmentuoti ploteliai, kraujagyslės siūlinės (2 A–B). TD103 SD-OKT tyrimas neatliktas dėl išreikšto nistagmo.



41 pav. Tiriamųjų, kuriems nustatyta ĮLA, SD-OKT rezultatai TD109 pastebima išorinių tinklainės sluoksnių atrofija. Trikampėliais pažymėtos EZ ribos, rodyklėlėmis – ELM ribos ties fovea (A–B). Tiriamiesiems, kuriems nustatyta ĮLA, molekuliniai genetiniai tyrimai neatlikti.

4.4.7. Tiriamieji, kuriems nustatyta Sorsby'io dugno distrofija

Ši liga įtariama dviem tiriamiesiems, sibsams: dukrai TD054 ir tėvui TD131. Abu tiriamieji kreipėsi dėl klinikinės būklės įvertinimo ir genetinio tyrimo, įtariant Besto ligą. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys pateikti 34 lentelėje.

Tiriamieji skundėsi pablogėjusia KA rega nuo panašaus amžiaus vaikystėje ir paauglystėje. Giminėje žinoma daltonizmo atvejų (genealogija).

Atlikta Humphrey'aus automatinė perimetrija: TD054 – be pakitimų, TD131 DA – kelios centrinės skotos, KA – be pakitimų.

34 lentelė. Tiriamųjų, kuriems nustatyta Sorsby'io dugno distrofija, demografiniai ir klinikiniai duomenys

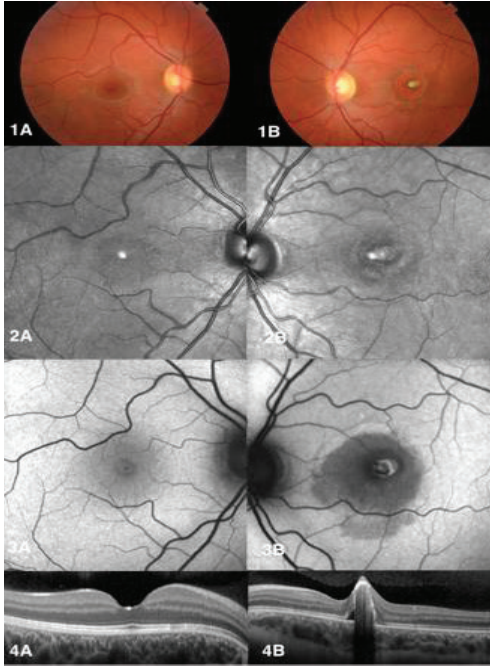
	TD054	TD131
Amžius	18	51
Lytis	M	V
GKRA DA/KA	1,25/0,5	1,0/0,45
Refrakcija		
DA	-0,25 -0,25 164°	+4,00
KA	-0,5 -0,5 165°	+4,25 -0,25 98°
Nusiskundimai, anamnezė	Prieš 3 m. pablogėjo KA rega, gydyta KEAF inhibitoriais	Nuo vaikystės KA mato blogai, gydyta KA ambliopija
Ishihara'os t.		
DA	38/38	38/38
KA	36/38	38/38
Katarakta		
DA	Nėra	Nėra
KA	Nėra	Nėra

GKRA – geriausias koreguotas regos aštrumas, DA – dešinė akis, KA – kairė akis, t. – testas, M – moteris, V – vyras, KEAF – kraujagyslių endotelio augimo faktorius.

Akių dugno vaizdai ir OKT tyrimo rezultatai pateikti 42–43 paveiksluose. TNSS buvo norminis abiem tiriamiesiems.

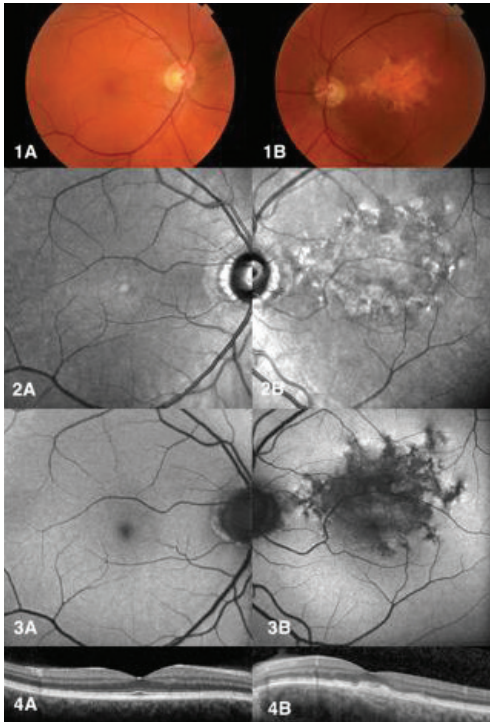
Vienas iš svarbiausių tyrimų, diagnozuojant Besto ligą, yra EOG, kuri atspindi TPE funkciją. Besto liga sergantiesiems turi pasireikšti labai sumažėjęs šviesos atsakas, kurį nusako Ardeno indeksas 1,1–1,5 (norma >1,8). EOG ne-registruojamas fotopinis kilimas ir Ardeno indeksas išlieka apie 1,0.

Atlikus EOG abiem tiriamiesiems, gauti rezultatai buvo norminiai (44 pav). Abiejų tiriamųjų viso lauko ERG taip pat buvo be pakitimų.



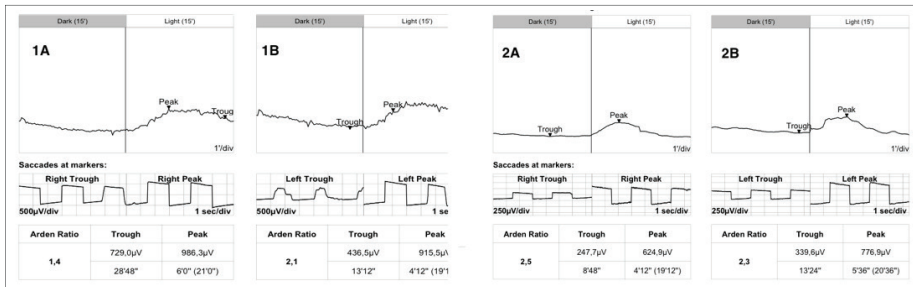
42 pav. TD054 tiriamosios akių dugno, IR, AF ir SD-OKT tyrimų rezultatai. Visi DA tyrimų rezultatai – n. y. (1–4 A).

KA akių dugne pastebimas gelsvas, kiek iškilus randelis (1B), IR nuotraukoje – hiperreflektyvus židinukas GD srityje (2B), o AF nuotraukoje – platus hipoAF plotas geltonojoje dėmėje su nežymiu hiperAF foveos srityje (3B). Atliekant SD-OKT tyrimą, pastebėti sudarkyti tinklainės sluoksniai ties fovea, atitinkantys rando lokalizaciją ankstesniuose tyrimuose. DA CTS – 201 μm , SGS siekia 413 μm , KA CTS – 299 μm , SGS – 349 μm (4B).



43 pav. TD131 tiriamojo akių dugno, IR, AF ir SD-OKT tyrimų rezultatai. Visi DA tyrimų rezultatai – n. y. (1–4 A)

KA dugne pastebimas platus fibrozinis randas (1B), IR nuotraukoje – hipo/hiper reflektyvus netolygumas GD srityje (2B), AF nuotraukoje – platus hipoAF plotas GD su nežymiu hiperAF ties pakraščiais (3B). Atliekant SD-OKT tyrimą, pastebėta subTPE hiperreflektyvių depozitų, atitinkančių rando lokalizaciją ankstesniuose tyrimuose. DA CTS – 216 μm , SGS siekia 512 μm , KA CTS – 245 μm , SGS – 516 μm (4B).



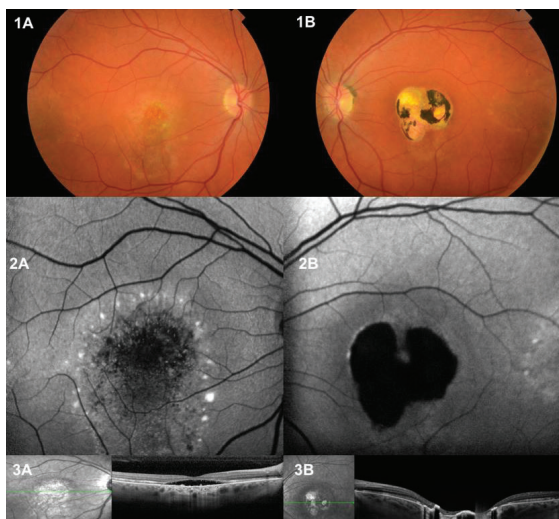
44 pav. TD054 (1 A–B) ir TD131 (2 A–B) EOG rezultatai

EOG tyrimo rezultatai nesuderinami su Besto ligos diagnoze, todėl, remiantis kitais aprašytais klinikinių tyrimų rezultatais ir genealogijos duomenimis, šiuo metu įtariama klinikinė diagnozė – Sorsby’io dugno distrofija, AD paveldima liga su visiška penetracija. Molekuliniai genetiniai tyrimai tiriamiesiems neatlikti.

4.4.8. Tiriamieji, kuriems nustatyta Šiaurės Karolinos geltonosios dėmės distrofija

Tiriamoji TD071 (50 m.) prieš kelis mėnesius DA pradėjo matyti blogėjančią, iškraipytą vaizdą. Respondentė KA blogai mato jau trisdešimt metų.

Remiantis anamneze ir klinikinių tyrimų rezultatais, ypač klinikiniu vaizdu, įtariama ŠKGDD (45 pav.).



45 pav. Tiriamosios, kuriai nustatyta ŠKGDD, akių dugno, AF ir SD-OKT tyrimų rezultatai

DA dugno nuotraukoje stebimi susiliejęs gelsvi depozitai geltonojoje dėmėje (1 A), AF tyrime hipoAF plotas geltonojoje dėmėje apsuptas hiperAF taškų (2 A), SD-OKT pastebimas SRS (3 A). KA dugno nuotraukoje stebimas į kolobomą panašus atrofijos GD pažeidimas (1 B), AF tyrime atrofijos plotas GD – hipoAF (2 B), SD-OKT pastebima neurosensorinės tinklainės ir TPE atrofija (3 B).

Genetinių tyrimų rezultatai

Kopijų skaičiaus pokyčiai genomo srityje, apimančioje *PRDM13* geną, yra siejami su ŠKGDD [328]. Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, ŠKGDD gali lemti kopijų skaičiaus pokyčiai genomo srityje, apimančioje *PRDM13* geną. Tiriamajai atlikus VNP lyginamosios genomo hibridizacijos tyrimą VNP luste analizuojant 220 000 zondų, specifinių VNP (angl. *tag SNPs*), išsidėsčiusių per 250 kliniškai reikšmingų genomo sričių (įskaitant subtelomerinius ir pericentromerinius regionus bei lyties chromosomas) ir ~400 su ligomis siejamų genų sričių, patogeninių kopijų skaičiaus pokyčių, siejamų su aprašytais ligomis ar sindromais, nenustatyta.

4.4.9. Tiriamieji, turintys įgimtą neprogresuojantį naktinį aklumą

14 m. tiriamoji TD116 pastebėjo, jog prasčiau negu aplinkiniai orientuojasi prieblandoje ir tamsoje. Negali įvardyti, ar kada nors gyvenime GKRA buvo 1,0. Minėti nusiskundimai laikui bėgant nekinta.

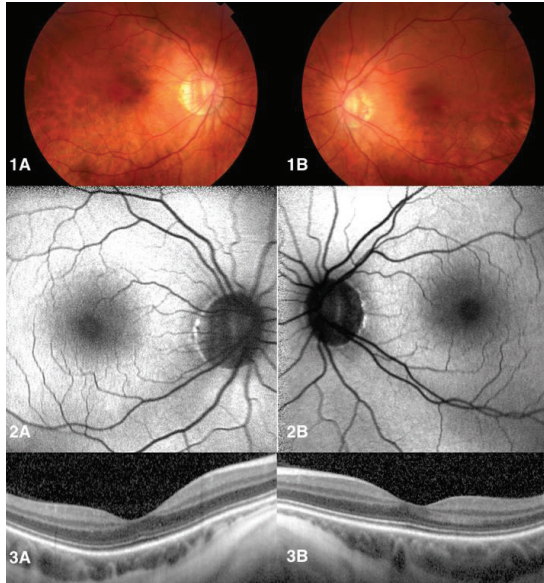
Tiriamosios GKRA DA – 0,08 cc -8,75 -5,5 ax175°= 0,4, KA – 0,05 cc -7,25 -5,25 ax9°= 0,35. Priekinis segmentas – be pakitimų. Ishihara'os spalvų testas norminis. Statinio automatinio akipločio tyrimo metu aptikta AA pavienių centrinių ir paracentrinių regėjimo lauko skotomų.

Oftalmobiomikroskopijos metu nustatyta, kad RND ir GD – be pakitimų (46 pav. 1 A–B), tačiau periferijoje, cirkuliariai palei arkadas pastebėta distrofinių ir subatrofinių pakitimų. DA viršuje – grotelinė degeneracija, apribota lazerio fotokoaguliaciniais židiniiais, KA apačioje – grotelinė degeneracija, plyšių nepastebėta. AF ir SD-OKT tyrimų metu taip pat nepastebėta jokių specifinių pokyčių (46 pav. 2–3 A–B).

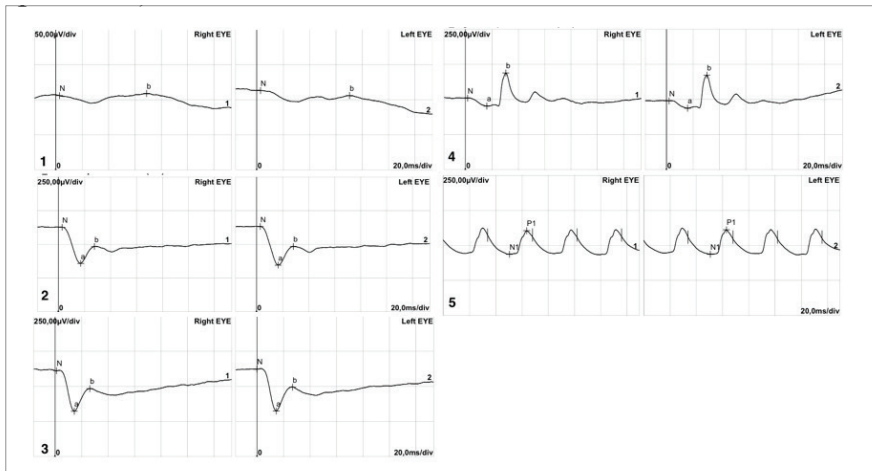
Vėliau atlikta viso lauko ERG, kurioje skotopinėse fazėse atsakai buvo vos registruojami (47 pav. 1–3), o 3.0 ERG registruota elektronegatyvi ERG (47 pav. 2). Fotopiniai atsakai – be pakitimų (47 pav. 4–5).

Remiantis atliktų tyrimų rezultatais, tiriamajai įtariama ĮNNA. Pagal viso lauko ERG rezultatus, liga priskirta Schubert'o ir Bornstein'o kategorijai, visiško ĮNNA potipiui.

Molekuliniai genetiniai tyrimai tiriamajai nebuvo atlikti.



46 pav. TD116 tiriamosios akių dugno (1 A–B), AF (2 A–B) ir SD-OKT (3 A–B) tyrimų rezultatai. AA visų tyrimų rezultatai – norminiai



47 pav. TD116 viso lauko ERG. Skotopinės (1–3) fazės ir fotopinės (4–5) fazės

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Šio darbo tikslas – atlikus išsamų oftalmologinių tyrimų ir molekulinis genetinius tyrimus asmenims, kuriems įtariama paveldima tinklainės distrofija, turintiems arba neturintiems regos sutrikimų, nustatyti naujas regos sutrikimo genetines priežastis, etiopatogenezinius mechanizmus, sąsajas su ligos rodikliais, įvertinti paveldimų tinklainės distrofijų pobūdį ir paplitimą Lietuvos pacientų grupėje. Į tyrimą įtraukta 119 tiriamųjų, kuriems nustatyta įvairių paveldimų tinklainės ir vitreoretinalinių distrofijų. Remiantis atliktų oftalmologinių ir molekulinų genetinių tyrimų rezultatais, tiriamieji buvo suskirstyti į tris dideles grupes: turinčiuosius pigmentinio retinito, *ABCA4* retinopatijų ir kitų retų tinklainės distrofijų. Kitų retų distrofijų grupė suskirstyta į 10 pogrupių pagal skirtingas paveldimas tinklainės ar vitreoretinalines ligas. Kiekvienos grupės ir pogrupio rezultatus aptarsime atskirai, nes šių ligų etiopatogenezė, klinika ir progresavimas yra skirtingi.

Atlikto mokslinio darbo trūkumas – sąlygiškai nedidelė imtis tiriamųjų, kuriems nustatyta *ABCA4* retinopatijų ir ypač kitų retų tinklainės distrofijų, todėl išsamesnė genotipo ir fenotipo koreliacija nebuvo galima. Didesnė tiriamųjų, kuriems nustatytas PR, imtis leistų suskirstyti tiriamuosius į pogrupius ir taip būtų gauti detalesni fenotipo tyrimai.

5.1. Pigmentinis retinitas

PR būdingas vaškinio blyškaus nervo disko vaizdas kol kas nėra išsamiai histopatologiškai paaiškintas. Mūsų tyrimo atveju beveik pusės tiriamųjų (48,15 %) RND buvo įvertintas kaip vaškinis, o 29,63 proc. – kaip vaškinis ir blyškus. Taigi beveik visi tiriamieji turėjo PR būdingų RND spalvos pokyčių. Šiuo metu svarstomos dvi hipotezės: pirma, kad RND vaškinis blyškumas gali būti susijęs su atrofinais pakitimais dėl ganglinių ląstelių aksonų žūties, antra, kad RND vaškinis blyškumas atsiranda dėl optinio efekto, kurį sukelia gliotinės membranos formavimasis arba gliozė. Iš tiesų, preretininė membrana, dengianti RND, buvo rasta dviejose akyse su PR post mortem [91, 329, 330].

Atlikus koreliacijų analizę, nustatytas statistiškai reikšmingas vidutinio stiprumo teigiamas koreliacinis ryšys tarp EZ ilgio ir GKRA, kuris atitiko literatūroje G. Liu ir bendraautorių aprašytus rezultatus, jog, didėjant EZ ilgiui, gerėja GKRA [331].

K. Konieczka'os ir bendraautorių [332] tyrimai taip pat patvirtino, jog sutrumpėjęs arba struktūros vientisumą praradęs EZ susijęs su blogesniu GKRA.

CTS ir GKRA tarpusavio ryšį autoriai vertino išskyrę tris GD koncentrinės zonos, kurių antroji (vidurinė) reikšmingai koreliavo su GKRA [332].

A. Sodi ir bendraautoriai [333] nerado SGS koreliacijų su jokiais parametrais, įskaitant amžių, ligos pradžios amžių, ligos trukmę, CTS, GKRA, akiplotį ar ERG atsakus. Mūsų atliktame tyrime tarp SGS ir amžiaus gautas statistiškai reikšmingas ryšys. Daroma išvada, jog, didėjant pacientų amžiui, SGS mažėja. Vis dėlto klinikinės išvados dėl gyslainės reikšmės PR laikui bėgant iki šiol nėra aiškios – reikalingi išsamesni tyrimai [333].

Mūsų atlikto tyrimo metu, vertinant hiperAF žiedų horizontalius ir vertikalius diametrus, tarp dešinės ir kairės akių reikšminga koreliacija nebuvo nustatyta. Minėtinas T. Sujirakul ir bendraautorių [334] tyrimas, kurio metu nustatyta reikšminga koreliacija tarp dešinės ir kairės akių horizontalaus ir vertikalios diametru ($r = 0,99, p < 0,0001$; $r = 0,98, p < 0,0001$). Taip patvirtinta didelės hiperAF žiedų simetrijos prigimtis ir iškelta mintis, jog minėtas parametras yra tikslesnis negu dauguma funkcinių testų, todėl galėtų būti plačiau taikomas PR sergančiųjų akių pažeidimo simetriškumui vertinti.

Iš mūsų tirtų VNP mokslinėje literatūroje išsamiau aprašyti šie VNP: rs434102, rs7984 ir rs56340615. S. P. Shankar ir bendraautorių [335] tyrimo duomenimis, VNP rs434102 (*PRPH2* genas) aptinkamas 2 proc. šeimų, kurioms būdingas AD būdu paveldimas PR, ir 10 proc. šeimų, kurioms nustatyta įvairių klinikinių diagnozių, tokių kaip rašto tipo, GD ar tinklainės distrofijos.

H. Guo ir bendraautoriai [336] tyrė vienos iš mažesnių kinų etninių grupių – Bai šeimos – sergančiuosius AD PR su nustatyta patogenine mutacija *RHO* gene bei sveikus respondentus ir aprašė du nepatogeninius VNP: rs7984 ir rs2269736. Tyrimo duomenimis, VNP rs7984 referentinis A alelis nustatytas 80,8 proc. sergančiųjų PR (N = 13) VNP. Gauti duomenys labai artimi mūsų atlikto tyrimo respondentų, kuriems nustatytas PR, duomenims (85,0 %, N = 50). Referentinis G alelis Bai šeimoje nustatytas 19,2 proc. (N = 13), o mūsų atliktame tyrime – 15,0 proc. tiriamųjų. Tarp sergančiųjų PR labiausiai paplitęs rs7984 genotipas Bai šeimoje buvo AA – 61,5 proc. (N = 13), mūsų atliktame tyrime jis nustatytas 72,0 % (N = 50). Sveikiems respondentams kinų Bai šeimos tyrime būdingesnis buvo alternatyvusis G alelis (nustatytas 66,7 proc. tiriamųjų, N = 9), o Lietuvos sveikiems tiriamiesiems, LITGEN tyrimo duomenimis, būdingesnis buvo A alelis (sudarė 89,8 proc., N = 98).

L. Ma ir bendraautoriai [337], atlikę tyrimą, aprašė RP1 geno naujų pokyčių asociaciją su PR be pigmento. Mokslininkai tyrė nekoduojantį rs56340615 variantą ir reikšmingo ryšio su PR be pigmento nerado, nes nenustatė reikšmingo alelių dažnio skirtumo tarp pacientų ir kontrolinės grupės. RHO geno

VNP rs56340615 skirtingų sekų paplitimų proporcija buvo panaši į mūsų tyrime nustatytą proporciją: vertinant santykiu alternatyvus genotipas / heterozigotinis genotipas / referentinis genotipas, L. Ma ir bendraautorių atlikto tyrimo metu tiriamųjų, kuriems nustatytas PR be pigmento, grupėje gauta proporcija buvo 0/8/12. Mūsų tyrime dalyvavusių tiriamųjų, kuriems nustatytas PR, grupėje – 0/8/42. Abiejuose tyrimuose dažniausias buvo referentinis genotipas.

Analizuojant PR klinikinį ir genetinį kompleksumą, būtinas glaudus oftalmologų, genetikų ir epidemiologų bendradarbiavimas plataus masto mokslu tiriamuosiuose darbuose [338].

5.2. Su X chromosoma paveldimas PR

Mūsų atliktame tyrime dviejų tiriamųjų akių dugno pakitimai identifikuoti kaip būdingi XSPR lemiančių pokyčių nešiotojoms.

TD105 ir TD106 sisbėms akių dugne perimakuliariai stebimas auksinis metalo blizgesys, vadinamasis TPR, būdingas XSPR lemiančių pokyčių nešiotojoms. Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, tiriamųjų regėjimo prognozė laikytina gera, nes šiuo metu stebimas tik TPR, be kitų reikšmingų regos aštrumo, akipločio ar tinklainės pigmentacijos pokyčių [120]. Nedideli ar vidutiniai ERG pokyčiai, kaip ir mūsų tiriamųjų – XSPR lemiančių pokyčių nešiotojų – atveju, yra galimi, jie aprašyti mokslinėje literatūroje [122].

5.3. *ABCA4* retinopatijos

Tirtų asmenų dažniausi nusiskundimai atitiko aprašytus mokslo darbuose: įprastai kreipiamasi dėl staiga prasidėjusio ir greito abiejų akių regos aštrumo blogėjimo, taip pat dėl tokių nusiskundimų, kaip dischromatopsija, regėjimo lauke atsiradusių dėmių, fotofobijos [41]. Šie pradiniai simptomai buvo būdingi abiejų pogrupių – STGD ir KD/KLD – tiriamiesiems.

Abiejų pogrupių klinikinių tyrimų rezultatai, išskyrus akių dugno vaizdą, palyginti panašūs. Abiejose grupėse dažniausia refrakcijos yda – miopinis astigmatizmas (STGD – 86,67 %, KD/KLD – 71,42 %). Ishihara'os testas nerodė jokių arba rodė tik nedidelius spalvinio matymo sutrikimus STGD pogrupyje (53,33 %, plg. KD/KLD – 57,14 %). Atliekant akipločio tyrimą, abiejų pogrupių tiriamiesiems nustatyta centrinių skotomų.

Atlikus SD-OKT tyrimą, skirtingos „optinės ertmės“ stadijos STGD pogrupyje nustatytos 73,33 proc., o KD/KLD pogrupyje – 50 proc. atvejų. Tiesa, optinė ertmė buvo aprašyta ir sergant tokiomis ligomis, kaip soliarinė reti-

nopatija, lazdelių monochromatizmas ir makulopatijos, susijusios su *RP11* mutacijomis [61, 339–341], todėl šis požymis nėra patognomoninis su *ABCA4* susijusioms TD.

Elektrofiziologinių tyrimų – ERG ir EOG – svarba minėtos ligos atveju vis dar diskutuotina. EOG tiriamiesiems nebuvo atlikta.

K. G. Noble'ės ir R. E. Carr'o tyrimo duomenimis, atliekant viso lauko ERG, sumažėjusių amplitudžių randama tik ligai pažengus (16 %, N = 50) [342]. STGD grupėje, tiriant skirtingo amžiaus tiriamuosius, kurių ligos trukmė taip pat buvo skirtinga, vertinant viso lauko ERG pakitimus pagal Lois klasifikaciją, gauti visų trijų grupių rezultatai: septyni tiriamieji priskirti I grupei (viso lauko ERG – be pakitimų), po keturis tiriamuosius – II grupei (viso lauko ERG pakitimai nustatyti tik fotopinėse fazėse) ir III grupei (viso lauko ERG pakitimai nustatyti tiek fotopinėse, tiek skotopinėse fazėse). KD tiriamiesiems viso lauko ERG pakitimų neidentifikuota, o KLD abiem tiriamiesiems stebėti sumažėję atsakai tiek fotopinėse, tiek skotopinėse fazėse, ko ir būtų galima tikėtis prie KLD. Dėl mažos STGD ir KD/KLD tiriamųjų grupių imties statistiniai tyrimai įvertinti kaip netikslingi ir nebuvo atlikti, todėl palyginti duomenų negalima.

U. Kretschmann'as ir bendraautoriai tyrė mfERG pakitimus sergant ŠGDD. Jie nustatė ERG pokyčių net ir esant geram regos aštrumui: 25 akyse iš 28 tirtų (89,3 %), esant regos aštrumui daugiau negu 0,6, nustatyta regioninė kūgelių disfunkcija [152]. Mes atlikome mfERG 8 (53,33 %) tiriamiesiems, kuriems nustatyta STGD, ir visiems iš jų (100 %) buvo pastebėta pakitimų arba centrinėse, arba visose zonose – susilpnėję arba išnykę potencialai. Taip pat visiems 11 KD/KLD tiriamųjų, kuriems atlikta mfERG, pastebėti susilpnėję arba išnykę potencialai. Šie tyrimai įrodo mfERG svarbą, ypač tiriant ligą esant pradinei jos stadijai, kai akių dugno pakitimų ar spalvinio matymo sutrikimų gali nebūti.

5.4. Achromatopsija

ACHM diagnostikoje ypač svarbūs specifiniai instrumentiniai oftalmologiniai tyrimai – spalvų juslės tyrimas, ERG, SD-OKT, ADAF tyrimas, nes oftalmobiomikroskopuojant neraskime jokių arba rasime itin švelnių nespecifinių pakitimų. Šių problemų kilo ir mums atliekant tyrimą. Tik 4 iš 6 tiriamųjų (66,67 %) oftalmobiomikroskopuojant stebėta GD reflekso stoka arba švelni dispigmentacija. M. A. Genead'as ir bendraautoriai pakitimus GD srityje aptiko 58,3 proc. tiriamųjų [60]. Panašūs rezultatai paskelbti ir kitose studijose [343, 344]. Tai lemia visų tyrimų kompleksinio vertinimo svarbą.

OKT tyrimo metu nustatyta pokyčių GD srityje: įvairaus laipsnio *foveos* hipolazija, EZ sluoksnio struktūros vientisumo praradimas arba optinė ertmė, CTS suplonėjimas. Optinė ertmė pastebėta tik vienam iš tiriamųjų – TD012. Optinės ertmės paplitimas ACHM pacientams nėra žinomas, ertmė pastebėta analizuojant skirtingus genotipus [184, 341, 345]. Iškeltos optinės ertmės atsiradimo hipotezės teigia, jog ši ertmė gali išsivystyti dėl kolbelių fotoreceptorių išorinių segmentų autolizės arba neefektyvios fotoreceptorių ląstelių debrio fagocitozės [60]. Skirtingų morfologinių pakitimų stebėta net ir sibsams (TD12 ir TD13), kuriems nustatyta ta pati patogeninė delecija c.819_826del p.Arg274Valfs*13 *CNGB3* gene. Šie rezultatai koreliuoja su mokslinės literatūros duomenimis, jog ta pati patogeninė mutacija gali lemti skirtingą fenotipą. Kol kas šio reiškinių priežastis yra nežinoma [60]. Deja, neturime pakankamai duomenų kitos tirtos sibsų poros (TD121 ir TD122) SD-OKT tyrimo fenotipui palyginti. Dėl nedidelės tiriamųjų imties negalime patvirtinti arba paneigti A. A. H. J. Thiadens ir bendraautorių [341] hipotezės, jog to paties genotipo skirtingi fenotipai stebimi dėl galimo ACHM progresavimo.

Tiriamųjų akių dugno AF nuotraukose stebėta charakteringa nežymi hiperAF, vertinama kaip ankstyvas ACHM požymis, galintis būti naudingas diagnozei patvirtinti [61].

ACHM ilgą laiką buvo priskiriama neprogresuojančių ligų grupei, tačiau pastarųjų metų tyrimai atskleidė, jog, laikui bėgant, pastebima struktūrinių tinklainės pokyčių [346]. Ligos progresavimo požymius galima registruoti vaizdiniais tinklainės tyrimais [341, 347]. Deja, neturime ilgalaikio ACHM tiriamųjų stebėjimo rezultatų ir žinių, ar jiems liga progresuoja.

Tiriamiesiems nustatyti patogeniniai pokyčiai *CNGB3* genuose, kurie visi kartu yra atsakingi už 75 proc. ACHM atvejų [198, 345, 348]. Lietuvos populiacijoje ACHM sukeliančių genų mutacijų paplitimas kol kas nėra žinomas – reikalingi didesnių imčių molekuliniai genetiniai tyrimai.

TD012 ir TD013 nustatyta rėmelio poslinkį lemianti 8bp delecija c.819_826del p.Arg274Valfs*13 *CNGB3* gene pirmą kartą aprašyta O. H. Sundin'o ir bendraautorių 2000 m. [349]. Ši mutacija lemia priešlaikinį *CNGB3* baltymo transliacijos nutrūkimą, todėl eliminuojamos būtinos baltyminio kanalo sritys, sudarančios porą, S6 transmembranine dalį ir cGMP sujungiantį domeną [59].

TD121 ir TD122 nustatyta rėmelio poslinkį lemianti delecija c.1148del-C:p.Thr383IlefsX13 *CNGB3* gene taip pat pirmą kartą aprašyta O. H. Sundin'o ir bendraautorių 2000 m. [349]. Ši mutacija taip pat lemia priešlaikinį *CNGB3* baltymo transliacijos nutrūkimą [350].

ACHM grupės imtis sąlygiškai nedidelė skirtingiems genotipams nustatyti, todėl tvirtos genotipo ir fenotipo koreliacijos išvados negalimos.

5.5. Su X chromosoma paveldima juvenilinė retinošizė

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, pacientų, kuriems nustatytas XSRS, grupėje GD tinklainės išsiskyrimas stebimas nuo 68 proc. iki 100 proc. [211], o periferinės tinklainės išsiskyrimas – nuo 43 proc. iki 60 proc. [213]. Mūsų atliktame tyrime visiems keturiems tiriamiesiems, kuriems nustatyta XSRS, rasta išreikšta GD retinošizė (100 %), periferinė retinošizė nustatyta dviem tiriamiesiems (50 %). Rezultatai koreliuoja su mokslinės literatūros duomenimis. Taip pat literatūroje aprašoma įvairių kitų galimų periferinės tinklainės pakitimų [211, 213], kurių paplitimas svyruoja nuo 9 proc. iki 38 proc. Dviem iš mūsų tiriamųjų, be periferinės retinošizės, taip pat rasta tinklainės trakcinių pakitimų, lameliarinė tinklainės skylė ir demarkacinės linijos.

Tinklainės struktūrai GD srityje įvertinti pagrindinis tyrimas yra optinė koherentinė tomografija, kuri buvo atlikta visiems tiriamiesiems. Atliekant OKT tyrimą, retinošizė daugiausia aptikta vidiniame branduoliniame sluosnyje, mažiau – išoriniame tinkliniame, išoriniame branduoliniame ir ganglinių ląstelių sluoksniuose. Taip pat stebėtas įvairaus dydžio i/r formavimasis – šie rezultatai atitiko N. Padrón'o-Pérez'o ir bendraautorių, J. Yu ir bendraautorių aprašytus duomenis [224, 351].

Visiems tiriamiesiems buvo atlikta viso lauko ERG ir gauta elektroneigiamą tamsinės adaptacijos 3.0 cd·s/m² (TA 3.0) ERG – patognomoninis XSRS požymis, tačiau, mokslinės literatūros duomenimis, ne visada aptinkamas [352].

Kol kas už XSRS atsakingi vienintelio *RS1* geno pokyčiai [208]. Visiems tiriamiesiems, kuriems nustatytas XSRS, buvo pastebėta patogeninės *RS1* geno pokyčių, dviem iš tiriamųjų nustatyta iki šiol neaprašytų patogeninių pokyčių [229, 353]. A. T. Fahim ir bendraautorių duomenimis, pacientams, kuriems identifikuota patogeninė *RS1* geno mutacija ir pastebima periferinių tinklainės pakitimų, yra didesnė stiklakūnio kraujosruvos ar tinklainės atšokos komplikacijų rizika. Be to, jei stebima periferinė retinošizė ir kiti periferiniai tinklainės pakitimai, – rizika dar didesnė [211]. Todėl du mūsų studijos tiriamieji, kuriems minėtų didelės rizikos pakitimų nustatyta, yra informuoti apie galimas komplikacijas. Šie pacientai žino apie dažnų vizitų poreikį bei tai, kad pastebėjus regėjimo pablogėjimą, nedelsiant reikia kreiptis pagalbos į oftalmologus.

5.6. Šeiminės dominantinės drūzos

1999 m. identifiukuota iki šiol vienintelė žinoma Šeiminės dominantinės drūzos sukelianti mutacija *EFEMP1* gene – nekonservatyvioji R345W (arg-345trp) [240]. Dėl šios priežasties mūsų tiriamosioms buvo atlikta sekoskaita ir tikslingai išanalizuotos *EFEMP1* geno 9 ir 10 egzono dalys ir aplinkinės sekos. Vis tik šiais tyrimais patogeninis pokytis c.1033C>T (p.Arg345Trp) tiriamosioms nenustatytas. Nors patogeninė mutacija neidentifikuota, ŠDD ligos tikimybė neatmetama, nes mokslinėje literatūroje yra paskelbtų atvejų, kai kliniškai įtariama ir paliekama ŠDD diagnozė (Tartelin et al.) [354], nors molekuliniiais genetiniiais tyrimais patogeninių pokyčių *EFEMP1* gene nerandama. AGDD atvejais *EFEMP1* geno pokyčiai neaptinkami, nepaisant reikšmingo fenotipinio panašumo – šios koreliacijos tarp paveldimų ir su amžiumi susijusių ligų būdingos daugeliui amžinių ligų [355]. Mokslinėje literatūroje duomenų apie patogeninių pokyčių aptikimo tikimybę, paplitimą šiuo metu nėra.

Klinikiniai tiriamųjų požymiai atitinka literatūroje aprašytus duomenis. Nė viena tiriamųjų (tiriamųjų amžius – 38–41 m.) šiuo metu neturi su liga susijusių oftalmologinių nusiskundimų, tačiau, remiantis mokslinių tyrimų duomenimis, šių nusiskundimų dažniausiai atsiranda sulaukus 40–50 m. [356].

5.7. Choroideremija

CHM penetracija yra 100 proc. ir, kaip minėta literatūros apžvalgoje, tai lemia simetrišką akių pažeidimą. Simetriškumas mažėja su amžiumi, ligai progresuojant. Tai pastebėta ir mūsų tyrime. Jauno tiriamojo TD136 (19 m.) tiek subjektyvūs, tiek objektyvūs tinklainės funkcijos tyrimai tarp akių buvo itin simetriški. Palyginkime: 65 m. amžiaus tiriamasis TD128 jau 10 metų nemato viena akimi, Visi tolesni šio paciento oftalmologinio tyrimo rezultatai rodė didelę asimetriją tarp akių, tik vieninteliame viso lauko ERG tyrime *a* ir *b* bangos neregistruotos AA. Šis skirtumas, su amžiumi atsirandantis tarp akių, aiškinamas skirtingo laipsnio foveos pažeidimu, kai centripetalinė degeneracija pasiekia vienos akies foveos sritį anksčiau negu kitos akies ir taip lemia ankstesnę ir ženklesnę foveos kolbelių netekimą. Dėl šios priežasties įmanoma, jog likusios funkcionuojančios tinklainės plotas (kaip stebime AF tyrime) abiejose akyse yra santykinai simetriškas, tačiau GKRA reikšmingai skiriasi būtent dėl skirtingos foveos srities degeneracijos [255, 357]. Kitos galimos GKRA ar GD jautrumo asimetrijos priežastys papildomos vienpusiškai

pasireiškiančių ligų, pvz. kataraktos, degeneracinės foveošizės, nežinomos ambliopijos, ERM, GNV [255]. Minėtina, kad mūsų tiriamajam TD128 nė viena iš šių gretutinių ligų nepastebėta.

CHM diagnostikai ir stebėjimui plačiai naudojamas mikroperimetrijos tyrimas, leidžiantis įvertinti skirtingų GD vietų funkciją [246]. Šio prietaiso, atlikdami tyrimą, mes neturėjome.

5.8. Rašto tipo distrofijos

Kaip būdinga rašto tipo distrofijoms, mūsų tiriamosios TD016 ir TD046 skundėsi nedidele abipuse metamorfopsija ir regos pablogėjimu [262]. TD046 dalį GKRA pablogėjimo lėmė ir besiformuojanti katarakta.

Skiriamos penkios rašto tipo distrofijų rūšys: suaugusiesiems būdinga foveomakulinė viteliforminė distrofija, drugelio formos pigmentinė distrofija, tinklinė distrofija, multifokalinė rašto distrofija, simuliuojanti Stargardt'o ligą, *Fundus pulverulentus* [258]. Diagnozuojant rašto tipo distrofiją sunkiausia yra įtarti šią ligą ir išskirti jos rūšį. Tam įprastai reikalingas išsamus oftalmologinis tyrimas.

Mūsų tiriamosioms rašto tipo distrofija buvo identifikuota tik po kelių neinvazinių vaizdinių tyrimų. Liga pasireiškia vyresniame amžiuje (kaip ir mūsų tiriamosioms), ji gali būti lengvai supainiojama su AGDD. Pagrindiniai skirtumai: rašto tipo distrofijų pradžia yra ankstyvesnė, akių dugne nestebima tipišku AGDD drūzų, be to, rašto tipo distrofijai būdingas gelsvai pilkšvas pigmento išsidėstymas geltonojoje dėmėje, kuris geriausiai atsiskleidžia AF tyrimo metu ir nėra būdingas AGDD [70, 263]. TD016 buvo netipinio AGDD amžiaus, tačiau TD046 pagal amžių (46 m.) puikiai tiko AGDD. Nė vienai tiriamajai nestebėta AGDD būdingų drūzų, TPE aiškių atrofijos plotų, GNV.

TD016 tiriamajai, kuriai diagnozuota tinklinė distrofija, SD-OKT tyrimo metu aptikta lokalių TPE sustorėjimų ties subTPE smulkiais depozitais. Tokius pačius pakitimus aprašė J. Zerbib ir bendraautoriai [358]. Minėtina, kad suaugusiųjų foveomakulinės vietliforminės distrofijos atveju depozitai randami virš TPE [359, 360].

5.9. Įgimta Lèberio amaurozė

Tiriant pacientus, kuriems nustatyta ĮLA, pažengus ligos stadijai ir trūkstant ligos istorijos duomenų, liga gali būti neteisingai identifikuojama kaip PR. Taip atsitiko ir mūsų tyrimo atveju. Diferencinė diagnostika vyksta tarp

ĮLA ir sunkios tinklainės distrofijos, šiai distrofijai dar tik prasidedant, arba sunkios tinklainės distrofijos ankstyvos vaikystės pradžioje.

ĮLA, kuri yra įgimta arba pasireiškia pirmais gyvenimo mėnesiais, yra susijusi su nistagmu, vangia vyzdžių reakcija ir dažniausiai neregistruojama ERG. Sunkiūs tinklainės distrofijos, šiai distrofijai dar tik prasidedant, ar sunkiūs tinklainės distrofijos ankstyvos vaikystės pradžioje požymiai pasireiškia kiek vėliau (bet iki penkerių metų). Minėtoms distrofijoms būdingas geresnis GKRA, registruojami nedideli ERG atsakai. Mūsų tiriamųjų atveju tikslios informacijos apie ligos pradžią neturėjome, tačiau, remiantis anamnezės (pvz., nuo vaikystės prastai mato, yra nistagmas ir kt.) ir klinikiniais duomenimis, kai nebuvo registruojama ERG, vamzdinis akiplotis, oftalmobiomikroskopijos duomenys, tiriamiesiems buvo įtariama ĮLA [272].

ĮLA būdinga toliaregystė, lemianti ydingą emetropizaciją. Tai patvirtina ir mūsų tiriamųjų atvejai [361].

Molekulinės ligų priežastys reikšmingai persidengia ir kai kurie genai lemia abu fenotipus. Tačiau *GUCY2D*, *NMNAT1*, *CEP290* ir *AIPL1* genų pokyčiai dažniau siejami su ĮLA, o *RPE65*, *LRAT* ir *RDH12* dažniau lemia sunkiūs tinklainės distrofijos, šiai distrofijai dar tik prasidedant, arba sunkiūs tinklainės distrofijos ankstyvos vaikystės pradžioje fenotipus [272].

5.10. Sorsby'io dugno distrofija

Tiriamiesiems TD054 ir TD131 ligos simptomai prasidėjo vaikystėje ar paauglystėje, kaip ir būdinga SODD (prasideda iki 40 m. amžiaus) [362]. SODD svarbu diferencijuoti nuo AMD, nes šios makulopatijos dalijasi daugeliu klinikinių ir patogenetinių mechanizmų. Vienas iš esminių skirtumų yra ligos pradžios laikas. Kaip minėta mokslinės literatūros apžvalgoje, skirtingai negu AMD atveju, SODD būdingi kiti ankstyvieji požymiai – tai niktalopija ir (kartais) periferinio akiplotio pažeidimas [291]. Pastarųjų požymių mūsų tiriamiesiems nepastebėta: tiriamieji nesiskundė niktaloptija, periferinių akiplotio pokyčių nefiksuota, statistinių duomenų, kuriai daliai tiriamųjų pasireiškia minėti požymiai, trūksta dėl nedidelio SODD sergančiųjų skaičiaus. Molekuliniai genetiniai tyrimai tiriamosioms nebuvo atlikti, todėl SODD įtariama remiantis oftalmologinių klinikinių tyrimų duomenimis ir genealogija – paveldėjimu AD būdu.

5.11. Šiaurės Karolinos geltonosios dėmės distrofija

ŠKGDD distrofija – reta, AD būdu paveldima liga, kurios metu yra sutrikęs GD vystymasis [363]. ŠKGDD penetracija yra baigtinė ir, manoma, jog tai neprogresuojanti TD. Fenotipiniai ŠKGDD pasireiškimai yra įvairūs, pažeidimas dažniausiai abipusis [296, 297]. Fenotipo įvairovė galima nuo švelnių (drūzų pobūdžio depozitai GD srityje ir nesutrikęs ar nedaug pablogėjęs RA) iki sunkių atvejų, kai nustatoma chorioretinalinė atrofija ir prastas RA. Nors liga yra neprogresuojanti, tačiau tokios komplikacijos, kaip GNV, gali lemti staigų RA pablogėjimą [363]. TD071 tiriamajai tyrimo metu stebėtos AA ligos komplikacijos: GNV ir dėl jos KA išsivysčiusi chorioretinalinė atrofija.

Po intensyvių molekulinį genetinį tyrimų 1990 m. ŠKGDD sukeltys pažeidimai buvo identifikuoti 6q16 chromosomoje (MCDR1, MIM:136550) keliose skirtingose etninės kilmės šeimose [299, 301, 364, 365]. Panašus fenotipas aptiktas ir antrame lokuse 5p15-p13 (MCDR3, MIM:608850) [296, 366]. Įdomu tai, jog keletas studijų paskelbė įrodymų apie protėvių haplotipus MCDR1 lokuse [297, 366, 367]. Pastaruoju metu trys nauji vieno nukleotido variantai identifikuoti 11 šeimų MCDR1 lokuse, DNase1 hiperjautrumo vietoje (DHS), nekoduojančiame intervale tarp PRDM13 ir gretimų persidengiančių genų CCNC/TSTD3 [328].

Tiriamajai TD071, atlikus VNP lyginamosios genomo hibridizacijos tyrimą VNP luste analizuojant 220 000 zondų, specifinių VNP, išsidėsčiusių 250 kliniškai reikšmingų genomo sričių ir ~400 su ligomis siejamų genų sričių, patogeninių kopijų skaičiaus pokyčių, siejamų su aprašytais ligomis ar sindromais, nenustatyta.

Molekuliniai genetiniai tyrimai ŠKGDD diagnozės nepatvirtino, tačiau šios ligos įtarimas paliekamas, remiamasi anamneze ir klinikiniu vaizdu.

5.12. Įgimtas neprogresuojantis naktinis aklumas

ĮNNA apima keletą ligų, kurias atskirti ir suklasifikuoti galima tik atlikus specifinius tyrimus.

Tiriamoji TD116 skundėsi neprogresuojančia niktalopija nuo vaikystės (kiek save pamena), o tai leidžia tarti ĮNNA. TD116 trumparegystė aukšto laipsnio, akipločio tyrimas – be pakitimų. Šie simptomai stiprina ĮNNA įtarimą. Oftalmoskopuojant akių dugnas buvo be pakitimų, todėl *Fundus albi-punctatus* ir *Oguchi* ligos atmetos.

Tiksliai identifikuoti kategoriją ir potipį galima tik atlikus viso lauko ERG tyrimą [368]. TD116 atlikus viso lauko ERG, stebėta neigiama ERG, reiškianti bipolinių ląstelių disfunkciją. Šie pakitimai priskiriami Schubert'o ir Bornstein'o kategorijai [369].

Molekuliniai genetiniai tyrimai tiriamajai nebuvo atlikti, tačiau juos dar numatoma atlikti. Naujų genų identifikacija padeda suvokti regos signalo perdavimą fotoreceptoriuose bei tarp fotoreceptorių ir bipolinių ląstelių [307].

6. IŠVADOS

1. VU MF Klinikinės medicinos instituto Akių, nosies, gerklės ir akių ligų klinikoje, Akių ligų centre įkurta ir plėtojama paveldimų tinklainės distrofijų stebėsenos sistema.
2. 16,81 proc. tiriamųjų buvo nustatyta patogeninių pokyčių, patvirtinančių molekulinę tinklainės distrofijų diagnozę. Tiriamųjų, kuriems nustatytas pigmentinis retinitas, t. y. didžiausioje grupėje identifikuoti keturi *RHO*, *PRPH2* ir *MYO7A* genų patogeniniai pokyčiai.
3. Biostatistiniais metodais nustatytos statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp centrinės tinklainės storio, subfoveolinio gyslainės storio, išlikusios elipsoidinės zonos, hiperautofluorescuojančio žiedo diametru, akipločio ir pigmentinio retinito genų vieno nukleotido polimorfizmą.
4. Tiriamųjų, kuriems nustatyta *ABCA4* retinopatijų grupė, remiantis fenotipu, suskirstyta į du pogrupius. Šešioms tiriamiesiems, kuriems nustatyta *ABCA4* retinopatijų, identifikuoti *ABCA4* geno pokyčiai. Šių pokyčių dažniai nustatyti ir Lietuvos pacientų, turinčių *ABCA4* retinopatiją, grupėje: CM970016 (11,84 %), CM990022 (5,26 %), HM060037 (1,32 %), L541P;A1038V (3,95 %).
5. Kitoje – retai paveldimų tinklainės distrofijų – grupėje identifikuoti šie patogeniniai pokyčiai:
 - 5.1. Penkiems tiriamiesiems, kuriems nustatyta achomatopsija, identifikuoti *CNGB3* geno pokyčiai.
 - 5.2. Tiriamųjų, kuriems nustatyta su X chromosoma paveldima juvenilinė retinošizė, grupėje identifikuoti trys *RS1* geno pokyčiai, iš kurių du neaprašyti mokslinėje literatūroje.

7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Didelis klinikinis ir genetinis paveldimų TD heterogeniškumas lemia glaukomaus oftalmologo ir gydytojo genetiko bendradarbiavimo poreikį, siekiant tiksliai diagnozuoti ligą. Sindrominių ligų atvejais tikslingos kitų sričių specialistų konsultacijos.
2. Tiksliai paveldimos TD diagnozė leidžia pacientui suteikti informaciją apie ligos eigą, kaupti žinias apie ligos pobūdį ir patogenezę siekiant vystyti gydymo strategijas, įvertinti ligos paveldėjimo palikuonims tikimybę.
3. Genetinis pacientų tyrimas taikant NKS gali padėti nustatyti tikslią klinikinę diagnozę ir atlikti tikslesnį klinikinį tyrimą, todėl turėtų būti rekomenduojamas visiems TD pacientams.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

- [1] Alan FR et al. Using VAAST to identify an X-linked disorder resulting in lethality in male infants due to N-terminal acetyltransferase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 2011; 89(1): 28–43.
- [2] Fernandez-San Jose P et al. Targeted next-generation sequencing improves the diagnosis of autosomal dominant retinitis pigmentosa in Spanish patients. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56(4): 2173–2182.
- [3] Harper PS. William Bateson, human genetics and medicine. *Hum. Genet.* 2005; 118(1): 141–151.
- [4] Bowne SJ et al. Identification of disease-causing mutations in autosomal dominant retinitis pigmentosa (adRP) using next-generation DNA sequencing. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52(1): 494–503, 2011.
- [5] Lee K, Garg S. Navigating the current landscape of clinical genetic testing for inherited retinal dystrophies. *Genet Med* 2015; 17(4): 245–252.
- [6] Matet A et al. Evaluation of tolerance to lentiviral LV-RPE65 gene therapy vector after subretinal delivery in non-human primates. *Transl. Res.* 2017; 188: 40–57.e4.
- [7] Chhablani J, Nayaka A, Rani PK, Jalali S. Choroidal thickness profile in inherited retinal diseases in Indian subjects. *Indian J. Ophthalmol.* 2015; 63(5): 391–393.
- [8] Bowmaker JK, Dartnall HJ. Visual pigments of rods and cones in a human retina. *J. Physiol.* 1980; 298: 501–511.
- [9] Boulton M, Dayhaw-Barker P. The role of the retinal pigment epithelium: topographical variation and ageing changes. *Eye (Lond.)* 2001; 15(Pt 3): 384–389.
- [10] Mann I. *The Development of the Human Eye.* BMA, 1969.
- [11] Terman A, Brunk UT. Oxidative stress, accumulation of biological ‘garbage’, and aging. *Antioxid. Redox Signal.* 2006; 8(1–2): 197–204.
- [12] Boulton M, McKechnie NM, Breda J, Bayly M, Marshall J. The formation of autofluorescent granules in cultured human RPE. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989; 30(1): 82–89.
- [13] Eldred GE, Katz ML. Fluorophores of the human retinal pigment epithelium: separation and spectral characterization. *Exp. Eye Res.* 1988; 47(1): 71–86.
- [14] Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina* 2008; 28(3): 385–409.
- [15] Strauss O. The Retinal Pigment Epithelium in Visual Function. *Physiol. Rev.* 2005; 85: 845–881.
- [16] Yamamoto H, Simon A, Eriksson U, Harris E, Berson EL, Dryja TP. Mutations in the gene encoding 11-cis retinol dehydrogenase cause delayed dark adaptation and fundus albipunctatus. *Nat. Genet.* 1999; 22(2): 188–191.

- [17] Maw MA et al. Mutation of the gene encoding cellular retinaldehyde-binding protein in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Nat. Genet.* 1997; 17(2): 200.
- [18] Bainbridge JWB et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2231–2239.
- [19] Cideciyan AV et al. Human gene therapy for RPE65 isomerase deficiency activates the retinoid cycle of vision but with slow rod kinetics. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008; 105(39): 15112–15117.
- [20] Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J. Comp. Neurol.* 1990; 292(4): 497–523.
- [21] Weiling F. Historical study: Johann Gregor Mendel 1822–1884. *American Journal of Medical Genetics* 1991; 40(1): 1–25.
- [22] Mendel G. Versuche über Pflanzen-hybriden. *Sch. Publ.* 1866; 1865: 3–47.
- [23] EB W. The sex chromosomes. 1911.
- [24] Bateson W. An Address on mendelian heredity and its application to man. *Br. Med. J.* 1906; 2(2376): 61–67.
- [25] Jaeger W. The first step in the history of the understanding of x-linked disorders: Dedicated to Barrie jay in sincere friendship. *Ophthalmic Genet.* 1992; 13(2): 49–56.
- [26] Wright AF. Molecular genetics of inherited eye disorders. Harwood Academic Publishers, 1994.
- [27] (Pei-wen) Chiang J, Trzuppek K. The current status of molecular diagnosis of inherited retinal dystrophies. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2015; 26(5): 346–351.
- [28] Mamanova L et al. Target-enrichment strategies for next-generation sequencing. *Nature Methods* 2010; 7(2): 111–118.
- [29] Audo I et al. Phenotypic variation in enhanced S-cone syndrome. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49(5): 2082–2093.
- [30] Neveling K et al. Next-generation genetic testing for retinitis pigmentosa. *Hum. Mutat.* 2012; 33(6): 963–972.
- [31] Audo I et al. Development and application of a next-generation-sequencing (NGS) approach to detect known and novel gene defects underlying retinal diseases. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012; 7(1).
- [32] Comander J, Weigel-Difranco C, Sandberg MA, Berson EL. Visual Function in Carriers of X-Linked Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology* 2015; 122(9): 1899–1906.
- [33] A. Kaur, S. K. Dhir, G. Goyal, N. Mittal, and R. K. Goyal, “Senior loken syndrome,” *J. Clin. Diagnostic Res.*, vol. 10, no. 11, p. SD03-SD04, 2016.
- [34] B. J. Seyedahmadi, C. Rivolta, J. A. Keene, E. L. Berson, and T. P. Dryja, “Comprehensive screening of the USH2A gene in Usher syndrome type II and non-syndromic recessive retinitis pigmentosa,” *Exp. Eye Res.*, vol. 79, no. 2, pp. 167–173, 2004.

- [35] E. L. Hamblion, A. T. Moore, and J. S. Rahi, "Incidence and patterns of detection and management of childhood-onset hereditary retinal disorders in the UK," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 96, no. 3, pp. 360–365, 2012.
- [36] C. P. Hamel, "[Inherited retinal dystrophies: contributions of molecular genetics].," *Biol. Aujourd'hui.*, vol. 207, no. 2, pp. 73–85, 2013.
- [37] C. Van Cauwenbergh et al., "Mutations in splicing factor genes are a major cause of autosomal dominant retinitis pigmentosa in belgian families," *PLoS One*, vol. 12, no. 1, 2017.
- [38] B. Almoguera et al., "Application of Whole Exome Sequencing in Six Families with an Initial Diagnosis of Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa: Lessons Learned," *PLoS One*, vol. 10, no. 7, p. e0133624, 2015.
- [39] J. P.-W. Chiang, T. Lamey, T. McLaren, J. A. Thompson, H. Montgomery, and J. De Roach, "Progress and prospects of next-generation sequencing testing for inherited retinal dystrophy.," *Expert Rev. Mol. Diagn.*, vol. 15, no. 10, pp. 1269–75, 2015.
- [40] N. Lois, A. S. Halfyard, A. C. Bird, G. E. Holder, and F. W. Fitzke, "Fundus autofluorescence in stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 138, no. 1, pp. 55–63, 2004.
- [41] K. Fujinami et al., "Clinical and molecular characteristics of childhood-onset stargardt disease," *Ophthalmology*, vol. 122, no. 2, pp. 326–334, 2015.
- [42] Pichi F, Abboud EB, Ghazi NG, "Fundus autofluorescence imaging in hereditary retinal diseases. *Acta Ophthalmol.*," *Acta Ophthalmol.*, 2017.
- [43] G. Trichonas, E. I. Traboulsi, and J. P. Ehlers, "Correlation of ultra-wide-field fundus autofluorescence patterns with the underlying genotype in retinal dystrophies and retinitis pigmentosa," *Ophthalmic Genet.*, vol. 38, no. 4, pp. 320–324, 2017.
- [44] B. M. Barton JJS, *Field of Vision: A Manual and Atlas of Perimetry*. Springer-Verlag New York, LLC;, 2003.
- [45] H. A. Ferreyra, T. Jayasundera, N. W. Khan, S. He, Y. Lu, and J. R. Heckenlively, "Management of autoimmune retinopathies with immunosuppression," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 127, no. 4, pp. 390–397, 2009.
- [46] Zahid S, Peeler C, Khan N, Davis J, Mahmood M, Heckenlively JR, Jayasundera T. Digital quantification of Goldmann visual fields (GVFs) as a means for genotype– phenotype comparisons and detection of progression in retinal degenerations. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 801: 131–137.
- [47] M. F. Marmor et al., "ORIGINAL RESEARCH ARTICLE ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update)," *Doc. Ophthalmol.*, vol. 118, no. 1, pp. 69–77, 2009.
- [48] M. Brown, M. Marmor, Vaegan, E. Zrenner, M. Brigell, and M. Bach, "ISCEV Standard for Clinical Electro-oculography (EOG) 2006," *Documenta Ophthalmologica*, vol. 113, no. 3. pp. 205–212, 2006.

- [49] G. E. Holder et al., "ISCEV standard for clinical pattern electroretinography--2007 update," *Doc Ophthalmol*, vol. 114, no. 3, pp. 111–116, 2007.
- [50] Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Tormene AP, Vagan. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Documenta Ophthalmologica* 2010; 120(1): 111–119.
- [51] et al. Brigell, M., Bach, M., Barber, C., Moskowitz, A., "Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision," *Doc Ophthalmol*, no. 107(2), pp. 185–93, 2003.
- [52] D. C. Hood et al., "ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition)," *Doc. Ophthalmol.*, vol. 116, no. 1, pp. 1–11, 2008.
- [53] H. Wu et al., "Mutations in the gene *KCNV2* encoding a voltage-gated potassium channel subunit cause 'cone dystrophy with supernormal rod electroretinogram' in humans.," *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 79, no. 3, pp. 574–579, 2006.
- [54] et al. Robson, A.G., Webster, A.R., Michaelides, M., Downes, S.M., "'Cone dystrophy with supernormal rod electroretinogram': a comprehensive genotype/phenotype study including fundus autofluorescence and extensive electrophysiology.," *Retina*, no. 30, pp. 51–62, 2010.
- [55] A. H. Milam et al., "The nuclear receptor NR2E3 plays a role in human retinal photoreceptor differentiation and degeneration.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 99, no. 1, pp. 473–8, 2002.
- [56] L. J. Frishman, "Electrogenesis of the Electroretinogram," in *Retina Fifth Edition*, vol. 1, 2012, pp. 177–201.
- [57] W. M. Zein et al., "CNGB3-achromatopsia clinical trial with CNTF: Diminished rod pathway responses with no evidence of improvement in cone function," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 55, no. 10, pp. 6301–6308, 2014.
- [58] M. G. Thomas, A. Kumar, S. Kohl, F. A. Proudlock, and I. Gottlob, "High-resolution in vivo imaging in achromatopsia," *Ophthalmology*, vol. 118, no. 5, pp. 882–887, 2011.
- [59] S. Kohl et al., "Mutations in the unfolded protein response regulator ATF6 cause the cone dysfunction disorder achromatopsia," *Nat. Genet.*, vol. 47, no. 7, pp. 757–765, 2015.
- [60] M. A. Genead et al., "Photoreceptor structure and function in patients with congenital achromatopsia.," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 52, no. 10, pp. 7298–308, 2011.
- [61] J. P. Greenberg et al., "Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Staging and Autofluorescence Imaging in Achromatopsia," *JAMA Ophthalmol.*, vol. 132, no. 4, p. 437, 2014.
- [62] Nunes RP, Rosa PR, Giani A, Goldhardt R, Thomas B, Garcia Filho CA, Gregori G, Feuer WJ, Lam BL, Staurenghi G, Rosenfeld PJ. Choroidal thic-

- kness in eyes with central geographic atrophy secondary to stargardt disease and age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina* 2015; 46(8): 814–822.
- [63] M. Adhi, S. P. Read, D. Ferrara, M. Weber, J. S. Duker, and N. K. Waheed, “Morphology and Vascular Layers of the Choroid in Stargardt Disease Analyzed Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 160, no. 6, pp. 1276–1284, 2015.
- [64] Wenner Y, Wismann S, Preising MN, Jäger M, Pons-Kühnemann J, Lorenz B. Normative values of peripheral retinal thickness measured with Spectralis OCT in healthy young adults. *Graefe’s Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014; 252(8), 1195–1205.
- [65] Iwakiri R, Okinami S, Hirata A. Two cases of retinitis pigmentosa associated with choroidal neovascularization. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2007; 111(8), 606–611.
- [66] M. B. Parodi, M. R. Munk, P. Iacono, and F. Bandello, “Ranibizumab for subfoveal choroidal neovascularisation associated with Stargardt disease,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 99, no. 9, pp. 1268–1270, 2015.
- [67] K. Nachiappan, T. Krishnan, and J. Madhavan, “Ranibizumab for choroidal neovascular membrane in a rare case of Bietti’s crystalline dystrophy: A case report,” *Indian J. Ophthalmol.*, vol. 60, no. 3, p. 207, 2012.
- [68] M. Battaglia Parodi et al., “Juxtafoveal Choroidal Neovascularization Associated with Retinitis Pigmentosa Treated with Intravitreal Bevacizumab,” *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, vol. 28, no. 2, pp. 202–204, 2012.
- [69] T. Empeslidis, A. Vardarinos, J. Deane, and S. Banerjee, “Intravitreal ranibizumab in the treatment of butterfly-shaped pattern dystrophy associated with choroidal neovascularization: A case report,” *Case Rep. Ophthalmol.*, vol. 3, no. 1, pp. 77–82, 2012.
- [70] A. Anastasakis, F. Goleni, G. Livir-Rallatos, C. Livir-Rallatos, P. Zafirakis, and G. Allen Fishman, “Spontaneous Regression of Choroidal Neovascularization in a Patient with Pattern Dystrophy,” *Case Rep. Ophthalmol. Med.*, vol. 2016, p. 9685290, Oct. 2016.
- [71] M. Battaglia Parodi, S. Da Pozzo, and G. Ravalico, “Photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with pattern dystrophy,” *Retina*, vol. 23, no. 2, pp. 171–176, 2003.
- [72] M. B. Parodi et al., “Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Reticular Pattern Dystrophy: Three-Year Results of an Uncontrolled, Prospective Case Series,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 141, no. 6, pp. 1152–1154, 2006.
- [73] C.-K. Yoon et al., “The diagnostic application of targeted re-sequencing in Korean patients with retinitis pigmentosa,” *BMC Genomics*, vol. 16, no. 1, p. 515, 2015.

- [74] F. Parmeggiani, G. Sato, K. De Nadai, M. R. Romano, A. Binotto, and C. Costagliola, "Clinical and Rehabilitative Management of Retinitis Pigmentosa:Up-to-Date," *Curr. Genomics*, vol. 12, no. type 1, pp. 250–259, 2011.
- [75] R. Mastropasqua et al., "Radial peripapillary capillary network in patients with retinitis pigmentosa: An optical coherence tomography angiography study," *Front. Neurol.*, vol. 8, no. OCT, 2017.
- [76] S. Natarajan, "Retinitis pigmentosa: A brief overview," *Indian J. Ophthalmol.*, vol. 59, no. 5, pp. 343–346, 2011.
- [77] Z. E. Zobor D, "Retinitis pigmentosa - a review. Pathogenesis, guidelines for diagnostics and perspectives.," *Ophthalmologie*, no. 109(5), pp. 501–14, 2012.
- [78] C. Hamel, "Retinitis pigmentosa," *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 1, no. 1. 2006.
- [79] I. R. Gorovoy, D. S. Gallagher, A. W. Eller, V. A. Mayercik, T. R. Friberg, and J. S. Schuman, "Cystoid macular edema in retinitis pigmentosa patients without associated macular thickening," *Semin. Ophthalmol.*, vol. 28, no. 2, pp. 79–83, 2013.
- [80] M. Hajali and G. A. Fishman, "The prevalence of cystoid macular oedema on optical coherence tomography in retinitis pigmentosa patients without cystic changes on fundus examination," *Eye*, vol. 23, no. 4, pp. 915–919, 2009.
- [81] D. G. Adackapara CA, Sunness JS, Dibernardo CW, Melia BM, "Prevalence of cystoid macular edema and stability in oct retinal thickness in eyes with retinitis pigmentosa during a 48-week lutein trial.," *Retina*, no. 28(1), pp. 103–10, 2008.
- [82] D. K.K., "Unilateral retinitis pigmentosa," *Acta Ophthalmol.*, vol. 26, no. 3, pp. 385–393, 1948.
- [83] H. Ohguro and M. Nakazawa, "Pathological roles of recoverin in cancer-associated retinopathy," *Photoreceptors and Calcium*, vol. 514, pp. 109–124, 2002.
- [84] M. Marsiglia, T. Duncker, E. Peiretti, S. E. Brodie, and S. H. Tsang, "Unilateral retinitis pigmentosa: A proposal of genetic pathogenic mechanisms," *Eur. J. Ophthalmol.*, vol. 22, no. 4, pp. 654–660, 2012.
- [85] K. Kato, Y. Miyake, H. Matsubara, and Y. Uji, "[Long-term follow-up of a case of unilateral retinitis pigmentosa].," *Nihon. Ganka Gakkai Zasshi*, vol. 116, no. 11, pp. 1086–1093, 2012.
- [86] Ö. Kuru and M. E. L, "Analysis of the Retinal Nerve Fiber Layer in Retinitis Pigmentosa Using Optic Coherence Tomography," *J. Ophtalmol.*, vol. 2015, p. 5, 2015.
- [87] S. Grover, G. A. Fishman, and J. Brown Jr., "Patterns of visual field progression in patients with retinitis pigmentosa," *Ophthalmology*, vol. 105, pp. 1069–1075, 1998.

- [88] G. A. Fishman, S. Bozbeyoglu, R. W. Massof, and W. Kimberling, "Natural course of visual field loss in patients with Type 2 Usher syndrome.," *Retina*, vol. 27, no. 5, pp. 601–8, 2007.
- [89] W. Seiple, C. J. Clemens, V. C. Greenstein, R. E. Carr, and K. Holopigian, "Test-retest reliability of the multifocal electroretinogram and Humphrey visual fields in patients with retinitis pigmentosa," *Doc. Ophthalmol.*, vol. 109, no. 3, pp. 255–272, 2004.
- [90] R. N. Fariss, Z. Y. Li, and A. H. Milam, "Abnormalities in rod photoreceptors, amacrine cells, and horizontal cells in human retinas with retinitis pigmentosa," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 129, no. 2, pp. 215–223, 2000.
- [91] S. Al Rashaed, A. O. Khan, S. R. Nowilaty, D. P. Edward, and I. Kozak, "Spectral-domain optical coherence tomography reveals prelaminar membranes in optic nerve head pallor in eyes with retinitis pigmentosa," *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 254, no. 1, pp. 77–81, 2016.
- [92] T. Sujirakul, M. K. Lin, J. Duong, Y. Wei, S. Lopez-Pintado, and S. H. Tsang, "Multimodal Imaging of Central Retinal Disease Progression in a 2-Year Mean Follow-up of Retinitis Pigmentosa," *Am J Ophthalmol*, vol. 160, no. 4, p. 786–98 e4, 2015.
- [93] S. Rayapudi, S. G. Schwartz, X. Wang, and P. Chavis, "Vitamin A and fish oils for retinitis pigmentosa," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2013, no. 12. 2013.
- [94] T. P. Dryja et al., "A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa," *Nature*, vol. 343, no. 6256, pp. 364–366, 1990.
- [95] D. G. R. Evans et al., "Erratum: Next-generation sequencing (NGS) as a diagnostic tool for retinal degeneration reveals a much higher detection rate in early-onset disease (*European Journal of Human Genetics* (2013) 21 (1031) DOI: 10.1038/ejhg.2013.121)," *European Journal of Human Genetics*, vol. 21, no. 9. p. 1031, 2013.
- [96] S. P. Daiger, L. S. Sullivan, and S. J. Bowne, "Genes and mutations causing retinitis pigmentosa," *Clinical Genetics*, vol. 84, no. 2. pp. 132–141, 2013.
- [97] S. P. Daiger, S. J. Bowne, and L. S. Sullivan, "Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa," *Archives of Ophthalmology*, vol. 125, no. 2. pp. 151–158, 2007.
- [98] K. A. Costa, M. V. Salles, C. Whitebirch, J. Chiang, and J. M. F. Sallum, "Gene panel sequencing in Brazilian patients with retinitis pigmentosa," *Int. J. Retin. Vitr.*, vol. 3, no. 1, p. 33, 2017.
- [99] S. P. Daiger, L. S. Sullivan, and S. J. Bowne, "RetNet," *Retinal Information Network*, 2017. .
- [100] N. Weisschuh et al., "Mutation detection in patients with retinal dystrophies using targeted next generation sequencing," *PLoS One*, vol. 11, no. 1, 2016.

- [101] S. Zafar, K. Ahmad, A. Ali, and R. Baig, "Retinitis pigmentosa genes implicated in South Asian populations: A systematic review," *J. Pak. Med. Assoc.*, vol. 67, no. 11, pp. 1734–1739, 2017.
- [102] S. Naz et al., "A Novel Locus for Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa in a Consanguineous Pakistani Family Maps to Chromosome 2p," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 149, no. 5, pp. 861–866, 2010.
- [103] J. GRØNDAHL, "Estimation of prognosis and prevalence of retinitis pigmentosa and Usher syndrome in Norway," *Clin. Genet.*, vol. 31, no. 4, pp. 255–264, 1987.
- [104] I. Audo et al., "Spectrum of rhodopsin mutations in French autosomal dominant rod-cone dystrophy patients," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 51, no. 7, pp. 3687–3700, 2010.
- [105] L. S. Sullivan et al., "Prevalence of disease-causing mutations in families with autosomal dominant retinitis pigmentosa: A screen of known genes in 200 families," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 47, no. 7, pp. 3052–3064, 2006.
- [106] F. Wang et al., "A missense mutation in HK1 leads to autosomal dominant retinitis pigmentosa," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 55, no. 11, pp. 7159–64, 2014.
- [107] M. B. Consugar et al., "Panel-based genetic diagnostic testing for inherited eye diseases is highly accurate and reproducible, and more sensitive for variant detection, than exome sequencing," *Genet. Med.*, vol. 17, no. 4, pp. 253–261, 2015.
- [108] Z. Ge et al., "NGS-based Molecular diagnosis of 105 eyeGENE® probands with Retinitis Pigmentosa," *Sci. Rep.*, vol. 5, 2015.
- [109] D. Bandah-Rozenfeld et al., "Homozygosity mapping reveals null mutations in FAM161A as a cause of autosomal-recessive retinitis pigmentosa," *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 87, no. 3, pp. 382–391, 2010.
- [110] G. Venturini, S. A. Di Gioia, S. Harper, C. Weigel-DiFranco, C. Rivolta, and E. L. Berson, "Molecular genetics of FAM161A in north american patients with early-onset retinitis pigmentosa," *PLoS One*, vol. 9, no. 3, 2014.
- [111] B. Dreyer et al., "Spectrum of USH2A mutations in Scandinavian patients with Usher syndrome type II," *Hum. Mutat.*, vol. 29, no. 3, pp. 451–451, 2008.
- [112] R. J. E. Pennings et al., "USH2A mutation analysis in 70 Dutch families with Usher syndrome type II," *Hum. Mutat.*, vol. 24, no. 2, p. 185, 2004.
- [113] E. Aller et al., "The USH2A c.2299delG mutation: Dating its common origin in a Southern European population," *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 18, no. 7, pp. 788–793, 2010.
- [114] L. Zhao et al., "Next-generation sequencing-based molecular diagnosis of 82 retinitis pigmentosa probands from Northern Ireland," *Hum. Genet.*, vol. 134, no. 2, pp. 217–230, 2015.

- [115] J. M. Weller, G. Michelson, and A. G. Juenemann, "Unilateral retinitis pigmentosa: 30 Years follow-up," *BMJ Case Rep.*, 2014.
- [116] A. C. Bird, "X-linked retinitis pigmentosa," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 59, no. 4, pp. 177–199, 1975.
- [117] E. L. Berson, P. Gouras, R. D. Gunkel, and N. C. Myrianthopoulos, "Rod and Cone Responses in Sex-Linked Retinitis Pigmentosa," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 81, no. 2, pp. 215–225, 1969.
- [118] G. A. Fishman, "Retinitis Pigmentosa: Genetic Percentages," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 96, no. 5, pp. 822–826, 1978.
- [119] D. Brouzas, "Psychophysical tests in X-linked retinitis pigmentosa carrier status," *Surv. Ophthalmol.*, vol. 39, no. SUPPL. 1, 1995.
- [120] S. Grover, G. A. Fishman, R. J. Anderson, and M. Lindeman, "A longitudinal study of visual function in carriers of X-linked recessive retinitis pigmentosa," *Ophthalmology*, vol. 107, no. 2, pp. 386–396, 2000.
- [121] E. Souied et al., "Severe manifestations in carrier females in X linked retinitis pigmentosa," *J Med Genet*, vol. 34, pp. 793–797, 1997.
- [122] J. H. Tzu et al., "Clinical and Electrophysiologic Characteristics of a Large Kindred with X-Linked Retinitis Pigmentosa Associated with the RPGR Locus," *Ophthalmic Genet.*, vol. 36, no. 4, pp. 321–326, 2015.
- [123] S. Andreasson et al., "Clinical studies of X-linked retinitis pigmentosa in three Swedish families with newly identified mutations in the RP2 and RPGR-ORF15 genes.," *Ophthalmic Genet.*, vol. 24, no. 4, pp. 215–223, Dec. 2003.
- [124] V. Pelletier et al., "Comprehensive survey of mutations in RP2 and RPGR in patients affected with distinct retinal dystrophies: Genotype-phenotype correlations and impact on genetic counseling," *Hum. Mutat.*, vol. 28, no. 1, pp. 81–91, 2007.
- [125] G. A. Fishman, A. B. Weinberg, and T. T. McMahon, "X-linked Recessive Retinitis Pigmentosa: Clinical Characteristics of Carriers," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 104, no. 9, pp. 1329–1335, 1986.
- [126] F. Harold F and C. Charles W, "Choroidoretinal degeneration: A sex-linked form in which heterozygous women exhibit a tapetal-like retinal reflex," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 40, no. 6, pp. 685–703, Dec. 1948.
- [127] M. A. Genead, G. A. Fishman, and M. Lindeman, "Structural and functional characteristics in carriers of x-linked retinitis pigmentosa with a tapetal-like reflex," *Retina*, vol. 30, no. 10, pp. 1726–1733, 2010.
- [128] A. V. Cideciyan and S. G. Jacobson, "Image analysis of the tapetal-like reflex in carriers of X-linked retinitis pigmentosa," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 35, no. 11, pp. 3812–3824, 1994.
- [129] A. A. B. Bergen, E. J. M. Platje, I. Craig, E. Bakker, E. M. Bleeker-Wagemakers, and G. J. B. Van Ommen, "Carrier detection in x-linked retinitis

- pigmentosa by multipoint DNA analysis problems due to genetic heterogeneity,” *Ophthalmic Genet.*, vol. 12, no. 2, pp. 99–103, 1991.
- [130] J. H. Acton et al., “Evaluation of multimodal imaging in carriers of X-linked retinitis pigmentosa,” *Exp. Eye Res.*, vol. 113, pp. 41–48, 2013.
- [131] A. Meindl et al., “A gene (*rpgr*) with homology to the *rcc1* guanine-nucleotide exchange factor is mutated in x-linked retinitis-pigmentosa (*rp3*),” *Nat. Genet.*, vol. 13, pp. 35–42, 1996.
- [132] P. W. Teague et al., “Heterogeneity analysis in 40 X-linked retinitis pigmentosa families,” *Am.J.Hum.Genet.*, vol. 55, no. 1, pp. 105–111, 1994.
- [133] D. Sharon, G. A. P. Bruns, T. L. McGee, M. A. Sandberg, E. L. Berson, and T. P. Dryja, “X-linked retinitis pigmentosa: Mutation spectrum of the *RPGR* and *RP2* genes and correlation with visual function,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 41, no. 9, pp. 2712–2721, 2000.
- [134] D. Sharon, M. A. Sandberg, V. W. Rabe, M. Stillberger, T. P. Dryja, and E. L. Berson, “*RP2* and *RPGR* Mutations and Clinical Correlations in Patients with X-Linked Retinitis Pigmentosa,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 73, no. 5, pp. 1131–1146, 2003.
- [135] A. T. Fahim et al., “Allelic heterogeneity and genetic modifier loci contribute to clinical variation in males with X-linked retinitis pigmentosa due to *RPGR* mutations,” *PLoS One*, vol. 6, no. 8, 2011.
- [136] S. Mukai, T. P. Dryja, G. A. P. Bruns, J. F. Aldridge, and E. L. Berson, “Linkage between the X-linked retinitis pigmentosa locus and the L1.28 locus,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 100, no. 2, pp. 225–229, 1985.
- [137] A. Sodi et al., “EDI OCT evaluation of choroidal thickness in stargardt disease,” *PLoS One*, vol. 13, no. 1, 2018.
- [138] S. R. Bagdonienė R, *Akių ligų atlasas. II dalis.* 2001.
- [139] L. V. Liutkevičienė R, Gelžinis A, Ašmonienė V, Glebauskiene B, Žaliūnienė D, Jašinskas V, “Stargardt’s macular dystrophy: clinical case and literature review,” *Med. Teor. ir Prakt.*, vol. T. 16 (Nr.), pp. 185–190, 2010.
- [140] Z. R. Liutkevičienė R, Glebauskiene B, Ašmonienė V, Gelžinis A, Kriaučiūnienė L, Vaičiulienė R, Trumpaitis J, “Stargardt’s macular dystrophy different phenotypical aspects,” *Med. Teor. ir Prakt.*, vol. T. 22 (Nr.), pp. 46–50, 2016.
- [141] M. Voigt et al., “Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using high-definition spectral-domain optical coherence tomography,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 150, no. 3, pp. 330–337, 2010.
- [142] N. Lois, “Phenotypic Subtypes of Stargardt Macular Dystrophy–Fundus Flavimaculatus,” *Arch. Ophthalmol.*, vol. 119, no. 3, p. 359, 2001.
- [143] S. Saxena, N. Mishra, and C. H. Meyer, “Three-dimensional spectral domain optical coherence tomography in Stargardt disease and fundus flavimaculatus,” *J. Ocul. Biol. Dis. Infor.*, vol. 5, no. 1, pp. 13–18, 2012.

- [144] L. El Matri, F. Ouechtati, A. Chebil, L. Largueche, and S. Abdelhak, "Clinical polymorphism of stargardt disease in a large consanguineous Tunisian family; implications for nosology," *J. Ophthalmic Vis. Res.*, vol. 8, no. 4, pp. 341–350, 2013.
- [145] M. M. Kunimoto DY, Kanitkar KD, *The Wills Eye Manual. Office and Emergency Room. Diagnosis and Treatment of Eye Disease.* 2004.
- [146] P. Tanna, R. W. Strauss, K. Fujinami, and M. Michaelides, "Stargardt disease: Clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 101, no. 1. pp. 25–30, 2017.
- [147] X. Zhang et al., "Macular pigment and visual acuity in Stargardt macular dystrophy," *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 240, no. 10, pp. 802–809, 2002.
- [148] M. M. Teussink et al., "The effect of light deprivation in patients with Stargardt disease," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 159, no. 5, pp. 964–972, 2015.
- [149] K. Nõupuu, W. Lee, J. Zernant, S. H. Tsang, and R. Allikmets, "Structural and genetic assessment of the ABCA4-associated optical gap phenotype," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 55, no. 11, pp. 7217–7226, 2014.
- [150] T. Leng et al., "Foveal cavitation as an optical coherence tomography finding in central cone dysfunction," *Retina*, vol. 32, no. 7, pp. 1411–1419, 2012.
- [151] M. Ritter et al., "Characterization of stargardt disease using polarization-sensitive optical coherence tomography and fundus autofluorescence imaging.," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 54, no. 9, pp. 6416–25, 2013.
- [152] U. Kretschmann, M. W. Seeliger, K. Ruether, T. Usui, E. Apfelstedt-Sylla, and E. Zrenner, "Multifocal electroretinography in patients with Stargardt's macular dystrophy," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 82, no. 3, pp. 267–275, 1998.
- [153] J. J. Sun JP, Chen MS, "Clinical characteristics and visual function tests with retinal tomographic correlation in patients with Stargardt's disease in Taiwan," *J. Formos. Med. Assoc.*, vol. 112, no. 2, pp. 79–86, 2013.
- [154] R. A. C. van Huet et al., "Foveal sparing in Stargardt disease.," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 55, no. 11, pp. 7467–7478, Oct. 2014.
- [155] M. Battaglia Parodi, M. V. Cicinelli, A. Rabiolo, L. Pierro, G. Bolognesi, and F. Bandello, "Vascular abnormalities in patients with Stargardt disease assessed with optical coherence tomography angiography.," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 101, no. 6, pp. 780–785, Jun. 2017.
- [156] S. Lambertus et al., "Asymmetric inter-eye progression in stargardt disease," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 57, no. 15, pp. 6824–6830, 2016.
- [157] A. von Ruckmann, F. W. Fitzke, and A. C. Bird, "Distribution of pigment epithelium autofluorescence in retinal disease state recorded in vivo and its

- change over time.," *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 237, no. 1, pp. 1–9, Jan. 1999.
- [158] A. von Ruckmann, F. W. Fitzke, and A. C. Bird, "Fundus autofluorescence in age-related macular disease imaged with a laser scanning ophthalmoscope.," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 38, no. 2, pp. 478–486, Feb. 1997.
- [159] A. V Cideciyan et al., "Mutations in ABCA4 result in accumulation of lipofuscin before slowing of the retinoid cycle: a reappraisal of the human disease sequence.," *Hum. Mol. Genet.*, vol. 13, no. 5, pp. 525–534, Mar. 2004.
- [160] Y. Chen, A. Roorda, and J. L. Duncan, "Advances in imaging of Stargardt disease," *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 664, pp. 333–340, 2010.
- [161] M. Nassisi et al., "Expanding the Mutation Spectrum in ABCA4: Sixty Novel Disease Causing Variants and Their Associated Phenotype in a Large French Stargardt Cohort.," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, no. 8, Jul. 2018.
- [162] A. V. September, A. A. Vorster, R. S. Ramesar, and L. J. Greenberg, "Mutation spectrum and founder chromosomes for the ABCA4 gene in South African patients with Stargardt disease," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 45, no. 6, pp. 1705–1711, 2004.
- [163] J. Zernant et al., "Analysis of the ABCA4 genomic locus in Stargardt disease," *Hum. Mol. Genet.*, vol. 23, no. 25, pp. 6797–6806, 2014.
- [164] W. Lee et al., "Complex Inheritance of ABCA4 Disease: Four Mutations in a Family with Multiple Macular Phenotypes," *Hum. Genet.*, vol. 135, no. 1, pp. 9–19, Jan. 2016.
- [165] T. Rosenberg, F. Klie, P. Garred, and M. Schwartz, "N965S is a common ABCA4 variant in Stargardt-related retinopathies in the Danish population.," *Mol. Vis.*, vol. 13, no. April, pp. 1962–9, 2007.
- [166] R. S. Molday, "Insights into the Molecular Properties of ABCA4 and Its Role in the Visual Cycle and Stargardt Disease," *Progress in molecular biology and translational science*, vol. 134, pp. 415–431, 2015.
- [167] J. C. Saari, "Biochemistry of visual pigment regeneration: The Friedenwald lecture," in *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2000, vol. 41, no. 2, pp. 337–348.
- [168] R. S. Molday, M. Zhong, and F. Quazi, "The role of the photoreceptor ABC transporter ABCA4 in lipid transport and Stargardt macular degeneration," *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, vol. 1791, no. 7, pp. 573–583, 2009.
- [169] G. H. Travis, M. Golczak, A. R. Moise, and K. Palczewski, "Diseases Caused by Defects in the Visual Cycle: Retinoids as Potential Therapeutic Agents," *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 47, no. 1, pp. 469–512, 2007.

- [170] J. Weng, N. L. Mata, S. M. Azarian, R. T. Tzekov, D. G. Birch, and G. H. Travis, "Insights into the function of rim protein in photoreceptors and etiology of Stargardt's disease from the phenotype in abcr knockout mice," *Cell*, vol. 98, no. 1, pp. 13–23, 1999.
- [171] C. Chen, Y. Jiang, and Y. Koutalos, "Dynamic behavior of rod photoreceptor disks," *Biophys. J.*, vol. 83, no. 3, pp. 1403–1412, 2002.
- [172] H. Song et al., "Cone and rod loss in stargardt disease revealed by adaptive optics scanning light ophthalmoscopy," *JAMA Ophthalmol.*, vol. 133, no. 10, pp. 1198–1203, 2015.
- [173] U. Kjellstrom, "Association between genotype and phenotype in families with mutations in the ABCA4 gene," *Mol Vis*, vol. 20, pp. 89–104, 2014.
- [174] U. Kjellström, "Reduced macular function in ABCA4 carriers.," *Mol. Vis.*, vol. 21, no. May, pp. 767–82, 2015.
- [175] M. Bertelsen, J. Zernant, M. Larsen, M. Duno, R. Allikmets, and T. Rosenberg, "Generalized choriocapillaris dystrophy, a distinct phenotype in the spectrum of ABCA4-associated retinopathies," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 55, no. 4, pp. 2766–2776, 2014.
- [176] M. Duno, M. Schwartz, P. L. Larsen, and T. Rosenberg, "Phenotypic and genetic spectrum of Danish patients with ABCA4-related retinopathy," *Ophthalmic Genet.*, vol. 33, no. 4, pp. 225–231, 2012.
- [177] C. P. Hamel, "Cone rod dystrophies," *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 2, no. 1, 2007.
- [178] M. Schroeder and U. Kjellström, "Full-field ERG as a predictor of the natural course of ABCA4-associated retinal degenerations," *Mol. Vis.*, vol. 24, pp. 1–16, Jan. 2018.
- [179] E. Boulanger-Scemama et al., "Next-generation sequencing applied to a large French cone and cone-rod dystrophy cohort: Mutation spectrum and new genotype-phenotype correlation," *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 10, no. 1, 2015.
- [180] A. A. H. J. Thiadens et al., "Clinical course, genetic etiology, and visual outcome in cone and cone-rod dystrophy," *Ophthalmology*, vol. 119, no. 4, pp. 819–826, 2012.
- [181] E. M. Stone et al., "Clinically Focused Molecular Investigation of 1000 Consecutive Families with Inherited Retinal Disease," *Ophthalmology*, vol. 124, no. 9, pp. 1314–1331, 2017.
- [182] M. Oishi et al., "Next-generation sequencing-based comprehensive molecular analysis of 43 Japanese patients with cone and cone-rod dystrophies.," *Mol. Vis.*, vol. 22, no. February, pp. 150–60, 2016.
- [183] F. F. Li et al., "Identification of novel mutations by targeted exome sequencing and the genotype-phenotype assessment of patients with achromatopsia," *J. Transl. Med.*, vol. 13, no. 1, p. 1, 2015.

- [184] A. A. H. J. Thiadens et al., “Homozygosity Mapping Reveals PDE6C Mutations in Patients with Early-Onset Cone Photoreceptor Disorders,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 85, no. 2, pp. 240–247, 2009.
- [185] P. C. Meighan, C. Peng, and M. D. Varnum, “Inherited macular degeneration-associated mutations in CNGB3 increase the ligand sensitivity and spontaneous open probability of cone cyclic nucleotide-gated channels,” *Front. Physiol.*, vol. 6, p. 177, Jun. 2015.
- [186] E. Buena-Atienza et al., “De novo intrachromosomal gene conversion from OPN1MW to OPN1LW in the male germline results in Blue Cone Monochromacy,” *Sci. Rep.*, vol. 6, 2016.
- [187] V. Smirnov, I. Drumare, I. Bouacha, B. Puech, and S. Defoort-Dhellemmes, “Long-term follow-up of two patients with oligocone trichromacy,” *Doc. Ophthalmol.*, vol. 131, no. 2, pp. 149–158, 2015.
- [188] A. Vincent et al., “Phenotypic characteristics including in vivo cone photoreceptor mosaic in KCNV2-related ‘cone dystrophy with supernormal rod electroretinogram,’” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 54, no. 1, pp. 898–908, 2013.
- [189] U. A. Strupaitė R, Tumienė B, Kohl S, “Achromatopsija, nulemta CNGB3 geno homozigotinės mutacijos: šeiminio atvejo pristatymas,” *Lab. Med.*, vol. 19, no. 1, pp. 42–48, 2017.
- [190] X. X. Yu, R. E. Rego, and D. Shechtman, “Achromatopsia: Case presentation and literature review emphasising the value of spectral domain optical coherence tomography,” *Clinical and Experimental Optometry*, vol. 97, no. 6, pp. 507–510, 2014.
- [191] M. A. Genead et al., “Photoreceptor structure and function in patients with congenital achromatopsia,” *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 52, no. 10, pp. 7298–7308, 2011.
- [192] N. Tanaka, L. Delemotte, M. L. Klein, A. M. Komáromy, and J. C. Tanaka, “A cyclic nucleotide-gated channel mutation associated with canine daylight blindness provides insight into a role for the S2 segment Tri-Asp motif in channel biogenesis,” *PLoS One*, vol. 9, no. 2, 2014.
- [193] S. Johnson et al., “Achromatopsia caused by novel mutations in both *CNGA3* and *CNGB3*,” *J. Med. Genet.*, vol. 41, no. 2, p. e20 LP-e20, Feb. 2004.
- [194] F. M. Dyka, S. L. Boye, R. C. Ryals, V. A. Chiodo, S. E. Boye, and W. W. Hauswirth, “Cone specific promoter for use in gene therapy of retinal degenerative diseases,” *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 801, pp. 695–701, 2014.
- [195] S. Kohl and C. Hamel, “Clinical utility gene card for: Achromatopsia - update 2013,” *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 21, no. 11, Nov. 2013.
- [196] M. Carrigan et al., “Panel-Based population next-generation sequencing for inherited retinal degenerations,” *Sci. Rep.*, vol. 6, 2016.

- [197] A. M. Komáromy et al., “Gene therapy rescues cone function in congenital achromatopsia,” *Hum. Mol. Genet.*, vol. 19, no. 13, pp. 2581–2593, 2010.
- [198] S. Kohl et al., “Mutations in the CNGB3 gene encoding the β -subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated channel are responsible for achromatopsia (ACHM3) linked to chromosome 8q21,” *Hum. Mol. Genet.*, vol. 9, no. 14, pp. 2107–2116, 2000.
- [199] X.-T. Chen, H. Huang, Y.-H. Chen, L.-J. Dong, X.-R. Li, and X.-M. Zhang, “Achromatopsia caused by novel missense mutations in the CNGA3 gene,” *Int. J. Ophthalmol.*, vol. 8, no. 5, pp. 910–915, 2015.
- [200] S. Kohl, H. Jägle, and B. Wissinger, *Achromatopsia*. 1993.
- [201] C. Schön et al., “Loss of HCN1 enhances disease progression in mouse models of CNG channel-linked retinitis pigmentosa and achromatopsia,” *Hum. Mol. Genet.*, vol. 25, no. 6, pp. 1165–1175, 2015.
- [202] A. M. Dubis et al., “Genotype-dependent variability in residual cone structure in achromatopsia: Toward developing metrics for assessing cone health,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 55, no. 11, pp. 7303–7311, 2014.
- [203] S. Michalakis et al., “Restoration of Cone Vision in the CNGA3(−/−) Mouse Model of Congenital Complete Lack of Cone Photoreceptor Function,” *Mol. Ther.*, vol. 18, no. 12, pp. 2057–2063, Dec. 2010.
- [204] J.-J. Pang et al., “Achromatopsia as a potential candidate for gene therapy,” *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 664, pp. 639–46, 2010.
- [205] L. S. Carvalho et al., “Long-term and age-dependent restoration of visual function in a mouse model of CNGB3-associated achromatopsia following gene therapy,” *Hum. Mol. Genet.*, vol. 20, no. 16, pp. 3161–3175, 2011.
- [206] J. jing Pang et al., “AAV-mediated cone rescue in a naturally occurring mouse model of CNGA3-achromatopsia,” *PLoS One*, vol. 7, no. 4, 2012.
- [207] V. Murro et al., “Case report of an atypical early onset X-linked retinoschisis in monozygotic twins,” *BMC Ophthalmol.*, vol. 17, no. 1, 2017.
- [208] R. S. Molday, U. Kellner, and B. H. F. Weber, “X-linked juvenile retinoschisis: Clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms,” *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 31, no. 3, pp. 195–212, 2012.
- [209] Y. Huang et al., “Erratum: A novel deletion mutation in RS1 gene caused X-linked juvenile retinoschisis in a Chinese family (*Eye* (2014) 28, (1364-1369) DOI: 10.1038/eye.2014.196),” *Eye (Basingstoke)*, vol. 28, no. 11, p. 1394, 2014.
- [210] U. Kellner, S. Brümmer, M. H. Foerster, and A. Wessing, “X-linked congenital retinoschisis,” *Graefe’s Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 228, no. 5, pp. 432–437, 1990.
- [211] A. T. Fahim, N. Ali, T. Blachley, and M. Michaelides, “Peripheral fundus findings in X-linked retinoschisis,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 101, no. 11, pp. 1555–1559, 2017.

- [212] N.-K. Wang et al., "Clinical presentations of X-linked retinoschisis in Taiwanese patients confirmed with genetic sequencing.," *Mol. Vis.*, vol. 21, pp. 487–501, 2015.
- [213] N. D. George, J. R. Yates, and A. T. Moore, "Clinical features in affected males with X-linked retinoschisis," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 114, no. 3, pp. 274–280, 1996.
- [214] M. T. Roesch, C. C. Ewing, A. E. Gibson, and B. H. Weber, "The natural history of X-linked retinoschisis," *Can J Ophthalmol*, vol. 33, no. 3, pp. 149–158, 1998.
- [215] L. D. Bennett, Y.-Z. Wang, M. Klein, M. E. Pennesi, T. Jayasundera, and D. G. Birch, "Structure/Psychophysical Relationships in X-Linked Retinoschisis," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 57, no. 2, pp. 332–337, Feb. 2016.
- [216] J. Chen, K. Xu, X. Zhang, Z. Pan, B. Dong, and Y. Li, "Novel mutations of the RS1 gene in a cohort of Chinese families with X-linked retinoschisis.," *Mol. Vis.*, vol. 20, no. 612, pp. 132–9, 2014.
- [217] A. Vincent et al., "A phenotype-genotype correlation study of X-linked retinoschisis," *Ophthalmology*, vol. 120, no. 7, pp. 1454–1464, 2013.
- [218] Y. V. Sergeev et al., "Molecular modeling indicates distinct classes of missense variants with mild and severe XLRs phenotypes," *Hum. Mol. Genet.*, vol. 22, no. 23, pp. 4756–4767, 2013.
- [219] M. Gautam, N. S. Muralidhar, and H. Murthy, "Bilateral macular holes in X-linked retinoschisis: now the spectrum is wider.," *Indian J. Ophthalmol.*, vol. 59, no. 6, pp. 507–509, 2011.
- [220] A. B. Renner, U. Kellner, B. Fiebig, E. Cropp, M. H. Foerster, and B. H. F. Weber, "ERG variability in X-linked congenital retinoschisis patients with mutations in the RS1 gene and the diagnostic importance of fundus autofluorescence and OCT," *Doc. Ophthalmol.*, vol. 116, no. 2, pp. 97–109, 2008.
- [221] A.-M. Hinds, A. Fahim, A. T. Moore, S. C. Wong, and M. Michaelides, "Bullous X linked retinoschisis: clinical features and prognosis," *Br. J. Ophthalmol.*, p. bjophthalmol-2017-310593, 2017.
- [222] H. Ozdemir, S. Karacorlu, and M. Karacorlu, "Optical coherence tomography findings in familial foveal retinoschisis," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 137, no. 1, pp. 179–181, 2004.
- [223] A. J. Brucker, R. F. Spaide, N. Gross, J. Klancnik, and K. Noble, "Optical coherence tomography of X-linked retinoschisis," *Retina*, vol. 24, no. 1, pp. 151–152, 2004.
- [224] J. Yu, Y. Ni, P. A. Keane, C. Jiang, W. Wang, and G. Xu, "Foveomacular Schisis in Juvenile X-Linked Retinoschisis: An Optical Coherence Tomography Study," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 149, no. 6, 2010.

- [225] S. Neriyanuri, S. Dhandayuthapani, J. P. Arunachalam, and R. Raman, "Phenotypic characterization of X-linked retinoschisis: Clinical, electroretinography, and optical coherence tomography variables," *Indian J. Ophthalmol.*, vol. 64, no. 7, pp. 513–517, Jul. 2016.
- [226] C. G. Sauer et al., "Positional cloning of the gene associated with X-linked juvenile retinoschisis," *Nat. Genet.*, vol. 17, no. 2, pp. 164–170, 1997.
- [227] K. Plössl, B. H. F. Weber, and U. Friedrich, "The X-linked juvenile retinoschisis protein retinoschisin is a novel regulator of mitogen-activated protein kinase signalling and apoptosis in the retina," *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 21, no. 4, pp. 768–780, 2017.
- [228] C. Grayson et al., "Retinoschisin, the X-linked retinoschisis protein, is a secreted photoreceptor protein, and is expressed and released by Weri-Rb1 cells," *Hum. Mol. Genet.*, vol. 9, no. 12, pp. 1873–1879, 2000.
- [229] J. T. Den Dunnen et al., "Functional implications of the spectrum of mutations found in 234 cases with X-linked juvenile retinoschisis (XLRS)," *Hum. Mol. Genet.*, vol. 7, no. 7, pp. 1185–1192, 1998.
- [230] K. Bowles et al., "X-linked retinoschisis: RS1 mutation severity and age affect the ERG phenotype in a cohort of 68 affected male subjects," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 52, no. 12, pp. 9250–9256, 2011.
- [231] Vogt A., *Die Ophthalmoskopie im rotfreien Licht*. In: Graefe A, Saemisch T, eds. *Handbuch der gesamten Augenheilkunde. Untersuchungsmethoden.*, 3 rd ed. Berlin: Leipzig, Verlag von Wilhelm Engelmann.
- [232] M. Jay, C. Plant, K. Evans, and C. Y. Gregory, "Doyne revisited," *Eye*, vol. 10 (Pt 4), pp. 469–472, 1996.
- [233] E. H. Sohn et al., "Responsiveness of choroidal neovascular membranes in patients with R345W mutation in fibulin 3 (Doyne honeycomb retinal dystrophy) to anti-vascular endothelial growth factor therapy," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 129, no. 12, pp. 1626–1628, 2011.
- [234] E. H. Souied, N. Leveziel, G. Querques, J. Darmon, G. Coscas, and G. Soubrane, "Indocyanine green angiography features of malattia leventinese," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 90, no. 3, pp. 296–300, 2006.
- [235] A. F. Deutman and L. M. Jansen, "Dominantly inherited drusen of Bruch's membrane.," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 54, no. 6, pp. 373–382, Jun. 1970.
- [236] B. Piguet, R. Haimovici, and A. C. Bird, "Dominantly inherited drusen represent more than one disorder: A historical review," *Eye*, vol. 9, no. 1, pp. 34–41, 1995.
- [237] J. C. Zech, S. Zaouche, F. Mourier, H. Placuchu, J. D. Grange, and C. Trep-sat, "Macular dystrophy of malattia leventinese. A 25 year follow up," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 83, no. 10, p. 1194b–1194b, 1999.
- [238] M. A. Dantas, J. S. Slakter, S. Negrao, R. A. Fonseca, T. Kaga, and L. A. Yannuzzi, "Photodynamic therapy with verteporfin in mallatia leventinese," *Ophthalmology*, vol. 109, no. 2, pp. 296–301, 2002.

- [239] C. K. Pager et al., “Malattia leventinese presenting with subretinal neovascular membrane and hemorrhage,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 131, no. 4, pp. 517–518, 2001.
- [240] E. M. Stone et al., “A single EFEMP1 mutation associated with both Malattia Leventinese and Doyme honeycomb retinal dystrophy,” *Nat. Genet.*, vol. 22, no. 2, pp. 199–202, 1999.
- [241] M. L., “Ein Fall von Choroideremia,” *Berichte des Naturwissenschaftlich-medizinischen Vereins Innsbruck* 11, 1871.
- [242] I. M. MacDonald, L. Russell, and C.-C. Chan, “Choroideremia: new findings from ocular pathology and review of recent literature,” *Surv. Ophthalmol.*, vol. 54, no. 3, pp. 401–7, 2009.
- [243] T. S. Aleman et al., “Natural History of the Central Structural Abnormalities in Choroideremia,” *Ophthalmology*, vol. 124, no. 3, pp. 359–373, 2017.
- [244] M. De Castro-Miró, R. Tonda, G. Marfany, R. P. Casaroli-Marano, and R. González-Duarte, “Novel mutation in the choroideremia gene and multi-Mendelian phenotypes in Spanish families,” *Br. J. Ophthalmol.*, p. bjophthalmol-2017-311427, 2018.
- [245] J. K. Jolly, T. L. Edwards, J. Moules, M. Groppe, S. M. Downes, and R. E. MacLaren, “A Qualitative and Quantitative Assessment of Fundus Autofluorescence Patterns in Patients With Choroideremia,” *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, vol. 57, no. 10, p. 4498, 2016.
- [246] T. L. Edwards, M. Groppe, J. K. Jolly, S. M. Downes, and R. E. MacLaren, “Correlation of retinal structure and function in choroideremia carriers,” *Ophthalmology*, vol. 122, no. 6, pp. 1274–1276, 2015.
- [247] A. Yuan, A. Kaines, A. Jain, S. Reddy, S. D. Schwartz, and D. Sarraf, “Ultra-wide-field and autofluorescence imaging of choroidal dystrophies,” *Ophthalmic surgery, lasers & imaging : the official journal of the International Society for Imaging in the Eye*, vol. 41 Online, pp. e1-5, 2010.
- [248] K. Xue et al., “Correlation of optical coherence tomography and autofluorescence in the outer retina and choroid of patients with choroideremia,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 57, no. 8, pp. 3674–3684, 2016.
- [249] D. Schweitzer et al., “Towards metabolic mapping of the human retina,” in *Microscopy Research and Technique*, 2007, vol. 70, no. 5, pp. 410–419.
- [250] C. Dysli, S. Wolf, H. V. Tran, and M. S. Zinkernagel, “Autofluorescence lifetimes in patients with choroideremia identify photoreceptors in areas with retinal pigment epithelium atrophy,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 57, no. 15, pp. 6714–6721, 2016.
- [251] C. Dysli, S. Wolf, and M. S. Zinkernagel, “Autofluorescence Lifetimes in Geographic Atrophy in Patients With Age-Related Macular Degeneration,” *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, vol. 57, no. 6, p. 2479, 2016.

- [252] C. Dysli, S. Wolf, K. Hatz, and M. S. Zinkernagel, "Fluorescence Lifetime Imaging in Stargardt Disease: Potential Marker for Disease Progression.," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 57, no. 3, pp. 832–841, 2016.
- [253] K. F. Leung, R. Baron, and M. C. Seabra, "Thematic review series: lipid posttranslational modifications. geranylgeranylation of Rab GTPases.," *J. Lipid Res.*, vol. 47, no. 3, pp. 467–475, 2006.
- [254] M. P. Simunovic et al., "The spectrum of CHM gene mutations in choroideremia and their relationship to clinical phenotype," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 57, no. 14, pp. 6033–6039, 2016.
- [255] J. K. Jolly, K. Xue, T. L. Edwards, M. Groppe, and R. E. MacLaren, "Characterizing the natural history of visual function in choroideremia using microperimetry and multimodal retinal imaging," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 58, no. 12, pp. 5575–5583, 2017.
- [256] T. L. Edwards et al., "Visual Acuity after Retinal Gene Therapy for Choroideremia," *N. Engl. J. Med.*, vol. 374, no. 20, pp. 1996–1998, 2016.
- [257] R. E. MacLaren et al., "Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial.," *Lancet (London, England)*, vol. 383, no. 9923, pp. 1129–37, 2014.
- [258] Gass JD, "Stereoscopic Atlas of Macular Diseases," St Louis, CV Mosby Co, vol. 4, pp. 52–70, 1997.
- [259] H. Sjögren, "Dystrophia reticularis laminae pigmentosae retinae: An earlier not described hereditary eye disease," *Acta Ophthalmol.*, vol. 28, no. 3, pp. 279–295, 1950.
- [260] K. Zhang, D. C. Garibaldi, Y. Li, W. R. Green, and D. J. Zack, "Butterfly-shaped pattern dystrophy: a genetic, clinical, and histopathological report," *Arch Ophthalmol*, vol. 120, no. 4, pp. 485–490, 2002.
- [261] J. D. Gass, "A clinicopathologic study of a peculiar foveomacular dystrophy.," *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, vol. 72, pp. 139–156, 1974.
- [262] C. J. F. Boon et al., "Mutations in the peripherin/RDS gene are an important cause of multifocal pattern dystrophy simulating STGD1/fundus flavimaculatus," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 91, no. 11, pp. 1504–1511, 2007.
- [263] N. T. M. Saksens et al., "Macular dystrophies mimicking age-related macular degeneration," *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 39, pp. 23–57, 2014.
- [264] S. E. M. Sohn E. H., Mullins R. F., *Macular dystrophies*. Retina, London, UK, 2013.
- [265] F. Marano, A. F. Deutman, A. Leys, and A. L. Aandekerck, "Hereditary retinal dystrophies and choroidal neovascularization," *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, vol. 238, no. 9, p. 760–4., 2000.
- [266] A. Agarwal, P. Patel, T. Adkins, J. Donald, and M. Gass, "Spectrum of pattern dystrophy in pseudoxanthoma elasticum," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 123, no. 7, pp. 923–928, 2005.

- [267] Y. Kimizuka, M. Kiyosawa, M. Tamai, and S. Takase, “Retinal changes in myotonic dystrophy. Clinical and follow-up evaluation,” *Retina*, vol. 13, no. 2, pp. 129–135, 1993.
- [268] P. Massin et al., “Prevalence of macular pattern dystrophy in maternally inherited diabetes and deafness,” *Ophthalmology*, vol. 106, no. 9, pp. 1821–1827, 1999.
- [269] M. Theischen, H. Schilling, and U. H. Steinhorst, “[EOG in adult vitelliform macular degeneration, butterfly-shaped pattern dystrophy and Best disease],” *Ophthalmologie*, vol. 94, no. 3, pp. 230–233, 1997.
- [270] I. Perrault et al., “Leber Congenital Amaurosis,” *Mol. Genet. Metab.*, vol. 68, no. 2, pp. 200–208, 1999.
- [271] N. Kumaran, C. Ripamonti, A. Kalitzeos, G. S. Rubin, J. W. B. Bainbridge, and M. Michaelides, “Severe Loss of Tritan Color Discrimination in RPE65 Associated Leber Congenital Amaurosis,” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 59, no. 1, pp. 85–93, Jan. 2018.
- [272] N. Kumaran, A. T. Moore, R. G. Weleber, and M. Michaelides, “Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions.,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 101, no. 9, pp. 1147–1154, Sep. 2017.
- [273] L. T. Die Krankheiten der Netzhaut. In Saemish T. (eds): *Graefe Handbuch der gesamten Augenheilkunde*, 2nd ed. Leipzig, 1916.
- [274] and G. C. Rahi J., *Epidemiology and the worldwide impact of visual impairment in children.*, 5th ed. Oxford, UK: Blackwell Science, 2017.
- [275] C. Gilbert, J. Rahi, M. Eckstein, and A. Foster, “Hereditary disease as a cause of childhood blindness: Regional variation results of blind school studies undertaken in countries of latin america, asia and africa,” *Ophthalmic Genet.*, vol. 16, no. 1, pp. 1–10, 1995.
- [276] and F. A. Gilbert C., *Epidemiology of childhood blindness*. London: BMJ Books, 2000.
- [277] R. K. Koenekoop, “An overview of leber congenital amaurosis: A model to understand human retinal development,” *Survey of Ophthalmology*, vol. 49, no. 4, pp. 379–398, 2004.
- [278] R. K. Koenekoop, I. Lopez, A. I. Den Hollander, R. Allikmets, and F. P. M. Cremers, “Genetic testing for retinal dystrophies and dysfunctions: Benefits, dilemmas and solutions,” *Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 35, no. 5, pp. 473–485, 2007.
- [279] C. R. J. Pedurupillay et al., “Segregation of incomplete achromatopsia and alopecia due to PDE6H and LPAR6 variants in a consanguineous family from Pakistan,” *Genes (Basel)*, vol. 7, no. 8, 2016.
- [280] RetNet., “RetNet Summaries.” Secondary RetNet Summaries 30 oct 2015.

- [281] G. D. N. Astuti et al., “Comprehensive genotyping reveals RPE65 as the most frequently mutated gene in Leber congenital amaurosis in Denmark,” *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 24, no. 7, pp. 1071–1079, 2016.
- [282] A. I. den Hollander, R. Roepman, R. K. Koenekoop, and F. P. M. Cremers, “Leber congenital amaurosis: Genes, proteins and disease mechanisms,” *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 27, no. 4, pp. 391–419, 2008.
- [283] A. I. Den Hollander et al., “Mutations in the CEP290 (NPHP6) Gene Are a Frequent Cause of Leber Congenital Amaurosis,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 79, no. 3, pp. 556–561, 2006.
- [284] I. Perrault et al., “Spectrum of NPHP6/CEP290 mutations in Leber congenital amaurosis and delineation of the associated phenotype.,” *Hum. Mutat.*, vol. 28, no. 4, p. 416, Apr. 2007.
- [285] S. Russell et al., “Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial,” *Lancet*, vol. 390, no. 10097, pp. 849–860, 2017.
- [286] F. Testa et al., “Three-year follow-up after unilateral subretinal delivery of adeno-associated virus in patients with leber congenital amaurosis type 2,” *Ophthalmology*, vol. 120, no. 6, pp. 1283–1291, 2013.
- [287] R. G. Weleber et al., “Results at 2 Years after Gene Therapy for RPE65-Deficient Leber Congenital Amaurosis and Severe Early-Childhood-Onset Retinal Dystrophy,” *Ophthalmology*, vol. 123, no. 7, pp. 1606–1620, 2016.
- [288] S. G. Jacobson et al., “Improvement and Decline in Vision with Gene Therapy in Childhood Blindness,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 20, pp. 1920–1926, 2015.
- [289] A. SORSBY and M. E. J. MASON, “A fundus dystrophy with unusual features.,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 33, no. 2, pp. 67–97, Feb. 1949.
- [290] M. Clarke et al., “Clinical features of a novel TIMP-3 mutation causing Sorsby’s fundus dystrophy: Implications for disease mechanism,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 85, no. 12, pp. 1429–1431, 2001.
- [291] S. Sivaprasad, A. R. Webster, C. A. Egan, A. C. Bird, and A. Tufail, “Clinical Course and Treatment Outcomes of Sorsby Fundus Dystrophy,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 146, no. 2, 2008.
- [292] M. R. C. Capon, J. Marshall, J. I. Krafft, R. A. Alexander, P. S. Hiscott, and A. C. Bird, “Sorsby’s Fundus Dystrophy: A Light and Electron Microscopic Study,” *Ophthalmology*, vol. 96, no. 12, pp. 1769–1777, 1989.
- [293] Z. Li, M. P. Clarke, M. D. Barker, and N. McKie, “TIMP3 mutation in Sorsby’s fundus dystrophy: Molecular insights,” *Expert Reviews in Molecular Medicine*, vol. 7, no. 24, 2005.

- [294] K. Brew, D. Dinakarpanian, and H. Nagase, "Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function," *Biochim. Biophys. Acta - Protein Struct. Mol. Enzymol.*, vol. 1477, no. 1–2, pp. 267–283, 2000.
- [295] K. P. Langton, N. McKie, B. M. Smith, N. J. Brown, and M. D. Barker, "Sorsby's fundus dystrophy mutations impair turnover of TIMP-3 by retinal pigment epithelial cells," *Hum. Mol. Genet.*, vol. 14, no. 23, pp. 3579–3586, 2005.
- [296] T. Rosenberg et al., "Clinical and genetic characterization of a Danish family with North Carolina macular dystrophy.," *Mol. Vis.*, vol. 16, no. June, pp. 2659–2668, 2010.
- [297] Z. Yang et al., "Clinical characterization and genetic mapping of North Carolina macular dystrophy," *Vision Res.*, vol. 48, no. 3, pp. 470–477, 2008.
- [298] B. B. Kanski JJ, *Clinical Ophthalmology. A systemic approach. Seventh edition.*, 7th ed. Edinburgh, London, New York, Philadelphia, St.Ouis, Sydney, Toronto: Elsevier Limited, 2011.
- [299] M. B. Reichel et al., "Phenotype of a British North Carolina macular dystrophy family linked to chromosome 6q," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 82, no. 10, pp. 1162–1168, 1998.
- [300] M. F. Rabb, L. Mullen, S. Yelchits, N. Udar, and K. W. Small, "A North Carolina macular dystrophy phenotype in a Belizean family maps to the MCDR1 locus," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 125, no. 4, pp. 502–508, 1998.
- [301] K. Small, C. Garcia, G. Gallardo, N. Udar, and S. Yelchits, "North Carolina macular dystrophy (MCDR1) in Texas," *Retina*, vol. 18, no. 5, pp. 448–452, 1998.
- [302] K. W. Small, B. Puech, L. Mullen, and S. Yelchits, "North Carolina macular dystrophy phenotype in France maps to the MCDR1 locus.," *Mol. Vis.*, vol. 3, no. 310, p. 1, 1997.
- [303] M. Michaelides et al., "An early-onset autosomal dominant macular dystrophy (MCDR3) resembling North Carolina macular dystrophy maps to chromosome 5," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 44, no. 5, pp. 2178–2183, 2003.
- [304] S. J. Bowne et al., "North Carolina macular dystrophy (MCDR1) caused by a novel tandem duplication of the PRDM13 gene.," *Mol. Vis.*, vol. 22, pp. 1239–1247, 2016.
- [305] C. Zeitz, A. G. Robson, and I. Audo, "Congenital stationary night blindness: an analysis and update of genotype-phenotype correlations and pathogenic mechanisms.," *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 45, pp. 58–110, Mar. 2015.
- [306] D. L. McCulloch et al., "ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update)," *Doc. Ophthalmol.*, vol. 130, no. 1, pp. 1–12, 2015.

- [307] A. Vincent et al., “Biallelic Mutations in GNB3 Cause a Unique Form of Autosomal-Recessive Congenital Stationary Night Blindness,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 98, no. 5, pp. 1011–1019, 2016.
- [308] T. P. Dryja, E. L. Berson, V. R. Rao, and D. D. Oprian, “Heterozygous missense mutation in the rhodopsin gene as a cause of congenital stationary night blindness,” *Nat. Genet.*, vol. 4, no. 3, pp. 280–3, 1993.
- [309] A. Gal, U. Orth, W. Baehr, E. Schwinger, and T. Rosenberg, “Heterozygous missense mutation in the rod cGMP phosphodiesterase beta-subunit gene in autosomal dominant stationary night blindness,” *Nat Genet.*, vol. 7, no. 1, pp. 64–68, 1994.
- [310] T. P. Dryja, L. B. Hahn, T. Reboul, and B. Arnaud, “Missense mutation in the gene encoding the alpha subunit of rod transducin in the Nougaret form of congenital stationary night blindness,” *Nat. Genet.*, vol. 13, no. 3, pp. 358–60, 1996.
- [311] S. A. Riazuddin et al., “A mutation in SLC24A1 implicated in autosomal-recessive congenital stationary night blindness,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 87, no. 4, pp. 523–531, 2010.
- [312] M. A. Naeem et al., “GNAT1 associated with autosomal recessive congenital stationary night blindness,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 53, no. 3, pp. 1353–1361, 2012.
- [313] M. Neuillé et al., “Next-generation sequencing confirms the implication of SLC24A1 in autosomal-recessive congenital stationary night blindness,” *Clin. Genet.*, vol. 89, no. 6, pp. 690–699, 2016.
- [314] N. T. Bech-Hansen et al., “Mutations in NYX, encoding the leucine-rich proteoglycan nyctalopin, cause X-linked complete congenital stationary night blindness,” *Nat. Genet.*, vol. 26, no. 3, pp. 319–323, 2000.
- [315] C. M. Pusch et al., “The complete form of X-linked congenital stationary night blindness is caused by mutations in a gene encoding a leucine-rich repeat protein,” *Nat. Genet.*, vol. 26, no. 3, pp. 324–7, 2000.
- [316] T. P. Dryja et al., “Night blindness and abnormal cone electroretinogram ON responses in patients with mutations in the GRM6 gene encoding mGluR6,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 102, no. 13, pp. 4884–4889, 2005.
- [317] Z. Li et al., “Recessive Mutations of the Gene TRPM1 Abrogate ON Bipolar Cell Function and Cause Complete Congenital Stationary Night Blindness in Humans,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 85, no. 5, pp. 711–719, 2009.
- [318] M. M. van Genderen et al., “Mutations in TRPM1 Are a Common Cause of Complete Congenital Stationary Night Blindness,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 85, no. 5, pp. 730–736, 2009.
- [319] I. Audo et al., “TRPM1 Is Mutated in Patients with Autosomal-Recessive Complete Congenital Stationary Night Blindness,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 85, no. 5, pp. 720–729, 2009.

- [320] N. S. Peachey et al., “GPR179 is required for depolarizing bipolar cell function and is mutated in autosomal-recessive complete congenital stationary night blindness,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 90, no. 2, pp. 331–339, 2012.
- [321] T. M. Strom et al., “An L-type calcium-channel gene mutated in incomplete X-linked congenital stationary night blindness,” *Nat. Genet.*, vol. 19, no. 3, pp. 260–263, 1998.
- [322] N. Torben Bech-Hansen et al., “Loss-of-function mutations in a calcium-channel $\alpha 1$ -subunit gene in Xp11.23 cause incomplete X-linked congenital stationary night blindness,” *Nat. Genet.*, vol. 19, no. 3, pp. 264–267, 1998.
- [323] K. A. Wycisk et al., “Mutation in the auxiliary calcium-channel subunit CACNA2D4 causes autosomal recessive cone dystrophy,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 79, no. 5, pp. 973–7, 2014.
- [324] P. Bawankar, H. Deka, M. Barman, H. Bhattacharjee, and R. Soibam, “Unilateral retinitis pigmentosa: clinical and electrophysiological diagnosis,” *Can. J. Ophthalmol.*, vol. 53, no. 3, pp. e94–e97, Jun. 2018.
- [325] A. Rivera et al., “A Comprehensive Survey of Sequence Variation in the ABCA4 (ABCR) Gene in Stargardt Disease and Age-Related Macular Degeneration,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 67, no. 4, pp. 800–813, 2000.
- [326] A. Scieczynska et al., “Next-generation sequencing of ABCA4: High frequency of complex alleles and novel mutations in patients with retinal dystrophies from Central Europe,” *Exp. Eye Res.*, vol. 145, pp. 93–99, Apr. 2016.
- [327] M. M. N. 126600}. W. W. W. U. <https://omim.org/>. John Hopkins University, Baltimore, “Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®.”
- [328] K. W. Small et al., “North Carolina Macular Dystrophy Is Caused by Dysregulation of the Retinal Transcription Factor PRDM13,” *Ophthalmology*, vol. 123, no. 1, pp. 9–18, 2016.
- [329] A. H. Milam, Z. Y. Li, and R. N. Fariss, “Histopathology of the human retina in retinitis pigmentosa,” *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 17, no. 2, pp. 175–205, 1998.
- [330] R. B. Szamier, “Ultrastructure of the preretinal membrane in retinitis pigmentosa,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 21, no. 2, pp. 227–236, 1981.
- [331] G. Liu, H. Li, X. Liu, D. Xu, and F. Wang, “Structural analysis of retinal photoreceptor ellipsoid zone and postreceptor retinal layer associated with visual acuity in patients with retinitis pigmentosa by ganglion cell analysis combined with OCT imaging,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, no. 52, p. e5785, Dec. 2016.
- [332] K. Konieczka, R. I. Bojinova, C. Valmaggia, D. F. Schorderet, and M. G.

- Todorova, "Preserved functional and structural integrity of the papillomacular area correlates with better visual acuity in retinitis pigmentosa," *Eye*, vol. 30, no. 10, pp. 1310–1323, Oct. 2016.
- [333] A. Sodi et al., "EDI-OCT evaluation of choroidal thickness in retinitis pigmentosa," *Eur. J. Ophthalmol.*, vol. 28, no. 1, pp. 52–57, Jan. 2018.
- [334] T. Sujirakul et al., "Bilateral Concordance of the Fundus Hyperautofluorescent Ring in Typical Retinitis Pigmentosa Patients," *Ophthalmic Genet.*, vol. 36, no. 2, pp. 113–122, 2015.
- [335] S. P. Shankar et al., "Founder Effect of a c.828+3A>T Splice Site Mutation in Peripherin 2 (PRPH2) Causing Autosomal Dominant Retinal Dystrophies," *JAMA Ophthalmol.*, vol. 133, no. 5, p. 511, 2015.
- [336] H. Guo, Y. Qin, Q. Meng, H. Zhang, H. Jin, and Y. Chen, "Linkage analysis and mutation screening of the rhodopsin gene in a Chinese Bai family with autosomal dominant retinitis pigmentosa," *J. Hum. Genet.*, vol. 55, no. 9, pp. 571–576, Sep. 2010.
- [337] L. Ma et al., "Identification of a novel p.R1443W mutation in RP1 gene associated with retinitis pigmentosa sine pigmento," *Int. J. Ophthalmol.*, vol. 6, pp. 430–435, 2013.
- [338] A. Galan, M. Chizzolini, E. Milan, A. Sebastiani, C. Costagliola, and F. Parmeggiani, "Good Epidemiologic Practice in Retinitis Pigmentosa: From Phenotyping to Biobanking," *Curr. Genomics*, vol. 12, no. 4, pp. 260–266, 2011.
- [339] D. Sarraf, "Solar Retinopathy Comparison of Optical Coherence Tomography (OCT) and Fluorescein Angiography (FA)," *Retina*, vol. 29, pp. 1340–1345, 2009.
- [340] S. J. Park, S. J. Woo, K. H. Park, J. M. Hwang, and H. Chung, "Morphologic photoreceptor abnormality in occult macular dystrophy on spectral-domain optical coherence tomography," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 51, no. 7, pp. 3673–3679, 2010.
- [341] A. A. H. J. Thiadens et al., "Progressive loss of cones in achromatopsia: An imaging study using spectral-domain optical coherence tomography," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 51, no. 11, pp. 5952–5957, 2010.
- [342] K. G. Noble and R. E. Carr, "Stargardt's Disease and Fundus Flavimaculatus," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 97, no. 7, pp. 1281–1285, 1979.
- [343] K. M. Nishiguchi, M. A. Sandberg, N. Gorji, E. L. Berson, and T. P. Dryja, "Cone cGMP-gated channel mutations and clinical findings in patients with achromatopsia, macular degeneration, and other hereditary cone diseases," *Hum. Mutat.*, vol. 25, no. 3, pp. 248–258, Mar. 2005.
- [344] A. A. H. J. Thiadens et al., "Genetic etiology and clinical consequences of complete and incomplete achromatopsia," *Ophthalmology*, vol. 116, no. 10, p. 1984–9.e1, Oct. 2009.

- [345] T. Grau et al., “Decreased catalytic activity and altered activation properties of PDE6C mutants associated with autosomal recessive achromatopsia,” *Hum. Mol. Genet.*, vol. 20, no. 4, pp. 719–730, 2011.
- [346] N. W. Khan, B. Wissinger, S. Kohl, and P. A. Sieving, “CNGB3 achromatopsia with progressive loss of residual cone function and impaired rod-mediated function,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 48, no. 8, pp. 3864–3871, 2007.
- [347] M. Azam et al., “Novel CNGA3 and CNGB3 mutations in two Pakistani families with achromatopsia,” *Mol. Vis.*, vol. 16, pp. 774–781, 2010.
- [348] W. Wiszniewski, R. A. Lewis, and J. R. Lupski, “Achromatopsia: the CNGB3 p.T383fsX mutation results from a founder effect and is responsible for the visual phenotype in the original report of uniparental disomy 14,” *Hum. Genet.*, vol. 121, no. 3–4, pp. 433–439, May 2007.
- [349] O. H. Sundin et al., “Genetic basis of total colourblindness among the Pingelapese islanders,” *Nat. Genet.*, vol. 25, no. 3, pp. 289–293, 2000.
- [350] A. Wawrocka et al., “Five novel CNGB3 gene mutations in Polish patients with achromatopsia,” *Mol. Vis.*, vol. 20, pp. 1732–1739, 2014.
- [351] N. Padrón-Pérez, J. Català-Mora, J. Díaz, L. Arias, J. Prat, and J. M. Caminal, “Swept-source and optical coherence tomography angiography in patients with X-linked retinoschisis,” *Eye*, 2018.
- [352] C. Fuente García, J. J. González-López, F. J. Muñoz-Negrete, and G. Rebolleda, “The diagnostic usefulness of the negative electroretinogram,” *Arch. la Soc. Española Oftalmol. (English Ed.)*, 2018.
- [353] R. Riveiro-Alvarez et al., “Correlation of genetic and clinical findings in spanish patients with X-linked juvenile retinoschisis,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 50, no. 9, pp. 4342–4350, 2009.
- [354] E. E. Tarttelin et al., “Molecular genetic heterogeneity in autosomal dominant drusen,” *J Med Genet*, vol. 38, no. 6, pp. 381–384, 2001.
- [355] L. Y. Marmorstein, “Association of EFEMP1 with malattia leventinese and age-related macular degeneration: A mini-review,” *Ophthalmic Genetics*, vol. 25, no. 3, pp. 219–226, 2004.
- [356] T. Takeuchi, T. Hayashi, M. Bedell, K. Zhang, H. Yamada, and H. Tsunooka, “A Novel Haplotype with the R345W Mutation in the EFEMP1 Gene Associated with Autosomal Dominant Drusen in a Japanese Family,” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 51, no. 3, pp. 1643–1650, Mar. 2010.
- [357] M. U. Morales, S. Saker, R. L. Mehta, M. Rubinstein, and W. M. Amoaku, “Preferred retinal locus profile during prolonged fixation attempts,” *Can. J. Ophthalmol.*, vol. 48, no. 5, pp. 368–374, 2013.
- [358] J. Zerbib et al., “Reticular pattern dystrophy of the retina: A spectral-domain optical coherence tomography analysis,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 156, no. 6, pp. 1228–1237, 2013.

- [359] N. Puche et al., “High-resolution spectral domain optical coherence tomography features in adult onset foveomacular vitelliform dystrophy,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 94, no. 9, pp. 1190–1196, 2010.
- [360] G. Querques, R. Forte, L. Querques, N. Massamba, and E. H. Souied, “Natural course of adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: A spectral-domain optical coherence tomography analysis,” *American Journal of Ophthalmology*, vol. 152, no. 2, pp. 304–313, 2011.
- [361] K. L. Heher, E. I. Traboulsi, and I. H. Maumenee, “The Natural History of Leber’s Congenital Amaurosis: Age-related Findings in 35 Patients,” *Ophthalmology*, vol. 99, no. 2, pp. 241–245, 1992.
- [362] H. Gourier and N. Chong, “Can Novel Treatment of Age-Related Macular Degeneration Be Developed by Better Understanding of Sorsby’s Fundus Dystrophy,” *J. Clin. Med.*, vol. 4, no. 5, pp. 874–883, 2015.
- [363] V. Cipriani et al., “Duplication events downstream of IRX1 cause North Carolina macular dystrophy at the MCDR3 locus,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, 2017.
- [364] K. W. Small, J. L. Weber, A. Roses, F. Lennon, J. M. Vance, and M. A. Pericak-Vance, “North Carolina macular dystrophy is assigned to chromosome 6,” *Genomics*, vol. 13, no. 3, pp. 681–685, 1992.
- [365] D. Pauleikhoff, C. G. Sauer, C. R. Muller, M. Radermacher, A. Merz, and B. H. F. Weber, “Clinical and genetic evidence for autosomal dominant North Carolina macular dystrophy in a German family,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 124, no. 3, pp. 412–415, 1997.
- [366] K. W. Small, “North Carolina macular dystrophy: clinical features, genealogy, and genetic linkage analysis,” *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, vol. 96, pp. 925–961, 1998.
- [367] C. G. Sauer et al., “An ancestral core haplotype defines the critical region harbouring the North Carolina macular dystrophy gene (MCDR1),” *J. Med. Genet.*, vol. 34, no. 12, pp. 961–966, 1997.
- [368] C. Zeitz, C. Méjécase, M. Stévenard, C. Michiels, I. Audo, and M. F. Marmor, “A novel heterozygous missense mutation in GNAT1 leads to autosomal dominant riggs type of congenital stationary night blindness,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2018, 2018.
- [369] M. N. Preising, C. Friedburg, W. Bowl, and B. Lorenz, “Unexpected Genetic Cause in Two Female Siblings with High Myopia and Reduced Visual Acuity,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2018, p. 1048317, May 2018.

9. TRUMPOS ŽINIOS APIE DISERTANTĘ

Rasa Strupaitė

Gimė 1987 m. vasario 27 d. Vilniuje, Lietuvoje.

El. paštas: rasa.strupaite@santa.lt, rasa.strup@gmail.com

Gydytojo oftalmologo profesinės kvalifikacijos licencijos nr. MPL-19252.

Išsilavinimas:

- **2014 m. liepa–(iki dabar) gruodis** Doktorantūros studijos, Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinika, MF, VU
- **2011 m. rugsėjis–2014 m. birželis** Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Oftalmologijos rezidentūra (**2013 m. 2 mėn. trukmės** mokslinė stažuotė David J. Apple patologijos laboratorijoje, Heidelbergo universiteto Akių ligų klinikoje, Vokietijoje)
- **2005 m. rugsėjis–2011 m. liepa** Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Medicinos studijos (**2008 m. spalį–2009 m. liepą** studijų mainai pagal Erasmus programą Leipcigo universiteto Medicinos fakultete (Leipcigas, Vokietija))
- **1999 m. rugsėjis–2005 m. liepa** Vilniaus jėzuitų gimnazija
- **1994 m. sausis–1999 m. birželis** Vilniaus J. Basanavičiaus vidurinė mokykla
- **1993 m. rugsėjis–1994 m. gruodis** Pradinė mokykla, Berlynas, Vokietija

Darbo patirtis:

- **2018 m. rugsėjis–iki dabar** VU MF Klinikinės medicinos instituto jaunesnioji asistentė
- **2014 m. gruodis–iki dabar** VšĮ VUL SK Akių ligų centras, gydytoja oftalmologė
- **2014 m. vasaris–gruodis** VšĮ VUL SK Akių ligų centras, gydytoja asistentė
- **2014 m. rugpjūtis–iki dabar** UAB „Pašilaičių šeimos medicinos centras“, gydytoja oftalmologė
- **2014 m. rugpjūtis–2015 m. balandis** UAB „Žiūra“, gydytoja oftalmologė
- **2011 m. balandis–2013m. rugsėjis** UAB „Regėjimas“, gydytoja asistentė

Stażuotės, kursai

- **2017 m. (1 mėn.)** – stažuotė Erlangenio akių ligų klinikoje (Erlangenas, Vokietija)
- **2017 m. (1 sav.)** – Zalcburgo seminarai oftalmologijos tema, Zalcburgas, Austrija
- **2016 m. (1 sav.)** – regos elektrofiziologijos kursai (angl. *Clinical Electrophysiology of Vision*), Moorfeldo akių ligų klinika, Londonas, D. Britanija
- **2015 m. (1 sav.)** – Venecijos vasaros oftalmologijos mokykla (angl. *Venice Summer Ophthalmology School*) (Venecija, Italija)
- **2014 m. (1 mėn.)** – stažuotė Liublijanos universiteto Akių ligų klinikoje (Liublijana, Slovėnija)
- **2013 m. (3 mėn.)** – stažuotė Heidelbergo universiteto Akių ligų klinikoje (Heidelbergas, Vokietija)
- **2008 m.–2009 m.** studijų pagal Erasmus programą metu atlikta 2 sav. trukmės praktika Akių ligų skyriuje ir 2 sav. trukmės praktika Virusologijos institute Leipcigo universitete (Leipcigas, Vokietija).
- **2007 m. (1 mėn.)** – studento praktika Graco universiteto Akių ligų klinikoje (Gracas, Austrija)

Publikacijos (ne disertacijos tema):

1. Asoklis R, Cimbalas A, Augyte A, Jasinskiene E, Strupaite R. Late ocular changes after closantel poisoning in five women. *Eye (Lond)*. 2018 Aug 3. doi: 10.1038/s41433-018-0180-6.
2. Galgauskas S, Strupaite R, Strelkauskaite E, Asoklis R. Comparison of intraocular pressure measurements with different contact tonometers in young healthy persons. *Int J Ophthalmol*. 2016 Jan 18; 9(1): 76–80.
3. Mockevičiūtė E., Kizlaitienė R., Budrys V., Strupaite R., Liveikienė A., Mamontovaitė G., Cimbalas A., Ašoklis R. Optinės koherentinės tomografijos tyrimo vertė sergantiems išsėtine skleroze. Neurologijos seminarai 2015; 19(63): 50–58.

Stendiniai, el. stendiniai ir žodiniai pranešimai (ne disertacijos tema):

1. Strupaite R, Laniauskaite I, Asoklis R. „Knowledge and attitudes of corneal transplantation among the physicians and medical students in Vilnius“, SOE Kongresas 2013, Kopenhaga, Danija.
2. Strupaite R, Kuoliene K, Strelkauskaite E, Asoklis R. Stendinis pranešimas „Comparison of efficacy between focal laser photocoagulation and

- photodynamic therapy in central serous chorioretinopathy treatment“.
EVER kongresas 2014, Nica, Prancūzija.
3. Galgauskas S, Strupaite R, Strelkauskaite E, Asoklis R. Stendinis pranešimas „Comparison of intraocular pressure measurements with the I-Care, Tono-Pen and Goldmann applanation tonometers including properties of the central corneal thickness in young healthy persons“, ARVO 2014, Orlando, JAV.
 4. Paulaviciene R, Strelkauskaite E, Strupaite R, Cimbalas A, Asoklis R. Stendinis pranešimas „Purtscher-like retinopathy associated with acute pancreatitis at Vilnius University Hospital Santariskiu klinikos“, EVER 2013 Kongresas, Nica, Prancūzija.

Dalyvauta trumpesnės trukmės kursuose ir tarptautinėse konferencijose: Belgijoje, Čekijoje, Danijoje, D. Britanijoje, Latvijoje, Lietuvoje, Prancūzijoje, Slovėnijoje, Vokietijoje.

PADEKA

Labiausiai noriu padėkoti mokslinio darbo vadovui prof. dr. Algirdui Utkui už nuolatinį palaikymą, vertingus patarimus ir pagalbą tiek rašant mokslinį darbą, tiek sisteminant disertacijoje pateikiamus rezultatus.

Esu ypač dėkinga doc. dr. Laimai Ambrozaitytei už pagalbą rasti kelią genetikos mokslo labirintuose, taip pat už palaikymą ir nuoširdų bendradarbiavimą.

Dėkoju prof. habil. dr. Loretai Cimbalistienei už tiriamųjų genetines konsultacijas, taip pat už tai, kad mane drąsino ir palaikė.

Labai noriu padėkoti gydytojai genetikei Birutei Tumienei už sklandų bendradarbiavimą dėl ahcromatopsijos tiriamųjų, už idėjas ir vertingus patarimus rengiant pranešimus ir straipsnius.

Noriu nuoširdžiai padėkoti slaugytojai Sigutei Karalienei, padėjusiai suvaldyti tiriamųjų srautus ir pagalbą atliekant oftalmologinius tyrimus, gydytojai rezidentei Daliai Balandytei už pagalbą tiriamiesiems atliekant regos elektrofiziologinius tyrimus.

Taip pat noriu padėkoti doc. dr. Rimvydui Ašokliui už palaikymą viso mokslinio darbo metu, už galimybę mokytis regos elektrofiziologinių tyrimų subtilybių ir diegti šiuos tyrimus į klinikinę praktiką, taip pat už pagalbą organizuojant stažuotės vietą, kurioje galėjau gilinti žinias paveldimų tinklainės ligų ir regos elektrofiziologinių tyrimų srityse.

Noriu padėkoti visiems Vilniaus universiteto ligojinės Santaros klinikų Akių ligų centro ir Vilniaus krašto gydytojams oftalmologams, kurie intensyviai prisidėjo renkant tiriamųjų grupę – be pakankamos imties nebūtų pavykę atlikti mokslinio darbo.

Be abejonės, didžiausios padėkos keliauja mano šeimai – tėveliams Silvijai ir Kęstučiui, seneliams Elenai ir Steponui, sesėms Ievai ir Julijai su šeimomis ir Tomui, kurių kantrybė, palaikymas ir motyvacija neturi ribų!

Kalbos redaktorė *Ona Petrėnienė*

Vilniaus universiteto leidykla
Universiteto g. 1, LT-01513 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt,
www.leidykla.vu.lt
Tiražas 20 egz.