

(29)

# Przypadek równoczesnego występowania wrodzonego rozwarstwienia siatkówki sprzężonego z chromosomem X – w jednym oku, i błony podsiatkówkowej – w drugim oku, u dwóch członków tej samej rodziny

*A case of clinical manifestation of X-linked retinoschisis – in the one eye, and choroidal neovascularisation – in the second eye, in two family members*

Magdalena Siwińska<sup>1</sup>, Janusz Michalewski<sup>1,2</sup>, Sławomir Cisiecki<sup>1,2</sup>, Jerzy Nawrocki<sup>1,2</sup>, Zofia Michalewska<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Oddział Okulistyczny III Szpitala Miejskiego im. K. Jonschera w Łodzi

<sup>2</sup> Klinika Okulistyczna „Jasne Blonia” w Łodzi  
Kierownik: prof. dr. hab. n. med. Jerzy Nawrocki

<b>Streszczenie:</b>	Cel: wieloletnia obserwacja wrodzonego rozwarstwienia siatkówki sprzężonego z chromosomem X i współistniejącego z neowaskularyzacją naczyniówkową, u dwóch braci. Opis przypadku: mężczyzna (lat 27) zgłosił się na badanie z powodu nagłego pogorszenia widzenia w jednym oku. U brata pacjenta stwierdzono podobne objawy. U obu pacjentów przeprowadzono badanie okulistyczne oraz badania obrazowe (angiografię fluoresceinową i optyczną koherentną tomografię). Wyniki: rozpoznanie postawiono na podstawie obrazu klinicznego i wykonanych badań. Wnioski: opisany przypadek jest nietypowy. Obecny poziom wiedzy nie pozwala na opracowanie skutecznej metody leczenia opisywanego schorzenia.
<b>Słowa kluczowe:</b>	rozwarstwienie siatkówki sprzężone z chromosomem X – XLRS, neowaskularyzacja naczyniówkowa – CNV, wrodzone rozwarstwienie siatkówki związane z chromosomem X – RS1.
<b>Summary:</b>	<b>Purpose:</b> Description of long-time observation of X-linked retinoschisis coexisting with choroidal neovascularization in two brothers. <b>Material and methods:</b> 27-year-old man reported sudden visual impairment in one eye. The same symptoms had patient's brother. Ophthalmic examination and imaging studies were performed. <b>Results:</b> The diagnosis was made based on clinical features and imaging examinations. <b>Conclusions:</b> This case is unusual. At present there is no effective therapy.
<b>Key words:</b>	X-linked retinoschisis – XLRS, choroidal neovascularization – CNV, inherited X-linked retinoschisis – RS1.

## Wstęp

Wrodzone rozwarstwienie siatkówki sprzężone z chromosomem X (XLRS) (syn.: młodzieńcza dystrofia plamki, młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki) należy do rzadkich dystrofii witreoretinalnych, po raz pierwszy opisał je Haas pod koniec ubiegłego stulecia (1).

Termin retinoschisis wprowadził Wilczek w 1935 roku (2).

Schorzenie jest związane z mutacją genu retinoschizyny (RS1), odpowiedzialnego za interakcje międzykomórkowe między synapsami fotoreceptorów a komórkami dwubiegunowymi, i prowadzi do oddzielenia warstwy włókien nerwowych od pozostałych warstw siatkówki (3).

W badaniu w lampie szczelinowej możemy zaobserwować zmiany degeneracyjne takie jak: mikrotorbielki (34%), promieniaste „prążkowanie” wokół dołeczka – tzw. obraz szprych koła roweru (3%), cysty o kształcie plastra miodu (8%), różne kombinacje powyżej wymienionych (31%), a także zmiany o charakterze zanikowym, obejmujące dołek – utratę refleksu (8%) lub ubytki nabłonka barwnikowego (8%) (4, 5).

W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę przede wszystkim: torbielowaty obrzęk plamki, zespół Goldmanna-Favre'a, rozwarstwienie siatkówki towarzyszące wysokiej krótkowzroczności, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (*retinitis pigmentosa*), rodzinną wysiękową witreoretinopatię (FEV),

zwrodnieniowe rozwarstwienie siatkówki, chorobę Wagnera oraz ambliopię.

### Cel

Celem pracy jest opis nietypowego przypadku występowania wrodzonego rozwarstwienia siatkówki sprzężonego z chromosomem X u dwóch członków tej samej rodziny.

### Opis przypadku

Mężczyzna (lat 27) zgłosił się na badanie do Kliniki Okulistycznej „Jasne Błonia” w Łodzi z powodu nagłego pogorszenia widzenia w oku prawym. W oku lewym 8 lat wcześniej rozpoznano u niego podplamkowy wylew krwi. Ponadto pacjent od dzieciństwa skarżył się na problemy z widzeniem zmierzchowym i nocnym. Podczas badania okulistycznego stwierdzono obniżenie ostrości wzroku obojga oczu. Najlepsza skorygowana

ostrość wzroku (BCVA) wynosiła: dla oka prawego (OP) 5/10; dla oka lewego (OL) 1/100.

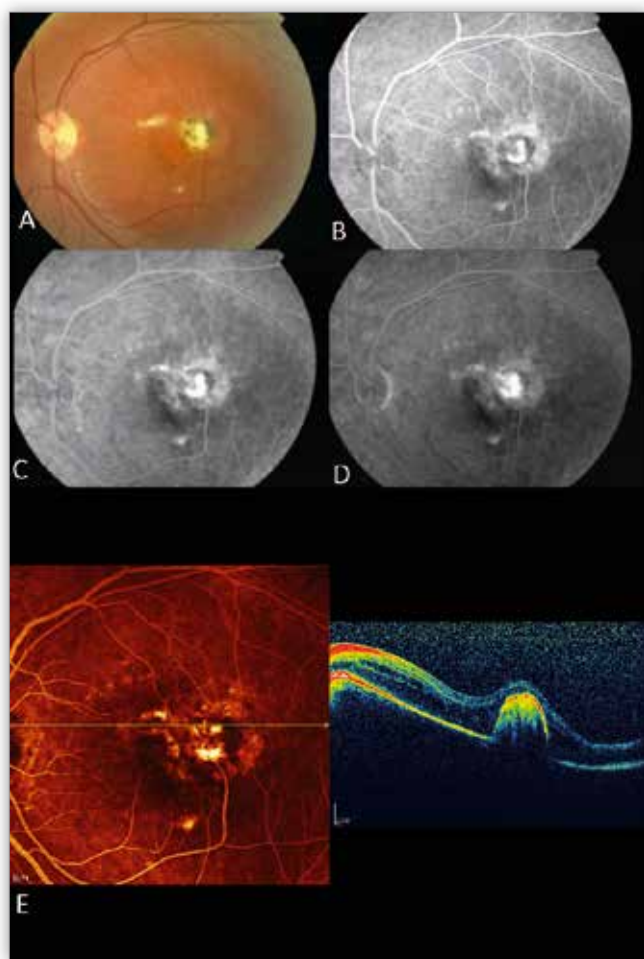
Wykonano dodatkowe badania obrazowe: angiografię fluoresceinową (AF) oraz optyczną koherentną tomografię (OCT).

W badaniu AF, które wykonano podczas pierwszej wizyty pacjenta, stwierdzono występowanie w OP nieregularnej strefy beznaczyniowej dołka (FAZ), w badaniu OCT (czasowa optyczna koherentna tomografia komputerowa) zaś – cechy uszkodzenia w warstwie fotoreceptorów. Badania powtórzono po miesiącu oraz po 3 miesiącach – w obrazie OCT zauważono pojawienie się torbieli w warstwie jądrazstej zewnętrznej (ONL) i spłotowatej zewnętrznej w obojgu oczach, a następnie ich powiększenie (ryc. 1.). Kontrolne badanie SOCT (spektralnej optycznej koherentnej tomografii komputerowej), które wykonano po 5 latach od pierwszego badania, oprócz cech rozwarstwienia siatkówki wykazało nieznaczne uniesienie warstwy fotoreceptorów w dołku (ryc. 1.)

Podczas pierwszej wizyty wykonano badanie AF w oku lewym – wykazano w nim obszar hiperfluorescencji z retencją barwnika w późnych fazach, opowiadający zejściowej neowaskularyzacji naczyńki (CNV) (ryc. 2.). Badanie OCT poza potwierdzeniem obecności CNV pozwoliło stwierdzić występowanie dużych torbielowatych przestrzeni w obrębie zewnętrznych warstw siatkówki. Podczas kolejnych wizyt nie obserwowano progresji. Przebadano najbliższą rodzinę pacjenta (matkę i brata). Podobnie jak opisywany pacjent jego 28-letni brat też skarżył się na gorsze widzenie o zmierzchu.

Według relacji pacjenta nagły spadek ostrości wzroku w OP nastąpił około 7 lat wcześniej. Poza tym mężczyzna zauważył stopniowe pogarszanie się widzenia OL trwające mniej więcej od 2 lat.

W badaniu okulistycznym stwierdzono obniżenie ostrości wzroku: BCVA OP 5/50; OL 5/16 cc -1,75 Dcyl ax 15°.

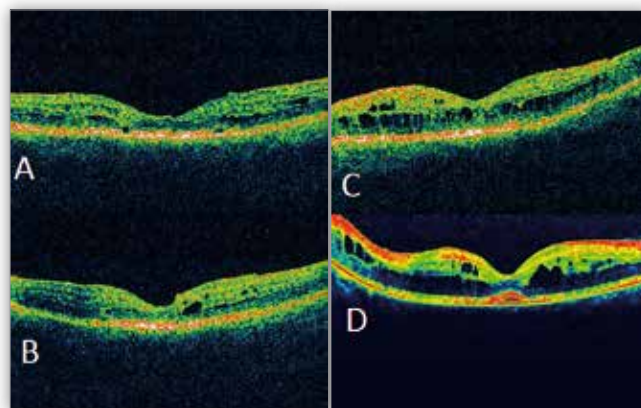


**Ryc. 1.** Angiografia fluoresceinowa oraz optyczna koherentna tomografia lewego oka pierwszego pacjenta z widoczną neowaskularyzacją naczyńkową (CNV).

A – kolorowe zdjęcie dna oka z widoczną CNV w plamce (pierwsza wizyta, wrzesień 2005)  
B – wczesna faza angiogramu z obszarem nieregularnej hiperfluorescencji narastającym w czasie na kolejnych zdjęciach (C, D)  
E – angiografia fluoresceinowa oraz SOCT wykonane 5 lat od pierwszej wizyty

**Fig. 1.** Fluorescein angiography and the optical coherence tomography (OCT) image of the left eye of the first patient presenting advanced choroidal neovascularization (CNV).

A – color fundus photograph demonstrating the presence of CNV in the macula during the first visit (September 2005)  
B – early-phase fluorescein angiogram showing area of irregular hyperfluorescence increasing on subsequent pictures (C, D)  
E – fluorescein angiography and SD-OCT image taken after 5 years from the first visit



**Ryc. 2.** Czasowa optyczna koherentna tomografia (OCT) oraz spektralna koherentna optyczna tomografia (SOCT) oka prawego pacjenta z widocznym rozwarstwieniem siatkówki.

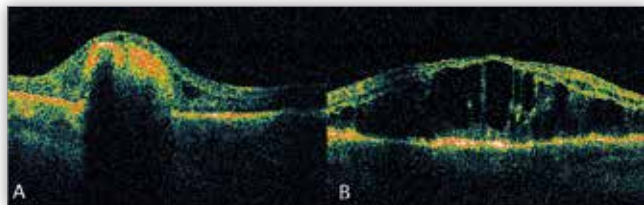
A – uszkodzenie w warstwie fotoreceptorów (wrzesień 2005)  
B – torbielowate przestrzenie w zewnętrznej warstwie jądrazstej oraz w zewnętrznej warstwie spłotowatej (październik 2005)  
C – powiększenie torbieli w ONL i OPL uwidocznione podczas kolejnej wizyty kontrolnej (2006)  
D – skan SOCT z widocznym niewielkim uniesieniem fotoreceptorów w dołku, które nie występowało wcześniej (sierpień 2010)

**Fig. 2.** Time Domain Optical Coherence Tomography (TD-OCT) and Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) image of retinoschisis of the right eye of the first patient.

A – disruptions in photoreceptors' layer (September 2005)  
B – cystoid spaces located in outer nuclear layer (ONL) and outer plexiform layer (OPL), (October 2005)  
C – enlargement of cysts in ONL and OPL in follow-up visit (2006)  
D – SD-OCT image showing slight elevation of photoreceptors in the fovea, which were previously not found (August 2010)

Badanie dna oka wykazało obecność neowaskularyzacji naczyńkowej w OP – zostało to potwierdzone w badaniach AF i OCT (ryc. 3.).

Okolica dołeczka w OL była pozbawiona fizjologicznego refleksu, nasuwało to podejrzenie obrzęku plamki. W badaniu OCT stwierdzono rozwarstwienie siatkówki z dużymi przestrzeniami torbielowatymi (ryc. 3.)



**Ryc. 3.** Badanie optycznej koherentnej tomografii komputerowej brata pacjenta.

**Fig. 3.** Optical Coherence Tomography of patient's brother.

A – neowaskularyzacja naczyńkowa (OP)  
A – choroidal neovascularization (RE)  
B – rozwarstwienie siatkówki z dużymi przestrzeniami torbielowatymi (OL)  
B – retinoschisis with large cystoid spaces (LE)

W pięcioletniej obserwacji u obu mężczyzn ostrość wzroku oraz zmiany na dnie oka pozostają stabilne.

### Omówienie

Młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki sprzężone z chromosomem X pojawia się we wczesnym wieku szkolnym i manifestuje obniżeniem ostrości wzroku (średnio BCVA waha się w granicach od 20/120 do 20/60, z zauważalną zmiennością w kręgu członków rodziny dotkniętych chorobą) (3, 6).

Zwykle redukcja widzenia centralnego występuje w 1. i 2. dekadach życia, w późniejszych latach ostrość wzroku pogarsza się w niewielkim stopniu.

Początkowymi objawami choroby mogą być również zez i oczopląs, wynikające z niskiej ostrości wzroku oraz wady refrakcji (głównie nadwzroczności, ale także krótkowzroczności) (5, 6).

Charakterystyczną cechą rozwarstwienia siatkówki sprzężonego z chromosomem X jest upośledzenie widzenia spowodowane różnymi zmianami patologicznymi plamki – najczęściej jej rozwarstwieniem lub szczelinami oraz zmianami barwinkowymi pod postacią linii demarkacyjnych (3, 7).

Rozwarstwienie obwodowe towarzyszy rozwarstwieniu centralnemu w przybliżeniu w około 50% przypadków i dotyczy głównie kwadrantu dolnego skroniowego (3).

Mniej charakterystyczne są zmiany naczyniowe pod postacią osłabienia naczyń, ich krętości czy też odwrócenia lub neowaskularyzacji.

W badaniu AF u młodszych osób nie stwierdza się nieprawidłowości, natomiast z wiekiem widoczne stają się ubytki nabłonka barwnikowego siatkówki.

W badaniu SOCT obserwujemy: torbielowate rozwarstwienie obejmujące plamkę (w różnych warstwach siatkówki neurosensorycznej – warstwie włókien nerwowych, wewnętrznej/zewnętrznej warstwie jądrazstej, zewnętrznej warstwie spłotawatej) oraz uszkodzenie zewnętrznych i wewnętrznych segmentów fotoreceptorów. Rozwarstwienie poza dołkiem umiejscawia się głównie w obrębie warstw jądrazstych oraz w warstwie komórek zwojowych (8, 9). Ostatnie badania sugerują, że ostrość

wzroku nie koreluje z wielkością zmian torbielowatych ani z grubością siatkówki – oceniono to za pomocą badania SOCT (8). Najgroźniejszymi powikłaniami zagrażającymi widzeniu są: wylew krwi do ciała szklistego (zwykle wchłania się samoistnie), jaskra neowaskularna, przedarcie i odwarstwienie siatkówki wymagające interwencji chirurgicznej (w zależności od wskazań – opasania gałki ocznej lub witrektomii) (6).

Do dzisiaj nie opracowano efektywnej metody leczenia pacjentów dotkniętych młodzieńczym rozwarstwieniem.

Wada wzroku lub zez mogą zostać skorygowane w celu utrzymania poprawy widzenia.

Ikeda i wsp. opisali zmniejszenie się rozwarstwienia oraz poprawę ostrości wzroku po wykonaniu witrektomii (10).

W kwietniu 2010 roku Wydział Okulistyki Uniwersytetu Illinois w Chicago opublikował wyniki retrospektywnej analizy oceniającej potencjalne korzyści miejscowego stosowania inhibitorów anhidrazy węglanowej (2% dorzolamid). Terapia okazała się skuteczna w niektórych przypadkach – opisano zmniejszenie przestrzeni torbielowatych potwierdzone w badaniu OCT i poprawę ostrości wzroku (11). Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że w krótkim czasie obserwacji możliwa jest fluktuacja zmian, niektórzy autorzy sugerują nawet możliwość czasowej regresji rozwarstwienia (12).

Trwają również badania na zwierzętach dotyczące suplementacji funkcjonalnie prawidłowego białka retinoschiziny (13).

Najnowszym osiągnięciem genetyki molekularnej jest zastosowanie nanocząsteczek stałych lipidów jako potencjalnych nośników DNA – daje to wstępne, dość obiecujące wyniki (14).

Podsumowując, pomimo pojedynczych doniesień o poprawie stanu klinicznego w wyniku leczenia miejscowo stosowanymi inhibitorami anhidrazy węglanowej obecny poziom wiedzy nie pozwala na jednoznaczne potwierdzenie skuteczności stosowanych metod. W związku z tym najważniejsze wydaje się poradnictwo genetyczne, które ma na celu dostarczenie pacjentowi informacji na temat rodzaju dziedziczenia (nosicielkami są kobiety, które pod względem genetycznym są heterozygotami i mają 50% prawdopodobieństwo przekazania potomstwu wadliwego genu; inną możliwością jest mutacja *de novo* w genie RS1) oraz naturalnego przebiegu choroby, jest to szczególnie istotne w przypadku osób, które planują potomstwo albo wybierają zawód.

### Wnioski

W prezentowanym przypadku badania OCT oraz SOCT pozwoliły zobrazować morfologiczne cechy rozwarstwienia siatkówki sprzężonego z chromosomem X.

Zazwyczaj rozwarstwienie związane z chromosomem X jest symetryczne w obojgu oczach.

W tej pracy przedstawiono nietypowy przypadek współwystępowania CNV z XLR – wcześniej nie było ono opisywane.

Ze względu na wprowadzenie SOCT jako narzędzia diagnostycznego (w 2006 roku) wcześniejsze badania wykonywano czasową OCT.

Czasowa OCT mimo gorszej rozdzielczości i dłuższego czasu skanowania jest dobrym narzędziem – daje możliwość uzyskania powtarzalnych wyników

SOCT, charakteryzuje się rozdzielczością ok. 3  $\mu$ m (w porównaniu z czasową OCT, dla której rozdzielczość podłużna

wynosi 10  $\mu\text{m}$ ), w krótszym czasie uzyskujemy większą liczbę przekrojów, a to pozwala uzyskać dokładniejsze obrazy.

Można założyć, że badanie OCT uwidoczni obecność okołodołkowego uszkodzenia fotoreceptorów. Dzięki zwiększonej rozdzielczości SOCT pozwala na dokładniejsze zobrazowanie nie tylko uszkodzenia fotoreceptorów, ale również błony granicznej zewnętrznej. W kolejnych badaniach można zaobserwować typowe nieprawidłowości – pojawienie się torbieli, a następnie rozwarstwienie siatkówki. Podobne i niemal równoczesne zmiany u brata pacjenta ułatwiły postawienie rozpoznania.

Z powodu braku skutecznej metody terapeutycznej leczenia schorzenia pacjenta nie wyraził on zgody na udział w badaniach genetycznych, które zaproponowano mu w celu ostatecznego potwierdzenia rozpoznania.

**Praca prezentowana podczas Case Report Conference  
Network Ophthalmology, 12–13 listopada 2010 roku.**

### Piśmiennictwo:

- Haas J.: *Über das Zusammenvorkommen von Veränderungen der Retina und Choroidea*. Arch. Augenheilkd. 1898; 37: 343–348.
- Wilczek M.: *Ein Fall der Netzhautspaltung (retinoschisis) mit einer Öffnung*. Zeit Augenheilkd. 1935; 85: 108–116.
- Mooy C.M., van den Born L.I., Baarsma S., Paridaens DA, Kraaijenbrink T, Bergen A, Weber BH.: *Hereditary X-linked juvenile retinoschisis: a review of the role of Müller cells*. Arch. Ophthalmol. 2002; 120: 979–984.
- Apushkin M.A., Fishman G.A., Rajagopalan A.S.: *Fundus finding and longitudinal study of visual acuity loss of patients with X-linked retinoschisis*. Retina. 2005 Jul-Aug; 25(5): 612–618.
14. Samsel A., Staszczak Ł., Hautz W., Brydak-Godowska J.: *Młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki sprzężone z chromosomem X w obrazie klinicznym i w optycznej koherentnej tomografii*. Okulistyka 2004; 4: 52–55.
- George N.D., Yates J.R., Moore A. T.: *Moore Clinical Features in Affected Males With X-Linked Retinoschisis*. Arch. Ophthalmol. 1996 Mar; 114: 274–280.
- George N.D., Yates J.R., Moore A.T.: *X linked retinoschisis*. Br. J. Ophthalmol. 1995; 79: 697–702.
- Gerth Ch., Zawadzki R.J., Werner J.S., Héon E.: *Retinal Morphological Changes of Patients With X-linked Retinoschisis Evaluated by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography*. Arch. Ophthalmol. 2008 Jun; 126: 807–811.
- Kjellström S., Vijayarathay C., Ponjavic V., Sieving P., Andréasson S.: *Long term 12-year follow up of X-linked congenital retinoschisis*. Ophthalmic Genetics 2010; September; 31(3): 114–125
- Ikeda F., Iida T., Kishi S.: *Resolution of retinoschisis after vitreous surgery in X-linked retinoschisis*. Ophthalmology 2008; 115: 718–722.
- Jo Y.J., Kim K.N., Kim J.Y.: *Spontaneous resolution of foveal cysts associated with X-linked retinoschisis as observed by optical coherence tomography*. Can. J. Ophthalmol. 2010; 45: 414–415.
- Genead M.A., Fishman G.A., Walia S.: *Efficacy of sustained topical dorzolamide therapy for cystic macular lesions in patients with X-linked retinoschisis*. Arch. Ophthalmol. 2010; 128: 190–197.
- Zeng Y., Takada Y., Kjellstrom S., Hiriyanna K., Tanikawa A., Wawrousek E. i wsp.: *Gene Delivery to an Adult Rs1h Knockout Mouse Model Restores ERG b-Wave with Reversal of the Electronegative Waveform of X-Linked Retinoschisis*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004; 45: 3279–3285.
- Delgado D., del Pozo-Rodríguez A., Solinís M.Á., Avilés-Triqueros M., Weber B.H., Fernández E. i wsp.: *Dextran and protamine-based solid lipid nanoparticles as potential vectors for the treatment of X-linked juvenile retinoschisis*. Hum. Gene. Ther. 2012; 23: 345–355.

Praca wpłynęła do Redakcji 13.08.2012 r. (1398)  
Zakwalifikowano do druku 12.04.2013 r.

### Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. Magdalena Siwińska  
III Szpital Miejski im. Dr. K. Jonschera w Łodzi  
ul. Milionowa 14  
93-113 Łódź  
e-mail: siw.meg@gmail.com