

Mukopolisacharydoza a narząd wzroku

Mucopolysaccharidosis and organ of sight

Monika Modrzejewska¹, Joanna Kot¹, Agnieszka Wiśniewska², Hanna Romanowska², Maria Gizewska²

¹ Klinika Okulistyki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński

² Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego

Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak

Streszczenie:

Mukopolisacharydozy to grupa genetycznie uwarunkowanych chorób spichrzeniowych, w których niedobór aktywności enzymów lizosomalnych prowadzi do rozległego gromadzenia glikozaminoglikanów w tkankach. W zależności od rodzaju brakującego enzymu mukopolisacharydozy dzielimy na odpowiednie typy oznaczone cyframi rzymskimi. Objawy kliniczne spowodowane są zajęciem układów nerwowego, oddechowego i kostnego oraz narządów mięszkowych, słuchu i wzroku. Zajęcie narządu wzroku prowadzi do znaczącego upośledzenia funkcji widzenia. Wśród objawów okulistycznych wyróżnia się m.in. przymglenie rogówki, jaskrę, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i retinopatię. Nowoczesne metody postępowania leczniczego, obejmujące enzymatyczną terapię zastępczą i przeszczep szpiku kostnego, w wielu przypadkach znacznie poprawiły rokowanie. W artykule przedstawiono krótką charakterystykę mukopolisacharydoz, koncentrując się głównie na objawach okulistycznych i możliwościach ich leczenia.

Słowa kluczowe:

mukopolisacharydoza, narząd wzroku, objawy kliniczne, postępowanie lecznicze.

Summary:

Mucopolysaccharidoses are a group of genetically determined storage diseases in which lysosomal enzyme deficiency leads to a vast accumulation of glycosaminoglycans in tissues. Depending on the sort of deficient enzyme MPS are divided into the types marked with Roman numerals. Clinical symptoms are caused by the involvement of the nervous, respiratory, visceral and skeletal system, organ of hearing and sight. Ocular manifestations result in significant visual impairment. Ophthalmic symptoms include corneal opacification, glaucoma, optic nerve swelling and retinopathy. Modern methods for the treatment involving enzyme replacement therapy and bone marrow transplantation significantly improved the prognosis in many cases. This article presents a brief description of mucopolysaccharidoses, concentrating mainly on ocular symptoms and their possible treatments.

Key words:

mucopolysaccharidosis, organ of vision, clinical symptoms, treatment.

1. Wstęp

Mukopolisacharydozy (Mucopolysaccharidoses, syn. MPS) należą do heterogennej grupy około 30 lizosomalnych chorób spichrzeniowych, których charakterystyczną cechą wspólną są zaburzenia funkcji lizosomów polegające na określonym deficycie aktywności enzymów lizosomalnych (tab. I). Istotą zmian patologicznych jest rozległa akumulacja zewnątrz- i wewnątrzkomórkowa glikozaminoglikanów (syn. GAG, mukopolisacharydy), które odkładane są w tkankach ustroju, w tym również w galce ocznej (1). Charakterystyczną cechą chorób lizosomalnych jest ich kliniczna i genetyczna heterogenność. Różnorodne defekty jednego genu (tzw. heterogenność alleli) mogą wywoływać zarówno fenotyp klinicznie ciężki – wówczas choroba ujawnia się już w okresie niemowlęcym, jak i mieć przebieg znacznie łagodniejszy, w którym mniej nasilone objawy chorobowe ujawniają się dopiero w wieku dorosłym, a długość życia tych pacjentów nie odbiega znacząco od przeciętnej (1, 2). Heterogenność kliniczna zależy od różnic w aktywności enzymu, chociaż wiadomo też, że jeden fenotyp może być następstwem defektów różnych enzymów kodowanych przez różne geny, ale działających na kolejnych etapach tego samego toru katabolicznego (2).

Częstość występowania MPS szacowana jest na około 1:100 000 żywych urodzeń, a występowanie różnych typów MPS

wykazuje zróżnicowanie geograficzne (3). MPS II (zespół Huntera) częściej występuje w Izraelu, MPS IV (zespół Morquio) w Północnej Irlandii, MPS III (zespół Sanfilippo) w Wielkiej Brytanii – tu z kolei MPS IV i MPS VII (zespół Sly) były rzadko opisywane (1).

Spośród wielonarządowych zmian charakterystycznych dla różnych typów MPS najczęściej wymienia się: zmiany w wyglądzie twarzy, tzw. twarz gangroidalna, patologie układów kostnego, oddechowego i sercowo-naczyniowego, uszkodzenia słuchu, głuchotę, powiększenie narządów mięszkowych (wątroby i śledziony), nawracające przepukliny pępkową i pachwinową, choroby zębów i przyzębia oraz różne manifestacje objawów klinicznych ze strony układu nerwowego. Zmienność nasilenia wymienionych powyżej objawów jest zróżnicowana i zależy od typu MPS (tab. II).

Narząd wzroku włączony jest w proces chorobowy we wszystkich typach MPS, a spośród najczęstszych zaburzeń wymieniane są: przymglenie rogówki, podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe i retinopatię. Ciężkość nasilenia wymienionych zmian zależy od typu MPS. Pacjentów z ciężkimi postaciami MPS, takimi jak: MPS I (zespół Hurlera), MPS II czy MPS VI (zespół Maroteaux-Lamy), cechują ciężkie zaburzenia ogólnonarządowe. Mukopolisacharydoza typu I-S (zespół Scheie'a),

MPS	Niedobór enzymu/ Enzyme deficiency	Spichrzane metabolity/ Glycosaminoglycan deposited	Dziedziczenie/ Inheritance
IH Hurler	α -L-iduronidaza/ α -L-Iduronidase	DS, HS	AR
IH/S Hurler –Scheie	α -L-iduronidaza/ α -L-Iduronidase	DS, HS	AR
IS Scheie	α -L-iduronidaza/ α -L-Iduronidase	DS, HS	AR
II Hunter	Sulfataza iduronianu/ Iduronate-2-sulfatase	DS, HS	XL
IIIA Sanfilippo A	Heparano-N-sulfataza/ Heparan sulfamidase	HS	AR
IIIB Sanfilippo B	N- α -n-acetyloglukozaminidaza/ N-Acetyl- α -D-glucosaminidase	HS	AR
IIIC Sanfilippo C	α -glukozaminidyno-acetylotransferaza Acetylokoenzymu A/ Acetyl-CoA: α -glucosaminidase N-acetyltransferase	HS	AR
IIID Sanfilippo D	N-acetyloglukozamino-6-sulfataza/ N-acetylglucosamine-6-sulfatase	HS	AR
IV Morquio	N-acetylogalaktozo-6-sulfataza/ N-acetylgalactosamine-6-sulfatase	KS	AR
VI Maroteaux-Lamy	Arylosulfataza B/ N-acetylgalactosamine-4-sulfatase	DS	AR
VII Sly	β -glukuronidaza/ β -D-Glucuronidase	DS, HS, CS	AR
IX Natowicz	Hialuronidaza/ Hyaluronidase	CS	AR

DS – siarczan dermatanu/ dermatan sulphate, HS – siarczan heparanu/ heparin sulphate, KS – siarczan keratynu/ keratin sulphate, CS – siarczan chondroityny/ chondroitin sulphate, AR – autosomalne recesywne/ autosomal recessive, XL – sprzężone z chromosomem X/ X-linked recessive

Tab. I. Mukopolisacharydozy – defekt enzymu, spichrzane metabolity, dziedziczenie. [Ashworth J. i wsp. (1)]

Tab. I. Mucopolysaccharidoses – enzyme defect, glycosaminoglycan deposited, inheritance. [Ashworth J. i wsp. (1)]

MPS III czy MPS IV, mają bardziej nieprzewidywalny przebieg, a przymglenie rogówki może być jedynym objawem choroby. Obecność patologii narządu wzroku zwiększa znaczenie badania okulistycznego u chorych na MPS – staje się ono nierozłączną częścią postępowania wielodyscyplinarnego, zważywszy na to, że nowe metody terapii chorych na MPS, takie jak przeszczep szpiku czy enzymatyczna terapia zastępcza, znacznie wpłynęły na wydłużenie życia tych pacjentów i jego jakość (1).

2. Patogeneza lizosomalnych zaburzeń spichrzania

Lizosomy są wewnątrzkomórkowymi organellami, które zawierają enzymy lizosomalne – w nich ma miejsce rozpad mukopolisacharydów. Hydrolazy lizosomalne należą do grupy białek. Syntetyzowane w siateczce endoplazmatycznej, działają

w środowisku kwaśnym, a przyłączenie grupy mannozo-6-fosforanowej do łańcuchów bocznych enzymu w aparacie Golgiego stanowi swoisty „adres nadawczy” rozpoznawany przez specyficzne receptory znajdujące się na wewnętrznej powierzchni błony aparatu Golgiego. Wychwyty zwrótny enzymów związanych z receptorem do lizosomów odgrywa kluczową rolę i wyjaśnia mechanizm działania enzymów egzogennych stosowanych w leczeniu MPS (1, 2).

Hydrolazy lizosomalne katalizują rozkład wielu złożonych związków pochodzenia wewnątrz- lub pozakomórkowego. W sytuacjach niedoboru enzymatycznego może dojść do niecałkowitego katabolizmu substratów, prowadzi to do nagromadzenia nierozłożonych metabolitów w lizosomach, które kolejno proliferują, doprowadzając do zaburzenia czynności komórki.

Choroba/ Disease	Przymgielnie rogówki / Corneal Opacity	Retinopatia/ Retinopathy	Zmiany nerwu wzrokowego/ Optic Nerve Abnormalities	Jaskra/ Glaucoma	Nieprawidłowości uki. kostnego/ Skeletal Abnormalities	Uszkodzenie OUN/ CNS Involvement	Niepełność intelektualna/ Intellectual impairment	Nieprawidłowości układu sercowo-naczyniowego/ Cardiac abnormalities	Nieprawidłowości układu oddechowego/ Respiratory abnormalities
MPS IH Hurler	++ +	+	++ +	++ +	++ +	+	++ +	++ +	++ +
MPS IH S Hurler-Scheie	+	+	++ +	++ +	++ +	+	++ +	++ +	++ +
MPS IS Scheie	+	++ +	+	+	++ +	+	+	++ +	++ +
MPS II Hunter	+	++ +	++ +	+	++ +	++ +	++ +	++ +	++ +
MPS III A-D Sanfilippo	+	++ +	+	+	++ +	++ +	++ +	+	+
MPS IV Morguio	+	++ +	+	+	++ +	++ +	++ +	++ +	++ +
MPS VI Maroteau x-Lamy	++ +		++ +	++ +	++ +	+	++ +	++ +	++ +
MPS VII Sly	++ +		++ +	++ +	++ +	++ +	++ +	++ +	++ +
MPS IX Natowicz	UNK	UNK	UNK	UNK	+				

+ = stopień łagodny (mild)
 ++ = stopień umiarkowany (moderate)
 +++ = stopień ciężki (severe)
 UNK = brak danych (unknown)

Tab. II. Kliniczne cechy mukopolisacharydozy wg Ashworth J. i wsp. (1).
Tab. II. Clinical Features of the Mucopolysaccharidoses – Ashworth J. i wsp. (1).

Objawy kliniczne pojawiają się wówczas, gdy ilość nagromadzonego materiału przekroczy pewną wartość progową – może to wystąpić w każdym wieku w zależności od resztkowej aktywności enzymu (2).

3. Klasyfikacja i dziedziczenie MPS

Dotychczas poznano już około 50 różnych zaburzeń lizosomalnych (1). Ich klasyfikacji dokonał w 1972 r. Victor Almon McKusick, stosując podział na odpowiednie typy MPS oznaczone cyframi rzymskimi (3). Każdy typ charakteryzuje się niedoborem określonego enzymu bądź jego zmniejszoną aktywnością, skutkuje to nagromadzeniem odpowiednich GAG (tab. I).

Wszystkie postaci MPS są chorobami monogenowymi, dziedzicznymi w sposób autosomalny recesywny, wyjątkiem jest MPS II, w tym przypadku dziedziczenie jest recesywne, związane z chromosomem X (tab. I).

4. Zmiany w narządzie wzroku u chorych na mukopolisacharydozy

4.1. Rogówka i odcinek przedni

Głównym objawem okulistycznym u chorych na MPS jest przymglenie rogówki, a jej postępujący charakter zależy od gromadzenia się GAG w keratocytach istoty właściwej rogówki, w komórkach śródbłonka oraz nabłonka rogówki, następstwem tego są: zmiana grubości i struktury włókien kolagenowych oraz zmiana struktury istoty właściwej rogówki spowodowana uszkodzeniem i zwakuolizowaniem keratocytów (4). We wszystkich podtypach MPS I i MPS VI przyczyną choroby jest odkładanie się w istocie właściwej rogówki siarczanu dermatanu, natomiast w typie MPS IV gromadzony jest siarczan keratyny. W podtypach MPS I-S i w MPS II przymglenie rogówki jest łagodniejsze i rzadziej wymaga wykonania keratoplastyki. W podtypach A i B MPS III rogówki pozostają przejrzyste (1, 5).

Odkładanie się depozytów GAG w komorze przedniej i strukturach beleczkowania prowadzi do zawężania kąta przesączania, w konsekwencji może prowadzić do ostrego zamknięcia kąta. Falszywie podwyższone wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z przymgloną rogówką mogą wynikać ze zwiększenia się grubości tej tkanki. Dlatego też ustalenie prawidłowej diagnozy nadciśnienia ocznego i jaskry, wobec braku możliwości oceny kąta przesączania, może być utrudnione. Wykonanie obwodowej irydektomii w przypadku zamkniętego kąta przesączania jest często niemożliwe ze względu na brak przejerności rogówki i brak współpracy z pacjentem. Często również młody wiek chorego lub towarzysząca niepełnosprawność intelektualna utrudniają prawidłową ocenę pola widzenia. Obserwowana niekiedy obwodowa neowaskularyzacja rąbka rogówki może być wtórna do przewlekłego obrzęku rogówki, który jest spowodowany zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub zwiększoną ekspozycją rogówki wskutek występującego pseudowyrzeszczu. Pseudowyrzeszcz spowodowany spłyceniem oczodołu opisywany jest zwłaszcza w podtypach MPS I-S oraz MPS IV. W niektórych przypadkach MPS, zwłaszcza MPS I-S i MPS VI, opisywane było występowanie mnogich cyst w obrębie ciała rzęskowego i tęczęwki (1, 5).

4.2. Soczewka

W porównaniu do zmian rogówkowych zmętnienie soczewki występuje znacznie rzadziej. W piśmiennictwie opisywane były przypadki wystąpienia zmętnienia kory soczewki u trójga rodzeństwa chorych na MPS IV oraz przypadek obustronnego zmętnienia obwodowego soczewki chorych na MPS III-D (1).

4.3. Twardówka

Pogrubienie twardówki jest związane z odkładaniem się GAG w strukturach tej tkanki. W wyniku pogrubienia twardówki zostaje zredukowana liczba żył wirowatych (1).

4.4. Nerw wzrokowy

U pacjentów chorych na MPS obrzęk i atrofia nerwu wzrokowego mogą być wtórne do zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego lub mogą być następstwem wodogłowia. Obrzęk nerwu wzrokowego, kiedy nie współwystępują inne uszkodzenia w centralnym układzie nerwowym (OUN), najczęściej jest spowodowany bezpośrednim uciskiem nerwu wzrokowego przez depozyty GAG, obecne w pogrubiałej twardówce i opnie twardej, która stanowi osłonkę nerwu na poziomie przejścia przez blaszkę sitową. Odkładanie GAG w komórkach zwojowych również może prowadzić do stopniowej degeneracji i atrofii nerwu wzrokowego (1, 5, 6).

4.5. Siatkówka

Retinopatia barwnikowa opisywana u pacjentów chorych na MPS może być związana z odkładaniem się GAG w obrębie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) i wewnątrz fotoreceptorów, skutkuje to postępującym uszkodzeniem siatkówki. Degeneracja siatkówki w stopniach umiarkowanym i ciężkim opisywana była u chorych na MPS I, MPS II, MPS III, MPS IV (tab. II). Zwyródnienie siatkówki związane z MPS na ogół postępuje powoli i ma tendencję do szybszego rozwoju w późniejszych okresach życia. Początkowymi objawami chorobowymi u pacjentów są: upośledzenie widzenia zmierzchowego, stopniowe zawężanie pola widzenia (widzenie lunetowe), pola zaników RPE i zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego. Rozmyty refleks z plamki i nadmierna pigmentacja siatkówki związane są z późnymi objawami omawianej patologii. Towarzyszy im nieprawidłowy zapis elektroretinogramu (ERG) z wygaszoną odpowiedzią pręcikową w początkowym okresie choroby (1, 5, 7).

4.6. Zaburzenia ustawienia gałek ocznych i wady refrakcji

Zaburzenia ruchomości gałek ocznych i wady refrakcji często występują u chorych na MPS. Ezotropia opisywana jest u chorych z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym (1). Hypermetropia opisywana jest u ponad 90% chorych na MPS I (wszystkie podtypy) i w MPS IV. Wady refrakcji mogą być związane ze zwiększoną sztywnością rogówki i twardówki, a także ze spłaszczeniem krzywizny łamiącej rogówki, zmniejsza to jej moc refrakcyjną na skutek akumulacji GAG lub skrócenia długości osiowej gałki, w wyniku pogrubienia wymienionych tkanek (1, 5).

4.7. Oczodół

Postępujący wyrzeszcz rzekomy może powstać w wyniku spłycenia oczodołów – był opisywany u niektórych chorych na MPS IVA oraz MPS II (1).

5. Postępowanie lecznicze

Chorzy na MPS wymagają wielodyscyplinarnego postępowania leczniczego. Obecnie dzięki badaniom doświadczalnym, przeprowadzonym na modelach zwierzęcych, do leczenia niektórych typów MPS wprowadza się enzymatyczną terapię zastępczą (ERT) i przeszczep szpiku kostnego (BMT) (1, 8, 9).

Wprowadzenie ERT oraz BMT do leczenia chorych na MPS przyczyniło się do znacznego wydłużenia ich życia i poprawienia jego jakości, dotychczas byli oni leczeni jedynie objawowo. Obecnie terapię ERT stosuje się u chorych na MPS typów I, II i VI. Wówczas enzym podawany jest okresowo drogą dożylną – zmniejsza to nasilenie większości objawów klinicznych, z wyjątkiem neurologicznych – ponieważ nie przenika przez barierę krew–mózg, nie niweluje zatem zaburzeń neurologicznych (9). Przeszczep komórek macierzystych z krwi pępowinowej czy BMT od HLA kompatybilnego dawcy jest źródłem brakujących enzymów. Ta forma leczenia najbardziej poprawia rokowanie w MPS I podtyp I-H i MPS VI. Udany przeszczep szpiku wpływa również na poprawę funkcjonowania wielu narządów. Złagodzeniu ulegają dolegliwości ze strony układów oddechowego, sercowego, kostno-stawowego, dochodzi do stabilizacji objawów ze strony układu nerwowego. Pod znakiem zapytania pozostaje leczenie zmian rogówkowych. Stale brak jest jednoznacznych odpowiedzi na pytanie, czy udany BMT wpływa na poprawę przezierności rogówki. Badania Summersa i wsp. wykazały, że u 11 pacjentów zastosowanie BMT zwiększyło przejrzystość rogówki oraz korzystnie wpłynęło zarówno na zmniejszenie obrzęku nerwu wzrokowego, jak i stabilizację funkcji siatkówki, a nawet jej polepszenie (1, 10). Gullingsrund i wsp. w swoich retrospektywnych badaniach opisali zmniejszenie przymglenia rogówki u 6 spośród analizowanych 20 pacjentów, w okresie 24-miesięcznej obserwacji po zastosowaniu BMT, natomiast u 5 pacjentów z tej grupy stan rogówki uległ pogorszeniu (11). Wyniki badań ERG przeprowadzonych u ww. pacjentów wykazały poprawę funkcji czynnościowej siatkówki w pierwszym roku obserwacji, ulegała ona stopniowemu pogorszeniu w obserwacji pięcioletniej (1, 11). Według dostępnego piśmiennictwa eksperymentalne zastosowanie BMT poprawia funkcję siatkówki i zmniejsza liczbę nieprawidłowych lizosomów w komórkach RPE, jednakże – jak się wydaje – efekt ten jest tymczasowy i dalsza powolna degeneracja siatkówki postępuje (12). Zawsze jednak należy pamiętać o ryzyku możliwych powikłań związanych z BMT.

Wdrożenie nowych metod terapeutycznych pozwala wydłużyć życie wielu chorych na MPS, a także poprawić jego jakość. W związku z występowaniem u chorych na MPS różnicowanych zaburzeń ogólnoustrojowych oraz różnych zmian w narządzie wzroku ważne jest multidyscyplinarne objęcie ich opieką specjalistyczną, w tym okulistyczną. Systematyczne kontrolne badania okulistyczne (co 6 miesięcy) zalecane są u chorych na MPS typów I, II, IV, VI, natomiast raz do roku screening okulistyczny powinien być wykonany u chorych na MPS typu III. Regularne wykonywanie badań elektrofizjologicznych, w tym elektroretinogramu, jest użyteczne w ocenie dynamiki progresji retinopatii siatkówkowej.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi w leczeniu przymglenia rogówki zalecany jest przeszczep rogówki. W zależności od stopnia nasilenia zmian chorobowych stosowane są keratoplastyka drążąca i głęboki przeszczep warstwowy przedni. Sukces

terapeutyczny przeszczepu zależy w dużej mierze od początkowego stopnia przymglenia rogówki spowodowanego kumulacją GAG w keratocytach gospodarza oraz od współwystępowania innych zaburzeń narządu takich jak jaskra, degeneracja siatkówki czy obrzęk nerwu wzrokowego (13).

Być może w przyszłości metody leczenia przymglenia rogówki i retinopatii degeneracyjnej będą obejmowały miejscowe stosowanie brakujących enzymów do ciała szklistego lub do komory przedniej, a także miejscową terapię genową za pomocą wektorów wirusowych (1). Wyniki badań doświadczalnych przeprowadzanych na zwierzętach wskazują, że w przyszłości możliwe będzie zastosowanie iniekcji adenowirusa z ludzką B-glukuronidazą do komory przedniej i istoty właściwej rogówki – miałyby to skutkować transdukcją keratocytów, komórek siateczki beleczkowana i komórek nabłonka rogówki, a jednocześnie mogłoby zwiększyć stopień przezierności rogówki (14).

6. Wnioski

U chorych na MPS niezbędne jest monitorowanie zaburzeń okulistycznych i ocena stopnia ich progresji. Zastosowanie wysokospecjalistycznych procedur okulistycznych, takich jak przeszczep rogówki, wymaga zawsze rozważenia, czy bezwzględnie najważniejszym celem jest osiągnięcie poprawy wzroku, czy należy brać pod uwagę ryzyko wystąpienia powikłań anestezyjologicznych, w tym nasilenia objawów neurologicznych takich jak niepełnosprawność intelektualna i innych zaburzeń systemowych. Dlatego wskazania do tego typu zabiegów powinny być zawsze dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Piśmiennictwo:

1. Ashworth J.L., Biswas S., Wraith E., Lloyd I.C.: *Mucopolysaccharidoses and the eye*. Surv. Ophthalmol. 2006; 51: 1–17.
2. Korniszewski L., Gieruszczak-Biatek D.: *Storage disorders*. Klin. Pediatr. 1996; 4: 42–48.
3. Śmigiel R., Misiak B., Pytrus T., Iwańczak B., Szaśniadek M.: *Difficulties in the clinical diagnosis of mucopolysaccharidoses – the history of three cases*. Pediatr. Pol. 2009; 84: 373–378.
4. Wylęgała E., Mańkowski W., Nowińska A., Pawlicka I.: *Corneal findings in selected genetically determined lysosomal storage diseases. Part I*. Okulistyka 2007; 10: 44–47.
5. Ashworth J.L., Kruse F.E., Bachmann B., Tormene A.P., Suppiej A., Parini R. i wsp.: *Ocular manifestations in the mucopolysaccharidoses – a review*. Clin. Experiment. Ophthalmol. 2010; 38: 12–22.
6. Collins M.L.Z., Traboulsi E.I., Maumenee I.H.: *Optic nerve head swelling and optic atrophy in the systemic mucopolysaccharidoses*. Ophthalmology 1990; 97: 1445–1449.
7. Caruso R.C., Kaiser-Kupfer M.I., Muenzer J., Ludwig I.H., Zaslouff M.A., Mercer P.A.: *Electroretinographic findings in the mucopolysaccharidoses*. Ophthalmology 1986; 93: 1612–1616.
8. Pitz S., Ogun O., Bajbouj M., Arash L., Schulze-Frenking G., Beck M.: *Ocular Changes in Patients with mucopolysaccharidosis I receiving enzyme replacement therapy. A 4-year experience*. Arch. Ophthalmol. 2007; 125: 1353–1356.
9. Prusek K., Kucharz E.: *Enzyme replacement therapy in treatment of mucopolisaccharidoses*. Reumatologia 2011; 49: 122–125.
10. Summers C.G., Purple R.L., Krivit W., Pineda R., Copland G.T., Ramsay N.K. i wsp.: *Ocular changes in the mucopolysacchari-*

- doses after bone marrow transplantation: a preliminary report. *Ophthalmology* 1989; 96: 977–984.
11. Gullingsrud E.O., Krivit W., Summers C.G.: *Ocular abnormalities in the mucopolysaccharidoses after bone marrow transplantation. Longer follow-up.* *Ophthalmology* 1998; 105: 1099–1105.
 12. Ohlemiller K.K., Vogler C.A., Roberts M., Galvin N., Sands M.S. i wsp.: *Retinal function is improved in a murine model of a lysosomal storage disease following bone marrow transplantation.* *Exp. Eye Res.* 2000; 71: 469–481.
 13. Pinello L., Busin M., Fontana L., Dua H.S.: *Application of (lamellar) keratoplasty and limbal stem cell transplantation for corneal clouding in the mucopolysaccharidoses – a review.* *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2010; 38: 52–62.
 14. Kamata Y., Okuyama T., Kosuga M., O'hira A., Kanaji A., Sasaki K. i wp.: *Adenovirus-mediated gene therapy for corneal clouding in mice with mucopolisaccharidosis type VII.* *Molecular. Therapy Mol. Ther.* 2001; 4: 307–312.

Praca wpłynęła do Redakcji 05.09.2012 r. (1402)
Zakwalifikowano do druku 27.11.2012 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr hab. n. med. Monika Modrzejewska
Klinika Okulistyki PUM
al. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin
e-mail: monika_modrzej@op.pl



Komitet Organizacyjny
Zachodniopomorskich Spotkań Okulistycznych
Katedra i Klinika Okulistyki PUM
Al. Powstańców Wielkopolskich 72;
70-111 Szczecin
tel. (091) 4661293 fax (091) 4661294
e-mail: oko@pum.edu.pl
www.pum.edu.pl/oko



Katedra i Klinika Okulistyki
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
wraz z Sekcją Neurookulistyki i Elektrofizjologii Klinicznej PTO
i Sekcją Zapobiegania Ślepecie i Rehabilitacji Słabowidzących PTO
zapraszają na

Zachodniopomorskie Spotkanie Okulistyczne
w dniu 28 września 2013 roku
w hotelu Radisson Blu w Szczecinie.

TEMATY GŁÓWNE

- **Diagnostyka elektrofizjologiczna siatkówki i dróg wzrokowych w chorobach neurookulistycznych.**
 - **Badania obrazowe oczodołu i dróg wzrokowych w diagnostyce chorób neurookulistycznych.**
 - **Zapalenia nerwu wzrokowego – aktualny stan wiedzy.**
 - **Neuropatia niedokrwienna – aktualny stan wiedzy.**
 - **Diagnostyka i leczenie guzów oczodołu.**
 - **Rehabilitacja osób słabowidzących.**
- Prezentacja przypadków klinicznych.**

Zgłoszenie uczestnictwa i informacje szczegółowe na stronie
www.pum.edu.pl/oko