

(192)

Dystrofia plamkowata – obraz kliniczny, histopatologiczny, immunohistochemiczny i zależności genetyczne

Macular corneal dystrophy – clinical state, histopathologic, immunohistochemical examinations and genetical dependence

Ewa Mrukwa-Kominek, Iwona Rokita-Wala, Stanisława Gierek-Ciaciura

Z I Katedry i Kliniki Okulistyki Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ariadna Gierek-Łapińska

Summary: Macular corneal dystrophy is a rare corneal disease, with autosomal recessive inheritance, in which characteristic diffuse corneal clouding and reduction of corneal thickness are present. Authors in this article presented the clinical state and molecular pathology underlying its importance in diagnosis of the macular corneal dystrophy. As in other inherited diseases, the latest achievement of molecular biology, concerning the new mutation of the CHST6 gene, changed the classification of the macular corneal dystrophy, and can have the significant influence on genetic therapy of this disease.

Słowa kluczowe: dystrofia plamkowata rogówki, fenotypy immunohistochemiczne, zależności genetyczne.
Key words: macular corneal dystrophy, immunohistochemical phenotypes, genetic dependence.

Dystrofia rogówki jest to niezapalne zaburzenie struktury i funkcji rogówki prowadzące do jej mętnienia, występujące obustronnie, zazwyczaj postępujące, które ma związek z zaburzeniami genetycznymi (20).

Dotychczasowa diagnostyka dystrofii i chorób zwyrodnieniowych rogówki opierała się przede wszystkim na klinicznej ocenie rogówki w biomikroskopie szczelinowym bądź podczas badania histopatologicznego (7,20,22). Natomiast najnowsze osiągnięcia medycyny molekularnej pozwalają na powiązanie danego fenotypu z defektem genowym (4).

Identyfikacja defektów genowych odpowiedzialnych za choroby uwarunkowane genetycznie, a także rozwój metod analizy kwasów nukleinowych są podstawą do wprowadzenia nowej metody diagnostyki i nowego typu leczenia w medycynie – terapii genowej (3,13).

Dystrofia plamkowata (Macular corneal dystrophy, MCD, Groenouw typ II) jest najrzadziej występującą, lecz najgorzej rokującą spośród dystrofii zrębu rogówki. Dla tej dystrofii charakterystyczne jest występowanie przymgleń rogówki na skutek odkładania złogów (glikoaminoglikanów) w istocie właściwej rogówki wewnątrz- i zewnątrzkomórkowo (17,18,22).

Początek występowania zmian w rogówce przypada pomiędzy 3. a 9. rokiem życia. Początkowo w obrębie przedniej części istoty właściwej rogówki zauważalne są drobne, białe lub szarobiałe ziarnistości. Zmętnienia o zatartych granicach są zlokalizowane powierzchownie w centrum rogówki, istota właściwa pomiędzy nimi jest nieprzejrzysta (2,7,13,17,22,24). Powstaje niezborność

nieregularna spowodowana występującymi nieregularnościami powierzchni rogówki (27).

Najczęściej pomiędzy 13. a 19. rokiem życia występuje progresja schorzenia, tzn. zmętnienia obejmują stopniowo całą grubość rogówki, jej część obwodową i błonę Descemeta, na której występują narośla (*guttae*) (18,22,25). W wieku 20-30 lat dochodzi do obniżenia ostrości wzroku, związanego z nasileniem przymgleń, zmianami grubości rogówki i powstałą niezbornością nieregularną (27). Występujące zmniejszenie grubości centralnej części rogówki spowodowane jest zmniejszeniem przestrzeni pomiędzy włóknami kolagenowymi (24). W tej dystrofii rzadko występują nawracające ubytki nabłonka rogówki (18).

Etiopatogeneza dystrofii plamkowej

Uważa się, że za przyczynę powstania zmian rogówkowych w dystrofii plamkowej odpowiedzialne są zaburzenia w syntezie proteoglikanów zawierających siarczan keratanu, do których dochodzi na skutek nieprawidłowej aktywności alfa-galaktozydazy w keratocytach (23, cyt. za 27). Proteoglikany zawierające siarczan keratanu wiążą wodę w rogówce i odgrywają ważną rolę w utrzymaniu przezroczności rogówki (8,9,18,23). Jeżeli siarczan keratanu jest prawidłowo usiarczony, to jest wykrywany w rogówce, natomiast jeżeli jego sulfurylacja nie jest prawidłowa, to nie jest wykrywany (cyt. za 18).

W badaniu histologicznym dystrofia plamkowata charakteryzuje się akumulacją glikoaminoglikanów pomiędzy włóknami istoty właściwej rogówki poniżej nabłonka, w obrębie keratocytów istoty właściwej i komórek śródbłonka rogówki (22,27). Komórki pod-

stawne nabłonka rogówki ulegają zwyrodnieniu, a grubość nabłonka rogówki zmniejsza się ogniskowo nad zgromadzonym materiałem. Błona Bowmana w niektórych obszarach jest ścieńczała lub nieobecna (22,27).

Typowe osady w dystrofii plamkowej typu I histopatologicznie składają się głównie z nieusiarzonych cząsteczek siarczanu keratanu (7). Histopatologicznie Cursiefen (9) wykrył typowe zmiany dla dystrofii plamkowej, tzn. osady bazofilne, lekko barwiące się dodatnio PAS, w górnej i środkowej części istoty właściwej rogówki. Natomiast były one rzadziej spotykane w dolnej $\frac{1}{3}$ części, z towarzyszącym rozluźnieniem uporządkowania wiązek włókien kolagenu. Osady, które wykazywały barwienie się błękitem alcianu, sugerowały obecność glikozaminoglikanów, nie tylko w istocie właściwej, ale również w śródbłonku rogówki i błonie Bowmana. Zaobserwowano także w 36% przypadków obecność *guttae corneae* (7,9).

Podczas badania w mikroskopie elektronowym można stwierdzić gromadzenie się mukopolisacharydów w obrębie keratocytów, rozciągnięcie wakuoli wewnątrzcytoplazmatycznych, które zawierają włóknisty, ziarnisty lub blaszkowaty materiał (18, cyt. za 27). Podobne zmiany obserwuje się w śródbłonku rogówki i błonie Descemeta (12,24,27). W ogólnoustrojowej mukopolisacharydozie patologiczny materiał jest gromadzony w wakuolach lizosomalnych, natomiast w dystrofii plamkowej rogówki – w siateczce endoplazmatycznej (22,27).

Klasyfikacja dystrofii plamkowej

Zasadniczo wyróżnia się dwa typy schorzenia: **typ I**, w którym występuje brak siarczanu keratanu w surowicy i rogówce – wiąże się on z zaburzeniami ogólnoustrojowymi związanymi z metabolizmem siarczanu keratanu, występuje w Europie i Ameryce Północnej; **typ II**, w którym siarczan keratanu jest obecny i w surowicy, i w rogówce (10,17,18,19,25).

W 1997 roku na podstawie analizy immunofenotypowej wyodrębniono nowy typ dystrofii plamkowej (18). Klintworth w analizowanej przez siebie grupie pacjentów stwierdził występowanie typu I u 56%, a typu II u 12% pacjentów. W pozostałych 30% przypadków poziom siarczanu keratanu w surowicy był nieoznaczalny, natomiast zauważalna dodatnia reakcja keratocytów istoty właściwej. Ten opisany po raz pierwszy przez Klintwortha (18) nowy immunofenotyp oznaczono jako typ **IA** dystrofii plamkowej i sugerowano jego częstsze występowanie w populacji Azji Środkowowschodniej. Następne badania Cursiefena (9) wykazały, że występowanie podtypu IA nie jest charakterystyczne jedynie dla pochodzenia środkowowschodniego, jak oceniał Klintworth (18), ale spotykany jest on również w Europie Środkowej. Na tych terenach na podstawie dodatknej reakcji keratocytów istoty właściwej bez pozytywnej reakcji samej istoty właściwej do typu IA zakwalifikowano 46% analizowanych przypadków populacji germańskiej (9).

Obecnie na podstawie poziomów przeciwciał przeciw siarczaniowi keratanu rozróżniamy 3 immunofenotypy schorzenia, które są nie do odróżnienia klinicznie (18). Wszystkie trzy podtypy immunohistochemiczne mają ten sam fenotyp, a różnicowanie przebiega na podstawie sprzężenia enzymatycznego (test ELISA) lub immunohistochemicznego wiązania przeciwciał monoklonalnych, stwierdzających obecność siarczanu keratanu w surowicy, istocie właściwej rogówki lub w keratocytach istoty właściwej rogówki (18,23,26). Na podstawie reakcji z różnymi przeciwciałami monoklonalnymi podtyp IA dystrofii plamkowej można podzielić na **IA1** i **IA2** (9).

Defekt metaboliczny zapoczątkowujący dystrofię typu IA i II nie został do końca poznany (16).

Zależności genetyczne

Dziedziczenie dystrofii plamkowej jest autosomalne recesywne. Typowy dla dziedziczenia autosomalnie recesywnego jest brak enzymu sulfotransferazy, który powoduje powstanie lokalnej formy dystrofii plamkowej, różniącej się od formy ogólnoustrojowej (22,27).

Przypuszczano, że oba typy (I i II) są różnymi wariantami jednej jednostki chorobowej (6,16), co zostało dowiedzione w badaniach genetycznych (3,13,28). Stwierdzono bowiem, że oba typy schorzenia są sprzężone z małym obszarem w chromosomie 16q22 (21,28). Akama (2) u pacjentów z dystrofią plamkową typu I i II zaobserwował występowanie mutacji w genie rogówkowej sulfotransferazy (gen CHST6), zlokalizowanym właśnie w chromosomie 16q22. Znalazł on (2) kilka mutacji powodujących inaktywację enzymu N-acetyloglucosamino-6-sulfotransferazy, powiązanych z obszarem kodowanym w genie CHST6 u pacjentów z dystrofią plamkową typu I. Natomiast u pacjentów z dystrofią plamkową typu II nie zidentyfikowano mutacji homozygotycznych, natomiast zidentyfikowano dwa przegrupowania DNA „pod prąd” w obszarze CHST6, które mogą zawierać gen regulujący transkrypcję genową.

Liu (21) opisał występowanie zaburzeń u pacjentów spośród 6 islandzkich rodzin z dystrofią plamkową. Zidentyfikował trzy zmiany sekwencji nukleotydów w obszarze kodonu CHST6 u 16 pacjentów z dystrofią plamkową typu I. U 11 homozygotycznych pacjentów stwierdzono występowanie mutacji C1075T, która powoduje zamianę aminokwasu alaniny na walinę w kodonie 128, podczas gdy u jednego – heterozygotyczną mutację G1189C, powodującą zamianę aminokwasu argininy na prolinę w kodonie 166. Wśród czterech członków tej samej rodziny stwierdzono występowanie insercji 10 par zasad (ATGCTGTGCG) wstawionych pomiędzy nukleotydy 707 i 708, powodujących znaczne nieprawidłowości w budowie aminokwasów. Stwierdzono również, że nawet niewielka mutacja genu CHST6, odpowiedzialnego za produkcję białka zawierającego 395 aminokwasów, może spowodować znaczne zaburzenie jego produkcji i funkcji (2, cyt. za 21). Z kolei Akama (1) na podstawie swoich eksperymentalnych badań z 2001 roku wysuwa wniosek, że mutacje genowe u pacjentów z dystrofią plamkową są raczej prawdopodobną przyczyną inaktywacji enzymu niż zaburzeń produkcji białek i zmian ich funkcji.

Hasegawa (14) w swoich badaniach stwierdził, że zmniejszenie aktywności enzymu N-acetyloglucosamino-6-sulfotransferazy w rogówkach pacjentów z dystrofią plamkową, czego efektem jest obecność słabo usiarzonych lub nieusiarzonych cząsteczek siarczanów keratanu, jest przyczyną występowania przymgleń rogówki. Porównywał on te wyniki z aktywnością galactozo-6-sulfotransferazy, której aktywność nie różniła się w rogówkach pacjentów z dystrofią plamkową i zdrowych. Autor (14) próbuje wytłumaczyć mechanizmy, które mogą powodować zmniejszenie aktywności N-acetyloglucosamino-6-sulfotransferazy. Jako prawdopodobne podaje: mutacje powodujące powstanie nieaktywnego enzymu, zaburzenia w pracy aparatu Golgiego, supresję genu odpowiedzialnego za wydzielanie N-acetyloglucosamino-6-sulfotransferazy, występowanie wewnątrzkomórkowego mechanizmu degradacji lub inhibitorów produkcji N-acetyloglucosamino-6-sulfotransferazy (14).

Z kolei w typie II dystrofii plamkowej znaleziono delecje i/ lub występowanie przegrupowania „pod prąd” w obszarze 5. genu

CHST6 (2), a ostatnio stwierdzono występowanie mutacji sensu (cyt. za 11).

Stwierdzono również, że u heterozygotycznych nosicieli zaburzenia struktury rogówki nie występują (6,27).

Leczenie dystrofii plamkowej

Chociaż keratoplastyka drążąca jest leczeniem z wyboru u większości pacjentów z dystrofią plamkową, to jednak w niektórych przypadkach keratoplastyka warstwowa może również dać poprawę ostrości wzroku (29). Nawroty dystrofii mogą wystąpić po obu rodzajach keratoplastyki. Złogi są często odkładane przez wiele lat (cyt. za 27). Stwierdzono, że keratocyty biorcy wkraczają w płatek dawcy i produkują nieprawidłowe glikozaminoglikany, dlatego też obwód przeszczepu jest bardziej zmieniony morfologicznie – zarówno jego powierzchnie, jak i głębokie warstwy. W niektórych przypadkach może dojść nawet do zajęcia śródbłonna rogówki i błony Descemeta (27).

Mimo że w analizowanym przez Klintwortha (18) materiale jedynie w 2,5% przeszczepionych rogówek przyczyną była dystrofia plamkowata, to była ona najczęstszą dystrofią wymagającą przeszczepu. Z kolei Iwaszkiewiczowa i wsp. (15) podają, że w 3,6% przypadków przyczyną przeszczepień rogówki była dystrofia Grenouwa, jednak nie podają który typ. Cursiefen (9) stwierdza, że nawroty po keratoplastyce w dystrofii plamkowej występują rzadziej niż w innych dystrofiach istoty właściwej rogówki. W analizowanym materiale jedynie rogówki z typem II dystrofii plamkowej wymagały powtórnego przeszczepu (8,9).

Opisano próby stosowania PTK laserem ekscymerowym w celu usunięcia zmętnień rogówki w dystrofii plamkowej, jednakże wyniki nie są tak dobre, jak te uzyskiwane w dystrofiach nabłonkowych, błony podstawnej czy też w dystrofii ziarnistej rogówki (27,29,30). Należy pamiętać o pozostawieniu po zabiegu 250 µm nienaruszonej tkanki rogówki, co nie zawsze okazuje się wystarczające do uzyskania oczekiwanego efektu (22).

U pacjentów, u których ostrość wzroku nie poprawiła się po PTK, dobre rezultaty osiągnięto, wykonując następnie keratoplastykę warstwową lub drążącą (27,30).

Nadzieja, jaką budzi terapia genowa, jest spowodowana faktem dotychczasowego, w zasadzie mało skutecznego lub też bezskutecznego, leczenia dystrofii plamkowej jako schorzenia uwarunkowanego genetycznie (3,13).

Podsumowanie

Tak jak i w innych schorzeniach dziedzicznych, ostatnie osiągnięcia genetyki molekularnej przyczyniły się do zmodyfikowania klasyfikacji dystrofii plamkowej rogówki. Wraz z poznawaniem kolejnych miejsc mutacji genu CHST6 klasyfikacja dystrofii plamkowej i różnicowanie fenotypowe będą się zmieniały (6,13). W chwili obecnej rozpoznania dystrofii plamkowej dokonuje się na podstawie badania klinicznego, gdyż testy genetyczne nie są jeszcze stosowane rutynowo. Natomiast różnicowanie na typy i podtypy przeprowadzane w badaniach naukowych nie ma wpływu na sposób leczenia (5). Osiągnięcia genetyki molekularnej mogą jednak mieć wpływ na opracowanie w przyszłości terapii genowej tego schorzenia.

PIŚMIENNICTWO:

1. Akama T. O., Nakayama J., Nishida K., Hiraoka N., Suzuki M., McAuliffe J., Hindsgaul O., Fukuda M., Fukuda M. N.: *Human corneal GlcNac 6-O-sulfotransferase and mouse intestinal Glc-Nac 6-O-sulfotransferase both produce keratan sulfate*. J. Biol. Chem., 2001, 11, 276, 16271-16278.
2. Akama T. O., Nishida K., Nakayama J., Watanabe H., Ozaki K., Nakamura T., Dota A., Kawasaki S., Inoue Y., Maeda N., Yamamoto S., Fujiwara T., Thonar E. J., Shimomura Y., Kinoshita S., Tanigami A., Fukuda M. N.: *Macular corneal dystrophy type I and type II are caused by distinct mutations in a new sulphotransferase gene*. Nat. Genet., 2000, Oct., 26 (2), 237-241.
3. Auw-Hädrich C., Witschel H.: *Hornhautdystrophien im Licht moderner molekular-genetischer Forschung*. Ophthalmologe, 2002, 99, 418-426.
4. Bal J.: *Biologia molekularna w medycynie. Elementy genetyki klinicznej*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2001.
5. Black G. C. M.: *Genetics for Ophthalmologists. The molecular genetic basis of ophthalmic disorders*. Remedica, London, 2002, 2-26.
6. Bron A. J.: *Genetics of the corneal dystrophies: what we have learned in the past twenty-five years*. Cornea, 2000, Sep., 19 (5), 699-711.
7. Casey T. A., Sharif K. W.: *A color atlas of corneal dystrophies and degenerations*. Wolfe Publishing Ltd., Aylesbury, England, 1991, 9-50.
8. Cursiefen C., Hofmann-Rummelt C., Schlotzer-Schrehardt U., Fischer D. C., Kuchle M.: *Immunophenotypische Klassifizierung der makularen Hornhautdystrophie: Erstbeschreibung des Immunophenotyps I A ausserhalb Saudi-Arabiens. Eine klinisch-histopathologische Korrelation mit immunohistochemischen und elektronenmikroskopischen Befunden*. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 2000, 217, 118-126.
9. Cursiefen C., Hofmann-Rummelt C., Schlotzer-Schrehardt U., Fischer D. C., Haubeck H. D., Kuchle M., Naumann G. O.: *Immunohistochemical classification of primary and recurrent macular corneal dystrophy in Germany: subclassification of immunophenotype I A using a novel keratan sulfate antibody*. Exp. Eye. Res., 2001, 73, 593-600.
10. Edward D., Thonar E. J. -M. A., Srinivasan M.: *Macular corneal dystrophy of the cornea. A systemic disorder of keratan sulfate metabolism*. Ophthalmology, 1990, 97, 1194-1200.
11. El-Ashry M. F., El-Aziz M. M. A., Wilkins S., Cheetham M. E., Wilkie S. E., Hardcastle A. J., Halford S., Bayoumi A. Y., Ficker L. A., Tuft S., Bhattacharya S. S., Ebenezer N. D.: *Identification of novel mutations in the carbohydrate sulfotransferase gene (CHST6) causing macular corneal dystrophy*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2002, 43, 377-382.
12. Fujiki K., Nakayasu K., Kanai A.: *Corneal dystrophies in Japan*. J. Hum. Genet., 2001, 46, 431-435.
13. Gupta S. K., Hodge W. G.: *A new clinical perspective of corneal dystrophies through molecular genetics*. Curr. Opin. Ophthalmol., 1999, 10, 234-241.
14. Hasegawa N., Torii T., Kato T., Miyajima H., Furuhashi A., Nakayasu K., Kanai A., Habuchi O.: *Decreased GlcNac 6-O-sulfotransferase activity in the cornea with macular corneal dystrophy*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2000, 41 (12), 3670-3677.

15. Iwaszkiewicz E., Wojnarowska M., Izdebska J., Tesla P.: *Ślepotą rogówkowa. Przyczyny keratoplastyki wczoraj i dziś*. Okulistyka, 1998, 1, 22-25.
16. Jonasson F., Oshima E., Thonar E. J.-M. A., Smith C. F., Johansson J. H., Klintworth G. K.: *Macular corneal dystrophy in Iceland. A clinical, genealogic, and immunohistochemical study of 28 patients*. Ophthalmology, 1996, 103, 1111-1117.
17. Kański J.: *Choroby rogówki i twardówki*. (W:) Okulistyka Kliniczna, pod red. Z. Zagórskiego. Wyd. Med. Urban & Partner, 1977, 5, 127.
18. Klintworth G. K., Oshima E., Al-Rajhi A., Al-Saif A., Thonar E. J. M. A., Karcioğlu Z. A.: *Macular corneal dystrophy in Saudi Arabia: a study of 56 cases and recognition of new immunophenotypes*. Am. J. Ophthalmol., 1997, 124, 9-18.
19. Klintworth G. K.: *Advances in the molecular genetics of corneal dystrophies*. Am. J. Ophthalmol., 1999, 128, 747-754.
20. Laibson P. R.: *Anterior corneal dystrophies*. (W:) Cornea. Cornea and external disease: clinical diagnosis and management. Ed. Kramer J. H., Mannis M. J., Holland E. J. St. Louis-Mosby, (vol. II), 1997, 88, 1033-1042.
21. Liu N. P., Dew-Knight S., Rayner M., Jonasson F., Akama T. O., Fukuda M. N., Bao W., Gilbert J. R., Vance J. M., Klintworth G. K.: *Mutations in corneal carbohydrate sulfotransferase 6 gene (CHST6) cause macular corneal dystrophy in Iceland*. Mol. Vis., 2000, 13, 6, 261-264.
22. Mannis M. J., De Sousa L. B., Gross R. H.: *The stromal dystrophies*. (W:) Cornea. Cornea and external disease: clinical diagnosis and management. Ed. Kramer J. H., Mannis M. J., Holland E. J. St. Louis-Mosby, 1997, (vol. II), 89, 1043-1062.
23. Plaas A. H., West L. A., Thonar E. J., Karcioğlu Z. A., Smith C. J., Klintworth G. K., Hascall V. C.: *Altered fine structures of corneal and skeletal keratan sulfate and chondroitin/dermatan sulfate in macular corneal dystrophy*. J. Biol. Chem., 2001, 276, 39788-39796.
24. Quantock A. J., Meek K. M., Ridgeway A. E., Bron A. J., Thonar E. J.: *Macular corneal dystrophy: reduction in both corneal thickness and collagen interfibrillar spacing*. Curr. Eye Res., 1990, 9, 393-398.
25. Santo R. M., Yamaguchi T., Kanai A., Okisaka S., Nakajima A.: *Clinical and histopathologic features of corneal dystrophies in Japan*. Ophthalmology, 1995, 102, 557-567.
26. SundaRaj N., Barbacci-Tobin E., Howe W. E., Robertson S. M., Limetti G.: *Macular corneal dystrophy: Immunohistochemical characterization using monoclonal antibodies*. Inves. Ophthalmol. Vis. Sci., 1987, 15, 559-569.
27. Tuli S., Chang S.-W., Stark W., Azar D. T.: *Anterior corneal dystrophies: clinical features*. (W:) Azar D. T., Steinert R. F., Stark W. J.: Excimer laser phototherapeutic keratectomy. Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 1997, 73-99.
28. Vance J. M., Jonasson F., Lennon F., Sarrica J., Damji K. F., Stauffer J., Pericak-Vance M. A., Klintworth G. K.: *Linkage of a gene for macular corneal dystrophy to chromosome 16*. Am. J. Hum. Genet., 1996, 58, 757-762.
29. Wagoner M. D., Badr I. A.: *Phototherapeutic keratectomy for macular corneal dystrophy*. J. Refract. Surg., 1999, 15, 481-484.
30. Wu W. C. S., Stark W. J., Green W. R.: *Corneal wound healing after 193-nm excimer laser keratectomy*. Arch. Ophthalmol., 1991, 109, 1426-1432.

Praca wpłynęła do Redakcji 12.05.2003 r. (258).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
 dr n. med. Ewa Mrukwa-Kominek
 Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 5
 ul. Ceglana 35
 40-952 Katowice

Komitet Organizacyjny

VI SYMPOZJUM SEKCJI KONTAKTOLOGICZNEJ PTO

zaprasza do udziału w symposium, które odbędzie się w Warszawie w dniach

15-17 września 2005 roku

Program symposium obejmuje zarówno wykłady, sesje sponsorowane, jak i szereg kursów praktycznych oraz wystawę firm. Miejsce obrad: Wojskowe Centrum Kongresowe, ul. Żwirki i Wigury 9/13, Warszawa Imprezy towarzyszące: koktail powitalny, bal

Komitet Organizacyjny VI Symposium Kontaktologicznego PTO

Katedra i Klinika Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie,
 Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny, ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa

Informacje dotyczące symposium

www.pto.com.pl

Prof. dr hab. med. Jerzy Szaflik
 Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego