

(52)

Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki – przebieg kliniczny, diagnostyka i możliwości leczenia

Retinal pigmentary degeneration – clinical features, diagnostics and possibilities of treatment

Magdalena Grzešek, Grażyna Malukiewicz-Wiśniewska

Z Katedry i Kliniki Chorób Oczu Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Józef Kałużny

Summary:	The purpose of this study was to evaluate clinical course of retinitis pigmentosa taking into consideration models of inheritance and possible treatment. Retinitis pigmentosa belongs to heterogeneous group of hereditary disorders, which are connected with gradual loss of the photoreceptor function, firstly rod cells subsequently cones, which is accompanied by the retinal pigmentary epithelium disorder. Retinitis pigmentosa connected with X chromosome is one of the most severe form of this disease that in polish population takes place with frequency at average 10-15% which is similar to ADRP – 10-20% . Course of RP, despite many similarities may differ from each other and prognosis depends on model of inheritance. Unfortunately, in spite of many efforts, nowadays medicine do not have successful treatment for patients with RP.
Słowa kluczowe:	zwyrodnienie barwnikowe, retinitis pigmentosa (RP), autosomalnie dominujące RP (ADRP, autosomalnie recesywne) RP (ARRP), X-zależne RP (XLRP), sporadyczne RP (sRP), terapia genowa, apoptoza.
Key words:	Pigmentary degenerations, retinitis pigmentosa, autosomal dominant RP (ADRP), autosomal recessive RP (ARRP), X-linked RP(XLRP), simplex RP (sRP), gene therapy, apoptosis

Retinitis pigmentosa (RP) należy do dystrofii pręcikowo-czopkowych. Nazwa *retinitis pigmentosa* została po raz pierwszy wprowadzona przez Dondersa w 1857 roku (1). Ponieważ funkcja aparatu czopkowo-pręcikowego wiąże się z licznymi interakcjami białek strukturalnych i katalitycznych, a występowanie zwyrodnienia barwnikowego siatkówki jest uwarunkowane nieprawidłową ekspresją wielu genów, stąd w przypadku *retinitis pigmentosa* mówi się o grupie chorób o różnej etiologii (2). Jest to schorzenie uwarunkowane genetycznie charakteryzujące się stopniową utratą fotoreceptorów, najpierw pręcików, co powoduje upośledzenie widzenia zmierzchowego i postępujące ograniczenie pola widzenia, potem pojawia się obniżenie ostrości wzroku jako efekt zmian degeneracyjnych czopków i upośledzenie funkcji nabłonka barwnikowego siatkówki. Zazwyczaj choroba przebiega w dwóch etapach, początkowo występuje zaburzenie widzenia zmierzchowego przy prawidłowym polu widzenia, później do ograniczenia pola widzenia dołącza się nieprawidłowe widzenie w warunkach fotopowych (1,3,4,5). Czas wystąpienia pierwszych objawów, szybkość rozwoju choroby, rokowanie co do ostatecznej utraty widzenia i występowanie innych zmian ocznych zależą od sposobu dziedziczenia i typu mutacji. Przyjmuje się, że zwyrodnienie barwnikowe siatkówki może występować w postaci izolowanej (bez innych objawów towarzyszących) lub jako składowa zespołów, takich jak zespoły Ushera typ I i II, Alstroma, Refsuma, Bardem-Biedla, Laurence'a-Moona, Cockayne'a, Seniora-Lokena, dystrofii miotonicznej czy ataksji Friedreicha (2,3). Częstość występowania wynosi 1:

3000 do 1: 4000 osób w populacji. Na świecie jest około 1,5 mln osób obciążonych tą chorobą. Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki może wiązać się z nieprawidłową ekspresją wielu genów, ponieważ zarówno czopki, jak i pręciki są strukturami wysoce wyspecjalizowanymi (2). Geny, których defekt może spowodować powstanie zwyrodnienia barwnikowego siatkówki, kodują białka kaskady fototransdukcji (rodopsyna, fosfodiesteraza cGMP), białka biorące udział w metabolizmie retinolu (CRBP), białka zewnętrznych segmentów pręcików (perferyna) oraz inne białka regulatorowe (regulator GTP-azy RPGR). Istotną rolę mogą pełnić inne geny, których rola nie została na razie poznana. RP może być dziedziczone w następujący sposób: sprzężony z chromosomem X (XLRP), autosomalny recesywny (ARRP), autosomalny dominujący (ADRP). Pozostałe przypadki RP stanowią sporadyczne postaci RP (sRP), RP dziedziczone poligenowo, (rozważa się dziedziczenie dwugenowe choroby lub dziedziczenie mitochondrialne). Wiele przypadków RP jest spowodowanych mutacją genu dla rodopsyny.

Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki sprzężone z chromosomem X jest jedną z cięższych form tej choroby, w polskiej populacji występuje z częstością 10-15% zbliżoną do ADRP 15-20%, w populacji hiszpańskiej zaś stanowi 4% chorych z RP (3,6). Chorują chłopcy, kobiety mogą być nosicielkami schorzenia. W badaniu okulistycznym nosicielki mogą mieć prawidłowe dno oka lub wykazywać obecność złotawego metalicznego odbłasku skroniowo od plamki oraz nieregularne zmiany zanikowe i barwnikowe na dnie oka (5). Według Kalana spośród chorych z XLRP

wyróżniamy dwa typy różniące się objawami i czasem ich wystąpienia (7). W pierwszej grupie choroba manifestuje się niedowidzeniem zmierzchowym około 10. roku życia, które mu może towarzyszyć umiarkowana krótkowzroczność, natomiast w drugiej grupie wysoka krótkowzroczność pojawia się znacznie wcześniej, po 3. roku życia. Wiek, w którym dochodzi do rozwoju bardzo zaawansowanych zmian w przebiegu XLRP, jest zróżnicowany. Lunetowate pole widzenia i liczne komórki kostne widoczne w badaniu oftalmoskopowym mogą występować u pacjentów z XLRP po 15. roku życia (7). Spostrzeżenia te były zbieżne z wnioskami Zalewskiej i wsp. (8). Zlokalizowano pięć loci genowych odpowiedzialnych za wystąpienie XLRP: RP2 i RP3 zlokalizowane na krótkim ramieniu chromosomu X, wcześnie wystąpienie objawów związane jest z mutacją w obrębie RP2, późniejsze – z defektem w obrębie RP3, ponadto mutacje genów RP6, RPP23, RP24 zlokalizowanych na chromosomie X odpowiadają za rozwój XLRP (9). Postacią często występującą (20-25% przypadków RP) jest *retinitis pigmentosa* dziedziczone autosomalnie recesywnie. Przebieg choroby zależy od ekspresji genu, który uległ mutacji. Badania przeprowadzone wśród hiszpańskiej populacji potwierdziły, że mutacje genów dla podjednostki β cGMP fosfodiesterazy, dla białka wiążącego ATP oraz dla podjednostki α cGMP mogą prowadzić do rozwoju ARRP. Nie jest na razie jednoznacznie określona rola mutacji genów kodujących RGR, CRBP1 w etiologii ARRP (10).

Przebieg i objawy *retinitis pigmentosa* dziedziczonego autosomalnie dominująco są najbardziej zróżnicowane z powodu dużej liczby mutacji. Geny, których mutacja może prowadzić w konsekwencji do rozwoju ADRP, to między innymi: *IMPDH1*, *RHO*, *RP1*, *NRL*, *RP9*, *RP11*, *RP13*, *RP18* (11). Pacjenci z mutacjami RP1 mają lepszą ostrość wzroku niż pacjenci z mutacjami dla rodopsyny (*RHO*), poza tym odchylenia w badaniu okulistycznym są podobne do opisywanych w innych postaciach RP, co wskazuje na istnienie innych genetycznych lub środowiskowych czynników modulujących efekt pierwotnej mutacji (12). W porównaniu do *retinitis pigmentosa* dziedziczonego w sprzężeniu z X w ADRP przebieg jest łagodniejszy, a progresja choroby wolniejsza, objawy oftalmoskopowe występują najpóźniej, a często do końca życia utrzymuje się względnie dobra ostrość wzroku. Znane są również sporadyczne postaci *retinitis pigmentosa* (simplex) – bez obciążonego wywiadu rodzinnego, ponadto – postaci schorzenia dziedziczone wielogenowo oraz towarzyszące innym schorzeniom dziedzicznym.

Zestawienie genów z określeniem dziedziczenia, loci genowego, przedstawił Wang i wsp. (tab. I) (13).

Do typowych objawów klinicznego zwyrodnienia barwnikowego siatkówki należą:

- obustronne występowanie zmian (ale opisywane są też postaci *retinitis pigmentosa* występującego jednostronnie),
- ślepoty zmierzchowa (nyctalopia) – może być pierwszym objawem zwyrodnienia i u 75% pacjentów pojawia się przed 30. rokiem życia,
- światłowstręt z towarzyszącymi silnymi bólami oczu,
- ograniczenie pola widzenia – o charakterze ograniczenia obwodowego do lunetowatego, rzadziej mroczek centralny,
- zmiany na dnie oka – występują ogniska barwnikowe w kształcie komórek kostnych, początkowo lokalizują się w środkowej części obwodu dna oka najczęściej około-

nacyniowo, towarzyszy im zwężenie naczyń tętniczych siatkówki (w patogenezie podkreśla się rolę zmniejszenia syntezy tlenu azotu oraz zwężanie światła naczyń przy zwiększonym ciśnieniu parcyjnym tlenu).

- W zaawansowanym etapie choroby dno oka przybiera mozaikowaty wygląd – dochodzi do zaniku nabłonka barwnikowego siatkówki i uwidocznienia dużych naczyń nacyniówki, ponadto pojawia się woskowe zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego (5).

Ponadto u chorych z RP mogą występować: makulopatia zanikowa, torbielowaty obrzęk plamki, druzy tarczy n. II, jaskra otwartego kąta, zaćma podtorebkowa i jądrowa, stożek rogówki, krótkowzroczność, tylne odłączenie ciała szklistego czy heterochromiczne zapalenie błony nacyniowej (3,4,5). Obniżenie ostrości wzroku może być spowodowane zmianami zwyrodnieniowymi, makulopatią lub zaćmą, jednak 25% pacjentów mimo pola widzenia ograniczonego do 2-3 stopni zachowuje dość dobrą ostrość wzroku, zdolność czytania i możliwość wykonywania pracy zawodowej. Rozwój zaćmy podtorebkowej tylnej u pacjentów z RP może być zainicjowany produktami peroksydacji lipidów, których wysokie stężenie występuje w cieczy wodnistej, ciele szklistym i soczewce pacjentów z RP. Zaćma u chorych ze zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki wymaga leczenia operacyjnego często przed 40. rokiem życia. Niektórzy autorzy sugerują operowanie zaćmy u pacjentów mimo względnie mniejszego zmętnienia soczewek. Po operacji zaćmy opisywano poprawę ostrości wzroku u większości pacjentów. Operacja ta nie wpływała niekorzystnie na pole widzenia i dalszy przebieg choroby (14,15,16). Jednak operowanie zaćmy u pacjentów z RP w początkowym stadium może być związane z ryzykiem rozwoju drobnotorbielowatego obrzęku plamki, który może ulec progresji po operacji, z powstaniem zmętnienia torby tylnej, z obkurczeniem torby przedniej soczewki, a w konsekwencji z decentracją sztucznej soczewki. Po operacji zaćmy przy zwyrodnieniu barwnikowym siatkówki występuje ryzyko fototoksycznego uszkodzenia plamki oraz nasilonej progresji choroby (14,17).

U chorych ze zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki i cukrzycą nie występują cechy retinopatii cukrzycowej. Uszkodzenie fotoreceptorów powoduje zmniejszenie zapotrzebowania na tlen, zmniejsza glikolizę, a przez to hamuje uwalnianie substancji powodujących rozwój retinopatii proliferacyjnej (18).

Rozpoznanie barwnikowego zwyrodnienia siatkówki opiera się na objawach klinicznych, badaniu okulistycznym z uwzględnieniem wywiadu lekarskiego z oceną analizy rodowodowej, badaniu ostrości wzroku, odcinka przedniego, ciśnienia śródgałkowego, dna oka, pola widzenia oraz na wynikach następujących testów:

- FERG – u pacjentów z XLRP w ERG może występować zapis resztkowy lub wygaszony, nawet bez typowych zmian na dnie oka. W przypadku uszkodzenia warstw pozareceptorowych można stwierdzić zapis negatywny w ERG. U około 90% nosicieli RP można stwierdzić redukcję amplitud ERG. U niektórych pacjentów z ADRP redukcja amplitudy fali b czopkowej i wydłużenie jej latencji mogą wyprzedzać nieprawidłowości w systemie pręcikowym. W przypadku chorych z ADRP ERG czopkowy i pręcikowy są zwykle podnormalne (1),
- adaptacji do ciemności – przebieg krzywej nie zmienia się w czasie,

Dziedziczenie Inheritance	Mutacje genu/ genes mutation	Locus	Dysfunkcja/ Dysfunction
ADRP	CRX	19q13.32	Czynnika transkrypcji receptorów/ Factor of receptors transcription
ADRP	FSCN2	17q25	Morfologii fotoreceptora/ Photoreceptor morphology
ADRP	HPRP3	1q21.2	Niewyjaśniona/ Not clear up
ADRP	IMPDH1	7q32.1	Regulacji wzrostu komórki/ Regulation of cell growth
ADRP	NRL	14q11.2	Czynnika transkrypcji receptorów/ Factor of receptors transcription
ADRP/ARRP	PDC	1q25-32.1	Kaskady fototransdukcji/ Cascades of phototransduction
ADRP	PRPF8	17p13.3	Niewyjaśniona/ Not clear up
ADRP	PRPF31	19q13.42	Obróbki Pre-mRNA/ Treatment Pre-mRNA
ADRP	RDS	6p21.2	Struktura fotoreceptora/ Structure of photoreceptor
ADRP/ARRP	RHO	3q22.1	Kaskady fototransdukcji/ Cascades of phototransduction
ADRP	ROM1	11q12.3	Struktury fotoreceptora/ Structures of photoreceptor
ADRP	RP1	8q12.1	Czynnika transkrypcyjnego/ Transcription factor
ADRP	RP9	7p14.3	Niewyjaśniona/ Not clear up
ADRP	RP17	17q22	Obróbki Pre-mRNA/ Treatment Pre-mRNA
ARRP	ABCA4	1p22.1	Katabolicznych procesów siatkówki/ Katabolic processes of retina
ARRP	CNGA1	4p12	Kaskady fototransdukcji/ Cascades of phototransduction
ARRP	CNGB1	16q13	Kaskady fototransdukcji/ Cascades of phototransduction
ARRP	CRB1	1q31.3	Czynnika transkrypcyjnego/ Transcription factor
ARRP	LRAT	4q32.1	Metabolizmu retinoidów/ Retinoids metabolism
ARRP	MERTK	2q13	Zaburzenie odnowy zewnętrznych segmentów fotoreceptorów/ disc shedding
ARRP	NR2E3	15q23	Przebiegów transkrypcyjnych/ Transcription transmitter
ARRP	PDE6A	5q33.1	Kaskady fototransdukcji/ Phototransduction cascades
ARRP	PDE6B	4p16.3	Kaskady fototransdukcji/ Phototransduction cascades
ARRP	RGR	10q23.1	Metabolizmu retinoidów/ Retinoids metabolism
ARRP	RLBP1	15q26.1	Metabolizmu retinoidów/ Retinoids metabolism
ARRP	RPE65	1q31.2	Metabolizmu retinoidów/ Retinoids metabolism
ARRP	SAG	2q37.1	Kaskady fototransdukcji/ Phototransduction of cascades
ARRP	TULIP1	6p21.31	Czynnika transkrypcji receptorów/ Factor of receptor transcription
ARRP	USH2A	1q41	Rozwoju siatkówki/ Retina growth
ARRP	RP22	16p12.1	
ARRP	RP25	6cen-q15	
ARRP	CERKL	2q31-q33	Metabolizm ceramików/ Ceramic metabolism
ARRP	RP28	2p16-p11	
ARRP	RP29	4q32-q34	
XLRP	RP2	Xp11.23	Transkrypcji białek/ Proteins transcription
XLRP	RPGR	Xp11.4	Transportu białek/ Proteins transport
XLRP	RP6	Xp21.3-21.2	
XLRP	RP23	Xp22	
XLRP	RP24	Xq26-27	

Tab. I. Zestawienie mutacji genów istotnych dla etiopatogenezy RP.

Tab. I. Summary of genes implicated in etiopathogenesis of RP.

- widzenia barwnego – mogą występować zaburzenia widzenia w osi niebieskiej,
- angiografii fluoresceinowej – nie jest konieczna do postawienia rozpoznania, ale ukazuje uszkodzenia warstwy barwnikowej siatkówki jako rozlane obszary hiperfluorescencji (defekty okienkowe) oraz ogniska hipofluorescencji (skupiska barwnika), a także zwężenie naczyń tętniczych. Znane są atypowe postacie RP, do których należą:
- *Retinitis pigmentosa sine pigmento* – na dnie oczu nie występują typowe zmiany barwnikowe, często w rodzinie pacjenta spotyka się klasyczne postacie *retinitis pigmentosa*.
- *Retinitis punctata albescens* – na dnie oczu stwierdza się rozlane i głęboko umiejscowione białe ogniska. Znacznie rzadziej znajduje się złogi barwnika lub „ciałka kostne” (1).
- Postać plamkowa – jest dziedziczona autosomalnie dominująco, występuje w niej ograniczenie obwodowego pola widzenia i mroczek centralny.
- Postać jednostronna – należy ją różnicować ze zmianami o charakterze pozapalnym, pourazowym czy niedokrwienym.
- Postać sektorowa – zmiany o charakterze komórek kostnych dotyczą kwadrantów nosowych dolnych lub dolnych połówek pól widzenia obojga oczu (1).

W badaniu autopsyjnym pacjentów z RP wykazano obecność zmian zwyrodnieniowych we wszystkich warstwach siatkówki, głównie w warstwie barwnikowej i w pręcikach, czemu towarzyszy zanik nerwu wzrokowego i rozrost gleju, naczynia siatkówki zaś wykazują nasiloną hialinizację, pogrubienie ścian naczyń i zwężenie światła naczyń tętniczych (3).

Właściwie nie ma możliwości leczenia zwyrodnienia barwnikowego siatkówki. Obserwacje kliniczne sugerują trzy kierunki postępowania terapeutycznego (terapia farmakologiczna): stosowanie leków rozszerzających naczynia, poprawiających mikrokrążenie, jako stosowana w przeszłości próba leczenia RP, np.: pentoksylina, winpocetina, nicergolina, ponadto preparaty anaboliczne i witaminowe (antyoksydanty) – witamina A, witamina C, witamina E, selen, luteina i zeaksantyna, β -karoten, cynk, koenzym Q, tauryna, L-karnityna, ginko biloba, magnez. Istotne jest także obniżanie ciśnienia śródgałkowego i zapobieganie jatrogennym spadkom ciśnienia tętniczego (3,4,19).

Kierunki poszukiwania skutecznego leczenia pacjentów z *retinitis pigmentosa* związane są z modulacją śmierci komórki za pomocą czynników wzrostu czy terapii genowej, przeszczepem fotoreceptorów lub nabłonka barwnikowego do przestrzeni podsiatkówkowej lub ze stymulatorami siatkówki.

Zastosowanie czynników wzrostu ma na celu hamowanie apoptozy fotoreceptorów. Zaprogramowana śmierć komórki może być modyfikowana przez czynniki wzrostu, co sugerowało takie podejście lecznicze. U zwierząt eksperymentalnych doszklitkowe iniekcje czynnika wzrostu fibroblastów bFGF powodowały przedłużenie czasu „życia” fotoreceptorów. Zastosowanie neurotrofin – BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), NGF (Nerve growth factor), NT4/5 (Neurotrophin-4/5), CNTF (Ciliary neurotrophic factor) – doszklitkowo wykazywało krótkotrwałe działanie protekcyjne: BDNF i CNTF u albinotycznych zwierząt laboratoryjnych chroniły siatkówkę przed destrukcyjnym wpływem światła, a CNTF opóźniła degenerację fotoreceptorów (20). Stosowanie iniekcji doszklitkowych czynników

wzrostu i innych neurotrofin ma pewne ograniczenia – bFGF może powodować zaćmę lub proliferację szkliskowo-siatkówkowe, a ponadto ze względu na krótki czas działania lek powinien być podawany doszklitkowo co miesiąc, co z kolei może stwarzać ryzyko odwarstwienia siatkówki i zapalenia wnętrza gałki ocznej. Interesujące jest doniesienie o neuroprotektynym działaniu erytropoetyny w kontekście jej zastosowania w leczeniu zwyrodnienia siatkówki. Korzystne działanie uzyskiwane było po systemowym podaniu adenowirusów jako wektorów kodujących erytropoetynę, w porównaniu z podaniem doszklitkowym.

Terapia genowa ma na celu indukowanie produkcji brakującego białka lub blokowanie wytwarzania patologicznej proteiny, jak również podejmuje próby wprowadzania genów antyapoptycznych. Przeprowadzono próby wprowadzenia do komórki genów dla brakujących enzymów lub genów antyapoptycznych za pomocą wirusów z grupy Herpes lub Adenowirusów (bezpieczniejsze) jako wektorów (20).

Kolejną eksperymentalną metodą leczniczą w RP jest transplantacja siatkówki, czyli przeszczep płodowej siatkówki ludzkiej z nabłonkiem barwnikowym do przestrzeni podsiatkówkowej. Mimo braku cech odrzucenia przeszczepu nie zaobserwowano poprawy widzenia u pacjentów poddanych leczeniu. Opisano również przeszczepianie płodowej siatkówki 12 pacjentom z RP z ostrością wzroku od poczucia światła do jego braku. Pięciu pacjentów zgłaszało subiektywną poprawę widzenia, nie opisywano powikłań leczenia (20).

Retinitis pigmentosa należy do heterogennej grupy chorób uwarunkowanych genetycznie związanych ze stopniową utratą fotoreceptorów, najpierw pręcików, później czopków, czemu towarzyszy upośledzenie funkcji nabłonka barwnikowego siatkówki. Przebieg choroby i rokowanie uzależnione są od modelu dziedziczenia.

Mimo licznych prób leczenia tego schorzenia nie możemy jeszcze zaoferować pacjentom w pełni skutecznej terapii, jednakże nowe – jeszcze eksperymentalne – metody leczenia wydają się zachęcające.

Piśmiennictwo:

1. Palacz O, Lubiński W, Penkala K: *Elektrofizjologiczna diagnostyka kliniczna układu wzrokowego*. Oftal, Warszawa, 2003, 79-90.
2. Brzezińska E, Zdzeszyńska M, Goś R, Lewiński A: *Analiza mutacji genów rodopsyny i perferyny u chorych z postacią autosomalnie dominującą zwyrodnienia barwnikowego siatkówki w rodzinach polskich*. Klinika Oczna 2004, 106(6), 743-748.
3. Formińska-Kapuścik M, Domańska M, Steuer E: *Nowe możliwości diagnostyki i leczenia zwyrodnienia barwnikowego siatkówki*. Medical Science Review 2003, 53-58.
4. Kazimierzczuk K, Robaszekiewicz J, Stankiewicz A: *Terminalna postać zwyrodnienia barwnikowego siatkówki - opis przypadku*. Okulistyka 2002, 4, 60-63.
5. Kański JJ.: *Okulistyka kliniczna*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 2005, 491-494.
6. Ayuso C, Garcia-Sandoval B, Najera C, Valverde D, Carballo M, Antiñolo G: *Retinitis Pigmentosa in Spain*. Clin Genet 1995, 48, 120-122.
7. Kaplan J, Pelet A, Martin C, Delrieu O, Ayme S, Bonneau D, Briard ML, Hanauer A, Larget-Piet L, Lefrancois P: *Phenotype-genotype correlations In X linker Retinitis pigmentosa*. J Med Genet 1992, 29, 615-623.

8. Zalewska R, Midro AT, Stankiewicz A, Mariak Z, Proniewska-Skrętek E, Sobolewski P: *Ocena wybranych parametrów klinicznych u pacjentów z Retinitis pigmentosa z uwzględnieniem sposobu dziedziczenia choroby*. Klinika Oczna 1999, 101(1), 29-32.
9. Rozet JM, Perrault I, Gigarel N, Souied E, Ghazi I, Gerger S, Duffier JL, Munnich A, Kaplan J: *Dominant X linked Retinitis pigmentosa if frequently accounted for by truncating mutations In exon ORF15 of the RPGR gene*. J Med Genet 2002, 39, 284-285.
10. Bernal S, Calaf M, Garcia-Hoyos M, Garcia-Sandoval B, Rosell J, Adan A, Ayuso C, Baiget M: *Study of involvement of the RGR, CRPB1, and CRB1 genes in the pathogenesis of autosomal recessive retinitis Pigmentosa*. J Med Genet 2003, 40, 89.
11. Wada Y, McGee TL, Stillberger MA, Sandberg MA, Berson EL, Dryja TP: *Mutation survey of the IMPDH1 Gene in Patients With Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa and Review of the Clinical Findings Associated With IMPDH1 Mutations*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003, 44, 2306.
12. Berson EL, Grimsby JL, Adams SM, McGee TL, Sweklo E, Pierce EA, Sandberg MA, Dryja TP: *Clinical Features and Mutations in Patients with Dominant Retinitis Pigmentosa-1(RP1)*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001, 42, 2217-2224.
13. Wang DY, Chan WM, Tam POS, Baum L, Lam DSC, Chong KKL, Fan BJ, Pang CP: *Gene mutations In retinitis pigmentosa and their clinical implications*. Clinica Chimica Acta 2005, 351, 5-16.
14. Jackson H, Garway-Heath D, Rosen P, Bird AC, Tuft SJ: *Outcome of cataract surgery in patients with retinitis Pigmentosa*. Br J Ophthalmol 2001, 85, 936-938.
15. Schumacher S, Groh MJ, Naumann GO: *Kataraktchirurgie bei Patientem mit Retinopathia pigmentosa*. Klin Monatsbl Augenheilkunde 1998, Aug, 213(2), 71-73.
16. Auffarth GU, Tetz MR, Krastel H, Blankenagel A, Voicker HE: *Indications and prognosis of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa*. Ophthalmologie 1996, 93(2), 168-176.
17. Hayashi K, Nakao F, Hayashi H, Matsuo K, Hayashi F: *Anterior capsule contraction and intraocular lens dislocation after implant surgery in eyes with retinitis pigmentosa*. Ophthalmology 1998, Jul, 105(7), 1239-1243.
18. Arden GB: *The absence of diabetic retinopathy in patients with retinitis pigmentosa: implications for pathophysiology and possible treatment*. Br J Ophthalmol 2001, 85, 366-370.
19. Baumgartner WA: *Etiology, pathogenesis, and experimental treatment of retinitis pigmentosa*. Medical Hypotheses 2000, 54(5), 814-824.
20. Chong NHV, Han DP, Burke JM: *Management of inherited outer retinal dystrophies: present and future*. Br J Ophthalmol 1999, January, 83, 120-122.

Praca wpłynęła do Redakcji 14.02.2006 r. (828)
Zakwalifikowano do druku 27.02.2007 r.

Adres do korespondencji (Reprint to request):

lek. med. Magdalena Grzešek
Katedra i Klinika Chorób Oczu Collegium Medicum
w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika
w Toruniu
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9
85-094 Bydgoszcz