

Stargardti tõvest, ülevaatlikult

Maris Oll^{1,2}, Katrin Eerme³, Rando Allikmets¹

Eesti Arst 2013;
92(4):212–215

Saabunud toimetusse:
15.01.2013
Avaldamiseks vastu võetud:
04.03.2013
Avaldatud internetis:
30.04.2013

¹ Columbia Ülikooli silmakliinik,
² TÜ Kliinikumi silmakliinik,
³ Ida-Tallinna Keskaigla silmakliinik

Kirjavahetajaautor:
Maris Oll
Maris.Oll@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
Stargardti tõbi, makuli düstroofia

Stargardti tõbi on kõige sagedasem juveniilne makuli düstroofia, põhjustades progresseeruvat nägemisteravuse halvenemist. Diagnoosi püstitamine võib olla üpris keeruline, seda eriti haiguse algstaadiumis või juhtudel, kui esmased haigussümptomid ilmnevad hilisemas elueas. Tuginemine vaid oftalmoskoopilisele leiule ei ole diagnoosimiseks piisav, seetõttu on lisaks korralikule anamneesile vajalikud lisauuringud (autofluorestsentsfotograafia, optiline koherentne tomograafia, elektoretinograafia, fluorestseiinangiograafia ning geneetiline testimine). Artiklis on antud ülevaade Stargardti tõve tekkepõhjustest, kulust ning nüüdisaegsetest diagnostikavõimalustest.

Stargardti tõbi (*Morbus Stargardt*; STGD1) on pärilik kahepoolne makuli düstroofia, millele on iseloomulik tsentraalse nägemisteravuse halvenemine, võrkkesta pigmentepiteeli atroofia *fovea* piirkonnas ning kollakate tähnide teke (lipofustsiini deposiidid) nii paramakulaarselt kui ka võrkkesta keskerifeerias (vt foto 1). Haiguspildi esmane kirjeldus pärineb Karl Stargardtilt aastast 1909 ning tegu on levinuima juveniilse makuli düstroofiaga, mis moodustab ligikaudu 7% kõigist võrkkesta düstroofiatest.

Haiguse pärandumismuster on enamasti autosoom-retsessiivne ning kliinilist pilti põhjustavad mutatsioonid paiknevad ABCA4 geenis (1p13-p21) (1). Seost ABCA4 geeni ja STGD1 vahel kirjeldas esimest korda prof Rando Allikmets 1997. aastal (1) ning nüüdseks on leitud enam kui 800 haigusega seotud ABCA4 varianti (R. Allikmets, isiklik vestlus, 2013). Lisaks STGD1-le on mutatsioonid ABCA4 geenis seotud mitmete teiste *retina* düstroofiatega, nagu kepikeste-kolvikeste düstroofia (CRD) (2, 3) ja pigmentretiniit (RP) (2, 4).

ABCA4 geen on *retina* fotoretseptorite spetsiifiline (5), kodeerides kepikestevä-

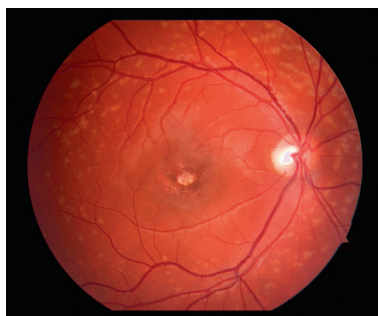
listes segmentides paiknevat ABC transportvalku. ABCA4 geeni mutatsioonide korral ei suuda düsfunktsionaalne valk täita enda transpordifunktsiooni ning seetõttu ladestub toksiline jääkprodukt lipofustsiin võrkkesta pigmentepiteeli (RPE) rakkudesse. Käivitud nimetatud rakkude degeneratsiooniprotsess, mis omakorda põhjustab *retina* fotoretseptorite hävinemist.

Haiguse esinemissagedus on 1 juht 8000 kuni 10 000 isiku kohta (6), kuid tõeline levimus võib olla suurem, kuna ABCA4 mutatsioonide kandjaid on rahvastikus üks kahekümne kohta (7). Soolist ja rassilist erinevust ei ole täheldatud. Nägemisteravuse halvenemine, olles sagedasimaks esmassümptomiks STGD1 korral, avaldub enamasti 6.–20. eluaasta vahel (8). Haiguse staadiumist sõltuvalt jääb *visus* paljudel juhtudel vahemikku 0,4–0,1 (9), kuid kuna tegu on progresseeruva haigusega, võib selle hilisfaasis olla nägemisteravus väga väike (ebaõige projektsiooniga valgustunne) (10). Kui haigussümptomid saavad alguse hilisemas elueas, on prognoos nägemisteravuse säilimise suhtes parem (9, 10).

Haiguse kulg

Oftalmoskoopiaal võib STGD1 korral näha *foveas retina* pigmentepiteeli rakkude atroofiat. Haiguse progresseerudes omandavad need rakud ovoidse kuju, meenutades välimuselt taotud pronksi. Nii makulis kui ka paramakulaarselt esinevad valkjaskollased tähnid (lipofustsiini deposiidid), haiguse staadiumist sõltuvalt võib neid leida ka võrkkesta kesk- ja kaugperifeerias (11). Juhtudel, kui tähnilisus on täheldatav

Foto 1. 12aastane meespatsient STGD1 diagnoosiga. Fotol paremast silmast on nähtav võrkkesta pigmentepiteeli atroofia *fovea*'s ning kollakad tähnid (lipofustsiini deposiidid) paramakulaarselt ja keskerifeerias.



hajusalt üle kogu silmapõhja, kasutatakse haiguspildi kirjeldamiseks terminit *fundus flavimaculatus* (vt foto 2).

Kulust lähtuvalt jaotatakse STGD1 nelja staadiumisse (11):

I staadium: esinevad väikesed pigmendimuutused ja RPE atroofia *fovea's* või parafoveolaarselt. Täheldatav võib olla katkendlik tähnirida umbes ühe diski diameetri ulatuses parafoveolaarselt. Elektretinograafia (ERG) uuring selles staadiumis on normis.

II staadium: tähnirida on laiaulatuslikum, ületades *retina* veresoonte arkaadid ning sageli nasaalselt nägemisnärviki. ERG-uuringul võib ilmneda kepikete ja kolvikete funktsioonihäire.

III staadium: hakkab toimuma tähnide resorptsioon ning asendumine koriokapillaaride atroofiaga. ERG-uuringul on näha, et kepikete ja kolvikete funktsioonihäire on süvenenud.

IV staadium: laiaulatuslik koriokapillaaride ja RPE atroofia. ERG-uuringul on näha märkimisväärne kepikete ja kolvikete funktsioonihäire (vt foto 3).

Lisauuringud

Peale oftalmoskoopia on Stargardti tõve diagnoosimisel abiks lisauuringud: autofluorestsentsfotograafia, optiline koherentne tomograafia, elektretinograafia, fluorestsensiangiograafia ning geneetiline testimine. Peale diagnoosi kinnitamise võimaldavad nimetatud testid prognoosida haiguse kulgu ning sellest lähtuvalt nõustada patsiente ja nende pereliikmeid.

Autofluorestsentsuuring (FAF) on mitte-invasiivne protseduur, mis aitab hinnata kvalitatiivselt lipofustiini kogunemist ning

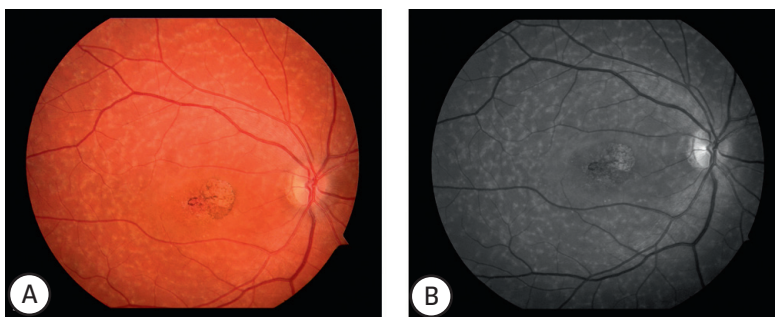


Foto 2. 24aastane naispatsient diagnoosiga STGD1, *fundus flavimaculatus*. A. Värvifotol paremast silmast on *fovea's* näha ovoidse kujuga võrkkesta pigmentepiteeli atroofia (taotud pronksi tunnus) ning tähnilisus (lipofustiini deposiidid) hajusalt üle kogu silmapõhja. B. Punasevabal ülesvõttel on samuti hästi jälgitav tähnilisus võrkkesta kesk- ja kaugperifeerias.

jaotumist võrkkestas. Samuti võimaldab FAF-uuring avastada varajasi muutusi RPEs ja seda enne, kui need on täheldatavad oftalmoskoopial (12, 13). STGD1-le iseloomulik tähnilisus avaldub fokaalsete hüperfluorestseerivate piirkondadena (lipofustiini ladestumine), seevastu RPE atroofia ilmneb hüpofluorestsena (lipofustiini puudumine).

Optilise koherentse tomograafia (OCT) uuringul on algstaadiumis nähtav makuli välise piirimembraani paksenemine ning ellipsoidtsooni (varasema jaotuse kohaselt fotoretseptorite seesmiste ja väliste segmentide vaheliste ühenduste) katkemine (14). Haiguse progresseerudes ilmneb makulis ulatuslik võrkkesta seesmiste ning välimiste kihtide ja RPE õhenemine (15) (vt foto 4).

Fluorestsensiangiograafial (FA) esineb 85%-l STGD1 patsientidel "tumm" soonkest (*silent choroid*) (9). Nimetatud tunnus tähendab uuringu käigus tehtavatel ülesvõtetel ilmnevat tumedat soonkesta, mida põhjustab jällegi lipofustiini kuhjumine võrkkestas.

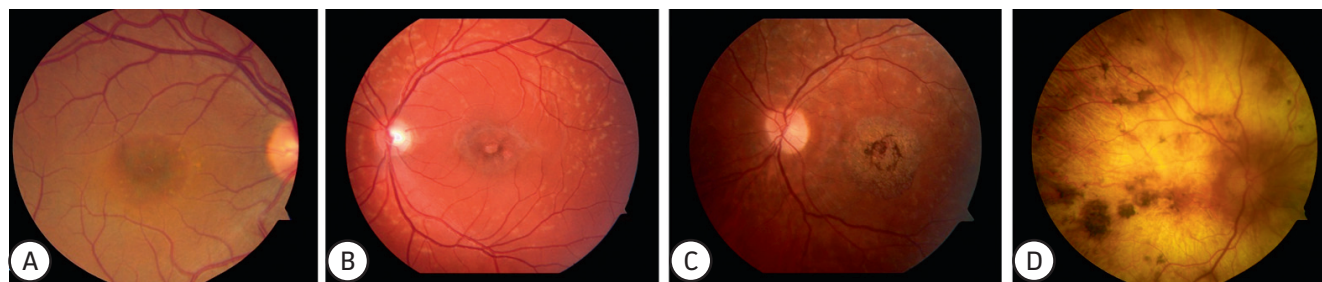


Foto 3. A. 30aastane naispatsient diagnoosiga STGD1, I staadium. Värvifotol paremast silmast on näha pigmendimuutused *fovea's* ning katkendlik tähnirida parafoveolaarselt. B. 12aastane meespatsient diagnoosiga STGD1, II staadium. Fotol vasakust silmast on näha *fovea* piirkonnas algavat RPE atroofiat ning valkjaskollaseid lipofustiini deposiite paramakulaarselt ja keskperifeerias. C. 47aastane naispatsient diagnoosiga STGD1, III staadium. Fotol vasakust silmast esineb makulis korioretinaalne atroofia (taotud pronksi välimus) ning rohkel lipofustiini deposiite üle kogu võrkkesta. D. 72aastane naispatsient diagnoosiga STGD1, IV staadium. Fotol paremast silmast on näha laiaulatuslik korioretinaalne atroofia, mis ulatub üle kogu tagumise pooluse.

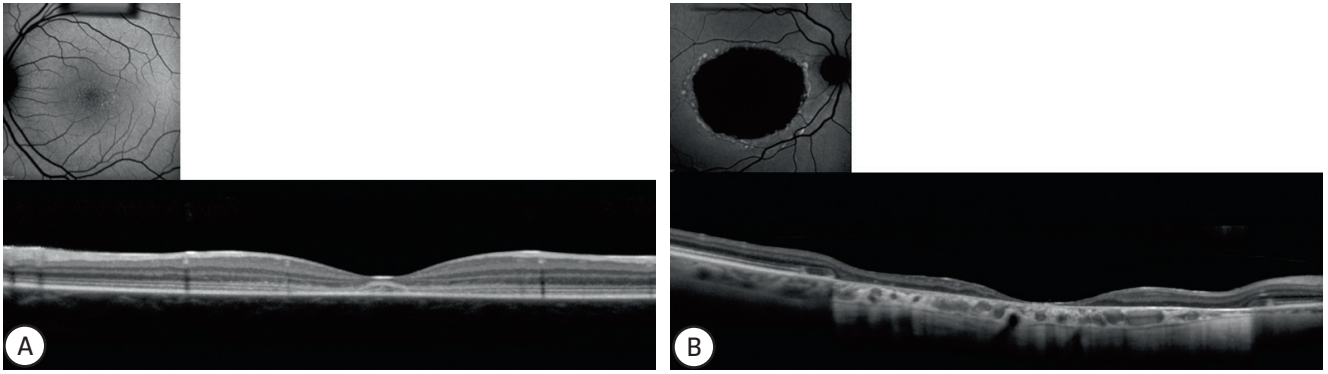


Foto 4. A. 7aastane meespatsient diagnoosiga STGD1, varajane staadium. FAF-ülevõttel vasakust silmast (üleval) on näha RPE muutused fovea's, OCT-I (all) näha ellipsoidtsooni katkemine ning välise piirimembraani paksenemine. **B.** 67aastane naispatsient diagnoosiga STGD1, hilisstaadium. FAF-ülevõttel paremast silmast (üleval) esineb ulatuslik RPE atroofia tsentraalselt (hüpofluorestsents), ümbritsetuna lipofustsiini deposiitidega (hüperfluorestsents). OCT-I (all) on makulis jälgitav võrkkesta seesmistest ja välisest kihtide kadu.

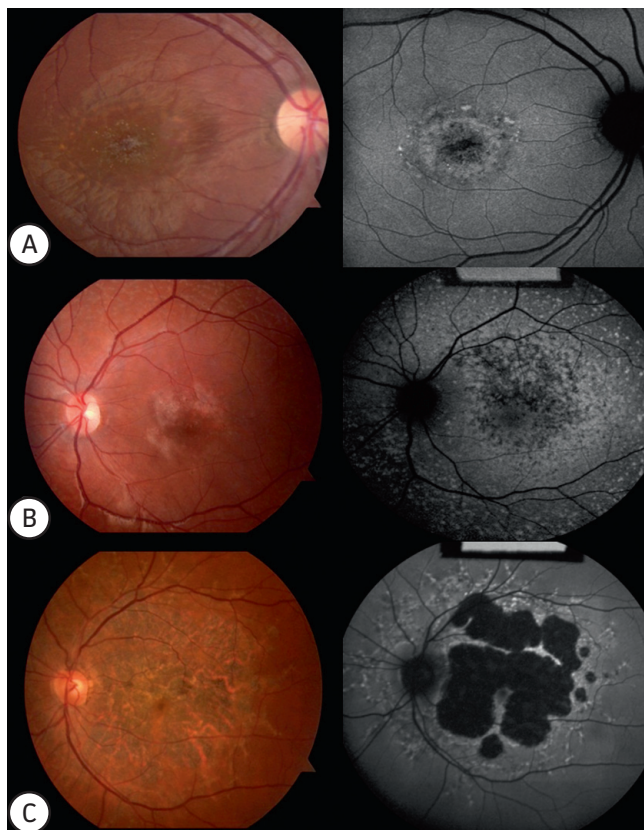


Foto 5. A. 35 a naispatsient, STGD, I rühm. Värvifotol paremast silmast (vasakul) on nähtav makuli piirkonna tähniliisus ja taotud pronksi sarnane välimus. FAF ülevõttel samast silmast (paremal) esinevad hüperfluorestsentsed tähnid (lipofustsiini deposiidid) ja hüpofluorestsentne (haiguslik) RPE. Patsiendi *full-field*-ERG oli patoloogiatu. **B.** 16 a meespatsient, STGD, II rühm. Värvifotol vasakust silmast (vasakul) on nähtav *retina* atroofia makuli piirkonnas ning tähniliisus paramakulaarselt ning perifeerias. FAF ülevõttel samast silmast (paremal) esineb kahjustunud RPE (hüpofluorestsents) ning hüperfluorestsentsed tähnid, mis korreleeruvad leiuga värvifotol. *Full-field*-ERG-l esines kolvikeste funktsioonihäire. **C.** 68 a meespatsient, STGD, III rühm. Värvifotol vasakust silmast (vasakul) on nähtav ulatuslik *retina* atroofia makuli piirkonnas ja keskperifeerias. FAF ülevõttel samast silmast (paremal) esineb puuduv RPE (hüpofluorestsents) ja hüperfluorestsentsed tähnid perifeerselt. *Full-field*-ERG-l langenud kepikeste kui kolvikeste vastus.

Täiendava uuringuna on STGD1 korral olulisel kohal ka elektroretinograafia (ERG). Kogu välja ERG on mitteinvasiivne uuring võrkkesta funktsiooni hindamiseks, määrates rakkude elektrilist aktiivsust valgusstimulatsiooni järel (hinnatakse kepikeste-kolvikeste süsteemi talitlust). Kuigi praeguseks ei ole avaldatud juhtnööre, millele tuginedes oleks võimalik ette näha haiguse kulgu ja oodatavat nägemisteravust, aitab mingil määral patsientide jaotus kolme nn funktsionaalsesse rühma ERG-leiu alusel (16):

I rühm: kepikeste-kolvikeste funktsioonihäiret ei esine.

II rühm: esineb kolvikeste funktsioonihäire.

III rühm: häirunud on nii kepikeste kui ka kolvikeste funktsioon. Siia rühma kuuluvate patsientide prognoos nägemisteravuse säilimise suhtes on kõige halvem ning sageli on kahjustatud ka nende perifeerne nägemine (vt foto 5).

Selline klassifikatsioon on oluline, kuna võimaldab koos teiste uuringutega prognoosida haiguse kulgu, planeerida järgmisi visiite ning nõustada patsiente ja nende pereliikmeid.

Nagu varem mainitud, on mutatsioonid ABCA4 geenis seotud ka teiste võrkkesta düstroofiatega ja nii mõnelgi juhul võivad need olla fenotüübiliselt sarnased. Seetõttu on STGD1 diagnoosimisel sageli määravaks geneetiline testimine, mis aitab molekulaarselt kinnitada kliinilist diagnoosi. Eestis on praegu kättesaadavad ja kasutusel head skriiningumeetodid ABCA4 mutatsioonide määramiseks.

Diferentsiaaldiagnostika ja ravivõimalused

STGD1 diferentsiaaldiagnostika puhul tuleb arvesse võtta võrkkesta nii pärilikke kui ka omandatud düstroofiaid. Neist sagedasemad on toodud tabelis 1.

Praegu ei ole veel kliinilises praktikas kasutusel Stargardti tõve võimalikku ravi. Küll on aga teada antud paarist käigusolevast kliinilisest uuringust. Seetõttu on olulisel kohal patsientide nõustamine ja nägemisrehabilitatsioon. Kindlasti tuleks selle haiguse põdejalatel hoiduda A-vitamiinist nii toidulisandina kui ka piirata enda dieedis seda ühendit sisaldavaid toiduaineid (maks, spinat, munakollane jt). Samuti on soovitatav vähendada silmade eksoptsiooni otsesele päikese- ja ultraviolettkiirgusele, kandes spetsiaalsete filtritega päikeseprille (kollased, sinist lainepikkust blokeerivad prilliläätsed). Juhul, kui patsiendi nägemisteravus on kehv, on kindlasti soovitatav konsulteerida võimalike abivahendite suhtes erialaspetsialistiga.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autoritel ei esine majanduslike huvide konflikti.

SUMMARY

Stargardt disease: an overview

Maris Oll^{1,2}, Katrin Eerme³, Rando Allikmets¹

Stargardt disease (STGD1) is a predominantly juvenile-onset macular dystrophy associated disease with rapid central visual loss, progressive bilateral atrophy of the macular retinal pigment epithelium and yellow pisciform flecks, defined to be lipofuscin deposits, throughout the posterior pole. Classic macular findings include a “beaten-bronze” appearance, “bull’s eye” macula or geographic atrophy; however, these presentations may not always be evident early in the disease process.

The STGD1 is caused by a mutation in the ABCA4 gene; more than 800 disease-associated ABCA4 variants have been identified. The ABCA4-associated retinopathy may present with a wide spectrum of phenotypic variability: autosomal-recessive STGD1, cone-rod dystrophy and retinitis pigmen-

Tabel 1. STGD1 diferentsiaaldiagnostika

Võrkkesta düstroofiad	Pärilikkuse tüüp
Kolvikeste düstroofia	autosoom-dominantne (mõned autosoom-retsessiivsed juhud)
Vitelliformne düstroofia (Besti tõbi)	autosoom-dominantne
Pattern-düstroofia	autosoom-dominantne
Lõuna-Carolina düstroofia	autosoom-dominantne
Doyme'i honeycomb'i düstroofia	autosoom-dominantne
Sorsby düstroofia	autosoom-dominantne
X-liiteline retinoskiis	x-liiteline
MIDD (<i>maternally inherited diabetes and deafness</i>)	mitokondriaalne
Klorokiniinist tingitud toksiline makulopaatia	-

tosa. For this reason, various clinical tests (ophthalmoscopy, fundus autofluorescence imaging, optical coherence tomography, fluorescein angiography, full-field electroretinography, genetic testing) are necessary to make correct diagnosis.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Allikmets R, Singh N, Sun H, et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transport gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt's macular dystrophy. *Nat Genet* 1997;15:236-46.
- Creemers FP, van de Pol DJ, van Driel M, et al. Autosomal recessive retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy caused by splice site mutations in the Stargardt's disease gene ABCR. *Hum Mol Genet* 1998;7:355-62.
- Maugeri A, Klevering BJ, Rohrschneider K, et al. Mutations in the ABCA4 (ABCR) gene are the major cause of autosomal recessive cone-rod dystrophy. *Am J Hum Genet* 2000;67:960-6.
- Martinez-Mir A, Paloma E, Allikmets R, et al. Retinitis pigmentosa caused by a homozygous mutation in the Stargardt disease gene ABCR. *Nat Genet* 1998;18:11-2.
- Allikmets R. Stargardt disease: from gene discovery to therapy. In: Tombran-Tink J, Barnstable CJ, eds. *Retinal degenerations: biology, diagnostics and therapeutics*. New York: Humana Press, 2007;p.105-18.
- Blacharski PA. Fundus flavimaculatus. In: Newsome DA, ed. *Retinal Dystrophies and degenerations*. New York: Raven Press, 1988;p.135-59.
- Jaakson K, Zernant J, Külm M, et al. Genotyping microarray (gene chip) for the ABCR (ABCA4) gene. *Hum Mutat* 2003;22:395-403.
- Fishman GA. The Electroretinogram in Fishman GA, ed. *Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway*. 2nd ed. Singapore: The Foundation of the American Academy of Ophthalmology; 2001;54-6.
- Fishman GA, Farber M, Patel BS, Derlacki DJ. Visual acuity loss in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Ophthalmology* 1987;94:809-14.
- Rotenstreich Y, Fishman GA, Anderson RJ. Visual acuity loss and clinical observations in a large series of patients with Stargardt disease. *Ophthalmology* 2003;110:1151-8.
- Fishman GA. Fundus flavimaculatus: a clinical classification. *Arch Ophthalmol* 1976;94:2061-7.
- Boon CJ, Jeroen Klevering B, Keunen JE, et al. Fundus autofluorescence imaging of retinal dystrophies. *Vis Res* 2008;48:2569-77.
- von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC. In vivo fundus autofluorescence in macular dystrophies. *Arch Ophthalmol* 1997;115:609-15.
- Ergun E, Hermann B, Wirtitsch M, et al. Assessment of central visual function in Stargardt's disease/fundus flavimaculatus with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:310-6.
- Anastasakis A, Fishman G, Lindeman M, et al. SLO-infrared imaging of the macula and its correlation with functional loss and structural changes in patients with Stargardt disease. *Retina* 2011;31:949-58.
- Lois N, Holder GE, Bunce C, et al. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol* 2001;119:359-69.

¹ Columbia University, Department of Ophthalmology, New York, USA
² Eye Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia
³ Eye Clinic, East Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Maris Oll
maris.oll@kliinikum.ee

Keywords: Stargardt disease, macular dystrophy, diagnostics