



Faculty of Medicine
Ophthalmology Department

Retinitis Pigmentosa

An Essay Submitted for Partial Fulfillment of M.SC degree

Done by

Asmaa Riad El-Sayed Ahmed

M.B., B.Ch., 2008

Supervised by

Prof. Dr. Magdy Mohamed El-Barbary

Professor of Ophthalmology

Faculty of Medicine - Ain Shams University

Ass. Prof. Dr. Sherine Shafik Wahba

Assistant Professor of Ophthalmology

Faculty of Medicine - Ain Shams University

Cairo - Egypt

2015

Acknowledgements

First and foremost, all thanks are due to "ALLAH".

*I would like to express my deepest gratitude and thanks to **Prof. Dr. Magdy EL Barbary** Professor of Ophthalmology, for his meticulous supervision and valuable advices. I am honored to be his candidate and to be guided throughout this essay by his great thoughts.*

*My profound thanks and appreciation are presented to **Prof. Dr. Sherein Shafik**, Assistant Professor of Ophthalmology for her great support, cooperation and encouragement throughout the whole course of this work.*

My great appreciation to my great father and mother for their support to me throughout my life, to my lovely sisters, to my beloved my dear husband and to my lovely daughter Judy.

Protocol

Introduction

Retinitis pigmentosa (RP) is a heterogeneous group of hereditary disorders that lead to progressive loss of retinal functions and is the most common disorder that cause blindness affecting 1/5000 people worldwide. It is an inherited retinal dystrophy caused by the loss of photoreceptors and characterized by retinal pigment deposits visible on fundus examination¹.

The most common form of RP is Rod-Cone dystrophy in which the first symptom is night blindness followed by progressive loss in the peripheral visual field in day light and eventually leads to blindness after several decades. In some cases the clinical presentation is Cone-Rod dystrophy in which the decrease in visual acuity is the first presentation².

Retinitis pigmentosa is inherited as:

- 1) Autosomal dominant: is usually the mildest form with some cases start after the age of 50.
- 2) Autosomal recessive: starts typically during the first decade.
- 3) X-linked: starts early and are frequently associated with myopia.

Mutations in more than 30 genes have been identified as cause of RP but the genes responsible for nearly one –half of RP cases have not yet been identified. As a class, mutations in the rhodopsin are the most common³.

It is possible that the photoreceptors are genetically defective where the photoreceptors produce large amounts of reactive oxygen species (ROS) in which ROS could not be mopped out of the retina due to

Protocol

reduced supply of ATP from the mitochondria, it is likely that genetic defect in RP is in the mitochondria which cannot supply enough ATP to reconstitute the photopigments and to pump ROS ⁴.

Detailed ophthalmological examination reveals the mottling of retinal pigment epithelium with black bone like spicule pigmentation which is pathognomonic of RP.

Other ocular features include waxy pallor of optic nerve head, thinning of the retinal blood vessels, cellophane maculopathy, cystic macular edema and posterior subcapsular cataract ⁵.

The diagnosis of RP relies on:

- 1) Examination of the fundus.
- 2) Visual field: evaluate the sensitivity of various parts of the retina to light classically demonstrate an annular mid-peripheral scotoma which expands peripherally and centrally leaving a tiny island of central vision.
- 3) Electroretinogram: it records the electrical activity of the retina in response to particular light stimuli, it makes possible distinct evaluation of the function of the rods and cones showing reduced scotopic rod response early and reduced photopic cone response later ⁶.
- 4) Fundus fluorescein angiography.

Antenatal diagnosis: by amniocentesis or chorionic biopsy can be performed in families with early onset and severe RP ⁷.

Frequent syndromes associated with retinitis pigmentosa:

- 1) Usher syndrome: is the most frequent syndromic form in which typical RP is associated with neurosensory deafness.
- 2) Bardet Biedl syndrome (BBS): is associated with obesity, hyopgenitalism, mental retardation and renal abnormalities.
- 3) Bassen korntzweig (Abetalipoproteinemia): is associated with ataxia and reduction of plasmalipids.
- 4) Biett's disease: in which there is microcrystalline deposits in fundus and cornea.

Treatment

The progression of the disease can be reduced by daily intake of Vit.A and Vit. E as antioxidants.

Recent modalities in treatment:

- 1) Gene therapy: the goal of which is that healthy genes can be inserted in the retina.
- 2) Retinal transplantation.
- 3) Retinal prosthesis: using electro-optical devices, by electrically stimulating the remaining intact nerve cells which may generate some useful vision for patients with RP ⁸.
- 4) The use of stem cells of bone marrow origin has been used for retinal regeneration.

Bone marrow contains subset of non haematopoietic lineages which are capable of multi-lineage differentiation into cells of non-harematopoietic capabilities these include mesenchymal, endothelial and very small embryonic – epiblast like stem cells. These cells proliferate and act in response to tissue injury or damage ¹⁰.

- 5) Neuroprotection : using pigment-epithelium derived factor (PEDF) which could inhibit cell death in RP¹¹.
- 6) Low visual aids: have evolved through an understanding of the need of the patient with extreme peripheral field restriction, patient care involves best refraction and simple magnification including the possibility of electronic type magnification for reading, also the use of field enhancement procedure for sighting for mobility and also the use of lenses with yellow filters are thought to increase the individual ability to see the contrast ¹².

Prognosis : the long term prognosis is poor with eventual loss of the central vision due to direct involvement of the fovea by the RP itself or maculopathy.

Aim of the study

This study is done to review a literature about RP, its pathology, mode of inheritance, diagnosis and recent modalities in treatment.

References

- 1) Wilson JH, Wensel TG, “The nature of dominant mutations of rhodopsin and implications for gene therapy”, *Molecular Neurobiology*, Human Press Inc., Vol. 28, 149-158, 2003.
- 2) Hamel C, “ Retinitis pigmentosa”, *Orphanet Journal of Rare Disease*, Vol. 1(40), 1-12, 2006.
- 3) Shantha TR, Shantha J, Mountain S, “ Retinitis pigmentosa treatment”, *Patent Applicatiojn Publication*, Vol. 1(7), available at www.patent lens.net, 2012.
- 4) Smith LEH, “ Bone marrow- derived stem cells, preserve cone vision in retinitis pigmentosa”, *The Journal of Clinical Investigation*, Vol. 114(6), 755-757, 2004.
- 5) Branham K, Openshaw A, Heckenlively J, “Understanding Retinitis Pigmenosa”, *University ofMichigan Kellogg Eye Center*, 4-8, 2008.
- 6) Flynn FM, “ Retrospective Longitudinal Study of Visual Acuity Change IN Patients with Retinitis Pigmentosa”, *The Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, Vol. 21 (6), 639 -646, 2001.
- 7) Hamel C P, “Cone Rod Dystrophies”, *Orphanent Journal of Rare Diseases*, Vol.2 (7), 1-7, 2007.
- 8) Wong I Y H, Poon M W, Pang RTW, Wong D, “ Promises of Stem Cell Therapy for Retinal Degenerative Diseases” , *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Vol .249, 1440-1448, 2011.
- 9) Smith L E.H, “Bone marrow- derived siem cells preserve cone vision in retinitis pigmentosa”, *The Journal of Clinical Investigation*, Vol. 114 (6), 755-757, 2004.

- 10) Scholz C, “Perspectives on: Material Aspects for Retinal Prostheses”, Journal of Bioactive and Compatible Polymers, Vol. 22, 539-568, 2007.
- 11) Jablonski MM, Tombran-Tink J, Mrazek DA, Iannaccone A, “Pigment epithelium-derived factor supports normal development of - photoreceptor neurons and opsin expression after retinal pigment epithelium –removal”, The Journal of Neuroscience, Vol. 20, 7149-7157, 2000.
- 12) Shintani K, Shechtman D L, Gurwood AS, “Review and update: current treatment trends for patients with retinitis pigmentosa”, The journal of American optometric association, Vol. 80, 384-401, 2009.

مقدمة:

التهاب الشبكية الصباغى هو مجموعة غير متجانسة من الاضطرابات الوراثية التى تؤدى إلى فقدان التدريجي لوظائف الشبكية وهو الاضطراب الاكثر شيوعاً الذى يسبب فقدان الابصار ويؤثر علي ١/٥٠٠٠ من البشر علي مستوي العالم. وهو ضمور الشبكية الموروث الناجم عن فقدان المستقبلات الضوئية.

الشكل الاكثر شيوعاً من التهاب الشبكية الصباغى هو ضمور قضيبي المخروط والاعراض الأولى فيها هى العمى الليلي يليها فقدان التدريجى فى المجال البصري المحيطي فى ضوء النهار ويؤدى فى النهاية إلى العمى بعد عدة عقود. فى بعض حالات ضمور المخروط-القضيبي يكون فيها انخفاض حدة الابصار هو العرض الأول.

يتم توريث التهاب الشبكية الصباغى علي النحو التالي:

توريث سائد : عادة ما يكون اخف الاشكال مع بدء بعض الحالات بعد سن الخمسين.

توريث متنحى: يبدأ عادة خلال العقد الاول.

توريث مرتبط: يبدأ فى وقت مبكر و كثيراً ما يرتبط مع قصر النظر.

وقد تم تحديد الطفرات فى أكثر من ثلاثين جين من الجينات كاسباب لحدوث التهاب الشبكية الصباغى, ولكن لم يتم بعد تحديد الجينات المسؤولة عن ما يقرب من نصف الحالات, فى بعض الحالات تكون الطفرات فى الجين المسؤول عن إنتاج الرودوبسين هى الاكثر شيوعاً.

إنه من الممكن والمحتمل أن تكون المستقبلات الضوئية معيبة وراثياً حيث تنتج المستقبلات الضوئية كميات كبيرة من الاكسجين التفاعلي والتي لا يمكن اجتثاثهم من شبكية العين نتيجة لانخفاض المعروض من الطاقة من الميتوكوندريا, فمن المرجح أن الخلل الجينى فى التهاب الشبكية الصباغى هو فى الميتوكوندريا التى لا يمكنها توفير ما يكفى من الطاقة لإعادة تشكيل المستقبلات وضخ أنواع الاكسجين التفاعلية.

فحص العين بشكل مفصل يكشف عن وجود التبقع فى الظهارة الصبغية المبطنه للشبكية مع وجود ما يشبه الشوكة العظمية سوداء اللون من وهى من أكثر الظواهر التى تساعد علي التشخيص.

وتشمل الميزات العينية الأخرى شحوب شمعى للقرص البصرى ودقة أو انخفاض فى سمك الأوعية الدموية بالشبكية, اعتلال بقعة السيلوفان, تأثر ماقولة العين, وأيضاً تؤدي إلى حدوث مياه بيضاء.

تشخيص التهاب الشبكية الصباغى يعتمد على:

(١) فحص قاع العين.

(٢) المجال البصرى لتقييم حساسية أجزاء مختلفة من شبكية العين للضوء, يظهر أو يتضح بصورة تقليدية أو أساسية وجود عتمة حلقيه والتي تتوسع طرفياً ومركزياً تاركة ما يشبه جزيرة بالغة الصغر من الرؤية المركزية.

(٣) **مخطط كهربية الشبكية:** يتكون من تسجيل النشاط الكهربائى لشبكية العين عن طريق استجابة العين لمؤثرات ضوئية معينة, والتي عن طريقها يتم تقييم وظيفة القضبان والمخاريط وفى هذه الحالة يظهر انخفاض الاستجابة الظلامية للقضبان فى وقت مبكر وانخفاض الاستجابة الضوئية للمخاريط فى وقت لاحق.

(٤) تصوير قاع العين بصبغة الفلورسين.

التشخيص قبل الولادة:

يتم التشخيص قبل الولادة عن طريق البزل السلي أو البزل المشيمى والتي من الممكن إجراؤها مع البداية المبكرة لحدوث المرض والحالات الشديدة.

المتلازمات المتكررة المرتبطة بالتهاب الشبكية الصباغى:

(١) **متلازمة حاجب:** هو الشكل الأكثر شيوعاً فى المتلازمات المرتبطة بحدوث التهاب الشبكية الصباغى ويتميز حدوثه مع وجود الصمم الحسي العصبى.

(٢) **متلازمة باردية بيدل:** ويرتبط مع السمنة, ونقص وضعف فى الأعضاء التناسلية, والتخلف العقلي وتشوهات الكلى.

(٣) **متلازمة باسن:** ويرتبط مع ترنج, والحد من نسبة الدهون فى البلازما.

٤) مرض بيت: يرتبط بوجود ترسيبات بالورية فى قاع وقرنية العين.

العلاج: يمكن الحد من تطور وتفاقم المرض بإعطاء مقدار يومية من فيتامين (ا) وفيتامين (هـ) كمضادات للأكسدة.

الطرق الحديثة للعلاج:

- ١) العلاج الجينى: الهدف منه أن جينات صحية يمكن إدراجها في شبكية العين.
- ٢) زرع الشبكية.
- ٣) الأجهزة الكهربائية الضوئية: التي تقوم بتحفيز كهربائى للخلايا العصبية السليمة المتبقية والتي قد تولد بعض الرؤية المفيدة للمرضى الذين يعانون من التهاب الشبكية الصباغى.
- ٤) استخدام الخلايا الجذعية من نخاع العظم لتجديد الشبكية: نخاع العظام يحتوي على مجموعات فرعية من الانساب غير المنتجة للدم، وهى قادرة على التميز المتعدد النسب وهى تشمل الخلايا الوسيطة، الخلايا البطانية والخلايا الجنينية الصغيرة وهذه الخلايا تتفاعل وتتكاثر كاستجابة لإصابة الجسم.
- ٥) عوامل النمو العصبية: باستخدام عامل الظهارة الصبغية المشتق، والذي يمكن أن يمنع موت الخلية فى التهاب الشبكية الصباغى.
- ٦) المساعدات البصرية: لقد تطورت من خلال فهم وإدراك احتياج المريض ذو الضيق الشديد فى المجال البصرى الطرفى، إن رعاية المريض تتطلب الحصول علي أفضل انكسار مع وجود تكبير متضمناً التكبير الالكترونى للقراءة، وأيضاً استخدام أساليب تقوية وتعزيز للمجال البصري، بالإضافة لاستخدام العدسات ذات الفلاتر الصفراء ويعتقد أنها تزيد من قدرة الأفراد علي رؤية التباين والتناقض.

المصير المتوقع: بصورة عامة مصير التهاب الشبكية الصباغى سئ ويؤدي في النهاية لفقدان الرؤية المركزية بسبب تأثر الماقولة نتيجة المرض نفسه أو اعتلال الماقولة.

الهدف من الرسالة : تهدف هذه الرسالة إلى دراسة التهاب الشبكية الصباغي, طريقة التوريث, التشخيص والطرق الحديثة فى العلاج.