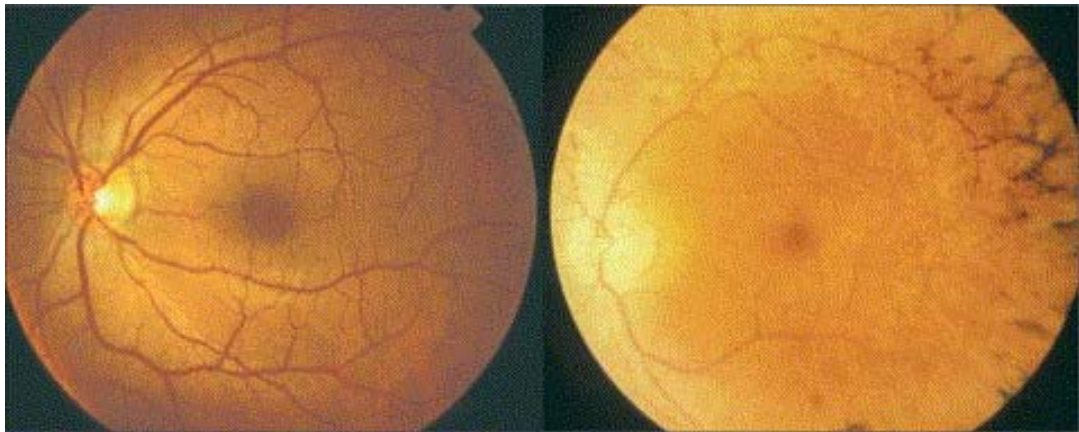


Karakteristika ved pasienter med Retinitis pigmentosa undersøkt ved Ullevål Universitetsykehus 2003-2006



**Prosjektoppgave av
Van Tho Nguyen & Said Tutunchian
KULL H02**

**Veiledere:
PhD- stipendiat cand. Med. Morten A. Horn
&
1. amanuensis dr. med. Ragnheiður Bragadóttir**

INNHALDSFORTEGNELSE

1. Abstract	s. 3
2. Bakgrunn	s. 4
2.1 Mål for oppgaven	s. 5
3. Introduksjon	s. 5
3.1 Retinitis Pigmentosa	s. 5
3.2 Stargardts Sykdom	s. 10
3.3 RP-relaterte syndromer	s. 11
3.3.1 Usher Syndrom	s. 11
3.3.2 Bardet-Biedl Syndrom	s. 11
3.3.3 Kearns-Sayre Syndrom	s. 12
3.3.4 Battens Sykdom	s. 13
3.3.5 Bassen Kornwegs Sykdom	s. 13
3.3.6 Refsums Sykdom	s. 14
3.4 Utfordringer i å stille diagnosen	s. 15
3.5 ERG	s. 16
3.5.1 Internasjonale ERG prosedyrer	s. 17
4. Material og Metode	s. 18
5. Resultat	s. 18
5.1 Generelle symptomer og funn	s. 19
5.2 Funn blant pasienter med RP	s. 19
5.2.1 Symptomer og kliniske funn	s. 19
5.2.2 Forekomst av andre sykdommer og tilstander blant RP pasienter	s. 19
5.2.3 Arvegang hos RP-pasienter	s. 20
5.2.4 Arvegang hos ikke RP-pasienter	s. 20
5.3 Funn blant ikke-RP pasienter	s. 21
6. Diskusjon	s. 22
7. Referanseliste	s. 25
8. Tillegg	s. 29

1. Abstract

Characteristics of patients with Retinitis Pigmentosa (RP) who have been to ERG examination at Ullevål University Hospital 2003-2006

Background

RP is a group of inherited retinal degenerative disorders in which abnormalities of the photoreceptors or the retinal pigment epithelium lead to progressive visual loss.

Electroretinography (ERG) examination is an objective diagnostic method to identify this disorder. The purpose of our study was to identify characteristics of RP-patients examined at an ERG laboratory. Also, we wanted to examine the applicability of the ERG-method for the purpose of a more precise diagnosis of RP.

Material and methods

We carried out a retrospective study of patients who have been to ERG examination at UUS. Data from 77 patients who fulfilled the inclusion criteria were recorded in a database.

Results

We found 41 patients with RP, who all had positive ERG. Among the RP patients 48,8 % had autosomal dominant (AD) mode of inheritance (n = 22), 22 % had autosomal recessive (AR) mode of inheritance (n = 9) and 22 % were isolated cases (n = 9). Ten patients who were members of AD-families did not have RP. One of these was a healthy carrier of an autosomal dominant RP gene.

Conclusions

Our findings on RP heredity gave approximately the same distribution as larger retrospective studies. ERG examination has an essential differential diagnostic function, which plays an important role when RP is to be diagnosed objectively. Quality assurance of prospective registration is needed, and two questionnaires were developed for this purpose. This will hopefully help future research in this area and put more focus on this patient group.

2. Bakgrunn

Retinitis pigmentosa (RP) er en fellesbetegnelse for en rekke arvelige netthinnesykdommer som fører til innsnevret synsfelt og/eller blindhet. RP er blant de hyppigste årsakene til alvorlig nedsatt syn hos barn og yngre voksne. Og er en av de viktigste årsakene til alvorlige synsforstyrrelser og blindhet. Eksempelvis var retinitis pigmentosa og opticusnevropati de hyppigste årsakene til blindhet hos personer i alderen 20-64 år i Danmark og utgjorde 29 % av tilfellene¹.

RP rammer et sted mellom 1000 og 1500 mennesker i Norge. På verdensbasis er prevalensen 1 av 4000 og totalt mer enn en million individer er rammet. Det er ikke én sykdom, men en tilstand som kan ha mange ulike årsaker. De fleste er genetisk betinget og følger både mendeliansk og ikke-mendeliansk arvegang. RP er vanligvis en ren øyesykdom, men hos en del av pasientene er tilstanden assosiert med ikke-okulære sykdommer. Ett klinisk eksempel på dette er Refsums sykdom, der pasientene kan ha affeksjon av bl.a. hørsel, luktesans, perifere nerver, hud, hjerte og skjelett i tillegg til RP. Refsums sykdom kan behandles med en spesiell diett, som kan føre til at utviklingen av RP (og de andre symptomene) stopper opp. Dietten har ingen virkning ved andre typer RP. Dette understreker viktigheten av å vite mest mulig om både enkeltpasienten og populasjonen av RP-pasienter, slik at man kan skille ut pasientgrupper som skal ha særskilt behandling. RP-diagnosen stilles ut fra kliniske funn og ved hjelp av objektive målemetoder, bl.a. elektroretinogram (ERG) som registrerer neuroretinal aktivitet ved endring i lysintensitet. Øyeavdelingen ved Ullevål Universitetssykehus (UUS), har fra 2003 opprettet et ERG-laboratorium og er naturlig henvisningssted for pasienter med RP bosatt i Helseregion Øst og Sør. I denne perioden har drøyt 100 pasienter vært til undersøkelse. De har fått klinisk undersøkelse og ERG-registrering. Imidlertid har ikke alle fått genetisk kartlegging.

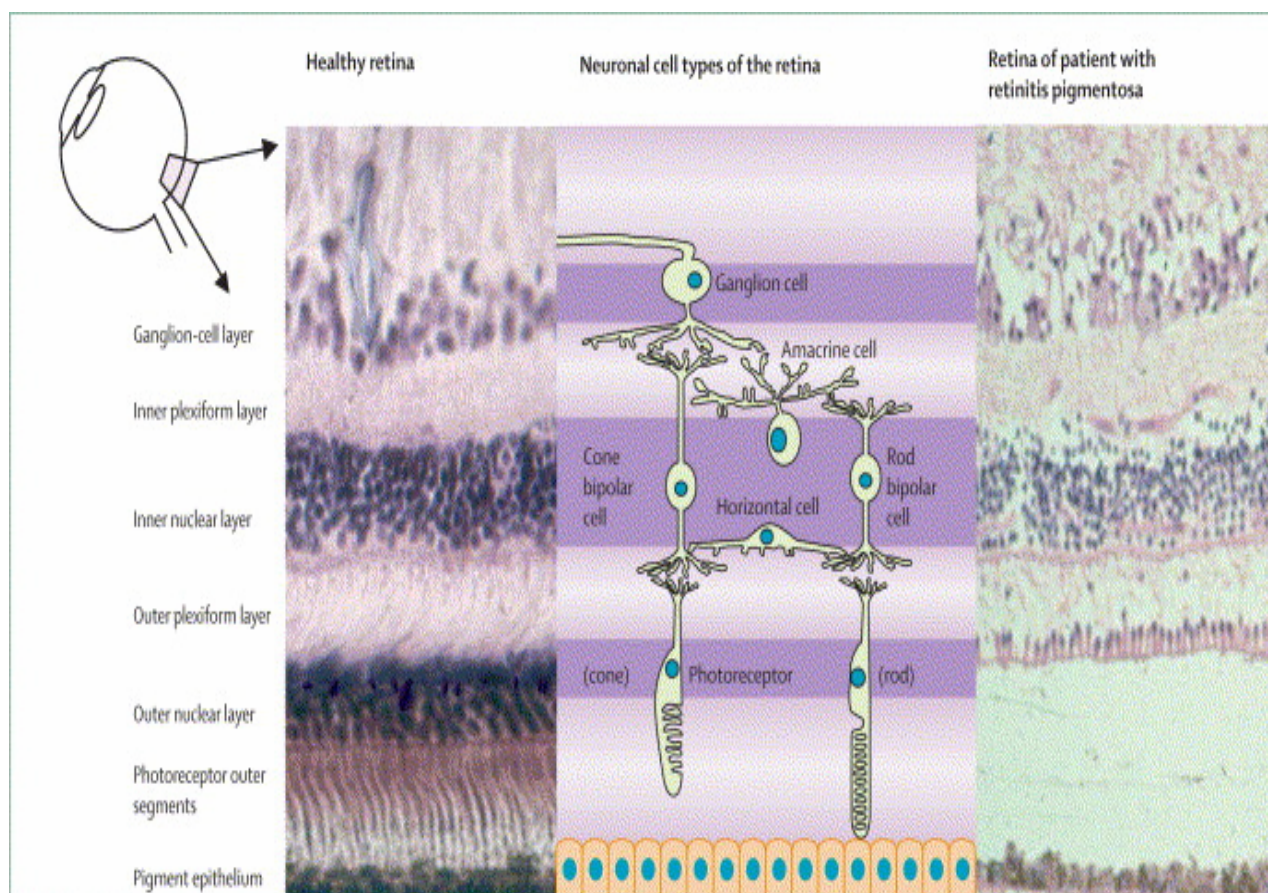
2.1 Målene for oppgaven er å:

1. Gjennomgå retrospektivt journalene til pasienter med diagnosen RP undersøkt ved ERG-laboratoriet ved Øyeavdelingen, UUS, i perioden 1.1.2003 til 1.5.2006.
2. Kartlegge viktige karakteristika ved pasientgruppen.
3. Berede grunnen for prospektiv registrering av RP-pasienter undersøkt ved ERG-laboratoriet.

3. Introduksjon

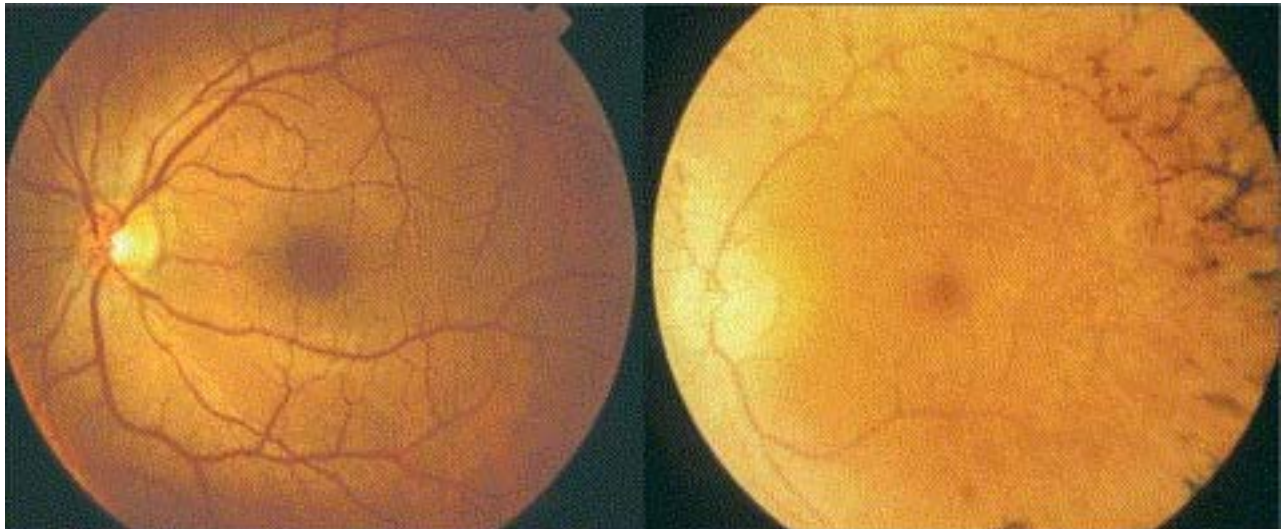
3.1 Retinitis pigmentosa

Retinitis pigmentosa (RP) er ikke én sykdom, men en gruppe av heterogene, komplekse, arvelige sykdommer som fører til progressiv degenerasjon av retina bilateralt. Dette involverer både fotoreseptorer (staver og tapper) og retinalt pigmentepitel (figur 1)². Som regel starter dystrofien i midtperiferi og beveger seg mot makula og fovea. Oftest blir stavfunksjonen, som formidler akromatisk syn i skotopiske betingelser (se ERG avsnittet), affisert tidlig i sykdomsforløpet med utvikling av ringskotom. Tapp-funksjonen som ivaretar trikromatisk fargesynet (gul, blå og rød) og skarpsynet i fotopiske betingelser (se ERG avsnittet), blir påvirket med forverring av sentralsynet i takt med sykdomsutviklingen³.



Figur 1. Histologisk morfologi av frisk human retina (venstre) og retina av en pasient med RP i et mellomstadium av sykdomsforløpet (høyre). Det ytre nukleære laget i retina består av stav- og tapp-fotoreseptorkjerner og er betydelig atrofisk hos pasienter med RP. Det indre nukleære laget - sammensatt av amakrine celler, bipolare celler og horisontale cellenevrer - og ganglioncellelaget er ganske godt bevart, men mange av disse cellene degenererer senere i sykdomsforløpet. Mellomrommet mellom det retinale pigmentepitelet og det ytre kjernelaget i det syke retina er et artefakt. (Figuren er adaptert fra Hartong DT et al: Retinitis pigmentosa. Lancet Nov18; 1795-1809, med tillatelse fra Elsevier Ltd).

Klassisk RP er karakterisert ved nyktalopi (nattblindhet) tidlig i ungdomstiden med påfølgende reduksjon i synsfelter og ledsagende økende tunnelsyn i ung voksen alder, og ender eventuelt i legal blindhet (uførberettiget blindhet) ved 40-årsalderen eller, i mange tilfeller, fullstendig blindhet ved 60-årsalderen når sentralsynet blir borte. De typiske diagnostiske funnene ved oftalmoskopi er en abnorm fundus med benlegemer (bone spicules deposits), tynne retinale kar og blek papille (figur 2). De viktigste objektive diagnostiske kriteriene, basert på ERG, er tidlig tap av skotopisk respons og reduksjon i fotopisk respons sent i forløpet⁴.



Figur 2. Fundi av en frisk retina (venstre) og en pasient med retinitis pigmentosa (høyre). Bildet av det syke øyet viser blek papille, tynne retina-arterioler og intraretinal pigment avleiringer i en benlegeme-konfigurasjon i periferien.(Figuren er adaptert fra Hartong DT et al: Retinitis pigmentosa. Lancet Nov18; 1795-1809, med tillatelse fra Elsevier Ltd.)

De fleste former for RP er monogeniske og har et klassisk arvemønster. Sykdommen kan nedarves autosomt dominant (30-40%), autosomt recessivt (50-60%) eller X-bundet (5-15%)^{2,5,6}. Fordelingen forutsetter at alle isolerte tilfeller er autosomt recessive. Enkelte isolerte tilfeller som uniparentale isodisomier (individet arver begge homologe kromosomer/kromatider fra en og samme forelder under meiose II.)⁷ og X-bundne arveganger forekommer, men de er mest sannsynlig *de novo* dominante mutasjoner. En meget liten andel har et ikke-mendeliensk arvemønster som involverer multiple alleler av ulike gener, for eksempel i digenisk nedarving (mutasjoner i to forskjellige gen som spiller sammen og utløser sykdommen)⁸, mitokondriell arv⁹ eller syndromiske former.

Selv om ett sykt gen oftest er nok for å gi RP, er sykdommen genetisk heterogen. Hittil er det identifisert opp mot 70 loci (www.sph.uth.tmc.edu/RetNet) med en fordeling som vist på tabell 2 (adaptert fra ref 10).

Table 2. Genes and Mapped Loci Causing Nonsyndromic, Nonsystemic Retinitis Pigmentosa*

Symbol	Location	Protein	Other Diseases
Autosomal Dominant RP			
<i>CA4</i>	17q23.2	Carbonic anhydrase IV	None
<i>CRX</i>	19q13.32	Cone-rod homeobox	Recessive LCA, dominant LCA, dominant CORD
<i>FSCN2</i>	17q25.3	Fascin homolog 2, actin-bundling protein, retinal	None
<i>GUCA1B</i>	6p21.1	Guanylate cyclase activator 1B (retina)	Dominant MD
<i>IMPDH1</i>	7q32.1	IMP (inosine monophosphate) dehydrogenase 1	Dominant LCA
<i>NRL</i>	14q11.2	Neural retina leucine zipper	Recessive RP
<i>PRPF3</i>	1q21.2	PRP3 pre-mRNA processing factor 3 homolog (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	None
<i>PRPF8</i>	17p13.3	PRP8 pre-mRNA processing factor 8 homolog (<i>S cerevisiae</i>)	None
<i>PRPF31</i>	19q13.42	PRP31 pre-mRNA processing factor 31 homolog (<i>S cerevisiae</i>)	None
<i>RDS</i>	6p21.2	Retinal degeneration, slow (peripherin 2)	Digenic RP with retinal outer segment membrane protein 1, dominant MD
<i>RHO</i>	3q22.1	Rhodopsin	Recessive RP, dominant CSNB
<i>ROM1</i>	11q12.3	Retinal outer segment membrane protein 1	Digenic RP with retinal degeneration, slow
<i>RP1</i>	8q12.1	RP-1 protein	Recessive RP
<i>RP9</i>	7p14.3	RP-9 (autosomal dominant)	None
<i>RP31</i>	9p22-p13	Unknown	None
<i>RP33</i>	2cen-q12.1	Unknown	None
<i>SEMA4A</i>	1q22	Sema domain, immunoglobulin domain (Ig), transmembrane domain (TM), and short cytoplasmic domain (semiphorin) 4A	Dominant CORD
Autosomal Recessive RP			
<i>ABCA4</i>	1p22.1	ATP-binding cassette, subfamily A (ABC1), member 4	Recessive MD, recessive CORD
<i>CERKL</i>	2q31.3	Ceramide kinase-like protein	None
<i>CNGA1</i>	4p12	Cyclic nucleotide gated channel α 1	None
<i>CNGB1</i>	16q13	Cyclic nucleotide gated channel β 1	None
<i>CRB1</i>	1q31.3	Crumbs homolog 1	Recessive LCA
<i>LRAT</i>	4q32.1	Lecithin retinol acyltransferase	Recessive LCA
<i>MERTK</i>	2q13	C-mer proto-oncogene tyrosine kinase	None
<i>NR2E3</i>	15q23	Nuclear receptor subfamily 2, group E, member 3	Recessive enhanced S-cone syndrome
<i>NRL</i>	14q11.2	Neural retina leucine zipper	Dominant RP
<i>PRCD</i>	17q25.1	Progressive rod-cone degeneration gene	None
<i>PDE6A</i>	5q33.1	Phosphodiesterase 6A, cGMP-specific, rod, α	None
<i>PDE6B</i>	4p16.3	Phosphodiesterase 6B, cGMP-specific, rod, β	Dominant CSNB
<i>RGR</i>	10q23.1	Retinal G protein-coupled receptor	Dominant choroidal sclerosis
<i>RHO</i>	3q22.1	Rhodopsin	Dominant RP
<i>RLBP1</i>	15q26.1	Retinaldehyde-binding protein 1	Recessive Bothnia dystrophy
<i>RP1</i>	8q12.1	RP-1 protein	Dominant RP
<i>RP22</i>	16p12.3-p12.1	Unknown	None
<i>RP25</i>	6cen-q15	Unknown	None
<i>RP28</i>	2p16-p11	Unknown	None
<i>RP29</i>	4q32-q34	Unknown	None
<i>RP32</i>	1p34.3-p13.3	Unknown	None
<i>RPE65</i>	1p31.2	RPE-specific 65-kd protein	Recessive LCA
<i>SAG</i>	2q37.1	S-antigen; retina and pineal gland (arrestin)	Recessive Oguchi disease
<i>TULP1</i>	6p21.31	Tubby-like protein 1	Recessive LCA
<i>USH2A</i>	1q41	Usher syndrome 2A	Recessive Usher syndrome
Autosomal Recessive LCA			
<i>AIPL1</i>	17p13.2	Arylhydrocarbon-interacting receptor protein-like 1	Dominant CORD
<i>CEP290</i>	12q21.32	Centrosomal 290-kd protein	Recessive Senior-Loken syndrome, recessive Joubert syndrome
<i>CRB1</i>	1q31.3	Crumbs homolog 1	Recessive RP
<i>CRX</i>	19q13.32	Cone-rod homeobox	Dominant CORD, dominant LCA, dominant RP
<i>GUCY2D</i>	17p13.1	Guanylate cyclase 2D, membrane (retina-specific)	Dominant CORD
<i>LRAT</i>	4q32.1	Lecithin retinol acyltransferase	Recessive RP
<i>LCA3</i>	14q24	Unknown	None
<i>LCA5</i>	6q11-q16	Unknown	None
<i>LCA9</i>	1p36	Unknown	None
<i>RDH12</i>	14q24.1	Retinol dehydrogenase 12	None
<i>RPE65</i>	1p31.2	RPE-specific 65-kd protein	Recessive RP
<i>RPGRIP1</i>	14q11.2	RP GTPase regulator interacting protein 1	None
<i>TULP1</i>	6p21.31	Tubby-like protein 1	Recessive RP
Autosomal Dominant LCA			
<i>CRX</i>	19q13.32	Cone-rod homeobox	Dominant CORD, recessive LCA, dominant RP
<i>IMPDH1</i>	7q32.1	IMP (inosine monophosphate) dehydrogenase 1	Dominant RP
X-Linked RP			
<i>RP2</i>	Xp11.23	RP-2 protein	None
<i>RP6</i>	Xp21.3-p21.2	Unknown	None
<i>RP23</i>	Xp22	Unknown	None
<i>RP24</i>	Xq26-q27	Unknown	None
<i>RP34</i>	Xq28-qter	Unknown	None
<i>RPGR</i>	Xp11.4	RP GTPase regulator	X-linked COD, X-linked CSNB

Abbreviations: ATP, adenosine triphosphate; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; COD, cone dystrophy; CORD, cone-rod dystrophy; CSNB, congenital stationary night blindness; GTPase, guanosine triphosphatase; LCA, Leber congenital amaurosis; MD, macular dystrophy; mRNA, messenger RNA; RP, retinitis pigmentosa; RPE, retinal pigment epithelium.

*References are in RetNet (<http://www.sph.uth.tmc.edu/RetNet/>).

Tilhørende genprodukter inngår i en rekke fysiologiske mekanismer for eksempel i fototransduksjonskaskaden, vitamin A metabolisme, signalering og interaksjon mellom celler, RNA intron-splicing faktorer, PH regulering, fagocytose og vedlikehold av cilier/cilierte celler².

Mutasjoner blant de 70 loci fører til de ulike formene for retinadegenerasjon. De fleste genene for RP står hver for seg bare for en liten del av tilfellene. Unntagelser er rhodopsinogenet (RHO) som er affisert ved ca 25 % av dominant RP, USH2A-genet forbundet med ca 20 % av recessiv RP (inkluderer mange med Ushers syndrom type II) og RPGR-genet som står for ca 70 % av X-bundne RP-tilfeller. Mutasjoner i RHO, USH2A og RPGR gener utgjør til sammen ca 30 % av alle tilfellene av RP².

Kliniske funn er nedsatt mørkesyn og innskrenket synsfelt. Ved oftalmoskopi ses trange arterioler i retina, perifer pigmentklumping og blek papille. Undersøkelser som bør gjøres før diagnosen stilles er blant annet synsskarphet, synsfeltmålinger, fargesyn (vurdert f.eks. med Ishihara-plater som kan vise normalt fargesyn eller en svikt i de blå tappe-funksjonene, er typisk for fremskreden RP), mørkesyn (kan måles under standardiserte betingelser i et mørkt rom), kontrastsensitivitet (en reduksjon i kontrastsensitivitet er et vanlig funn hos pasienter med RP), spaltelampe biomikroskopi (viser bakre subkapsulær katarakt hos omtrent 50 % av pasientene med RP), optisk koherens tomografi (en ikke-invasiv teknikk for vurdering av retinas morfologi og spesielt makula) og fundus autofluorescens (en ikke-invasiv teknikk hvor man bruker en scanning laser oftalmoskop for å studere retina)¹².

Spesielt viktig er elektretinogrammet (se ERG-avsnittet), som kan vise enten markert redusert eller opphevet elektrisk respons på lysstimuli. Dette gjør det mulig å skille mellom responser fra stavene og tappene. ERG-amplituder er objektive mål på retinafunksjonen og er nyttige for å stille en nøyaktig diagnose, vurdere av grad av sykdom, følge forløpet av sykdommen, uttale seg om prognosen og måle respons på behandling. Metoden er blitt forbedret ved hjelp av datateknologi og er blitt en langt mer sensitiv undersøkelse enn tidligere¹².

Man har per i dag ingen god behandling for RP. Studier har vist effekt av tilskudd med vitamin A, men det foreligger ingen konsensus om nytten (det vil si terapianbefaling av grad Ib). Mange klinikere anbefaler voksne med tidlig- eller mellom-stadium av RP å ta 15.000

internasjonale enheter av vitamin A daglig. Ingen toksiske effekter er rapportert så langt. Vitamin A-tilskudd frarådes under graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravid¹².

Vitamin E i lav dose synes å kunne hemme utviklingen av RP. Men mange klinikere advarer mot å regelmessig innta tilskudd med høydose vitamin E, med tanke på at transporten av vitamin A i retina kan bli påvirket. Studien viser at pasienter som fikk 400 IE vitamin E hadde en liten men signifikant minskning av vitamin A-innholdet i, sammenholdt med de som ikke fikk denne Vitamin E- dosen¹¹.

Docosahexaenoic acid (DHA) er en omega-3 fettsyre som finnes i høye konsentrasjoner i fet fisk som laks, tunfisk, makrell, sild og sardiner. DHA synes å være viktig for fotoreseptorfunksjonen, og det er gjort noen få studier på om kosthold rikt på DHA påvirker progresjonen av RP. Subgruppeanalyser kan tyde på effekt og at synstapet blir langsommere¹².

I en studie ble 221 pasienter som allerede brukte vitamin A-tilskudd fulgt i fire år. Det ble ikke påvist signifikant effekt av tillegg av DHA¹¹. Foreløpig finnes det altså ikke klare bevis for effekt, men noen klinikere anbefaler voksne med typisk RP å ha to måltid per uke med fisk som nevnt over².

3.2. Stargardts sykdom

Stargart sykdom er den vanligste form for arvelig juvenil makula degenerasjon, som er en form for RP. Arvegangen er autosomt recessiv, men dominante former har også forekommet. Sykdommen utvikler seg vanligvis i barne- og ungdomsalderen, mellom 7 og 12 år. Netthinnens funksjon avtar med økende tap av fotoreseptorceller (tapper) i makula. Kardinalsymptomet er nedsatt sentralsyn (sentrale skotomer), sidesynet er ofte bevart. Andre symptomer er endret fargesyn og nattblindhet. Total blindhet er sjelden. Man kan se gule flekker rundt makula ved oftalmoskopi, dette kalles fundus flavimaculatus. Dette er lipidrik avleiring i det retinale pigmentepitellaget (RPE). Man tenker at dette er patofysiologien ved Stargardts sykdom, akkumulering av lipofusciner i retina på grunn av manglende evne til transport av vitamin A fra RPE til fotoreseptorcellene. Dette er igjen forårsaket av opphoping av A2E, en toksisk biprodukt av vitamin A som normalt frigjøres etter lys-eksponering under transduksjons-kaskaden (det vil si reaksjonskjeden som omvandler lysenergi til nervesignaler i fotoreseptor-cellene)¹³⁻¹⁵.

3.3 RP-relaterte syndromer

RP er som regel en ren øyesykdom, men ca 20-30% av pasientene har assosierte ikke-okulære sykdommer. Mer enn 30 ulike syndromer har retinadegenerasjon som en av manifestasjonene.

3.3.1 Ushers syndrom

Den vanligste formen for syndromisk RP er Usher syndrom (US), som utgjør ca 10-20 % av alle syndromiske RP-tilfeller, og omtrent 20-40 % av individer med recessiv RP¹⁶. US er den vanligste årsaken til døvblindhet i Norge (og i andre vestlige land). I Norden er sykdomsfrekvensen 3-4/ 100.000; det vil si at det finnes ca. 150 personer i Norge med US. US blir klassifisert i tre distinkte kliniske kategorier¹⁷. Type I (USH1) manifesterer seg ved alvorlig medfødt sensorineural hørselsdefekt, bilateral vestibular dysfunksjon og retinal degenerasjon tidlig i barndommen. Type II (USH2) kjennetegnes ved moderat til alvorlig sensorineural hørselsdefekt, normal vestibular funksjon og sent debuterende retinal degenerasjon. Type III (USH3) er den sjeldneste og gir arter seg med progressiv neurosensorisk hørselstap og variable retinale og vestibulare fenotyper.

Minst 11 forskjellige gener forårsaker US (www.sph.uth.tmc.edu/RetNet). Ulike mutasjoner i disse genene gir opphav til type I, II eller III fenotypen¹⁸. Enkelte gener for US, med bestemte mutasjoner, forårsaker RP uten hørselstap¹⁹ eller døvhet uten RP²⁰.

3.3.2 Bardet-Biedl syndrom

Ca 5 % av pasientene med RP har en syndromisk variant kalt Bardet-Biedl syndrom (BBS), den nest vanligste formen for syndromisk RP. Høyeste prevalens på ca en pr 13500 innbyggere er funnet i Midt-Østen og da i familier med høy forekomst av inngifte. I Europa er BBS-forekomsten langt lavere med prevalens på en pr 160000 i Sveits og en pr 125000 i Storbritannia²¹.

Ved genetiske koblingsundersøkelser er det påvist stor genetisk heterogenitet. Til nå er det identifisert 12 gener (*BBS 1-12*) lokalisert på ulike kromosomer (www.sph.uth.tmc.edu/RetNet).

Kardinaltrekk er RP, polydaktyli, fedme, renale abnormaliteter og mental retardasjon²².

Videre ses andre manifestasjoner som polycystisk nyresykdom (den mest sannsynlige årsak til prematur død av BBS), komplikasjoner forårsaket av overvekt; type II diabetes, hypertensjon og hyperkolesterolemi. Nyresvikt er en vesentlig årsaksfaktor for både morbiditet og mortalitet ved BBS²³. I tillegg, via pleiotropiske (dvs. ett gen påvirker to eller flere

tilsynelatende ubeslektede egenskaper) betingelser, er det mange andre syndromer som har RP som en komponent.

Diagnosen BBS blir ofte stilt når synet begynner å bli dårlig. Nyktalopi manifesterer omkring åtteårs alderen, etterfulgt av tap av perifert syn og utvikler seg vanligvis til betydelig blindhet²⁴.

3.3.3 Kearns-Sayre syndrom

Kearns-Sayre syndrom (KSS) er en av mitokondriesykdommene. Felles for disse sykdommene er svikt i viktige enzymesystemer i mitokondriene som skyldes ulike genetiske mutasjoner. Dette medfører som regel en reduksjon i ATP-produksjonen, noe som er mest alvorlig for organene som bruker mest energi, dvs. nervesystemet, hjertet og musklene. De typiske kliniske trekkene ved KSS er kardiaale ledningsforstyrrelser, progressiv oftamolplegi (nedsatt styring av øyebevegelser, strabisme, andre øyekoordinasjonsforstyrrelser og ptose) og RP. Andre trekk ved KSS er sensorineuralt hørselstap, vekstshemming, diabetes mellitus, hypoparathyroidisme, cerebellar ataxia, og demens med økt nivå av CSF protein.

Mer enn 12 diagnoser er nå beskrevet der mutasjonene sitter i det mitokondrielle DNA (mtDNA). Det ser ut som begge kjønn rammes like hyppig av sykdommen. Arvegangen er spesielt komplisert og det kan være vanskelig å si noe sikkert om eventuell gjentagelsesrisiko. Mange mitokondriesykdommer oppstår spontant uten andre kjente tilfeller i familien. Ved KSS kjenner man på verdensbasis bare til svært få familiære tilfeller.

Diagnosen stilles på grunnlag av kliniske bilde og legens kjennskap til sykdommen. Biter av muskel eller annet vev kan undersøkes for mitokondrier og enzymkonsentrasjoner. DNA-undersøkelser kan gjøres ved spesielle laboratorier for å finne ut om det foreligger en kjent genfeil/mutasjon. MR-skanning av hjernen kan vise forandringer i både basalgangliene, deler av korteks og cerebellum som kan være karakteristiske for blant annet KSS.

Det finnes i dag ingen helbredende behandling for mitokondriesykdommene. Prognosen er dårlig for KSS og mange pasienter dør 10-15 år etter manifestasjonen av sykdommen, pga hjerterytmeforstyrrelser, kardiomyopati, eller respirasjonssvikt²⁵.

3.3.4 Battens sykdom

Battens sykdom er også kalt Nevronal Ceroid lipofuscin (NCL) og Spielmeyer-Vogts sykdom. Dette er en arvelig tilstand preget av progressiv mental forverring. Den tilhører gruppen lysosymale sykdommer, og nedarves autosomt recessivt. Patofysiologisk ser man opphopning av fettstoffer (lipopigment/lipofuscin) i nervevev, deriblant hjernen. Dette fører til atrofi av nervevevet, noe som igjen gir blant annet mental forringing og andre karakteristiske symptomer ved NCL. Man inndeler sykdommen etter alder når sykdommen gir seg til kjenne. Man skiller mellom 8 undergrupper av NCL, inkludert den juvenile formen (JNCL) Sykdomsdebut er vanligvis mellom 5 og 15 år. Tidlige tegn på JNCL er som regel gradvis tap av syn (særlig nedsatt mørkesyn), epileptiske anfall og økende mental forringelse. Mer sjeldne symptomer er klossethet, balanseproblemer og atferds- eller personlighetsforandringer. Tilstanden finnes over hele verden, men arven synes å stamme fra Skandinavia, hvor den også er vanligst. I 2003 var ca en av 40 000 nyfødte i Norge rammet av sykdommen, og det eksisterte omtrent 35 kjente tilfeller i Norge²⁶⁻²⁸.

3.3.5 Abetalipoproteinaemia (Bassen-Kornzweg syndrom)

Abetalipoproteinaemia (ABL) blir beskrevet av Bassen og Kornzweig i 1950²⁹. ABL er en sjelden autosomal recessiv sykdom med dysfunksjonell lipoproteinmetabolisme. Dette skyldes mutasjoner i *MTP*-genet som koder for mikrosomalt triglycerid transportprotein (MTP). MTP katalyserer transporten av triglycerid, cholesterylester og phospholipid mellom phospholipid overflater. Endringer i sammensetningen eller sekresjonen av plasma lipoproteiner som inneholder apolipoprotein-B er tenkt å være den viktigste patogenetiske defekten³⁰. En stor del av barna med denne sykdommen er født av beslektede foreldre³¹. Neurologiske symptomer, som ligner Friedreichs ataxia, starter som regel før 20-års alder, men er også assosiert med fettmalabsorpsjon, hypokolesterolemi, akantocytose (takkete erythrocytter) og retinitis pigmentosa. Kronisk malabsorpsjon av lipider fører til mangel på fettløselige vitaminer. Plasma transport av vitamin E er avhengig av lipoproteiner med apolipoprotein-B, noe som gjør at vitamin E-konsentrasjonen er mest nedsatt. Vitaminene A, D og K er også redusert, men i mindre grad siden de har alternative transportveier.

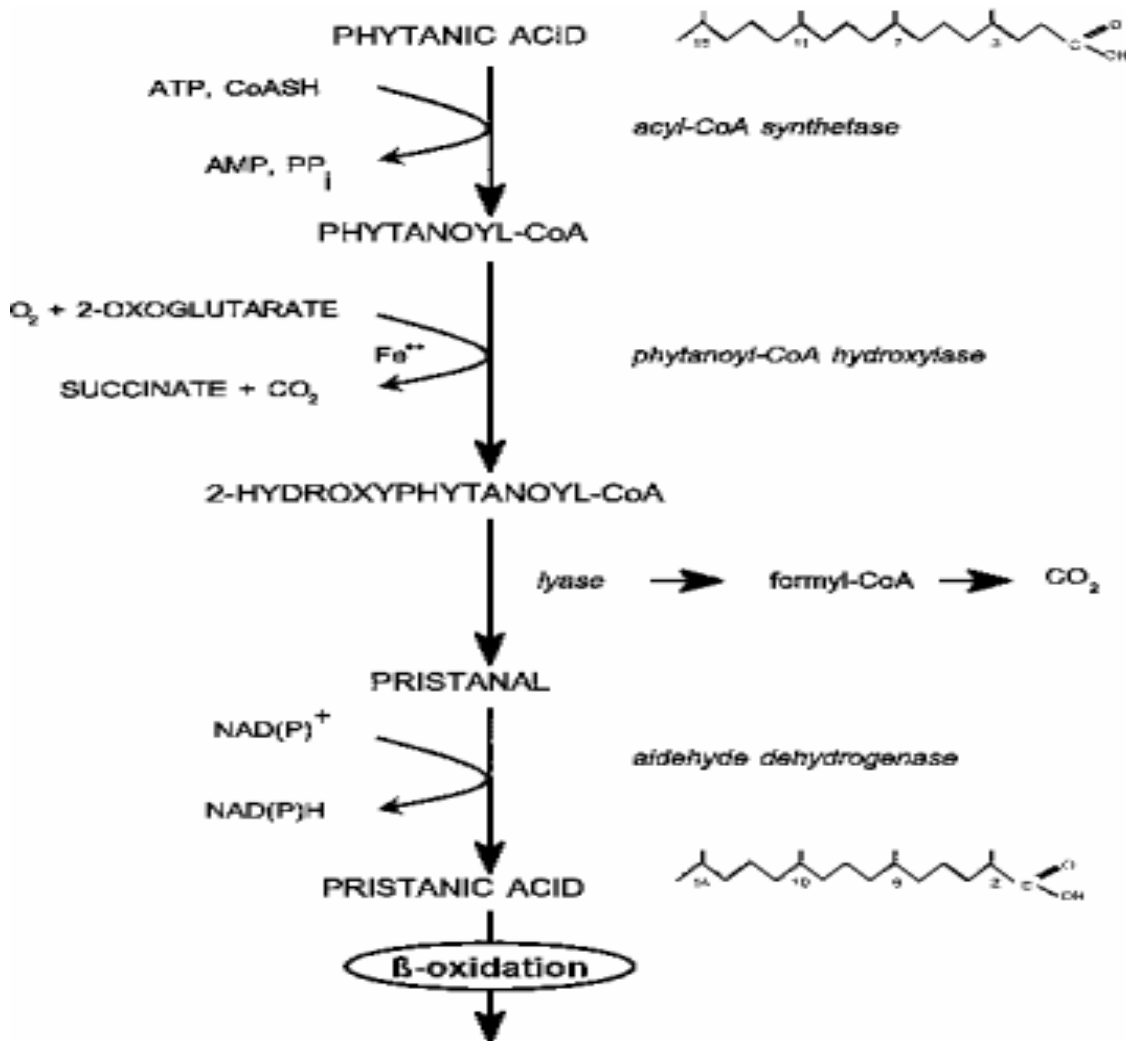
Vitamin A-mangel medfører nattblindhet. Akkumulering av lipofuscin (en brunlig pigment rest etter nedbrytning og ødelagte celler) i retina og andre vev er typisk for vitamin E-underskudd. Vitamin A og E-mangel gir symptomer tidlig i forløpet ved reduksjon både i mørke- og fargesynet. Høye doser med vitamin A medfører rask gjenoppretting av

retinafunksjon i de tidlige stadier av sykdommen³². Tillegg av vitamin E er rapportert å stabilisere sykdommen^{31,33}.

3.3.6 Refsums sykdom

Refsums sykdom (Adult Refsum's disease, ARD) kalles også arvelig motorsensorisk neuropati type IV (HSMN-IV). ARD har en autosomt recessiv arvegang, og ble beskrevet første gang av den norske nevrologen Sigvald Refsum i 1945.

ARD skyldes en svikt i alfa-oksidasjon av fytansyre (3,7,11,15 tetrametylheksadekanoinisyre, en metabolitt av phytol som er komponent av klorofyll). Defekten ligger i phytanoyl-Coenzyme A hydroxylase (PAHX), et peroksisomt enzym som katalyserer det andre trinnet i fytansyremetabolismen. Se figur 3. Genet (*PHYH*) for PHAX ligger på kromosom 10. Både punktmutasjoner og delesjoner er beskrevet for ARD-assosiert PAHX³⁴.



Figur 3: Fytansyremetabolismen, mutasjon i phytanoyl-CoA hydroxylase fører til ARD.

Fytansyre er en forgrenet fettsyre som er tilstede i mange næringsprodukter. Defekten i PAHX fører til økt konsentrasjon av fytansyre i blod og andre vev inkludert fett og neuroner. Mekanismen bak fytansyrens toksisitet og fysiologiske funksjon er foreløpig ukjent. Det er foreslått at den høye konsentrasjonen av fytansyre påvirker vitamin A-metabolismen i RPE, og fører til dannelse av toksiske substanser og progressiv retinadegenerasjon.

Symptomene starter i løpet av de første 20 leveår. Sykdommen kjennetegnes av perifer neuropati, pes cavus, cerebellar ataxi, sensorineural dövhet, anosmi og affeksjon av hjernenerver. Retinadegenerasjonen fører til nattblindhet, og det er typisk med en perifer konstriksjon av synsfeltet (kikkertsyn)³⁵.

I tillegg kan man se kardiomyopati, hudforandringer med tørre, skjellende flekker, og skjelettanomalier, særlig forkortede metatarsalbein. Diagnosen verifiseres ved å måle fytansyrenivået i plasma^{36,37}.

Kroppen produserer ikke fytansyre, og er derfor avhengig av eksogen tilførsel gjennom kosten. En spesialtilpasset diett med lavt fytolinnhold er gunstig og behandlingen bør vare livet ut^{38,39}. Plasmaferese gir en rask klinisk bedring ved akutte episoder med svært høye verdier av fytansyre, og ved svikt i diettbehandlingen⁴⁰.

Hos noen pasienter er det en langsom og gradvis progresjon, mens det hos andre er en raskere utvikling, eventuelt med dødelig utgang på grunn av f.eks. hjertekomplikasjoner.

3.4 Utfordringen i å stille en RP-diagnose

Den genotypiske kompleksiteten ved RP gjenspeiler seg i ulike fenotyper. De med tidlig-debuterende RP utvikler synstap tidlig i livet. Det er ikke mulig å skille mellom de tidligste debutene og Lebers kongenitale amaurose (LCA; tap av staver og tapper i de første leveårene, evt. at de er degenerert eller dysfunksjonelle alt ved fødselen. Det siste særlig ved autosomal recessiv arv). Andre med late-onset RP er asymptomatiske frem til midt i voksenlivet. Det finnes også RP-former med redusert eller ingen penetrans⁴¹.

Ved de typiske former for RP dominerer tapet av staver over reduksjonen i tappenes sensitivitet - noe som fører til nattblindhet. Ved andre typer avtar mengden staver og tapper parallelt. Av og til kan tapet av tapper overgå tapet av staver, noe som gir en form for RP der synsskarphet og manglende fargesyn er de mest fremtredende tidlige symptomene⁴². Atrofien av tappene i fovea kan nå opp til 90 % før det gir utslag i redusert synsskarphet. Med dette mangfoldet i manifestasjoner er det en klinisk utfordring å komme på sporet av en RP-diagnose. Eksempelvis kan det være vanskelig å oppdage pasienter med tidlig RP fordi de (og

vi andre) sjelden oppholder oss i skikkelig mørke - på grunn av elektrisk belysning de fleste steder. På det tidspunktet en person blir klar over sin nattblindhet, kan en reduksjon i tappenes sensitivitet ha skjedd på toppen av et tap av funksjon i stavene. Samtidig vil personen ha små problemer med å utføre daglige oppgaver, på tross av at det perifere synet er redusert med 50 %. Klinisk nyttige symptomer som leseproblemer og vansker med å utføre daglige aktiviteter oppstår når synsskarpheten blir dårligere enn 0,5 (20/40)⁴³. ERG gir et objektivt mål på fotoreseptor sensitiviteten og er mye mer pålitelige enn symptomer i diagnostikken av RP og i graderingen av alvorlighetsgrad.

3.5 Electroretinogram (ERG)

ERG registrerer den elektriske strømmen som et lysstimulus produserer i netthinnen. I friske fotoreseptorer er det en karakteristisk intensitet og hurtighet i de elektriske signalene, som blir redusert etter hvert som fotoreseptorene dør.

ERG kan registreres i lys (fotopisk ERG) for å undersøkes tappenes funksjon eller i mørke (skotopisk ERG) for å undersøke stavenes funksjon. Ved skotopisk ERG-undersøkelse blir pasientene plassert i et rom som kan mørklegges, eller de får en svart lapp over begge øynene for at de skal venne seg til mørket. Når øynene har tilpasset seg dekkes det ene øyet til, og en kontaktlinse plasseres på det andre. Alternativt legges en tynn tråd innunder øyelokket. En elektrode er festet til kontaktlinsen/tråden og en annen til pannen, slik at det blir mulig å måle den elektriske spenningen som produseres når lys sendes inn mot øyet. Maskinen avfyrer så skarpe lysglimt av forskjellig bølgelengde mot øyet og produserer en utskrift - et elektroretinogram - av hvordan fotoreseptorene i øyet reagerer på lyset. Deretter testes det andre øyet på samme måte. Måleresultatene avleses i mikrovolt.

Stadig bedre utstyr har gjort målingene mer presise, og gjentatte undersøkelser kan dokumentere at færre synsceller er i funksjon. I noen tilfeller kan det likevel vise seg at det ikke er godt samsvar mellom ERG-resultatene og synsevnen. Det kan medføre at synsevnen faktisk er bedre enn det ERG-resultatet skulle tilsi - eller motsatt. ERG-undersøkelsen er smertefri, men man kan føle en viss trykk mot kontaktlinsen. Enkelte pasienter melder om et visst ubehag ved lysglimtene. Det er ikke rapportert om alvorlige komplikasjoner^{3,12,44,45}.

3.5.1 Internasjonale ERG prosedyrer

Det var Gösta Karpe som innførte ERG i 1940-årene⁴. Ved hjelp av ERG målte han lav skotopisk respons tidlig i sykdomsforløpet og tap av fotopisk respons sent i sykdomsforløpet. Standard ERG utføres i henhold til retningslinjer bestemt av ISCEV, International Society of Clinical Electrophysiology of Vision (www.ISCV.org). ISCEV revurderer retningslinjene hvert fjerde år.

I korte trekk er standarder for fem basis ERG parametere som følgende:

ERG til et svakt lysglimt i mørkadaptert øyner → Staver ERG

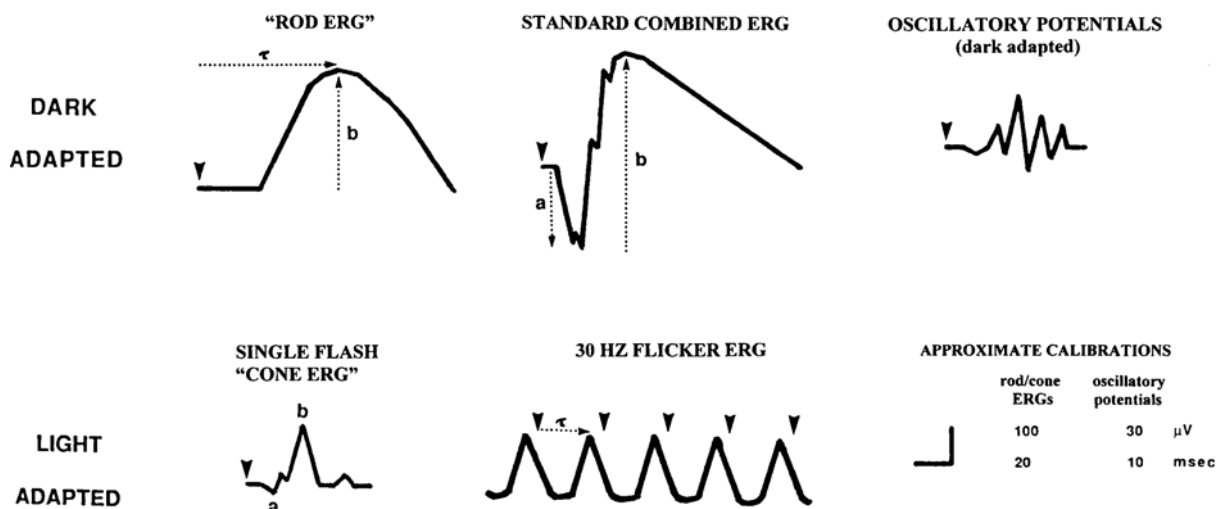
ERG til et sterkt lysglimt i mørkadaptert øyner → Standard kombinert ERG

Oscillatorisk potensial → Oscillatory potentials

ERG til et sterkt lysglimt i lysadapterte øyner → Single-flash Tapper ERG

ERG til en hurtig vekslende stimulus → Flicker/30-Hz flicker ERG

Se figur 4.



Figur 4. Diagrammer av fem basis ERG-fenomener definert etter internasjonale retningslinjer. Disse diagrammene er kun for illustrasjon av ERG. Stor pil indikerer stimulert lysglimt. Stiplet pil viser hvordan man måler time-to-peak (t implicit time), a-bølge amplitude og b-bølge amplitude. Før ERG-undersøkelsen må pasientens pupiller dilateres maksimalt. Deretter må pasienten mørkeadapteres i 20 minutter før man kan starte med Staver ERG og Standard kombinert ERG, og lysadapteres i 10 min før Tapper ERG. Det anbefales at man venter med

fluorescein angiografi eller fundus fotografi til etter ERG-undersøkelsen^{3,12,45}. Et positivt ERG innebærer en reduksjon av eller utslettet a- og/eller b-bølges amplitude.

4. Materiale og Metode

Vi har tatt utgangspunkt i en pasientgruppe som har vært til ERG undersøkelse på øyeavdelingen ved Ullevål universitetssykehus (UUS) i tidsrommet 2003-2006.

Siden dette er en retrospektiv studie, hvor pasientjournaler blir gjennomgått, søkte vi om tillatelse fra Datatilsynet via personsvernkonsulenten ved UUS. Prosjektoppgaven ble også godkjent av REK (regional komit for medisinsk forskningsetikk).

I samarbeid med 1. amanuensis dr. med Ragnheiður Bragadóttir fikk vi tilgang til ERG-laboratoriets loggbok for pasientgruppen vår. Dette utgjorde omtrent 150 pasienter. Samtlige pasienter ble tilsendt et samtykkeerklæringsskjema. Skjemaet forklarer blant annet vårt formål med prosjektet og at all pasientinformasjon forholdes anonymt. Skjemaet ble signert og returnert til UUS. Av de rundt 150 pasientene returnerte 85 pasienter signert samtykkeskjema. Det ble ikke sendt purringsbrev på grunn av stramt tidsskjema. Av disse 85 pasientene var det 77 som vi kunne bruke videre til vårt prosjekt. Åtte pasienter var uegnet til vårt formål enten på grunn av død, ikke journalført ERG eller andre årsaker.

Våren 2006 startet vi med vår retrospektive gjennomgang av pasientjournalene. All data ble ført inn i registreringskjemaer (se tillegg 1). Hver pasient fikk en spesifikk kode, som dannet grunnlaget for vår endelige database. Databasen ble opprettet på en forskningsserver ved UUS. Arbeidet med databasen ble avsluttet sommeren 2007.

5. Resultat

Vår materiale består av 77 pasienter, hvorav 39 kvinner (50,6 %) og 38 menn. Av pasientene var 89,6 % (n = 69) etnisk norske. Gjennomsnittsalder ved studietidspunkt var for hele gruppen 44,5 år, median alder 44 år (spredning 10-81). Yrkesstatus var ikke oppgitt hos 72,7 % (n = 56) av pasientene. Gjennomført skolegang var ikke oppgitt hos 88,3 % (n = 68) av pasientene. Førtien pasienter (53,2 %) hadde diagnosen RP, mens de resterende 36 enten var friske eller hadde annen diagnose. Av 36 ikke-RP pasienter var 10 friske slektninger av pasienter med autosomal dominant RP; èn var frisk bærer. Tjuseks hadde annen diagnose.

5.1 Generelle symptomer og funn

Det ble registrert tre pasienter med EKG patologi, mens ingen hadde fettintoleranse. To pasienter hadde unilateral vaskulær okklusjon, mens tre pasienter var utsatt for ensidig traume mot øyet. Av andre øyesykdommer fant vi: Katarakt (n = 5), netthinneavløsning (n = 1), glaukom (n = 1), uveitt (n = 1), makulaødem (n = 2), andre netthinnesykdommer (n = 14).

5.2 Funn blant pasienter med RP

Alle RP-pasientene hadde bilateral øyeffeksjon. Samtlige pasienter hadde positivt ERG, bortsett fra én som hadde ikke-registrerbar ERG på grunn av tekniske problemer. Av 41 RP-pasienter var det 23 kvinner (56,1 %) og 18 menn. Gjennomført skolegang var ikke oppgitt hos 85,4 %, (n = 35) mens 70,7 % (n = 29) hadde ukjent yrkestatus. Vi har derfor valgt å ikke lage noen statistikk over disse opplysningene. Gjennomsnittsalder ved studietidspunkt var 45,7 år, median alder 42 år (spredning 12-81). For de pasientene det var oppgitt var gjennomsnittsalder ved sykdomsdebut 29,8 år (n = 15), median alder 25 år (spredning 6-65), og gjennomsnittsalder ved sykdomsdiagnose 40,1 år (n = 28), median alder 41 år (spredning 5-76). To pasienter hadde syndromisk RP, hvorav begge hadde Usher syndrom type 1.

5.2.1 Symptomer og kliniske funn

24,4 % (n = 10) av RP-pasientene hadde ringskotom, 4,9 % (n = 2) var blinde, men 50,6 % (n = 23) hadde ikke oppgitt synsfeltutfall. Vi fant 70,3 % (n = 30) med nattblindhet. Fire pasienter hadde nedsatt fargesyn, men opplysninger om fargesynsforandringer var ikke angitt hos 90,2 % (n = 37). Av oftalmoskopiske funn hadde 65,9 % (n = 27) benlegemer, 70,7 % (n = 29) tynne kar og 61 % (n = 25) blek papille.

5.2.2 Forekomst av andre sykdommer og tilstander blant RP pasienter

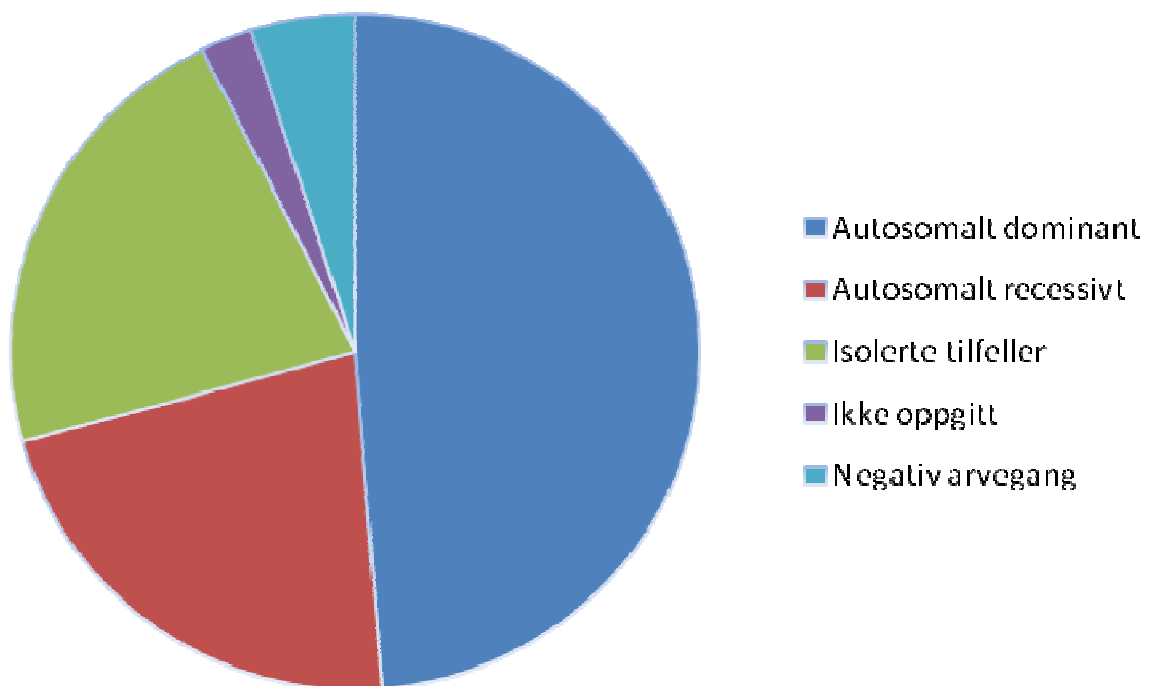
To pasienter hadde sensorisk hørselstap, begge brukte høreapparat (Usher syndrom type 1). Ingen av pasientene med RP hadde balanseforstyrrelser eller fettintoleranse. En pasient med angina pectoris hadde EKG-patologi,.

Av andre øyesykdommer fant vi: Katarakt (n = 3), netthinneavløsning (n = 1), uveitt (n = 1), makulaødem (n = 2), andre netthinnesykdommer (n = 6). En pasient hadde systemisk infeksjon. En pasient hadde unilateral vaskulær okklusjon, mens en var utsatt for ensidig

traume mot øyet. Ingen krefttilfeller ble registrert, heller ingen tilfeller av Avitaminose A eller vitamin E-mangel.

5.2.3 Arvegang hos RP pasienter

Figur 5 viser fordelingen mellom autosomal recessiv og autosomal dominant arvegang og isolerte tilfeller. Blant 41 RP pasienter hadde 48,8 % (n = 20) autosomal dominant (AD) arvegang, 22 % (n = 9) autosomal recessiv (AR), 22 % (n = 9) isolerte tilfeller, 4,9 % (n = 2) hadde negativ arvegang og hos 2,4 % (n = 1) var det ingen opplysninger om arvegang. De to pasientene med negativ arvegang hadde undergrupper av RP (Lebers congenitale amaurose og Retinitis punctata albescence) som nedarves hovedsakelig autosomt recessivt, men dominante former har også forekommet.



Figur 5. Diagrammet viser fordelingen av arvegang blant RP pasientene. Vedr. andelen med ”negativ arvegang”; se tekst.

5.2.4 Arvegang hos ikke-RP pasienter

Blant 36 ikke-RP pasienter var 28 % (n = 10) medlemmer av familier med autosomt dominant (AD) nedarvet RP, mens 5,6 % (n = 2) kom fra familier med autosomal recessiv (AR) RP. 52,8 % (n = 19) hadde ingen slektninger med RP og hos 13,9 % (n = 5) var det ingen opplysninger om arvelig belastning.

Ni av pasientene var friske medlemmer av familier med AD arvegang som gjennom ERG-undersøkelsen fikk bekreftet at de selv ikke var rammet. Den tiende er en frisk bærer. Hun er 53 år gammel og er obligat bærer av et gen for autosomal dominant RP, bestemt ut fra at både hennes forelder og hennes barn er rammet av sykdommen. Hun er også testet molekylærgenetisk og har fått påvist det syke genet. Hun har normalt ERG og ingen symptomer på RP. Man har derfor karakterisert henne som en frisk bærer av et dominant arveanlegg.

5.3 Funn blant ikke-RP-pasienter

Noen av pasientene som ikke hadde RP hadde likevel synsfeltutfall, fordelt slik: Ringskottom parasentralt (n = 4), tunnelsyn (n = 1), ikke oppgitt i journal (n = 30). Andre symptomer blant de 36 ikke-RP pasientene var nattblindhet (n = 3) og fargesynsforandring (n = 2). Av andre øyesykdommer fant vi: Katarakt (n = 1), glaukom (n = 1), andre netthinnesykdommer (n = 8). Tre pasienter hadde unilateral øyeffeksjon; vaskulær okklusjon (n = 1) og traume (n = 2). Ingen hadde klassiske oftalmoskopiske RP-funn (benlegemer, tynne kar og blek papille). Vi fant ett tilfelle med toksisitet som følge av nevroleptika (ikke fenotiazin). To av pasientene hadde polynevropati.

Blant 36 ikke-RP pasienter hadde 30 pasienter negativ ERG, to hadde positiv ERG, mens fire hadde ERG med annen patologi. Av de to som har positiv ERG har én fått diagnosen Pattern makuladystrofi. Blant de med negativ ERG fant vi følgende diagnoser: Autosomal dominant okulær albinisme (n = 2), autosomal dominant progressiv ekstern oftalmoplegi (n = 1), BEST sykdom (n = 2), myelindystrofi (n = 1), Pattern makula dystrofi (n = 1), adult foveomakulær vitelliform dystrofi (n = 1), autosomal recessiv tappdystrofi (n = 1). Pasientene som hadde slektninger med RP hadde alle negative ERG. De resterende pasientene med negativt ERG (n = 17) hadde ingen spesifikk diagnose.

6. Diskusjon

Denne prosjektoppgaven hadde som hensikt å kartlegge karakteristika hos RP-pasienter undersøkt ved ERG-laboratoriet ved UUS for å 1) finne ut hvordan sykdommen har påvirket deres funksjonsnivå, 2) se når i livet symptomene manifesterer seg, 3) undersøke om det eksisterer en etnisitetskomponent siden dette er en arvelig sykdom, 4) lete etter RP-pasienter som kan ha en form for syndromisk RP, 5) undersøke arvegangeren hos pasientene, 6) vurdere ERG-undersøkelsens rolle i diagnostiseringen av RP samt å 7) berede grunnen for en eventuell prospektiv registrering.

Ved retrospektiv gjennomgang av pasientmaterialet fant vi:

- 1) Data om sosiale forhold som yrkestatus og utdanning var mangelfulle. Hos 85,4 % av RP-pasientene var utdanningsnivå ikke oppgitt og hos 70,7 % var yrkesstatus ukjent. Disse data er viktige for blant annet å vurdere funksjonsnivået til RP-pasientene og i hvilken grad sykdommen påvirker deres livsutfoldelse.
- 2) Alder for sykdomsdebut var oppgitt hos 15 av 41 RP-pasienter. Gjennomsnittet var på 29,8 år og median alder på 25 år (spredning 6-65). Spredningen viser at sykdommen kan debutere fra tidlig barndom til sen voksenalder. Dette er muligens et aspekt av ulike grader av penetrans. Median alder stemmer bra med tall fra litteraturen⁴.
- 3) Av RP-pasientene var 85,4 % etnisk norske. Fire hadde ikke-vestlig bakgrunn, mens to hadde ukjent bakgrunn. Vi fant altså ikke tegn til at noen etniske grupper var tydelig overrepresentert i materialet.
- 4) Vi fant kun to pasienter med ”syndromisk RP” (Usher syndrom type 1). Dette stemmer ikke overens med litteraturen, som tilsier at ca 20-30% av RP-pasientene har syndromisk RP², samt at Usher syndrom utgjør 18% av alle RP tilfellene. Dette kan ha flere årsaker. En mulig forklaring kan være manglende fokus rettet mot syndromene og deres respektive symptomer. En alternativ forklaring er at forekomsten av syndromer virkelig var lav i vårt pasientmateriale. Begge pasientene med Usher syndrom type 1 var blitt diagnostisert i barnealderen.
- 5) Vi fant at 48,8% av RP-pasientene hadde autosomt dominant arvegang. Dette er noe høyere enn data fra litteraturen, hvor det rapporteres om en fordeling på 30-40%^{2,5,6}. For det første tolket vi dette som et utslag av et lite pasientmateriale, fordi det kunne tenkes at med autosomt recessiv arvegang fantes blant den fraksjonen som ikke var med i undersøkelsen.

Den andre og kanskje viktigste grunnen var at mange av pasientene var deltakere i et prosjekt med AD-RP i regi av Grøndahl et al ved Medisinsk Genetisk avdeling ved Rikshospitalet. Resultatene viste også at 22 % av RP-tilfellene var tilsynelatende isolerte og 22% var AR-RP. Dette stemmer ganske bra med litteraturen angående AR-RP-forekomsten (50-60 %) ^{2,5,6} – gitt at de fleste av de isolerte tilfellene egentlig var AR-RP. Disse funnene kan ikke direkte sammenlignes med litteraturen fordi vårt materiale er såpass lite. Men vi mener at resultatet er nokså rimelig og stemmer bra overens med større studier.

Et interessant funn var pasienten som var frisk bærer av et autosomt dominant RP-gen. Pasienten var slektning av en familie med AD-RP (dette innebærer at hun har nær slektning med AD-RP foran og etter seg i slektstreet) slik at man kan si med stor grad av sikkerhet at sykdommen gikk gjennom henne. Dette ble også bekreftet ved genetisk analyse. Det viktige med denne pasienten var at hun demonstrerer at RP kan ha en variabel penetrans. Det vil si at man kan være bærer av det syke genet uten at det ”trenger gjennom” og gir klinisk sykdom. Dette er også observert av andre ⁴¹.

Vårt viktigste funn i denne sammenheng var ti pasienter som var medlemmer av AD-RP familier som fikk avkreftet mistanke om RP, alle hadde en negativ ERG. De som fikk diagnosen RP (n = 41) hadde positiv ERG.

Hos 9 av 36 pasienter med ikke-RP (alle hadde en negativ ERG), forelå det en annen diagnose. Disse inkluderer blant annet autosomal dominant okulær albinisme, BEST sykdom og mer (se resultat). En av grunnene til at disse pasientene var tilkalt til ERG undersøkelse kan være at de har liknende symptomer som RP, slik at man har mistenkt RP i disse tilfellene.

6) Ut i fra punkt 5 ser vi at ERG-undersøkelse kan ha en avgjørende differensial diagnostisk funksjon. Dette belyser den viktige rollen ERG har som en av diagnostiske verktøyene til å fastslå en RP diagnose.

7) Alle utfordringene vi møtte ved denne retrospektive registreringen viser at det er behov for kvalitetsikring av innsamlede data. Samtidig er det behov for nærmere kartlegging av denne pasientgruppen. I den anledning har vi utarbeidet to registreringskjemaer som kan brukes på ERG-laboratoriet ved øyeavdelingen ved UUS (se tillegg 1). Det ene skjemaet skal fylles ut av pasienten, der han/hun blant annet oppgir yrkestatus, utdanningsnivå og spørsmål om arvelig belastning for RP. Det andre skjemaet skal fylles ut av legen, som blant annet skal registrere diagnose, kliniske- og ERG-funn, samt komme med forslag til arvegang hos pasienten. Disse skjemaene er omarbeidet fra registreringskjemaet vi brukte til

datainnsamling under oppgaven. Ved hjelp av skjemaene tror vi at det blir lettere for helsepersonellet både å registrere og kvalitetssikre data. Dette vil være nyttig for fremtidig forskning knyttet til ERG-laboratoriet, for eksempel i en prospektiv studie på dette området.

En av utfordringene ved en retrospektiv undersøkelse er å få et pasientmateriale med kvalitativt gode nok data for å trekke pålitelige og klinisk signifikante konklusjoner. Kvaliteten på vårt materiale var varierende og tildels lite tilfredsstillende med hensyn til de momentene vi har tenkt å undersøke. Dette gjør det vanskelig å generalisere fra resultatene. Bare halvparten av de omtrent 150 pasientene som hadde vært til ERG-undersøkelse leverte inn samtykke til å la seg registrere. Ved en eventuell prospektiv registrering ville man antagelig oppnådd en høyere registreringsgrad.

Innledningsvis lagde vi en database for å registrere hver pasient. Underveis ble denne endret ettersom vi ved gjennomgang av data fant ut at databasen manglet flere momenter for registrering. Dette var en av svakhetene ved vår database, noe som kunne vært unngått hvis vi hadde revurdert databasen for eksempel etter de første ti registreringene.

En annen svakhet var databasens første layout som skapte komplikasjoner for registreringen. Vår manglende kunnskap om programmet Microsoft Excel gjorde registreringen mer komplisert etter hvert som pasienttallet steg. Dette førte til feilregistreringer, som igjen ga falske resultater. For å kvalitetssikre dette måtte vi gjennomgå hele databasen flere ganger etter endt registrering.

Vår undersøkelse viser at det er et behov for en nærmere kartlegging av RP-pasientene. Behovet kan delvis dekkes ved å kvalitetssikre innhentede data på ERG laboratoriet ved UUS med våre registreringsskjemaer. Dette vil være et godt grunnlag for en prospektiv studie.

7. Referanseliste

1. Buch H, Vinding T, La Cour M, Appleyard M, Jensen GB, Nielsen NV. Prevalence and causes of visual impairment and blindness among 9980 Scandinavian adults: the Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology* 2004; 111: 53-61.
2. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet* 2006; 9549: 1795-1809.
3. Berson EL: Retinitis pigmentosa: The Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 1659-1676.
4. Karpe G. The basis of clinical electroretinografi. *Acta Ophthalmol* 1945; 24[Suppl]: 84
5. Grondahl J. Estimation of prognosis and prevalence of retinitis pigmentosa and Usher syndrome in Norway. *Clin Genet* 1987; 31: 255-264.
6. Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, Hayes RP, Roderick TH. Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine, *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 357-365.
7. Rivolta C, Berson EL, Dryja TP, Paternal uniparental heterodisomy with partial isodisomy of chromosome 1 in a patient with retinitis pigmentosa without hearing loss and a missense mutation in the Usher syndrome type II gene USH2A. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1566-1571.
8. Kajiwara K, Berson EL, Dryja TP. Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and ROM1 loci. *Science* 1994; 264: 1604-1608
9. P Lestienne and G Ponsot. Kearns-Sayre syndrome with muscle mitochondrial DNA deletion, *Lancet* 1988; 8590: 885.
10. Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Perspective on Genes and Mutations Causing Retinitis Pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 151-158.

11. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1297-1305.
12. NEL, Norsk Elektronisk Legemiddelhåndbok, www.legehanboka.no/asp/document.asp?id=3647 (07.08.2007)
13. www.medstudents.com.br/raredi/raredi4.htm (06/09/2007)
14. www.blindness.org/visiondisorders/causes.asp?type=5 (07/09/2007)
15. www.mdsupport.org/library/stargardt.html (07/09/2007)
16. Boughman JA, Vernon M, Shaver KA. Usher syndrome: definition and estimate of prevalence from two high-risk populations. *J Chronic Dis* 1983; 36: 595–603.
17. Smith RJH, Berlin CI, Hejtmancik JF, Keats BJB, Kimberling WJ, Lewis RA, Moller CG, Pelias MZ, Tranebjaerg L. Clinical diagnosis of the Usher syndromes. *Am J Med Genet* 1994; 50: 32-38.
18. RJ Pennings, RR Fields, PL Huygen, AF Deutman, WJ Kimberling and CW Cremers, Usher syndrome type III can mimic other types of Usher syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 525–530.
19. C Rivolta, EL Berson and TP Dryja. Paternal uniparental heterodisomy with partial isodisomy of chromosome 1 in a patient with retinitis pigmentosa without hearing loss and a missense mutation in the Usher syndrome type II gene USH2A. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1566–1571.
20. Liu XZ, Walsh J, Mburu P et al. Mutations in the myosin VIIA gene cause non-syndromic recessive deafness. *Nat Genet* 1997; 16: 188–190.
21. Aarskog D, Bjercknes R. Bardet-Biedl syndrom. *Pediatrisk Endokrinologi* 1999; 13: 43-46.
22. Katsanis N. The oligogenic properties of Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet.* 2004; 13: R65-R71.

23. O'Dea D, Parfrey PS, Harnett JD, Hefferton D, Cramer BC, Green J. The importance of renal impairment in the natural history of Bardet-Biedl syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 776-83.
24. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet–Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet* 1999; 36: 437–446.
25. www.frambu.no (24.09.2007)
26. www.legehandboka.no/asp/document.asp?id=19693 (07.08.2007)
27. www.frambu.no/modules/module_123/proxy.asp?I=13246&C=1&D= (23.08.2007)
28. Haug MK. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 1908-1910
29. Bassen FA, Kornzweig AL. Malformation of the erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa. *Blood* 1950; 5: 381–387.
30. Ohashi K, Ishibashi S, Osuga J, Tozawa R, Harada K, Yahagi N et al. Novel mutations in the microsomal triglyceride transfer protein gene causing abetalipoproteinemia. *J Lipid Res* 2000; 41: 1199–1204.
31. Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma ME, Wetterau JR. The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Ann Rev Nutr* 2000; 20: 663–697.
32. Gouras P, Carr RE, Gunkel RD. Retinitis pigmentosa in abetalipoproteinemia: effects of vitamin A. *Invest Ophthalmol* 1971; 10: 784-793.
33. Bishara S, Merin S, Cooper M, Azizi E, Delpre G, Deckelbaum RJ. Combined vitamin A and E therapy prevents retinal electrophysiological deterioration in abetalipoproteinaemia. *Br J Ophthalmol* 1982; 66: 767-70.
34. Wills AJ, Manning NJ, Reilly MM. Refsum's disease. *Q J Med* 2001; 94: 403–406.

35. Verhoeven NM, Wanders RJ, Poll BT, Saudubray JM, Jakobs C. The metabolism of phytanic and pristanic acid in man: a review. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21: 697–728.
36. Claridge KG, Gibberd FB, Sidey MC. Refsum disease: the presentation and ophthalmic aspects of Refsum disease in a series of 23 patients. *Eye* 1992; 6: 371–375.
37. Ramsay BC, Meeran K, Woodrow D et al. Cutaneous aspects of Refsum's disease. *J Roy Soc Med* 1991; 84: 559–560.
38. Brown PJ, Mei G, Gibberd FB et al. Diet and Refsum's disease. *J Hum Nutr Dietet* 1993; 6: 295–305.
39. Lou JS, Snyder R, Griggs RC. Refsum's disease: long term treatment preserves sensory nerve action potentials and motor function. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1997; 62: 671–672.
40. Harari D, Gibberd FB, Dick JP, Sidey MC. Plasma exchange in the treatment of Refsum's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1991; 54: 614–617.
41. Rivolta C, Sharon D, DeAngelis MM, Dryja TP. Retinitis pigmentosa and allied diseases: numerous diseases, genes, and inheritance patterns. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1219-1227.
42. Birch DG, Anderson JL and Fish GE. Yearly rates of rod and cone functional loss in retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy. *Ophthalmology* 1999; 106: 258-68.
43. Virgili G, Pierrottet C, Parmeggiani F, et al. Reading performance in patients with retinitis pigmentosa: a study using the MNREAD charts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 3418-3424.
44. Innsikt gir utsikter, informasjonshåndbok fra Retinitis Pigmentosa Foreningen i Norge
45. Marmor MF, Holder GE, Mathias W, Seeliger MW et al. Standard for clinical electroretinography. *Documenta Ophthalmologica* 2004; 108: 107–114.

8. Tillegg

RP-registreringsskjema (fylles ut av pasienten) Pas.nummer:.....

Pasientens navn:.....Personnr:.....

Fylt ut av:.....Dato:.....

Hvilket diagnose har øyesykdommen
din:.....

Gjennomført
skolegang:.....

Yrkesstatus:

Nåværende stilling

.....

Uføretrygdet () Arbeidsledig () Sykemeldt ()

Hvor gammel var du da fikk diagnosen RP?

.....
.....

Hvorfor ble du henvist til ERG-Undersøkelse:

- Jeg har en slektning med RP ()
- Jeg har RP selv ()
- Det er mistanke om at jeg har RP ()

Er det noen med RP i familien din: JA () Nei ()

Hvis Ja, hvem?

Oppgi familieforhold til deg:.....

RP-registrerings skjema (fylles ut av legen)

Pas.nummer:.....

Pasientens navn:..... Person nr:.....

Diagnose:..... **RP ()**

Ikke RP ()

Kliniske symptomer/funn:

Øyeffeksjon: () Unilateral () Bilateral () Ukjent

Nattblindhet: () Ja () Nei

Fargesynsforandringer: () Ja () Nei

Oftamoskopiske funn:

Benlegemer: () Ja () Nei

Tynne kar: () Ja () Nei

Blek papille: () Ja () Nei

ERG-funn:

	Høyre øye	Venstre øye
Skotopisk respons 24 dB	()	()
Skotopisk respons 0 dB	()	()
Fotopisk respons single flash	()	()
Fotopisk respons 30 Hz flicker	()	()

() Avtalt ERG-oppfølging.....Hvis Ja. Tidsrom.....

() Avtalt kontroller..... Hvis Ja. Tidsrom.....

Syndromiske tilleggfunn:.....

Andre sykdommer/tilstander:.....

Arvegang

Hvilke andre i familien er rammet.....

Forslag til arvegang..... () Sikker () Usikker

Autosomt Dominant ()

Autosomt Recessivt ()

Isolert tilfelle()