

**UNIVERZITET U BEOGRADU
FAKULTET ZA SPECIJALNU EDUKACIJU I
REHABILITACIJU**

**U SUSRET INKLUZIJI –
DILEME U TEORIJI I PRAKSI**

*Priredio
Dobrivoje Radovanović*

Beograd, 2008.

**EDICIJA:
radovi i monografije**

„U SUSRET INKLUZIJI – DILEME U TEORIJI I PRAKSI“

Izdavač
Univerzitet u Beogradu
Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju –
Izdavački centar (CIDD)

Za izdavača
Prof. dr Dobrivoje Radovanović, dekan

Urednik edicije
Prof. dr Zorica Matejić-Đuričić

Uređivački odbor
*Prof. dr Dobrivoje Radovanović, Prof. dr Dragan Rapaić,
Prof. dr Nenad Glumbić, Prof. dr Sanja Đoković, Doc. dr Vesna Vučinić,
Prof. dr Mile Vuković, Prof. dr Svetlana Slavnić*

Recenzenti
*Prof. dr Stane Košir
Doc. dr sci. Senka Sardelić*

Štampa
„Planeta print“, Beograd

Tiraž
350

ISBN 978-86-80113-71-5

**Objavljivanje ove knjige pomoglo je
Ministarstvo nauke Republike Srbije**

*Odlukom Nastavno-naučnog veća br. 3/9 od 8.3.2008. o pokretanju
Edicije: monografije i radovi.*

www.fasper.bg.ac.yu

STARGARDTOVA BOLEST - NASLEDNA JUVENILNA DEGENERACIJE MAKULE

Jasmina Maksić, Dragan Ninković
Univerzitet u Beogradu, Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju
Predrag Mitrović, Mirjana Milosavljević, Miodrag Mitrović
Ordinacija Mitrović, Beograd

Stargardtova bolest (STGD) je jedan od najčešćih oblika degeneracije makule u detinjstvu. Bolest je sporo progresivna i vodi teškom obliku slabovidosti (legalno slepilo). STGD se najčešće nasleđuje autozomno recesivno (AR), a mutacija ABCA 4 gena na hromozomu 1 je odgovorna za nastanak bolesti. Zbog mutacije gena onemogućen je transport materija do i od fotoreceptorskih ćelija. Posledično, nagomilava se lipofuscin u pigmentnom epitelu retine koji propada, i zajedno sa prisutnim A2E toksinom u fotoreceptorskim ćelijama dovodi do oštećenja i atrofije makule. Ove promene rezultiraju gubitkom centralnog vida. Kliničku sliku karakteriše gubitak centralne vidne oštine, fotofobija, produžena adaptacija sa svetla na tamu kao i poremećaj kolornog vida. Sa progresijom promena u makuli javljaju se slepa polja (skotomi) u centralnom viđenju do praktično gubitka centralnog vida. Dijagnoza STGD se postavlja kliničkim pregledom (oftalmoskopija), i uz pomoć fluoresceinske angiografije (FA), elektroretinografije (ERG), elektrookulografije (EOG) i dr. Autori ilustruju pojedine stadijume bolesti sopstvenim kolor i angiofotografijama. Terapija STGD za sada nije moguća. Bolest je sporo progresivna i oboleloj deci treba omogućiti, stvaranjem potrebnih uslova, da nastave obrazovanje u školi koju su do tada pohađala, koliko god je to moguće. Na ovaj način bi se deci sa STGD pomoglo da vremenom prihvate svoju bolest. Profesionalna orijentacija zauzima značajno mesto u njihovom životu. Osobama sa porodičnim opterećenjem za STGD preporučuje se genetsko savetovanje pre zasnivanja porodice.

Ključne reči: Stargardtova bolest, Makularna degeneracija, mutacija ABCA4 gena

Stargardtova bolest (STGD) je jedan od najčešćih uzroka degeneracije makule u detinjstvu. Incidenca bolesti je 1:10 000 i zahvata oba pola podjednako. Stargardtova bolest je obostrana, nasledna degenera-

cija makule atrofičnog tipa, koja obično počinje u prvoj ili drugoj deceniji života. Bolest je sporo progresivna i dovodi do znatnog smanjenja, praktično gubitka centralnog vida. S obzirom na rani početak bolesti, najčešće između 7 i 14 godine života, obolela deca bivaju vremenom značajno ometena u svojim aktivnostima, posebno školskim.

Juvenilnu degeneraciju makule prvi put opisuje nemački oftalmolog Karl Stargardt (11) 1909. godine, dok Franceschetti (10) 1963. godine uvodi termin Fundus flavimakulatus (FF) koji predstavlja oblik makularne degeneracije sa oštećenjem retine i van makule, uz gubitak centralnog i perifernog vida. Ova dva entiteta identifikovana su kao isto genetičko oboljenje sa različitom ekspresijom. Godine 1991. Turut i saradnici (6) opisuju porodice sa više zahvaćenih članova u istoj porodici koji su imali različitu kliničku sliku. Naime, pojedini članovi su imali atrofičnu makulu i oštećenje centralnog vida, neki su imali oštećenje makule sa perimakularnim žutim mrljama, a neki članovi Fundus flavimakulatus. Takođe, 1991. godine Gass (7) svrstava, na osnovu angiografskog nalaza, pacijente sa Stargardtovom bolešću u četiri grupe. 1. Jarko crveni fundus i prikrivena fluorescencija horioideje 2. Atrofična makulopatija sa ili bez mrlja 3. Atrofična makulopatija sa kasnim znacima i simptomima retinitis pigmentoze 4. Prisustvo mrlja bez atrofije makule. Ovo govori o polimorfizmu bolesti. U daljem radu pažnju posvećujemo "čistoj" Stargardtovoj bolesti.

STGD se najčešće nasleđuje autozomno recesivno (AR), ali su opisani slučajevi (10%) autozomno dominantnog nasleđivanja (hromozom 6). 1997. godine otkrivena je mutacija ABCA4 gena na hromozomu 1, koja je odgovorna za nastanak AR oblika bolesti. Autozomno recesivno nasleđena bolest je posledica spajanja mutiranih gena oba roditelja koji su fenotipski zdravi nosioci. Svako njihovo dete ima 25% šanse da oboli. Nažalost, tek kada se ispolji bolest u deteta, otkriju se i roditelji kao heterozigotni nosioci. Proizvod ABCA4 gena je protein koji je odgovoran za transport materija između fotoreceptorskih ćelija retine i pigmentnog epitela retine (PER) koji leži ispod njih. Fotoreceptorske ćelije su čepici u makuli (odgovorni za centralni i kolorni vid) i štapići i čepići ostalog dela retine (odgovorni za viđenje u mraku i periferni vid). Ove ćelije sadrže fotohemijske supstance u čiji sastav ulazi pigment retinal, poreklom iz vitamina A, koji se pretvara u retinol kada se ove supstance izlože svetlosti u procesu viđenja. Ovo dovodi do razlaganja fotohemijskih supstanci u ćelijama, a nastali štetni produkti se transportuju do pigmentnog epitela retine gde se obnavljaju. Kod Stargardtove bolesti, zbog mutacije ABCA4 gena, onemogućen je transport do i od fotoreceptorskih ćelija retine. Posledica toga je nagomilavanje lipofuscina (depoziti bogati mastima) u ćelijama pigmentnog epitela retine koje oštećuje. Zbog propadanja ovog sloja, kao i zbog prisutnog toksičnog produkta A2E u fotoreceptorskim ćelijama retine, nastaje oštećenje i atrofija makule, često i neposredne okoline makule (perimakularna regija). Znači, Stargardtovu

bolest karakteriše atrofija makule i perimakularne regije uz funkcionalno dobro očuvan ostali deo retine.

Stargardtova bolest je sporo progresivna i u toku 10 do 15 godina ona se razvije u potpunosti. Kliničku sliku karakterišu rani i kasni simptomi. Najpre se gubi vidna oštrina i slike su zamagljene, a pokušaji korekcije naočarima ili kontaktnim sočivima su bezuspešni. Produžena je adaptacija sa svetla na tamu, prisutna je fotofobija i u različitoj meri poremećaj kolornog vida. U skladu sa progresijom promena u makuli, javljaju se slepa polja (skotomi) u centralnom viđenju do praktično potpunog gubitka centralnog vida. Obolela deca okreću glavu i oči da bi pod posebnim uglom videla delom makule koji je očuvan. Gubitkom centralnog vida gubi se mogućnost viđenja središnjih delova predmeta ili npr. lica sagovornika, ali očuvanim delom periferne retine obolele osobe mogu videti konture glave ili ivice ramena. Moguć je fantomski vid ili vidne halucinacije koje se objašnjavaju senzacijama koje prima mozak i pokušava da ih obradi. STGD nikad ne dovodi do potpunog gubitka vida s obzirom da periferni vid ostaje dobro očuvan. Oštrina vida postepeno se smanjuje do 0,5 kada ima tendenciju brzog opadanja do 0,1, što se smatra "legalnim slepilom" tj. teškim oblikom slabovidosti. U našoj zemlji oštrina vida 0,3 podrazumeva upis u posebne ustanove i škole.

Dijagnoza Stargardtove bolesti u ranom periodu može biti otežana. Iako zahvaćena deca subjektivno imaju tegobe, retina može još uvek delovati normalno prilikom rutinskog oftalmološkog pregleda. Vremenom promene postaju vidljive prilikom oftalmoskopiranja u vidu žutih mrlja lipofuscina neposredno oko makule koja ne deluje homogeno (prašinsto je izmenjena). Metode koje potvrđuju dijagnozu su fluoresceinska angiografija (FA), elektroretinografija (ERG) i elektrookulografija (EOG). FA daje jasnu sliku promena u različitim stadijumima i oblicima bolesti. Od oštećenja pigmentnog epitela retine i makule, često i perimakularne regije (STGD), do prisustva različitog broja i grupisanosti žutih depozita lipofuscina u retini, u različitim stadijumima razvoja (FF). Resorpcijom žutih mrlja ostaje hipopigmentovan i atrofičan pigmentni epitel. Kasniji stadijum bolesti pokazuje atrofiju horiokapilarisa u makuli, dok je atrofija pigmentnog epitela prostrana. Krvni sudovi retine su suženi. ERG, EOG, kolorni vid i adaptacija na tamu su patološki.

Terapija Stargardtove bolesti za sada nije moguća. Nošenje tamnih naočara sa UV zaštitom, kao i izbegavanje izlaganja jakoj svetlosti mogu donekle usporiti progresiju bolesti. Takođe, neophodna su i pomagala koja olakšavaju adaptaciju na promene u viđenju. Ono što uliva nadu, su pojedina istraživanja koja ukazuju na moguću gensku terapiju u budućnosti. Genska terapija podrazumeva uvođenje funkcionalnog gena u ćelije.

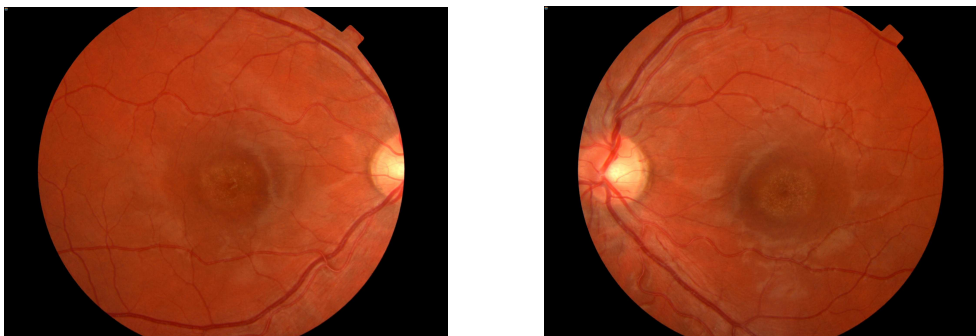
Prenosni sistemi su vektori, često virusnog porekla, i mogu se infiltrirati u jedro ćelije koja sadrži mutirani gen. Međutim, virusi sadrže i štetne elemente koji izazivaju imuni odgovor. Napori su da se modifika-

cijom virusa eliminišu imunogena svojstva uz očuvanje funkcije vektora. Poznavanjem mutiranog gena i njegovog lokusa a uz prisustvo vektora, gen terapija bi bila od neprocenjivog značaja. Za sada članovi porodica sa rizikom za STGD mogu se otkriti genetskim testiranjem, a u genetskom savetovalištu dobiti neophodne savete za planiranje porodice.

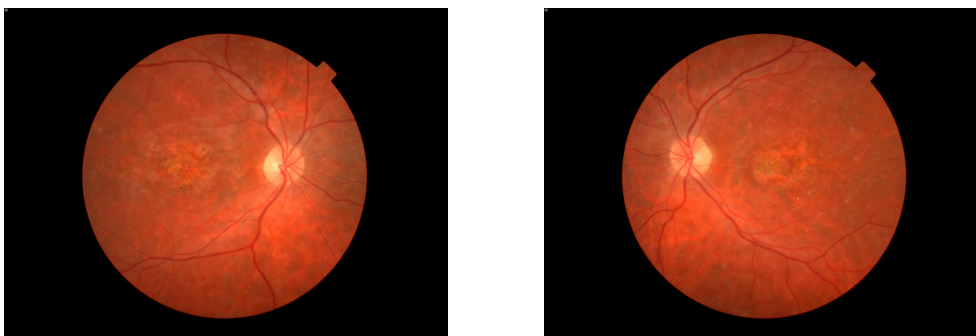
Sa otkrivanjem bolesti najvažnija je podrška i razumevanje porodice, najbliže okoline, nastavnika i drugova, kao i društva u celini. Roditelji i obolelo dete od samog početka bolesti moraju učiti o načinu života i ponašanja. Pravilna profesionalna orijentacija je veoma važna u životu ove dece i na to se mora misliti već pojavom bolesti. S obzirom da bolest često počinje u školskom periodu, poteškoće nastaju u čitanju i pisanju, a deca pokušavaju na različite načine da se prilagode- približavaju tekst očima, glavu postavljaju u određeni položaj tražeći ugao pod kojim bolje vide, i dr. Nije retko da deca kod kojih bolest počne u pubertetu ne govore roditeljima o tim problemima dok ne postanu izraženiji, kako ne bi morala da nose naočare. Ipak, slabljenje centralnog vida u obolele dece zahteva posebna pomagala i program rada. Dosadašnja iskustva u našoj sredini pokazuju da ubrzo po postavljanju dijagnoze, a na osnovu oštine vida i činjenice da je bolest progresivna, ova deca bivaju ranije isključena iz redovnog školovanja. Retki su primeri da roditelji i dete, uz mnogo poteškoća, uspeju da duže ili kraće vreme dete nastavi obrazovanje u školi koju je do tada pohađalo.

Preporuke su da tifolog u skladu sa oftalmološkim nalazom individualno, prema svakom detetu sa STGD, određuje razred i odgovarajući obrazovni plan u okviru redovne nastave. Prostorije moraju imati drugačije osvetljenje (dete treba da sedi daleko od prozora, ili da zavese budu spuštene), tekstovi moraju biti štampani velikim crnim printom, deca koriste posebne teleskopske lupe a kasnije zatvorene TV sisteme. Takođe, plivanje i trčanje su sportovi koji im odgovaraju. Nesumnjivo je da bi od velikog značaja za psihičko stanje dece sa STGD bilo da što duže ostanu u školi koju su do tada pohađala, s obzirom na sporu progresiju bolesti. To znači stvaranje uslova u kojima bi oni mogli da nastave obrazovanje u redovnoj školi, dok god je to moguće. Nažalost, vremenom ova deca sve više zaostaju za zdravom decom, dok krajnji ishod bolesti neminovno vodi drugačijem načinu života i rada. Zbog toga su blagovremena priprema dece za takav način života i profesionalna orijentacija veoma važni. Ipak, deca kod kojih se bolest razvije kasnije, uz pomoć porodice i nastavnika uspeju da završe redovnu osnovnu i srednju školu ili nauče zanat, a retki započnu i studije.

Mb. Stargardt, pacijent star 20 godina
Slike



Fundus flavimaculatus, pacijent star 26 godina
Slike



LITERATURA

1. Maia-Lopes, et al. (2008): Evidence of widespread retinal dysfunction in patients with Stargardt's disease and morphologically unaffected carrier relatives, *IOVS*, 49:1191-1199
2. Derwent, et al. (2004): Dark adaptation of rod photoreceptors in normal subject, and in patients with Stargardt's disease and an ABCA4 mutation, *IOVS*, 45:2447-2456
3. Fishman, et al. (2003): ABCA4 gene sequence variations in patients with autosomal recessive cone-rod dystrophy, *Arch Ophthalmol* 2003,121:851-855
4. Briggs, et al. (2002): Mutations in ABCR (ABCA4) in patients with Stargardt macular degeneration or cone-degeneration, *IOVS*, 42:2229-2236
5. Lois, et al. (2001): Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-Fundus flavimaculatus, *Arch Ophthalmol*, 119:359-369

6. Turut, P. et al. (1991): Les dystrophies hereditaires de la macula, *Billetin des societes d'ophtalmologie de france*, rapport annuel.
7. Gass, J., Donald, (1991): Heredodystrophic disorders affecting the pigment epithelium and retina, *Stereoscopic Atlas of macular disease: diagnosis and treatment*, The C.V.Mosby company.
8. Merin, S. (1991): Inherited macular disease, *Inherited eye diseases*, 137-175
9. Mitrović, M. i sar. (1986): Stargardtova bolest i Fundus flavimakulatus, Simpozijum iz dečje oftalmologije i strabizma, Beograd.
10. Franceschetti, A. (1965): Fundus flavimakulatus, *rchA. Ophtalmol*, 25:505-530
11. Stargardt, K. (1909): Uber familiare, progressive degeneration under makulagegend des Auges, *Albercht von Graefes Arch. Ophtalmol*, 71:534-550

STARGARDT'S DISEASE

Stargardt's disease is one of the most frequent forms of childhood macular degeneration. The disease is slowly progressive leading to severe amblyopia (legal blindness). Stargardt's disease is almost always inherited as autosomal recessive trait, with the mutation of ABCA4 gene on chromosome 1 being responsible. The consequence is disabled transport to and from retinal photoreceptor cells. Lipofuscin, deposited in retinal pigment epithelium, results in damaged RPE and macular atrophy. Those changes bring on loss of central vision. Clinical picture is characterized by decreased visual acuity, photophobia and impaired adaptation to darkness. As macular changes progress visual fields show blind spots up to loss of central vision. Diagnostic methods used are ophthalmoscopy, fluorescein angiography, electroretinography, electrooculography etc. Authors illustrate certain varieties of the disease with own photos and angiograms. The therapy for Stargardt's disease is not possible at the moment. The disease is slowly progressive and therefore the affected children should be allowed to continue education in regular schools as long as possible. That would allow a child to accept the disease with the time. Therefore occupational orientation is very important. Those with positive family history of Stargardt's disease should seek genetic counseling.

Key words: Stargardt's disease, Macular degeneration, ABCA4 mutations gene