

Zaburzenia siatkówki charakterystyczne dla dziedzicznych chorób nerek

JUDY SAVIGE, SUJIVA RATNAIKE, DEB COLVILLE

Streszczenie

W przebiegu wielu dziedzicznych chorób nerek występują objawy siatkówkowe, które są przydatne w diagnostyce. Należą do nich szczeliny (coloboma), druzy, zanik siatkówki i zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, hamartoma, nieprawidłowości naczyń oraz złogi kryształów. Zaburzenia siatkówki powstają, ponieważ nerki i siatkówka mają wspólną ścieżkę rozwojową oraz cechy strukturalne, takie jak skład protomeru kolagenu IV błon podstawnych i podobne unaczynienie. Ponadto zarówno nerki jak i siatkówka są czynnościowo zależne od komórek rzęskowych. Rozpoznanie dziedzicznej choroby nerek jest ważne ze względu na ryzyko dalszych powikłań nerkowych i układowych, następstwa dla innych członków rodziny, możliwość przewidywania przebiegu klinicznego i możliwości leczenia. Zaburzenia siatkówki mogą też pomóc wyjaśnić patogenezę choroby nerek i służyć monitorowaniu jej przebiegu.

Dziedziczna choroba nerek odpowiada za połowę przypadków schyłkowej niewydolności nerek u dzieci oraz 1 na 5 przypadków u dorosłych (tab. 1) [1]. Częstość występowania poszczególnych chorób wynosi od 1 na 5 do 10 000 dla zespołu Alporta i błoniasto-rozplamowego kłębuszkowego zapalenia nerek typu 2, do 1 na 50 000 dla rzadkich schorzeń, takich jak choroba Fabry'ego [2]. Rozpoznanie dziedzicznej choroby nerek jest trudne, gdy jej fenotyp jest łagodny lub nietypowy albo nie występowała ona dotąd w rodzinie, co zdarza się w przypadku mutacji *de novo* oraz dziedziczenia recesywnego bądź dominującego ze zmienną ekspresją lub penetracją genu.

Dziedziczną chorobę nerek należy podejrzewać, jeśli u członków rodziny występują podobne objawy lub gdy choroba dotyczy wielu narządów układów i nie znajduje się dla niej innego oczywistego wytłumaczenia [3]. Bazy danych, takie jak Orphanet (<http://www.orpha.net>) i OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>), sugerują wzorcowe przykłady zajęcia narządów. Z wieloma dziedzicznymi chorobami nerek współlistnieją utrata

słuchu (tab. 2) oraz zaburzenia narządu wzroku, zwłaszcza siatkówki. Obecnie wiadomo, że wyjątkami są autosomalne dominujące i recesywne formy torbielowatości nerek, torbielowatość rdzenia nerek i nefropatia cienkiej błony podstawnej.

Skąd się bierze związek między nerką a siatkówką w chorobach dziedzicznych?

W dziedzicznych chorobach nerek często zajęta jest również siatkówka, ponieważ nerki i siatkówka rozwijają się na tym samym etapie embriogenezy oraz podążają tymi samymi szlakami rozwojowymi [4], bariera przesączania kłębuszkowego oraz połączenie siatkówkowo-naczyniówkowe są strukturalnie podobne [5], kłębuszki nerkowe i warstwa naczyniówkowo-siatkówkowa są wypełnione włóscinkami, a czynność nabłonka nerek (podocyty) i komórek nabłonka barwnikowego siatkówki (retinal pigment epithelium, RPE) zależą od działania rzęsek na ich powierzchni.

Department of Medicine,
Northern Health,
The University of
Melbourne,
Epping, Victoria,
Australia

Adres do korespondencji:
dr Judy Savige,
Department of Medicine,
Northern Health,
The University of
Melbourne,
Northern Hospital,
Epping,
Victoria 3076, Australia;
e-mail:
jasavige@unimelb.edu.au

J Am Soc Nephrol 22:
1403-1415, 2011

Tabela 1. Dziedziczne choroby nerek występujące zarówno u dorosłych, jak i u dzieci

Torbielowatość nerek dziedziczona autosomalnie recesywnie [140]
Zespół Alporta [46]
Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek
Nefronoftyza [141]
Zespół Bardeta-Biedla [142]
Zespół Alagille'a [77,143]
Zespół MELAS [80,81]
Zespół Kearnsa-Sayre'a [82]
Niedobór LCAT [115]
Cystynoza [129]
Oksaloza [121]
Choroba Fabry'ego [144,145]

Tabela 2. Dziedziczne choroby nerek z towarzyszącą utratą słuchu

Zespół oczno-nerkowy [146]
Zespół CHARGE [24]
Zespół Alporta [47]
Zespół MELAS [80,81]
Zespół Kearnsa-Sayre'a [82]
Ślepotą Lebera
Zespół Alstroma [72]
Choroba Fabry'ego [94]
Choroba Charcota-Mariego-Tootha
Zespół Barttera [147]
Zespół Wolframa
Zespół Hurlera
Nefronoftyza [63]
Zespół Bardeta-Biedla [142]

Wspólne szlaki rozwojowe nerek i oka

Dla embriogenezy nerek i siatkówki ważne są szlaki przemian genów *PAX* i *WT1* [4]. Geny *PAX* kodują jądrowe czynniki transkrypcyjne kontrolujące rozwój nerki, oka, ucha, mózgu, kręgosłupa i mięśni kończyn [6]. Gen *PAX2* jest niezbędny do rozwoju układu moczowo-płciowego,

oka, ucha oraz mózgu. Gen *WT1* uczestniczy w formowaniu pączka moczowodowego i różnicowaniu komórek zwojowych siatkówki [7,8]. Mutacje *PAX2* objawiają się zespołem oczno-nerkowym z odpływem pęcherzowo-moczowodowym, a mutacje *WT1* są odpowiedzialne za pojawienie się guza Wilmsa oraz zespołów WAGR, Frasiera i Denysa-Drasha [9-11].

Połączenie siatkówkowo-naczyniówkowe przypomina kłębuszkową barierę filtracyjną

Komórki RPE, błona Brucha i okienkowane choriokapilary siatkówki przypominają odpowiednio podocyty, błonę podstawną kłębuszków nerkowych i okienkowane kapilary pęczka kłębuszka. Komórki nabłonkowe spełniają czynności swoiste dla danego narządu, błony podstawne wspierają przyległe struktury oraz tworzą barierę, która uniemożliwia przenikanie makrocząsteczek, a kapilary zapewniają odżywianie i usuwają odpady z aktywnych metabolicznie komórek przyległych. Po okresie niemowlęctwa błona podstawna kłębuszków nerkowych, błona graniczna wewnętrzna oraz błona Brucha w siatkówce zawierają te same wyspecjalizowane protomery kolagenu IV $\alpha3\alpha4\alpha5$ [12,13]. Mutacje w genach kolagenu IV (*COL4A1* i *COL4A3-COL4A5*) przyczyniają się do rozwoju odpowiednio: dziedzicznej angiopatii z krętością naczyń siatkówki, nefropatią, tętniakami i skurczami mięśni (hereditary angiopathy, retinal tortuosities, nephropathy, aneurysms, muscular cramps, HANAC) oraz zespołu Alporta związanego z chromosomem X i formy autosomalnie recesywnej tego zespołu.

Komórki rzęskowe

Rzęski przekazują bodźce ruchowo-czuciowe, wzrokowe i osmotyczne, a wyspecjalizowana czynność zarówno podocytów jak i komórek RPE zależy od ich rzęsek. Mutacje wpływające na białka wyrostków rzęskowych podocytów lub pokrewnych struktur prowadzą do torbielowatości nerek [14], w tym nefronoftyzy i jej odmian (nefrocystyna) oraz zespołu Bardeta-Biedla (BBS1-BBS12 itd.). Zazwyczaj obecne są zmiany w siatkówce [15], a do pozostałych objawów klinicznych należą: utrata słuchu, zaburzenie rozwoju kończyn i palców, opóźnienie rozwoju, odwrócenie trzewi, choroby wątroby i układu oddechowego oraz bezpłodność [16].

Nieprawidłowości siatkówki w dziedzicznych chorobach nerek

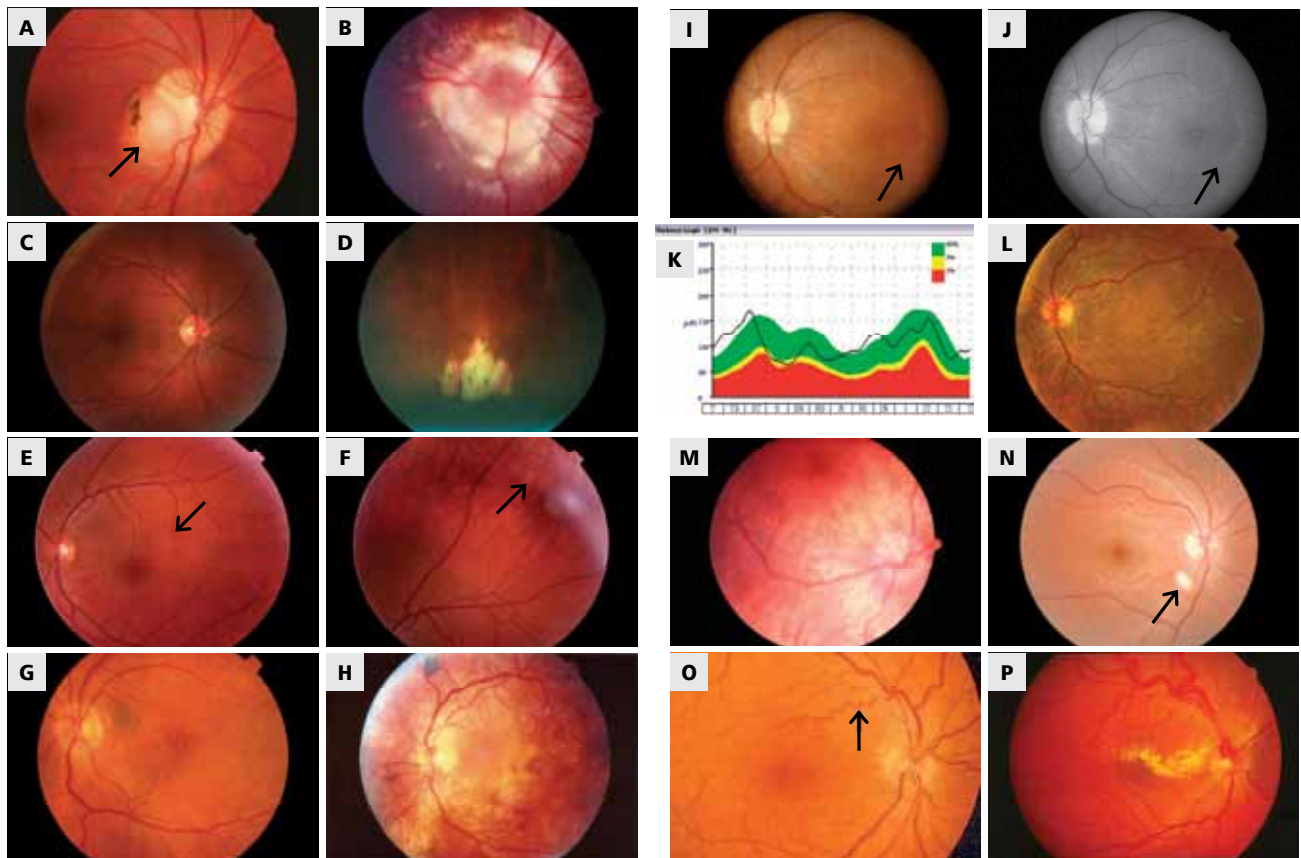
Nieprawidłowości siatkówki w przebiegu dziedzicznych chorób nerek to szczeliny ściany gałki ocznej, druzy, zanik

Tabela 3. Wrodzone choroby nerek z towarzyszącymi nieprawidłowościami siatkówki

Zmiany siatkówki	Choroba	Objawy siatkówkowe	Ostrość wzroku
Szczeliny ściany gałki lub dołek rozwojowy tarczy nerwu wzrokowego	Mutacje PAX2 (zespół oczno-nerkowy)	Dolek rozwojowy tarczy nerwu wzrokowego, szczelina tarczy nerwu wzrokowego, zespół kwiatu powoju, zespół oczno-nerkowy	Od prawidłowej do znacznie upośledzonej w zależności od zmian chorobowych
	Zespół COACH	Dolek rozwojowy tarczy nerwu wzrokowego, szczelina naczyniówkowo-siatkówkowa, szczelina tęczęwki	Nie opracowano metody leczenia
	Zespół CHARGE		
	Nefronoftyza (rzadko) Stwardnienie guzowate (rzadko)		
Druzy	Zespół Alporta	Okołoplankowe punkcikowate kropki i zlewające się plamki na obwodzie, według definicji nie są to druzy	Prawidłowa
	Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek typu 2	Druzy plamki, ewentualnie zanik siatkówki i krwotok	Konieczna regularna ocena, stan może się pogorszyć
Zmiany barwnikowe/zanik siatkówki	Zespół MELAS	Zanik siatkówki	Od prawidłowej do znacznie upośledzonej
	Nefronoftyza	Zanik, zmiany barwnikowe	Od ślepoty nocnej do znacznych zaburzeń widzenia
	Niedobór LCAT	Zwykle bez zmian, czasem zwyrodnienie plamki i krwotok	Mogą wystąpić poważne zaburzenia widzenia
	Zespół Alstroma	Zanik siatkówki	Mogą wystąpić poważne zaburzenia widzenia
	Zespół Alagille'a	Zanik siatkówki, druzy tarczy nerwu wzrokowego	Mogą wystąpić poważne zaburzenia widzenia
Fakomatozy	Stwardnienie guzowate	Hamartoma, ułatwiają diagnostykę	Prawidłowa
	Nerwiakowłókniakowatość	Hamartoma, głąbek nerwu wzrokowego	Prawidłowa
Zmiany naczyniowe	HANAC	Kręte naczynia siatkówki	Prawidłowa
	Choroba Fabry'ego	Kręte naczynia siatkówki	Prawidłowa
	Zespół von Hippel-Lindaua	Guzy układu nerwowego zbudowane z angioblastów, kręte naczynia siatkówki	Prawidłowa
	Skrobiawica	Płytki wokół naczyń, krwotok, zawały (wysięki miękkie)	Prawidłowa
	Zespół Sturge'a-Webera	Kręte naczynia siatkówki	Prawidłowa
	Zespół Ehlersa-Danlosa	Pasma naczyniaste	Prawidłowe
Kryształy	Oksaloza	Kryształy silnie refraktywne	Prawidłowa
	Cystynoza	Kryształy silnie odbijające światło	Prawidłowa
	Zespół Barttera/zespół Gitelmana	Żółto-białe depozyty wapnia na średnim obwodzie	Prawidłowa

siatkówki i zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, hamartoma, nieprawidłowości naczyniowe oraz złogi kryształów (tab. 3, ryc. 1). Zmianom tym mogą towarzyszyć patologie siatkówki

współistniejące z niewydolnością nerek, takie jak krwotok [17], zwężenie tętniczek, wysięki, zawały [18], zwapnienie [19,20] oraz zwyrodnienie plamki [21].



Rycina. Zaburzenia siatkówki w dziedzicznych chorobach nerek. (A) Dołek rozwojowy tarczy nerwu wzrokowego. Łagodna postać szczeliny tarczy nerwu wzrokowego współwystępująca z nefropatią reflukсовą wywołaną mutacją genu *PAX2*. Może również występować w zespołach CHARGE i COACH. Widzenie w tym oku było prawidłowe, ale szczeliny są zazwyczaj asymetryczne. (B) Zespół kwiatu powoju. Ostrość wzroku upośledzona. (C) Prawidłowa siatkówka w centralnej części dna oka. W drugim oku siatkówka w części centralnej również była prawidłowa. U dziecka tej osoby stwierdzono szczelinę tęczęwki i pojedynczą nerkę. (D) Obwodowa siatkówka oka przedstawionego w części (C). Na obwodzie siatkówki obustronnie uwidoczniło się szczelinę siatkówki. (E) Retinopatia kropki i plamki w zespole Alporta. Retinopatia oszczędza plamkę i występuje obustronnie. Ostrość wzroku nie została upośledzona. (F) Obwodowa retinopatia w zespole Alporta. Obraz obserwowany częściej niż centralna retinopatia, z charakterystycznymi zlewającymi się kropkami i plamkami w odległości >2 średnic tarczy nerwu wzrokowego od dołeczka. Ostrość wzroku również jest prawidłowa. (G) Liczne, rozsiane, duże wysięki miękkie w błoniasto-rozplamowym kłębuszkowym zapaleniu nerek typu 2 (chorobie gęstych złogów). Są one identyczne z druzami w zwyrodnieniu plamki związanym z wiekiem, ale występują od wczesnej dorosłości. (H) Późna postać błoniasto-rozplamowego kłębuszkowego zapalenia nerek typu 2 z licznymi druzami, krwotokiem i zanikiem. Chorzy z takimi zmianami wymagają oceny i dalszej obserwacji przez okulistę ze względu na ryzyko powikłań i możliwość zastosowania leczenia. (I) Druzy i zanik siatkówki w zespole Jeunego, formie nefronoftyzy. (J) Fotografia beczcerwienna pozwala na lepsze uwidocznienie zmian w zespole Jeunego. (K) Zanik siatkówki w zespole Joubert, innej formie nefronoftyzy, widoczny w optycznej koherentnej tomografii. Czarna linia oznacza grubość okołotarczową, która jest prawidłowa. (L) Zanik siatkówki w zespole MELAS. Widzenie początkowo było upośledzone, a z czasem stopniowo pogarszało się. (M) Zanik siatkówkowo-naczyniówkowy w zespole Kearnsa-Sayre'a. Siatkówka jest cieńsza i odbarwiona. Ostrość wzroku obniżona. (N) Hamartoma w stwardnieniu guzowatym. Biały guzek z cienkim linijnym krwotokiem występował jednostronnie. Taką zmianę stwierdza się u większości chorych na stwardnienie guzowate. Należy ją odróżnić od siatkówkowych zawałów z powodu nadciśnienia tętniczego, cukrzycy lub tocznia. (O) Korkociągowate naczynia w zespole Fabry'ego. Nie wywołują objawów, ale centralne zamknięcie tętnicy może być przyczyną nagłej utraty wzroku. Konieczne różnicowanie ze zmianami w przebiegu nadciśnienia tętniczego. (P) Zespół von Hippel-Lindaua. Widoczne kręte naczynia prowadzące do guza o charakterze hemangioblastoma, położonego tuż poza polem. Widoczne wysięki lipidowe w plamce są spowodowane wyciekaniem z nieprawidłowych naczyń. Ostrość wzroku obniżona.

Szczelina ściany gałki

Szczelina jest następstwem wadliwego zamknięcia szczeliny płodowej kielicha wzrokowego. Takie wady powstają zwykle w dolnej części tęczówki, kompleksu naczyńkowo-siatkówkowego lub tarczy nerwu wzrokowego. Szczelina tarczy nerwu wzrokowego współistnieje z odpływem pęcherzowo-moczowodowym i innymi zaburzeniami strukturalnymi dróg moczowych [22]. Szczelina tarczy nerwu wzrokowego i szczelina naczyńkowo-siatkówkowa oraz szczelina tęczówki mogą występować w przebiegu zespołów CHARGE i COACH oraz prawdopodobnie w przebiegu nefronofyzy i stwardnienia guzowatego [23-26]. Szczelinę rozpoznaje się podczas dokładnego badania dna obojga oczu chorego oraz członków jego rodziny. Dno oczu należy sfotografować. Szczeliny są zwykle niesymetryczne, np. jedno oko jest prawidłowe lub występuje w nim niewielki ubytek, podczas gdy w drugim stwierdza się znaczne nieprawidłowości w części centralnej dna oka [27]. U poszczególnych członków rodziny obserwuje się także różny zakres nieprawidłowości. Nie opracowano leczenia takich zmian, i mogą być one powikłane jaskrą, odwarstwieniem siatkówki oraz centralną retinopatią surowiczą [28] (raczej wysiękowym odwarstwieniem siatkówki w płamce – przyp. komentatora).

Zespół oczno-nerkowy (OMIM 120330)

Szczelina występuje u niespełna 5% chorych na nefropatię refluksową lub inne wady anatomiczne nerek, u wielu z nich pozostaje jednak nierozpoznana. Dziedziczenie jest autosomalnie dominujące, ale tylko u 50% chorych na zespół oczno-nerkowy stwierdza się mutacje genu *PAX2* [22,27]. Nie wykryto zmian w innych genach. Mutacje *PAX2* są odmienne w każdej z rodzin, a ich następstwami są zaburzenia ukrwienia układu moczowego oraz oka. Niektóre mutacje są przyczyną odpływu pęcherzowo-moczowodowego, z którym nie współistnieje szczelina [29], nigdy natomiast nie rozpoznano izolowanej szczeliny. Nieprawidłowościami ze strony układu moczowego obserwowanymi w przebiegu zespołu oczno-nerkowego są odpływ pęcherzowo-moczowodowy, niedorozwój nerek, wielotorbielowatość lub dysplazja nerek oraz niewydolność nerek [30,31]. Wiek chorych w chwili pojawienia się objawów oraz tempo progresji do niewydolności nerek różnią się nawet między członkami tej samej rodziny. Objawy okulistyczne są zmienne, od dołka rozwojowego tarczy nerwu wzrokowego do dużych szczelin naczyńkowo-siatkówkowych i zwykle są niesymetryczne [27]. Dołki rozwojowe są niewielkie

i mogą zostać przeoczone podczas oftalmoskopii. U chorych z bardziej nasilonymi zmianami naczyń siatkówki wychodzą z brzegu tarczy [32]. Otaczająca siatkówka wydaje się zanikowa. Ostrość wzroku może być prawidłowa lub znacznie obniżona [33]. U niespełna 20% chorych współistnieją takie obawy, jak odbiorcze uszkodzenie słuchu, drgawki, malformacje Arnolda-Chiariego lub wiotkość skóry i stawów [30]. Chorzy na zespół oczno-nerkowy wymagają obserwacji w kierunku powikłań ocznych, a u pozostałych członków ich rodzin należy dokładnie badać nerw wzrokowy w poszukiwaniu wad anatomicznych. Mutacje genu *PAX2* nie występują w przebiegu zespołów CHARGE i COACH ani nie powodują szczeliny tęczówki.

Zespół CHARGE (OMIM 214800)

W skład tego zespołu wchodzi szczelina tęczówki, wady serca, zarośnięcie nozdrzy tylnych, opóźnienie wzrostu i/lub rozwoju, nieprawidłowości narządów płciowych i/lub układu moczowego (niedorozwój gonad) oraz zaburzenia dotyczące uszu z głuchotą [24]. Zespół ten występuje z częstością 1 na 10 000 osób i dziedziczy się autosomalnie dominująco. U 60% chorych rozpoznaje się mutację w genie *CHD7*³⁴ kodującym białko łączące się z DNA, biorące udział we wczesnym rozwoju zarodkowym. U 90% dzieci występuje szczelina tarczy nerwu wzrokowego, naczyńkowo-siatkówkowa lub tęczówki, u 20-40% strukturalne wady dróg moczowych, w tym nerka jedyna, niedorozwój nerki, nerka podwójna lub odpływ pęcherzowo-moczowodowy, a u 60% wady serca (częsta tetralogia Fallota). Chorobom nerek często towarzyszy porażenie nerwu twarzowego po tej samej stronie [35].

Zespół WAGR (OMIM 194072)

Jest to rzadki zespół genetyczny, na który składają się guz Wilmsa, brak tęczówki, zaburzenia układu moczowo-płciowego, w tym nowotwory gonad, upośledzenie umysłowe i otyłość [36,37]. Rozwijają się w następstwie delecji genów *PAX6* i *WT1* sąsiadujących na chromosomie 11 [38]. Gen *PAX6* reguluje migrację neuronów w korze mózgu [39]. Utrata tych genów powoduje powstanie odpowiednio wad oczu i wad układu moczowo-płciowego. Obserwuje się ubytki tęczówki, niedorozwój nerwu wzrokowego i dołeczka. Zaburzenia te mogą być powikłane delikatną rogówką, jaskrą i odwarstwieniem siatkówki [40]. U 50% chorych rozwija się rak nerki.

Zespół COACH (OMIM 216360)

Charakterystycznymi cechami tego zespołu są niedorozwój robaka mózdzku, niedorozwój umysłowy,

wrodzona ataksja, szczeliny ściany gałki oczu i zwłóknienie wątroby. Występuje u 1 na 200 000 osób i dziedziczy się autosomalnie recesywnie. Prawdopodobnie jest podtypem zespołu Joubert z chorobą wątroby [41]. Mutacje dotyczą genów *MKS3*, *CC2D2A* lub *RPGRIPL1* [42]. Mutacje genu *MSK3* odpowiadają za rozwój zespołu u niemal 60% chorych [43]. Niekiedy występuje objaw zęba trzonowego, malformacja śródmózgowia-tyłomózgowia obserwowana także w przebiegu zespołu Joubert i wrodzonego zwłóknienia wątroby. Stwierdzone w tym zespole torbiele rdzenia nerek nie zawsze są przyczyną niewydolności nerek. Występują natomiast szczelina nerwu wzrokowego [44,41], opóźnienie rozwoju umysłowego, oczopląs i wrodzona ataksja.

Druzy

Druzy są to żółtawo-białe, pozapalne i komórkowe złogi nagromadzone pod RPE. Są widoczne podczas oftalmoskopii dna i na fotografiach, zwłaszcza w świetle bezczerwienym. Pojedyncze druzy pojawiają się w procesie fizjologicznego starzenia się, a ich liczba zwiększa się w niektórych formach kłębuszkowego zapalenia nerek [45]. W zespole Alporta punkcikowate plamki nie są druzami, ponieważ są umiejscowione na wysokości wewnętrznej błony granicznej, a nie RPE [46]. Są one mniejsze niż druzy w błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniu nerek typu 2 i nie zajmują plamki. W przebiegu choroby gęstych złogów druzy są duże, miękkie i występują w plamce. Przypominają druzy występujące w zwyrodnieniu plamki związanym z wiekiem, lecz pojawiają się u młodych dorosłych i towarzyszą im objawy nerkowe.

Zespół Alporta (związany z chromosomem X OMIM 301050, autosomalny recesywny OMIM 203780)

Zespół Alporta występuje u 1 na 10 000 osób [47] i jest rozpoznawany u 2% dorosłych ze schyłkową niewydolnością nerek. Co najmniej u 80% chorych wiąże się z mutacją genu *COL4A5* na chromosomie X, u pozostałych zaś stwierdza się autosomalne recesywne lub dominujące dziedziczenie mutacji w genach *COL4A3* lub *COL4A4*. Geny te kodują łańcuchy zawierające protomer $\alpha3\alpha4\alpha5$ kolagenu IV znajdujący się w błonie podstawnej kłębuszków nerkowych, ślimaku, rogówce, torebce soczewki, błonie granicznej przedniej i błonie Brucha siatkówki [48]. U chorych na zespół Alporta występuje krwiomocz, rozwija się niewydolność nerek, stwierdza się też utratę

sluchu, dystrofię rogówki, stożek soczewki i retinopatię. Retinopatia występuje u połowy mężczyzn i u 1 na 5 kobiet, u których choroba jest związana ze zmianami chromosomu X, a także prawdopodobnie u większości osób dziedziczących ją recesywnie [47]. Typowymi zmianami są centralne okołoplamkowe punkcikowate kropki i plamki oraz ścięczenie siatkówki, rzadko natomiast występuje otwór plamki, zwłaszcza w jej części skroniowej [49-51,56]. W zaawansowanej chorobie plamki kreślą okołoplamkowy promienisty wzór [52,53]. Zmiany obwodowe są częstsze niż retinopatia okołoplamkowa. Nieprawidłowości siatkówki najlepiej uwidocznic za pomocą fotografii bezczerwiennej, a obwodowa retinopatia wymaga wykonania wielu zdjęć. Ostrość wzroku nie jest obniżona. Centralna i obwodowa retinopatia umożliwia rozpoznanie zespołu Alporta, ale można je również potwierdzić na podstawie danych z wywiadu rodzinnego, pogrubienia błony podstawnej włóściczek kłębuszków nerkowych, braku protomerów $\alpha3\alpha4\alpha5$ w nerkach lub skórze lub wyników badań genetycznych. Wiele mutacji opisywanych u chorych na zespół Alporta sprzężony z chromosomem X znacznie różni się między poszczególnymi rodzinami. Niektóre odmiany, np. znaczne delecje i rearanżacje, mutacje typu nonsensownego i mutacje zmiany sensu końca karboksylowego, powodują wczesne wystąpienie niewydolności nerek i retinopatii u mężczyzn [54-56]. Znacznie mniej mutacji opisano w formach recesywnych oraz rzadkich formach dominujących, nie wyjaśniono przy tym w pełni i ich wpływu na fenotyp.

Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek typu 2 (choroba gęstego depozytu lub włóściczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek związane z niedoborem czynnika H, OMIM 609814)

Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek typu 2 stanowi 2% wszystkich chorób kłębuszków nerkowych [57]. U chorych występują krwiomocz i białkomocz, a u młodych dorosłych rozwija się niewydolność nerek. Może współistnieć lipodystrofia obręczy barkowej oraz twarzy, niekiedy stwierdza się również występowanie nefrytycznego czynnika C3 i niewielkich stężeń C3 [5,58]. Niektóre formy tej choroby są dziedziczne, a mutacje i haplotypy chorobowe wykryto w genie czynnika H dopełniacza (complement factor H, *CFH*) [59,60]. Depozyty w błonie podstawnej kłębuszków nerkowych oraz druzy siatkówki mają identyczny skład [61]. Ostrość wzroku jest obniżona, a chorzy wymagają regularnych badań okulistycznych ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań siatkówkowych, takich jak błony neowaskularne [62].

Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (retinitis pigmentosa)

Pierwszymi objawami zgłaszanymi przez osoby dotknięte chorobami nerek i zanikiem siatkówki są ślepotą zmierzchowa, a nawet lunetowe zawężenie pola widzenia. Początkowo nieprawidłowa czynność siatkówki ujawnia się jedynie w nieprawidłowym zapisie elektrotretinograficznym, z czasem jednak pojawiają się zmiany w wyglądzie siatkówki, takie jak jej zblednięcie, pigmentacja i nakrapianie, zwężenie tętniczek i żyłek oraz przeświecanie naczyń naczyniówki.

Nefronoptyza

Choroba występuje u 1 na 50 000 osób i stanowi 10-25% wszystkich przypadków dziedzicznej niewydolności nerek u dzieci [63]. Dziedziczy się autosomalnie recesywnie. Mutacje dotyczą genów od *NPHP1* do *NPHP10* (nefrocystyna). Mutacje homozygotyczne *NPHP1* występują u 25% chorych, a każda z mutacji w pozostałych genach odpowiada za niespełna 3% przypadków [64]. Geny te kodują białka występujące w pierwszorzędowych rzęskach oraz centrosomie. Ich uszkodzenie powoduje wadliwą sygnalizację i zaburzenia różnicowania tkanek oraz zachowania ich czynności. Pozostałe geny uczestniczące w powstawaniu choroby pozostają niezidentyfikowane. U chorych w wieku od roku do czwartej dekady życia występują wielomocz i nadmierne pragnienie, nie stwierdza się natomiast krwimoczu, białkomoczu ani nadciśnienia tętniczego. Ich nerki są małe lub prawidłowej wielkości, z torbielami korowo-rdzeniowymi. Za pomocą teorii rzęskowej można wyjaśnić występowanie takich zmian jak zanik siatkówki lub zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, ataksja, odwrócenie trzewi, zwłóknienie wątroby i upośledzenie umysłowe. Niekiedy współistnieje utrata słuchu [65]. Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (zespół Seniora i Loken) występuje w 10-30% mutacji od *NPHP1* do *NPHP4* oraz we wszystkich mutacjach *NPHP5* i *NPHP6* [16,64]. Obserwowane zaburzenia siatkówki wahają się od nieprawidłowych wyników testów czynnościowych do ślepoty. Wczesnym objawem była lunetowe zawężenie pola widzenia [16], ponadto oczopląs, osłabienie odruchów źrenicznych i zmiany w obrazie dna oka. Ostrość wzroku pogarsza się równolegle z pogorszeniem czynności nerek.

Rzadkie zaburzenia powstają w następstwie recesywnych mutacji genów kodujących inne białka rzęsek, ciałek podstawnych lub centrosomów komórek nabłonkowych nerek i siatkówki. Z większością z nich współistnieją torbiele rdzenia nerek oraz zanik siatkówki

lub zwyrodnienie barwnikowe siatkówki. Zespół Bardeta-Biedla (BBS, OMIM 209900) rozpoznaje się u 1 na 50 000 osób. Mutacje powstają w 14 genach *BBS*, z których jedna stanowi 50% wszystkich mutacji (*BBS1*, *BBS10*). Czasami mutacje dotyczą dwóch różnych genów, a nasilenie przebiegu choroby może również zależeć od genów modyfikujących [66]. Zespół ten charakteryzują klinicznie: ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych, otyłość, zaburzenia funkcji poznawczych i polidaktylia. Fenotyp różni się między rodzinami, a pierwsze objawy mogą się pojawić dopiero w piątej dekadzie życia. Siatkówka jest na początku prawidłowa, ale z czasem dochodzi do jej zaniku bez nadmiernej pigmentacji. Do zaburzeń narządu wzroku zalicza się nieprawidłowy zapis elektrotretinogramu, ślepotę nocną, obwodowe ubytki w polu widzenia oraz ślepotę u młodych dorosłych [67]. Nosiciele mutacji prawdopodobnie wykazują dyskretne zaburzenia czynności siatkówki [68].

Zespół Joubert oraz zaburzenia pokrewne (OMIM 213300) są wywołane mutacjami genów *NPHS1*, *NPHS6*, *AHI1*, *CEP290* oraz innych niewyłonionych dotychczas genów [69,70]. Często występuje torbielowatość nerek. Inne cechy kliniczne to: zwłóknienie wątroby, polidaktylia, ataksja mózdkowa (z niedorozwojem robaka mózdku i objawem zęba trzonowego w badaniu rezonansu magnetycznego), nieprawidłowe ruchy gałek ocznych, np. oczopląs rotacyjny, ponadto opóźnienie psychoruchowe i opóźnienie rozwoju. Do zaburzeń siatkówki należą zwyrodnienie barwnikowe siatkówki oraz szczelina naczyniówkowo-siatkówkowa [16]. U chorych na zespół Seniora i Loken zwyrodnienie barwnikowe siatkówki cechuje często ciężki przebieg, stosunkowo wcześniej też pojawia się nieprawidłowy zapis elektrotretinogramu [16].

Zespół Cogana (apraksja okoruchowa, OMIM 257550) również jest wywołany mutacją genu *NPHS* i może być łagodną formą zespołu Joubert. Charakteryzuje go niewydolność nerek, upośledzenie słuchu oraz zmniejszenie napięcia mięśniowego, natomiast nie pojawiają się zaburzenia siatkówki [71].

Przyczyną rozwoju zespołu Meckela-Grubera (OMIM 249000) mogą być mutacje zachodzące w tych samych genach, które odpowiadają za rozwój zespołu Joubert, szybko jednak prowadzi on do zgonu. Cechuje się dysplazją nerek, zwłóknieniem wątroby, przepukliną potyliczną (encephalocoele) i polidaktylią.

Zespół Jeunego (dysplazja zaciskająca klatki piersiowej, OMIM 208500) cechuje się torbielowatością nerek, długą i wąską klatką piersiową, karłowatością z krótkimi

kończynami), brachydaktylią oraz innymi wadami układu kostnego. Niewydolność oddechowa może być zaawansowana i przebiega niekiedy ciężko [72]. Opisywano łagodny zanik siatkówki.

Choroba Alstroma (OMIM 203800) jest wywołana mutacjami w genie *ALMS1* i klinicznie przypomina zespół Bardeta-Biedla. U dotkniętych nią osób występują niewydolność nerek z ogniskowym i segmentalnym stwardnieniem kłębuszków nerkowych oraz zwłóknienie cewkowo-śródmiaższowe [73], a także utrata słuchu, zaburzenia czynności wątroby, kardiomiopatia rozstrzeniowa, opóźnienie dojrzewania, otyłość i cukrzyca bez upośledzenia umysłowego, polidaktylia lub niedorozwój gonad. Stwierdza się zanik siatkówki z dużymi złogami barwnika [73], zwężenie naczyń i błądność tarczy nerwu wzrokowego. Ostrość wzroku jest niska.

Nefronoftyzę i jej odmiany należy odróżnić od torbielowatości rdzenia nerek (OMIM 191845), która ujawnia się w wieku dorosłym i dziedziczy autosomalnie dominująco. Często jest spowodowana mutacjami w genie *UMOD*, który koduje uromodulinę lub białko Tamma i Horsfalla [74-76]. Po osiągnięciu przez chorych wieku średniego dochodzi zwykle do niewydolności nerek, niekiedy ze znacznym zwiększeniem stężenia moczanu w surowicy, nie obserwowano natomiast żadnych objawów siatkówkowych.

Zespół Alagille'a (dysplazja tętniczko-wątrobowa, OMIM 118450)

Zespół ten występuje bardzo rzadko, dotychczas opisano go u niespełna 50 rodzin na świecie. Dziedziczy się autosomalnie dominująco, a rozpoznanie ustala się zwykle u dzieci z zastojem żółci lub u ich dorosłych krewnych, choć czasem również u dorosłych bez chorób nerek w wywiadzie rodzinnym [77]. Zespół ten powodują mutacje genu *JAG1*, który koduje ligand Notch1. Zapoczątkowuje to szlak przekazywania sygnałów, który określa los komórki w trakcie rozwoju zarodkowego [78]. Klinicznie na zespół składają się zwężenie tętnic nerkowych, nadciśnienie tętnicze i niewydolność nerek, choć u niektórych chorych nerki nie są zajęte. Wewnątrzwątrobowe drogi żółciowe są zwężone, typowa jest też niewydolność wątroby ujawniająca się żółtaczką u noworodków. Współistnieją również niedorozwój tętnicy płucnej, powodujący nadciśnienie płucne, zaburzenia ze strony serca, nieprawidłowości łuków kręgow kęgosłupa oraz cechy dysmorficzne twarzy. Siatkówka jest zwykle odbarwiona lub nakrapiana, a niemal u wszystkich chorych występują wady nerwu wzrokowego, zwłaszcza druzy [79].

MELAS (miopatia, encefalopatia, kwasica mleczanowa, zespół epizodów przypominających udar mózgu, OMIM 540000)

Zespół MELAS (myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes syndrome) występuje u 1 na 5 do 10 000 osób i jest spowodowany mutacją A3243G w mitochondrialnym DNA kodującym tRNA (Leu) [80,81]. Dziedziczy się przez przekazywanie informacji genetycznej zawartej w genomie mitochondrialnym (dziedziczenie mitochondrialne) i jest przenoszony z matki na dziecko. Objawy pojawiają się od okresu dzieciństwa do wczesnej dorosłości. Poza typowym obrazem chorobowym stwierdza się zwykle ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych oraz zespół nerczycowy oporny na działanie steroidów, który prowadzi zwykle do schyłkowej niewydolności nerek przed osiągnięciem przez chorego wieku średniego. Często są także utrata słuchu, kardiomiopatia i cukrzyca. Obserwowane cechy kliniczne różnią się u poszczególnych rodzin. Zanik siatkówki występuje u co najmniej połowy chorych [80], ale zapis elektretinogramu jest nieprawidłowy u 90%. Rozpoznanie kliniczne potwierdza wynik badania wycinków mięśni pobranych drogą biopsji, w którym charakterystyczne są postrzępione czerwone włókna, a także wynik sekwencjonowania DNA pochodzącego z mitochondriów.

Zespół Kearnsa-Sayre'a (OMIM 530000)

Zespół ten jest rzadko spotykaną chorobą mitochondrialną występującą u 1 na 30 000-100 000 osób. Rozwija się na ogół w następstwie delecji 4,9-kb w mitochondrialnym DNA. U wielu chorych pojawia się *de novo*. Ujawnia się zwykle przed ukończeniem 20 lat, ale czasem później [82]. Zespół Kearnsa-Sayre'a jest związany z wadą kanalikową podobną do występującej w zespole Barttera [83], z którą współistnieją przewlekłe postępujące porażenie zewnętrznych mięśni oka, opadanie powiek, utrata słuchu, zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym, ataksja mózdkowa i cukrzyca. Mimo zaniku siatkówki i obecności zmian barwnikowych obniżenie ostrości widzenia jest zwykle łagodne. Rozpoznanie potwierdza uwidocznienie postrzępionych czerwonych włókien w wycinkach z biopsji mięśni oraz wynik sekwencjonowania mitochondrialnego DNA.

Fakomatozy (zespoły nerwowo-skinne)

Do tej grupy zaburzeń należą nerwiakowłókniakowatość, stwardnienie guzowate, choroba von Hippa-Lindaua

i zespół Sturge'a-Webera. Zespoły von Hippa-Lindau i Sturge'a-Webera mogą również powodować wady naczyniowe i zostaną omówione w dalszej części.

Nerwiakowlóknikowatość typu 1 i 2 (OMIM 162200 i 101000)

Nerwiakowlóknikowatość (neurofibromatosis, NF) typu 1 i 2 dotyczy 1 na 3000 i 1 na 100 000 żywych urodzeń, a jej przyczyną jest mutacja w genach *NF1* lub *NF2*, które kodują neurofibrominę, enzym aktywujący GTP-azę lub merlinę, białko cytoszkieletu. Dziedziczenie jest autosomalnie dominujące, ale około połowa mutacji pojawia się *de novo*. Mutacje *NF1* oraz *NF2* charakteryzują zmiany barwnikowe skóry, nerwiakowlókniki i nerwiaki nerwu słuchowego (*NF2*). Nadciśnienie tętnicze jest następstwem zwężenia odcinka bliższego tętnicy nerkowej, koarktacji aorty lub guza chromochłonnego nadnercza [84]. Towarzyszące zmiany w siatkówce to m.in. jej niedokrwienie [85], hamartoma (w tym współistnienie hamartoma siatkówki i nabłonka barwnikowego siatkówki, combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium, CHRPE, zarówno *NF1*, jak i *NF2* [86]), glejak nerwu wzrokowego (*NF1*) i zanik nerwu wzrokowego wtórny do uciśnięcia nerwu.

Stwardnienie guzowate typu 1 i 2 (OMIM 191100 i 191092)

Stwardnienie guzowate (tuberous sclerosis, TSC) dotyczy 1 na 10 000 osób. Dziedziczy się autosomalnie dominująco. Mutacje występują w genach *TSC1* lub *TSC2* (częściami), które kodują odpowiednio: hamartynę i tuberynę [87]. U 20% chorych nie wykrywa się mutacji. *TSC1* i *TSC2* są genami supresorowymi nowotworu i do rozwoju nowotworu wymagają tzw. drugiego uderzenia (według teorii Knudsona – przyp. red.). Mutacje *TSC* cechują się silną penetracją, ale zmienną ekspresją. Gen *TSC2* przylega do genu *PKD1* odpowiadającego za rozwój wielotorbielowości nerek (polycystic kidney disease), dlatego u chorych z rozległą delecją *TSC* współistnieje z torbielowatością nerek [88]. U 60-80% chorych na TSC rozpoznaje się liczne obustronne naczyniakomięśniakotłuszczaki (angiomyolipoma) nerek [89]. Powoduje to występowanie krwimoczcu, a niekiedy raka nerki. Torbiele nerek występują u 30% chorych. Powszechne są gruczolaki łojowe twarzy, mięśniaki prążkowanokomórkowe (rhabdomyoma) serca oraz torbiele płuc, rzadko natomiast obserwuje się szczeliny ściany gałki ocznej i guzy powiek. U większości chorych występuje co najmniej jedna zmiana o charakterze hamartoma siatkówki lub nerwu wzrokowego [90]. Są

one bogato unaczynione i ostatecznie ulegają zwapnieniu. Należy je różnicować z zawałami w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Widzenie pozostaje prawidłowe. Uwidocznienie hamartoma siatkówki ułatwia ustalenie rozpoznania TSC, które potwierdza się wynikami testów genetycznych.

Nieprawidłowości naczyniowe

Z niektórymi dziedzicznymi chorobami nerek współistnieją kręte naczynia siatkówki powodujące krwotoki i zawały siatkówki (tzw. wysięki miękkie). Są one dobrze widoczne podczas oftalmoskopii i na fotografiach siatkówki. W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić przede wszystkim nadciśnienie tętnicze i cukrzycę, których występowanie łatwo potwierdzić wywiadem chorobowym. Nieprawidłowości siatkówki mogą się jednak utrzymywać miesiącami po pojedynczym epizodzie znacznego podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi, a ustalenie rozpoznania cukrzycy nie zawsze jest oczywiste, jeśli mimo uszkodzenia czynności nerek wartości glikemii poprawiają się.

HANAC (zespół dziedzicznej angiopatii z krętością naczyń siatkówki, nefropatią [ujawniającą się krwimoczem lub torbielami], tętniakami oraz skurczami mięśni, OMIM 611773)

Zespół HANAC (hereditary angiopathy with retinal tortuosities, nephropathy, aneurysms, and muscular cramps) opisano dotychczas zaledwie u kilku rodzin [91-93]. Rozwija się on w następstwie mutacji w genie *COL4A1*. W przebiegu zespołu występują krwimocz, torbiele nerek i wady błony podstawnej kłębuszków nerkowych. Krętość dotyczy małych i dużych tętnic. Inne objawy to: bóle głowy, kurcze mięśni ze zwiększonym stężeniem kinazy kreatynowej, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, objaw Raynaua i leukoencefalia. Naczynia siatkówki są kręte, a powtarzające się krwotoki siatkówkowe powodują przejściowe zaburzenia widzenia, które samoistnie ustępują.

Choroba Fabry'ego (OMIM 301500)

Choroba ta polega na zaburzeniu magazynowania lizosomalnego. Występuje co najmniej u 1 na 50 000 mężczyzn, ale jej łagodniejsze formy są prawdopodobnie częstsze [94]. Dziedziczenie wiąże się z chromosomem X, a przyczyną choroby są mutacje w genie *GLA* kodującym alfa-galaktozydazę. Mutacje powodują gromadzenie glikolipidu ceramidu w naczyniach krwionośnych i innych

tkankach [95]. W różnych rodzinach występują odmienne mutacje, najczęściej jednak są to mutacje typu zmiany sensu (76%). Rodzaj mutacji koreluje z wiekiem, w którym dochodzi do niewydolności nerek. Objawy pojawiają się w dzieciństwie, ale stają się szczególnie uciążliwe w czwartej dekadzie życia. U 50% chorych białkomocz stwierdza się przed 35 r.ż., a niewydolność nerek przed 42 r.ż. [96]. Badanie wycinków pobranych podczas biopsji nerki ujawnia ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z tzw. blaszkowatymi ciałkami zebry. Innymi cechami charakterystycznymi są: naczylniki skóry z rogowaceniem (angiokeratoma) w podbrzuszu i na udach, kardiomiopatia, wypadanie płotka zastawki dwudzielnej, bolesna neuropatia obwodowa, utrata słuchu, udar mózgu oraz brak pocenia się. Coraz częściej rozpoznaje się nietypowy przebieg choroby, z objawami ze strony serca lub narządów trzewnych, ale bez naczylników skóry z rogowaceniem, zaburzeniami ze strony nerek i keratopatii rogówki [97,98]. U kobiet choroba może występować od postaci bezobjawowej do ciężkiej [99]. Chorobę Fabry'ego rozpoznaje się również u chorych dializowanych z powodu niewydolności nerek, chorych z kardiomiopatią oraz młodych chorych po udarze mózgu [100-102]. Naczynia siatkówki są kręte. Wśród innych nieprawidłowości ze strony narządu wzroku wymienia się keratopatię wirowatą i krętość naczyń spojówki. Widzenie jest prawidłowe. Rozpoznanie potwierdza wynik badania wycinków tkanki nerki pobranych podczas biopsji, niewielka aktywność enzymów (u kobiet z objawami choroby mogą one być prawidłowe) lub wyniki badań genetycznych.

Choroba von Hippa-Lindaua (OMIM 193300)

Choroba ta występuje u 1 na 36 000 osób. Powoduje ją mutacja w genie *VHL*, który koduje białko regulujące aktywność czynnika indukowanego niedotlenieniem [103]. W następstwie dochodzi do uaktywnienia czynnika wzrostu śródbłonna naczyń oraz przyspieszenia wzrostu i migracji komórek śródbłonna [104]. Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący, ale 20% mutacji występuje *de novo*. Ujawnienie się choroby wymaga dwóch mutacji – zarodkowej i somatycznej. Mutacje zarodkowe są w każdej z rodzin inne. Przebieg choroby jest cięższy u osób z mutacjami typu braku sensu i delecjami [105]. Czas, w jakim dochodzi do mutacji, prawdopodobnie wpływa na to, w jakim wieku ujawnia choroby, które narządy są zajęte w jej przebiegu i jak ciężki jest przebieg. Dlatego nawet wśród członków tej samej rodziny obserwuje się różne fenotypy, ale w wieku 60 lat penetracja zmutowanego genu jest niemal stuprocentowa. U chorych powstają torbiele nerek, a niekiedy rozwija się rak jasnokomórkowy

nerki. Pojawiają się też plamy w kolorze kawy z mlekiem (*cafe au lait*), guzy układu nerwowego zbudowane z angioblastów (*haemangioblastoma*), a niekiedy guz chromochłonny i guzy z komórek wysp trzustki. Zbudowane z angioblastów guzy siatkówki rozpoznaje się u 50% chorych [106]. Zwykle są one mnogie, różnią się wielkością i są umiejscowione w części centralnej lub na średnim obwodzie siatkówki. Wyglądają jak czerwone kulki (przypominają lukrowane maliny), a przylegające do nich naczynia są kręte. Mogą przez wiele lat nie wywoływać objawów i ustąpić samoistnie. Czasem jednak są przyczyną wystąpienia powikłań, takich jak krwotok siatkówki, przedarcie siatkówki i jej odwarstwienie. Dlatego nawet chorzy z niewielkimi zmianami niepowodującymi objawów wymagają leczenia. Wczesne ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia pozwala na zachowanie widzenia [107], a w przyszłości przydatne mogą się okazać leki antyangiogenne. Rozpoznanie choroby von Hippa-Lindaua ustala się na ogół na podstawie obrazu klinicznego, ale można je potwierdzić wynikami testów genetycznych.

Zespół Sturge'a-Webera (OMIM 185300)

Występuje u 1 na 50 000 osób i często pojawia się sporadycznie. Nie zidentyfikowano mutacji genetycznych odpowiadających za jego powstanie. Cechuje się występowaniem znamion na twarzy, naczylnika mózgu i zwapnień wewnątrzczaszkowych. Obserwuje się malformacje naczyniowe w obrębie miedniczek nerkowych i brodawek nerek lub w pęcherzu moczowym [108]. Zmiany są na ogół pojedyncze i powodują krwimocz. Chorych można leczyć laserem. Powikłaniami malformacji naczyń siatkówki i naczyniówki bywają odwarstwienie siatkówki lub neuropatia nerwu wzrokowego [109,110].

Skrobiawica (amyloidoz)

Złogi amyloidu to sztywne, liniowe, nierozgałęzione zlepione włókienka o konfiguracji antyrównoległych beta-plisowanych warstw. Wśród form dziedzicznych (AA) są mutacje transtyretyny, rodzinna polineuropatia amyloidowa i rodzinna gorączka śródziemnomorska. Dziedziczenie jest autosomalne recesywne lub dominujące, w zależności od typu choroby. W przebiegu skrobiawicy dziedzicznej dochodzi do zajęcia wielu tkanek, w tym nerek i oczu [111,112]. Najczęściej rozwija się niewydolność nerek, ale występują też inne nieprawidłowości, w tym kardiomiopatia, polineuropatia i zaburzenia układu autonomicznego. Zmiany siatkówki polegają na krętości naczyń, odkładaniu się depozytów amyloidowych w ścianach naczyń, krwotokach i zawałach (wysiękach miękkich) [112-114].



Rozpoznanie potwierdza wykazanie depozytów barwionych czerwienią Kongo z zieloną dwójłomnością w świetle spolaryzowanym w materiale pobranym podczas biopsji spojówki oraz wyniki badań genetycznych.

Niedobór acylotransferazy lecytyna-cholesterol (OMIM 606967)

Niedobór acylotransferazy lecytyna-cholesterol (lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT) wydaje się występować bardzo rzadko, u <1 osoby na 1 000 000, prawdopodobnie jednak zbyt rzadko jest rozpoznawana [115]. Dziedziczy się autosomalnie recesywnie. Opisano ponad 40 mutacji genowych wywołujących tę chorobę. LCAT katalizuje tworzenie estrów cholesterolu, a jej niedobór powoduje osadzanie lipidów w nerkach i innych tkankach. Obraz kliniczny różni się u poszczególnych członków rodziny z tą samą mutacją, a nosiciele na ogół nie wykazują objawów [116]. Niedobór LCAT przyczynia się do rozwoju ogniskowego i segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych opornego na leczenie steroidami oraz schyłkowej niewydolności nerek w czwartej dekadzie życia, czasem jednak nie dochodzi do zmian w nerkach. Inne zaburzenia to: zaburzenia gospodarki lipidowej, żółtak płaski (xanthelasma), zmętnienie rogówki oraz pojawianie się stomatocytów (krwinek czerwonych z charakterystycznym podłużnym przejściem – przyp. red.) ze zwiększonym stężeniem fosfolipidów w błonie komórkowej, powodujących niedokrwistość hemolityczną. Objawami ze strony siatkówki są zwyrodnienie plamki oraz krwotok z powodu zajęcia i pęknięcia błony Brucha [117]. Niedobór LCAT rozpoznaje się na podstawie śladowych stężeń enzymu, małych stężeń cholesterolu zestryfikowanego i niezestryfikowanego oraz zwiększonych stężeń lipoprotein o niskiej gęstości (low-density lipoprotein, LDL) i triglicerydów. Rozpoznawaniu choroby służą również testy genetyczne.

Złogi kryształów w siatkówce

Złogi kryształów w siatkówce są małe, silnie opalizujące i często towarzyszą im przebarwienia (cystynoza, oksaloza) lub duże i matowe (ektopowe złogi wapnia w przewlekłej niewydolności nerek, zespole Bartera i zespole Gitelmana). Depozyty naczyniowe mogą powodować niedokrwienie. Kryształy należy odróżnić od prawidłowego młodzieńczego odbłasku z siatkówki. Inne przyczyny pojawienia się kryształów zazwyczaj łatwo ustalić na podstawie danych z wywiadu (zatory cholesterolowe, leczenie tamoksyfenem, przedostawanie się talku u chorych, którym podawano leki dożylnie oraz utwapnione druzy) [118].

Oksaloza (OMIM 260000)

Choroba ta występuje u 1 na 100 000 osób [119], dziedziczy się autosomalnie recesywnie i jest następstwem mutacji genu aminotransferazy glioksyłanu alaniny (alanine glyoxylate aminotransferase, AGT) lub genu reduktazy glioksyłanu/reduktazy hydroksypirogronianu (glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase, GRHPR) [120]. Niedobór AGT jest częstszy i przyczynia się do cięższego przebiegu choroby. Następstwem mutacji jest nasilona synteza szczawianu, po czym wydalanie i osadzanie się nierozpuszczalnego szczawianu wapnia w nerkach. W miarę pogarszania się czynności nerek szczawiany gromadzą się w innych narządach. Dochodzi do rozwoju kamicy nerkowej, powstawania zwapnień w nerkach i niewydolności nerek. Niewydolność ta następuje między okresem niemowlęcym a szóstą dekadą życia [121]. Zmiany w siatkówce cechują się występowaniem silnie odbijających światło kryształów, często odkładających się w tętniczkach i wywołujących retinopatię krystaliczną [122], a także gromadzeniem w warstwie RPE kryształów powodujących wystąpienie przebarwień otoczonych pierścieniem hipopigmentacji [123]. W chorobie o ciężkim przebiegu dochodzi do zaniku nerwu wzrokowego. Widzenie jest zwykle prawidłowe, ale może być zaburzone. Oksalozę należy podejrzewać u dzieci z kamicą nerkową lub zwapnieniami w nerkach, u dorosłych z nawracającą kamicą szczawianową oraz u chorych z niewydolnością nerek przebiegającą z kamicą lub zwapnieniami nerek. Rozpoznanie potwierdza się na podstawie wyników oznaczenia stężenia szczawianu w moczu oraz wyników testów genetycznych.

Cystynoza (OMIM 219800)

Choroba występuje u około 1 na 100 000 osób [124] i jest przyczyną 5% przypadków niewydolności nerek u dzieci [125]. Dziedziczy się autosomalnie recesywnie, a mutacje powstają w genie dla cytozyny (CTNS) [126]. Zgodnie z tzw. efektem założyciela ta sama mutacja występuje u wielu przedstawicieli rasy kaukaskiej [127]. U osób będących złożonymi heterozygotami choroba przebiega łagodniej, rozpoczyna się zwykle w wieku dorosłym, a chorzy i nosiciele nie wykazują objawów. U dzieci choroba ujawnia się najczęściej w okresie niemowlęcym wielomoczem i odwodnieniem z powodu uszkodzenia bliższych cewek nerkowych. Jeśli nie podejmuje się leczenia, do niewydolności nerek dochodzi u nastolatków [124]. Złogi kryształów w siatkówce (a także w rogówce i tęczówce) powstają nawet u osób bez objawów ze strony innych układów i narządów. Chorzy skarżą się na uczucie piasku pod powiekami, a jeśli przebieg jest cięższy,

rozwijają się ślepotą zmierzchowa, zaburzenia widzenia barw i obniżenie ostrości wzroku. Pojawiają się też złogi kryształów siatkówki z hipopigmentacją i obszarami nieregularnie rozłożonego barwnika [128]. Ujawnienie się choroby u dorosłych uznawano dawniej za jej postać pierwotnie oczną, prawdopodobnie jednak u wszystkich chorych następują pewne zmiany w nerkach [129]. Rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym, zwiększonym stężeniu cystyny leukocytów oraz wynikach testów genetycznych [124,125].

Tubulopatie (zespół Barttera, OMIM 607364 i zespół Gitelmana, OMIM 263800)

Każde z tych zaburzeń występuje z częstością około 1 na 50 000 osób i dziedziczy się autosomalnie recesywnie [130]. Zespół Barttera [130] jest wywołany mutacjami w genach kodujących białka występującego w grubej części ramienia wstępującego pętli Henlego i cechuje się hipokaliemią, zasadowicą oraz prawidłowymi lub niskimi wartościami ciśnienia tętniczego krwi. Choroba ujawnia się już w życiu płodowym lub przed osiągnięciem wieku szkolnego. Typowymi objawami są wielomocz, nadmierne pragnienie i skłonność do odwodnienia, podobnie jak po podaniu pętlowych leków moczopędnych, np. furosemidu. Mutacje wykryto w genach *NKCC2*, *ROMK*, *CLCNKB*, *BSND* i *CASR*. Często dochodzi również do niedoboru magnezu i odkładania się złogów wapnia w organizmie. Zespół Gitelmana jest następstwem mutacji genu *SLC12A3*, kodującego wrażliwy na tiazdy kotransporter Na-Cl w dalszym odcinku kanałika krętego [131]. Choroba przebiega łagodnie, ujawnia się w okresie dojrzewania lub później. Przebieg jest bezobjawowy lub występują zmęczenie, skurcze mięśni, rzadko drgawki lub zaburzenia rytmu serca. Objawy są spowodowane głównie niedoborem potasu. Ciśnienie tętnicze krwi pozostaje prawidłowe. Nosiciele mutacji genowych mogą wykazywać dyskretne objawy choroby. U osób ze współistnieniem obu zespołów na średnim obwodzie siatkówki pojawiają się niekiedy duże, matowe żółto-białe złogi [132,133], czasem z przebarwieniami. Pole widzenia i ostrość wzroku są prawidłowe.

Rzadko występujące zmiany siatkówki

Zespół paznokiec-rzepka (dziedziczna osteonychodysplazja, OMIM 161200)

Zespół występuje u około 1 na 50 000 osób [134] i dziedziczy się autosomalnie dominująco. Jest

spowodowany mutacjami genu *LMX1B*, który koduje czynnik transkrypcyjny regulujący ekspresję kolagenu IV i warunkuje rozwój grzbietowy kończyn i oka zarodka [135]. Po urodzeniu ekspresja *LMX1B* zachodzi również w podocytach kłębuszków, co przemawia za jego rolę regulatorową w tych komórkach [136]. Mutacje powstają w krytycznym regionie genu (LIM lub homeodomenie), a ich następstwem jest haploinsuficjencja genu (czyli sytuacja, gdy jeden prawidłowy allel genu w diploidalnej komórce nie wystarcza, by zapobiec chorobie spowodowanej mutacją z utratą czynności drugiego genu – przyp. tłum.) U większości chorych stwierdza się niedorozwój paznokci kciuka, wrodzony brak rzepki, podwichnięcie głowy kości promieniowej i zwapnienia w tylnych częściach stawów biodrowych (tzw. kolce biodrowe). Częstość występowania objawów ze strony nerek (krwiomocz i białkomocz u 40-60% chorych) zależy od rodzaju mutacji wywołującej zespół. U 15% chorych po osiągnięciu wieku średniego rozwija się niewydolność nerek [134]. W wycinkach pobranych podczas biopsji nerki stwierdza się różnego stopnia stwardnienie kłębuszków nerkowych, pogrubienie lub rozrzedzenie błony podstawnej kłębuszków nerkowych oraz włókna kolagenu III.

U około 33% chorych do 40 r.ż. rozwija się jaskra pierwotna otwartego kąta, a czasem zanik nerwu wzrokowego [137]. Inne zaburzenia oczne to opadanie powiek, zmarszczka nakątna, mała rogówka, stożek rogówki, zaćma oraz pigmentacja tęczówki w kształcie liścia koniczyny [138]. Chorzy z objawami ze strony paznokci i kości w przebiegu zespołu paznokciowo-rzepakowego wymagają przeprowadzenia badań przesiewowych w kierunku występowania krwiomoczu i białkomoczu oraz corocznej oceny ciśnienia wewnątrzgałkowego i dna oka w poszukiwaniu jaskry [139].

Podsumowanie

Rozpoznawanie wielu dziedzicznych chorób nerek wymaga zastosowania drogich i pracochłonnych technik laboratoryjnych. Zaburzenia siatkówki występujące w przebiegu tych chorób są wystarczająco częste i charakterystyczne, by ułatwić ustalenie rozpoznania. Większość objawów ocznych łatwo dostrzec podczas oftalmoskopii lub na fotografiach siatkówki. W uwidocznieniu niektórych spośród nich pomagają fotografia bezczerwienna lub oglądanie obwodu siatkówki. Zaburzenia siatkówkowe mogą wpływać na widzenie. Większość osób dotkniętych dziedzicznymi chorobami nerek wymaga oceny okulistycznej, a czasem dalszych

badani, obserwacji i leczenia. Rozpoznanie dziedzicznej choroby nerek jest ważne ze względu na ryzyko powikłań i znaczenie ustalenia takiego rozpoznania dla członków rodziny, a także z uwagi na możliwość leczenia. Zaburzenia siatkówki mogą też ułatwić określenie rokowania i ocenę progresji choroby oraz jej odpowiedzi na leczenie. Pozwalają również wyjaśnić patogenezę uszkodzeń nerek. Jeśli w chwili rozpoznania dziedzicznych patologii nerkonie stwierdza się objawów ocznych, chorzy wymagają dalszych badań okulistycznych.

Oświadczenie

Projekt uzyskał wsparcie National Health and Research Council of Australia oraz Kidney Health Australia. Autorzy pragną podziękować licznym chorym uczestniczącym w tych badaniach oraz zajmującym się nimi lekarzom, a zwłaszcza prof. Davidowi Powerowi, dr. Jamesowi Elderowi, dr. Austinowi O'Dayowi i dr. Kathy Nicholls.

Ujawnienie konfliktu interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów w związku z niniejszym artykułem.

Copyright © 2011 by the American Society of Nephrology. This translation of the article Retinal Abnormalities Characteristic of Inherited Renal Disease by Judy Savige, Sujiva Ratnaik, Deb Colville from Journal of the American Society of Nephrology 22: 1403-1415, 2011 is reproduced and reprinted with permission of American Society of Nephrology.

Piśmiennictwo

- Grünfeld J-P. Congenital/inherited kidney diseases: How to identify them early and how to manage them. *Clin Exp Nephrol* 9:192-194, 2005.
- Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int* 58:925-943, 2000.
- Grünfeld JP, Chauveaud D, Levy M. Anderson-Fabry disease: Its place among other genetic causes of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13:S126-S129, 2002.
- Izzedine H, Bodaghi B, Launay-Vacher V, Deray G. Eye and kidney: From clinical findings to genetic explanations. *J Am Soc Nephrol* 14:516-529, 2003.
- Appel GB, Cook HT, Hageman G, Jennette JC, Kashgarian M, Kirschfink M, Lambris JD, Lanning L, Lutz HU, Meri S, Rose NR, Salant DJ, Sethi S, Smith RJH, Smoyer W, Tully HE, Tully SP, Walker P, Welsh M, Wurtzner R, Zipfel PF. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): An update. *J Am Soc Nephrol* 16:1392-1403, 2005.
- Dahl E, Koseki H, Balling R. Pax genes and organogenesis. *Bioessays* 19:755-765, 1997.
- Mrowka C, Schedl A. Wilms' tumor suppressor gene WT1: From structure to renal pathophysiological features. *J Am Soc Nephrol* 11:S106-S115, 2000.
- Wagner N, Wagner KD, Schley G, Coupland SE, Heimann H, Grantyn R, Scholz H. The Wilms' tumor suppressor Wt1 is associated with the differentiation of retinoblastoma cells. *Cell Growth Differ* 13:297-305, 2002.
- Pelletier J, Bruening W, Li FP, Haber DA, Glaser T, Housman DE. WT1 mutations contribute to abnormal genital system-development and hereditary Wilms-tumor. *Nature* 353:431-434, 1991.
- Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, Mauer SM, Manivel JC, Striegel JE, Houghton DC, Junien C, Habib R, Fouser L, Fine RN, Silverman BL, Haber DA, Housman D. Germline mutations in the Wilms-tumour suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell* 67:437-447, 1991.
- Barboux S, Niaudet P, Gubler MC, Grünfeld JP, Jaubert F, Kuttner F, Fekete CN, Souleyreau-Therville N, Thibaud E, Fellous M, McElreavey K. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet* 17:467-470, 1997.
- Harvey SJ, Zheng KQ, Sado Y, Naito I, Ninomiya Y, Jacobs RM, Hudson BG, Thorne PS. Role of distinct type IV collagen networks in glomerular development and function. *Kidney Int* 54:1857-1866, 1998.
- Ljubimov AV, Burgesson RE, Butkowski RJ, Couchman JR, Zardi L, Ninomiya Y, Sado Y, Huang ZS, Nesburn AB, Kenney MC. Basement membrane abnormalities in human eyes with diabetic retinopathy. *J Histochem Cytochem* 44:1469-1479, 1996.
- Watnick T, Germino G. From cilia to cyst. *Nat Genet* 34:355-356, 2003.
- Hildebrandt F, Otto E. Cilia and centrosomes: A unifying pathogenic concept for cystic kidney disease? *Nat Rev Genet* 6:928-940, 2005.
- Adams NA, Awadein A, Toma HS. The retinal ciliopathies. *Ophthalmol Genet* 28:113-125, 2007.
- Evans RD, Rosner M. Ocular abnormalities associated with advanced kidney disease and hemodialysis. *Semin Dial* 18:252-257, 2005.
- Bajracharya L, Shah D, Raut K, Koirala S. Ocular evaluation in patients with chronic renal failure—a hospital based study. *Nepal Med Coll J* 10:209-214, 2008.
- Haddad R, Witzmann K, Braun O. Metastatic calcification to the peripheral fundus in chronic renal failure. *Ophthalmologica* 179:178-183, 1979.
- Patel DV, Snead MP, Satchi K. Retinal arteriolar calcification in a patient with chronic renal failure. *Br J Ophthalmol* 86:1063, 2002.
- Liew G, Mitchell P, Wong TY, Iyengar SK, Wang JJ. CKD increases the risk of age-related macular degeneration. *J Am Soc Nephrol* 19:806-811, 2008.
- Sanyanusin P, Schimmenti LA, McNoe LA, Ward TA, Pierpont MEM, Sullivan MJ, Dobyns WB, Eccles MR. Mutation of the PAX2 gene in a family with optic-nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nat Genet* 9:358-364, 1995.
- Alsing A, Christensen C. Atypical macular coloboma (dysplasia) associated with familial juvenile nephronophthisis and skeletal abnormality. *Ophthalmol Pediatr Genet* 9:149-155, 1988.
- Pagon RA, Graham JM, Zonana J, Yong SL. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr* 99:223-227, 1981.
- Verloes A, Lambotte C. Further delineation of a syndrome of cerebellar vermis hypoplasia, oligophrenia, congenital ataxia, coloboma, and hepatic fibrosis. *Am J Med Genet* 32:227-232, 1989.
- Mullaney PB, Jacquemin C, Abboud E, Karcioglu ZA. Tuberous sclerosis in infancy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 34:372-375, 1997.
- Dureau P, Attie-Bitach T, Salomon R, Berthembourg O, Amiel J, Uteza Y, Dufier JL. Renal coloboma syndrome. *Ophthalmology* 108:1912-1916, 2001.
- Bron AJ, Burgess SEP, Awdry PN, Oliver D, Arden G. Papillo-renal syndrome. An inherited association of optic disk dysplasia and renal-disease. Report and review of the literature. *Ophthalmol Pediatr Genet* 10:185-198, 1989.
- Nishimoto K, Iijima K, Shirakawa T, Kitagawa K, Satomura K, Nakamura H, Yoshikawa N. PAX2 gene mutation in a family with isolated renal hypoplasia. *J Am Soc Nephrol* 12:1769-1772, 2001.
- Fletcher J, Hu M, Berman Y, Collins F, Grigg J, McIver M, Juppner H, Alexander SI. Multicystic dysplastic kidney and variable phenotype in

- a family with a novel deletion mutation of PAX2. *J Am Soc Nephrol* 16:2754–2761, 2005.
- 31 Cheong HI, Cho HY, Kim JH, Yu YS, Ha IS, Choi Y. A clinico-genetic study of renal coloboma syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 22:1283–1289, 2007.
 - 32 Eccles MR, Schimmenti LA. Renal-coloboma syndrome: A multi-system developmental disorder caused by PAX2 mutations. *Clin Genet* 56:1–9, 1999.
 - 33 Parsa CF, Silva ED, Sundin OH, Goldberg MF, De Jong MR, Sunness JS, Zimer R, Hunter DG. Redefining papillorenal syndrome: An underdiagnosed cause of ocular and renal morbidity. *Ophthalmology* 108:738–749, 2001.
 - 34 Vissers L, van Ravenswaaij CMA, Admiraal R, Hurst JA, de Vries BBA, Janssen IM, van der Vliet WA, Huys E, de Jong PJ, Hamel BCJ, Schoenmakers E, Brunner HG, Veltman JA, van Kessel AG. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet* 36:955–957, 2004.
 - 35 Ragan DC, Casale AJ, Rink RC, Cain MP, Weaver DD. Genitourinary anomalies in the CHARGE association. *J Urol* 161:622–625, 1999.
 - 36 Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR syndrome: A clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 116:984–988, 2005.
 - 37 Clericuzio, C. WAGR syndrome. In: *Management of Genetic Syndromes*. 2nd ed. edited by Cassidy S, Allanson J, New York; John Wiley & Sons, 2004.
 - 38 Glaser T, Jepeal L, Edwards JG, Young SR, Favor J, Maas RL. PAX6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and centra-nervous-system defects. *Nat Genet* 7:463–471, 1994.
 - 39 Talamillo A, Quinn JC, Collinson JM, Caric D, Price DJ, West JD, Hill RE. PAX6 regulates regional development and neuronal migration in the cerebral cortex. *Dev Biol* 255:151–163, 2003.
 - 40 Lee H, Khan R, O’Keefe M. Aniridia: Current pathology and management. *Acta Ophthalmol* 86:708–715, 2008.
 - 41 Satran D, Pierpont MEM, Dobyns WB. Cerebello-oculo-renal syndromes including Arima, Senior-Loken and COACH syndromes: More than just variants of Joubert syndrome. *Am J Med Genet* 86:459–469, 1999.
 - 42 Doherty D, Parisi M, Finn L, Gunay-Aygun M, Al-Mateen M, Bates D, Clericuzio C, Demir H, Dorschner M, van Essen A, Gahl WA, Gentile M, Gorden N, Hikida A, Knutzen D, Ozyurek H, Phelps I, Rosenthal P, Verloes A, Weigand H, Chance P, Dobyns WB, Glass I. Mutations in 3 genes (MKS3, CC2D2A, RPGRIP1L) cause COACH syndrome (Joubert syndrome with congenital hepatic fibrosis). *J Med Genet* 47:8–21, 2010.
 - 43 Brancati F, Iannicelli M, Travaglini L, Mazzotta A, Bertini E, Boltshauser E, D’Arrigo S, Emma F, Fazzi E, Gallizzi R, Gentile M, Loncarevic D, Mejaski-Bosnjak V, Pantaleoni C, Rigoli L, Salpietro DC, Signorini S, Stringini G, Verloes A, Zablocka D, the International JSRD Study Group, Dallapiccola B, Gleeson J, Valente EM. MKS3/TMEM67 mutations are a major cause of COACH Syndrome, a Joubert Syndrome related disorder with liver involvement. *Hum Mutat* 30:E432–E442, 2009.
 - 44 Kumar S, Rankin R. Renal insufficiency is a component of COACH syndrome. *Am J Med Genet* 61:122–126, 1996.
 - 45 Mullins RF, Aptsiauri N, Hageman GS. Structure and composition of drusen associated with glomerulonephritis: Implications for the role of complement activation in drusen biogenesis. *Eye* 15:390–395, 2001.
 - 46 Savige J, Liu J, Cabrera DeBuc D, Handa JT, Hageman GS, Wang YY, Parkin JD, Vote B, Fassett R, Sarks S, Colville D. Retinal basement membrane abnormalities and the retinopathy of Alport syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:1621–1627, 2010.
 - 47 Savige J, Colville D. Ocular features aid the diagnosis of Alport syndrome. *Nat Rev Nephrol* 5:356–360, 2009.
 - 48 Chen L, Miyamura N, Ninomiya Y, Handa JT. Distribution of the collagen IV isoforms in human Bruch’s membrane. *Br J Ophthalmol* 87:212–215, 2003.
 - 49 Shaw EA, Colville D, Wang YY, Zhang KW, Dagher H, Fassett R, Guymer R, Savige J. Characterization of the peripheral retinopathy in X-linked and autosomal recessive Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 22:104–108, 2007.
 - 50 Usui T, Ichibe M, Hasegawa S, Miki A, Baba E, Tanimoto N, Abe H. Symmetrical reduced retinal thickness in a patient with Alport syndrome. *Retina* 24:977–979, 2004.
 - 51 Rahman W, Banerjee S. Giant macular hole in Alport syndrome. *Can J Ophthalmol* 42:314–315, 2007.
 - 52 Cervantes-Coste G, Fuentes-Paez G, Yeshurun I, Jimenez-Sierra JM. Tapetal-like sheen associated with fleck retinopathy in Alport syndrome. *Retina* 23:245–247, 2003.
 - 53 Colville D, Wang YY, Tan R, Savige J. The retinal “lozenge” or “dull macular reflex” in Alport syndrome may be associated with a severe retinopathy and early-onset renal failure. *Br J Ophthalmol* 93:383–386, 2009.
 - 54 Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, Weber M, Gross O, Netzer KO, Flinter F, Pirson Y, Verellen C, Wieslander J, Persson U, Tryggvason K, Martin P, Hertz JM, Schroder C, Sanak M, Krejova S, Carvalho MF, Saus J, Antignac C, Smeets H, Gubler MC. X-linked Alport syndrome: Natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol* 11:649–657, 2000.
 - 55 Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, Seibold S, Weber M. Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: Impact on clinical counselling. *Nephrol Dial Transplant* 17:1218–1227, 2002.
 - 56 Tan R, Colville D, Wang YY, Rigby L, Savige J. Alport retinopathy results from “severe” COL4A5 mutations and predicts early renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:34–38, 2010.
 - 57 Simon P, Ramee MP, Autuly V, Lartuelle E, Charasse C, Cam G, Ang KS. Epidemiology of primary glomerular-diseases in a French region. Variations according to period and age. *Kidney Int* 46:1192–1198, 1994.
 - 58 Smith RJH, Alexander J, Barlow PN, Botto M, Cassavant TL, Cook HT, de Cordoba SR, Hageman GS, Jokiranta TS, Kimberling WJ, Lambris JD, Lanning LD, Levidiotis V, Licht C, Lutz HU, Meri S, Pickering MC, Quigg RJ, Rops AL, Salant DJ, Sethi S, Thurman JM, Tully HF, Tully SP, van der Vlag J, Walker PD, Würzner R, Zipfel PF. New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 18:2447–2456, 2007.
 - 59 Licht C, Heinen S, Jozsi M, Loschmann I, Saunders RE, Perkins SJ, Waldherr R, Skerka C, Kirschfink M, Hoppe B, Zipfel PF. Deletion of Lys224 in regulatory domain 4 of Factor H reveals a novel pathomechanism for dense deposit disease (MPGN II). *Kidney Int* 70:42–50, 2006.
 - 60 Abreera-Abeleda MA, Nishimura C, Smith JLH, Sethi S, McRae JL, Murphy BF, Silvestri G, Skerka C, Jozsi M, Zipfel PF, Hageman GS, Smith RJH. Variations in the complement regulatory genes factor H (CFH) and factor H related 5 (CFHR5) are associated with membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease). *J Med Gen* 43:582–589, 2006.
 - 61 Duvall-Young J, Short CD, Raines MF, Gokal R, Lawler W. Fundus changes in mesangiocapillary glomerulonephritis type II: Clinical and fluorescein angiographic findings. *Br J Ophthalmol* 73:900–906, 1989.
 - 62 Colville D, Guymer R, Sinclair RA, Savige J. Visual impairment caused by retinal abnormalities in mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis type II (“dense deposit disease”). *Am J Kidney Dis* 42:E2–E5, 2003.
 - 63 Hildebrandt F, Zhou WB. Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J Am Soc Nephrol* 18:1855–1871, 2007.
 - 64 Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis: Disease mechanisms of a ciliopathy. *J Am Soc Nephrol* 20:23–35, 2009.
 - 65 Clarke MP, Sullivan TJ, Francis C, Baurnal R, Fenton T, Pearce WG. Senior-Loken syndrome. Case reports of two siblings and association with sensorineural deafness. *Br J Ophthalmol* 76:171–172, 1992.
 - 66 Badano JL, Leitch CC, Ansley SJ, May-Simera H, Lawson S, Lewis RA, Beales PL, Dietz HC, Fisher S, Katsanis N. Dissection of epistasis in oligogenic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* 439:326–330, 2006.
 - 67 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* 36:437–446, 1999.
 - 68 Kim LS, Fishman GA, Seiple WH, Szlyk JP, Stone EM. Retinal dysfunction in carriers of Bardet-Biedl syndrome. *Ophthalmic Genet* 28:163–168, 2007.

- 69 Ferland RJ, Eyaad W, Collura RV, Tully LD, Hill RS, Al-Nouri D, Al-Rumayyan A, Topcu M, Gascon G, Bodell A, Shugart YY, Ruvolo M, Walsh CA. Abnormal cerebellar development and axonal decussation due to mutations in *AHI1* in Joubert syndrome. *Nat Genet* 36:1126, 2004.
- 70 Valente EM, Brancat F, Silhavy JL, Castori M, March SE, Barrano G, Bertini E, Boltshauser E, Zaki MS, Abdel-Aleem A, Abdel-Salam GMH, Bellacchio E, Battini R, Cruse RP, Dobyns WB, Krishnamoorthy KS, Lagier-Tourenne C, Magee A, Pascual-Castroviejo I, Salpietro CD, Sarco D, Dallapiccola B, Gleeson JG. *AHI1* gene mutations cause specific forms of Joubert syndrome-related disorders. *Ann Neurol* 59:527–534, 2006.
- 71 Mollet G, Salomon R, Gribouval O, Silbermann F, Bacq D, Landthaler G, Milford D, Nayir A, Rizzoni G, Antignac C, Saunier S. The gene mutated in juvenile nephronophthisis type 4 encodes a novel protein that interacts with nephrocystin. *Nat Genet* 32:459, 2002.
- 72 Tuysuz B, Baris S, Aksoy F, Madazli R, Ungur S, Sever L. Clinical variability of asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune) syndrome: Evaluation and classification of 13 patients. *Am J Med Genet* 149A:1727–1733, 2009.
- 73 Marshall JD, Bronson RT, Collin GB, Nordstrom AD, Maffei P, Paisey RB, Carey C, MacDermott S, Russell-Eggitt I, Shea SE, Davis J, Beck S, Shatirishvili G, Mihai CM, Hoeltzenbein M, Pozzan GB, Hopkinson I, Siculo N, Nagget JK, Nishina PM. New Alstrom syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. *Arch Int Med* 165:675–683, 2005.
- 74 Kottgen A, Hwang SJ, Larson MG, Van Eyk JE, Fu Q, Benjamin EJ, Dehghan A, Glazer NL, Kao WH, Harris TB, Gudnason V, Shlipak MG, Yang Q, Coresh J, Levy D, Fox CS. Uromodulin levels associate with a common *UMOD* variant and risk for incident CKD. *J Am Soc Nephrol* 21:337–344, 2010.
- 75 Bleyer AJ. Improving the recognition of hereditary interstitial kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 20: 11–13, 2009.
- 76 Dahan K, Devuyt O, Smaers M, Vertommen D, Loute G, Poux JM, Viron B, Jacquot C, Gagnadoux MF, Chauveau D, Buchler M, Cochat P, Cosyns JP, Mougnot B, Rider MH, Antignac C, Verellen-Dumoulin C, Pirson Y. A cluster of mutations in the *UMOD* gene causes familial juvenile hyperuricemic nephropathy with abnormal expression of uromodulin. *J Am Soc Nephrol* 14:2883–2893, 2003.
- 77 Jaquet A, Guiochon-Mantel A, Noel LH, Sqalli T, Bedossa P, Hadchouel M, Grunfeld JP, Fakhouri F. Alagille syndrome in adult patients: It is never too late. *Am J Kidney Dis* 49:705–709, 2007.
- 78 Li LH, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC, Qi M, Trask BJ, Kuo WL, Cochran J, Costa T, Pierpont MEM, Rand EB, Piccoli DA, Hood L, Spinner NB. Alagille syndrome is caused by mutations in human *Jagged1*, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* 16:243–251, 1997.
- 79 Hingorani M, Nischal KK, Davies A, Bentley C, Vivian A, Baker AJ, Mieli-Vergani G, Bird AC, Acilimandos WA. Ocular abnormalities in Alagille syndrome. *Ophthalmology* 106:330–337, 1999.
- 80 Sue CM, Mitchell P, Crimmins DS, Moshegov C, Byrne E, Morris JGL. Pigmentary retinopathy associated with the mitochondrial DNA 3243 point mutation. *Neurology* 49:1013–1017, 1997.
- 81 Jansen JJ, Maassen JA, van der Woude FJ, Lemmink HA, van den Ouweland JM, t' Hart LM, Smeets HJ, Bruijn JA, Lemkes HH. Mutation in mitochondrial *tRNA(Leu)(UUR)* gene associated with progressive kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 8:1118–1124, 1997.
- 82 Yerdelen D, Koc F, Koc Z. Delayed diagnosis of Kearns-Sayre syndrome in a 38-year-old male patient: A case report. *Int J Neurosci* 118:267–275, 2008.
- 83 Emma F, Pizzini C, Tessa A, Di Giandomenico S, Onetti-Muda A, Santorelli FM, Bertini E, Rizzoni G. “Bartter-like” phenotype in Kearns-Sayre syndrome. *Pediatr Nephrol* 21:355–360, 2006.
- 84 Booth C, Preston R, Clark G, Reidy J. Management of renal vascular disease in neurofibromatosis type 1 and the role of percutaneous transluminal angioplasty. *Nephrol Dial Transplant* 17:1235–1240, 2002.
- 85 Lecleire-Collet A, Cohen SY, Vignal C, Gaudric A, Quentel G. Retinal ischaemia in type 1 neurofibromatosis. *Br J Ophthalmol* 90:117, 2006.
- 86 Vianna RNG, Pacheco DF, Vasconcelos MM, de Lacy, J-J. Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium associated with neurofibromatosis type-1. *Int Ophthalmol* 24:63–66, 2001.
- 87 Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 355:1345–1356, 2006.
- 88 Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ, Thompson P, Hughes J, Maheshwar MM, Nellist M, Gamble V, Harris PC, Sampson JR. Deletion of the *TSC2* and *PKD1* genes associated with severe infantile polycystic kidney disease: A contiguous gene syndrome. *Nat Genet* 8:328–332, 1994.
- 89 Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJR, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int* 70:1777–1782, 2006.
- 90 Robertson D. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 615:17–25, 1991.
- 91 Gould DB, Marchant JK, Savinova OV, Smith RS, John SWM. *COL4A1* mutation causes endoplasmic reticulum stress and genetically modifiable ocular dysgenesis. *Hum Mol Genet* 16:798–807, 2007.
- 92 Plaisier E, Alamowitch S, Gribouval O, Mougnot B, Gaudric A, Antignac C, Rouillet E, Ronco P. Autosomal-dominant familial hematuria with retinal arteriolar tortuosity and contractures: A novel syndrome. *Kidney Int* 67:2354–2360, 2005.
- 93 Plaisier E, Gribouval O, Alamowitch S, Mougnot B, Prost C, Verpont MC, Marro B, Desmettre T, Cohen SY, Rouillet E, Dracon M, Fardeau M, Van Aegmael T, Kerjaschki D, Antignac C, Ronco P. *COL4A1* mutations and hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps. *N Engl J Med* 357:2687–2695, 2007.
- 94 Clarke JTR. Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med* 146:425–433, 2007.
- 95 Nance CS, Klein CJ, Banikazemi M, Dikman SH, Phelps RG, McArthur JC, Rodriguez M, Desnick RJ. Later-onset Fabry disease: An adult variant presenting with the cramp-fasciculation syndrome. *Arch Neurol* 63:453–457, 2006.
- 96 Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, Goldfarb L, Brady RO, Balow JE, Austin HA, Kopp JB. Natural history of Fabry renal disease: Influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine* 81:122–138, 2002.
- 97 Flynn DM, Boothby CB, Lake BD, Young, EP. Gut lesions in Fabry's disease without a rash. *Arch Dis Child* 47:26–33, 1972.
- 98 Ko YH, Kim HJ, Roh YS, Park CK, Kwon CK, Park MH. Atypical Fabry's disease: An oligosymptomatic variant. *Arch Pathol Lab Med* 120:86–89, 1996.
- 99 Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med* 9:34–45, 2007.
- 100 Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, Kanzaki T, Enriquez ALD, Eng CM, Tanaka H, Tei C, Desnick RJ. Fabry disease: Detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype. *Kidney Int* 64:801–807, 2003.
- 101 Nagao Y, Nakashima H, Fukuhara Y, Shimamoto M, Oshima A, Ikari Y, Mori Y, Sakuraba H, Suzuki Y. Hypertrophic cardiomyopathy in late-onset variant of Fabry disease with high residual activity of alpha-galactosidase-A. *Clin Genet* 39:233–237, 1991.
- 102 Wozniak MA, Kittner SJ, Tuhim S, Cole JW, Stern B, Dobbins M, Grace ME, Nazarenko I, Dobrovolsky R, McDade E, Desnick RJ. Frequency of unrecognized Fabry disease among young European-American and African-American men with first ischemic stroke. *Stroke* 41:78–81, 2010.
- 103 Latif F, Tory K, Gnarra J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, Stackhouse T, Kuzmin I, Modi W, Geil L, Schmidt L, Zhou FW, Li H, Wei MH, Chen F, Glenn G, Choyke P, Walther MM, Weng YK, Duan DSR, Dean M, Glavac D, Richards FM, Crossey PA, Fergusonsmith MA, Lepaslier D, Chumakov I, Cohen D, Chinault AC, Maher ER, Linehan WM, Zbar B, Lerman MI. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor-suppressor gene. *Science* 260:1317–1320, 1993.
- 104 Chan CC, Vortmeyer AO, Chew EY, Green WR, Matteson DM, Shen DF, Linehan WM, Lubensky IA, Zhuang ZP. *VHL* gene deletion and enhanced

- VEGF gene expression detected in the stromal cells of retinal angioma. *Arch Ophthalmol* 117:625–630, 1999.
- 105 Chen F, Kishida T, Yao M, Hustad T, Glavac D, Dean M, Gnarr JR, Orcutt ML, Duh FM, Glenn G, Green J, Hsia YE, Lamiell J, Li H, Wei MH, Schmidt L, Tory K, Kuzmin I, Stackhouse T, Latif F, Linehan WM, Lerman M, Zbar B. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor-suppressor gene: Correlations with phenotype. *Hum Mutat* 5:66–75, 1995.
- 106 Dollfus H, Massin P, Taupin P, Nemeth C, Amara S, Giraud S, Beroud C, Dureau P, Gaudric A, Landais P, Richard S. Retinal hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease: A clinical and molecular study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:3067–3074, 2002.
- 107 Wittebol-Post D, Hes FJ, Lips CJM. The eye in von Hippel-Lindau disease. Long-term follow-up of screening and treatment: Recommendations. *J Intern Med* 243:555–561, 1998.
- 108 Khan GA, Melman A, Bank N. Renal involvement in neurocutaneous syndromes. *J Am Soc Nephrol* 5:1411–1417, 1995.
- 109 Sullivan TJ, Clarke MP, Morin JD. The ocular manifestations of the Sturge-Weber syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 29:349–356, 1992.
- 110 Sadda SR, Miller NR, Tamargo R, Wityk R. Bilateral optic neuropathy associated with diffuse cerebral angiomatosis in Sturge-Weber syndrome. *J Neuro-Ophthalmol* 20:28–31, 2000.
- 111 Said R, Hamzeh Y, Said S, Tarawneh M, al-Khateeb M. Spectrum of renal involvement in familial mediterranean fever. *Kidney Int* 41:414–419, 1992.
- 112 Ando E, Ando Y, Marioka S, Sakai Y, Watanabe S, Yamashita R, Okamura R, Araki S. Ocular microangiopathy in familial amyloidotic polyneuropathy, type 1. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 230:1–5, 1992.
- 113 Kawaji T, Ando Y, Nakamura M, Yamashita T, Wakita M, Ando E, Hirata A, Tanihara H. Ocular amyloid angiopathy associated with familial amyloidotic polyneuropathy caused by amyloidogenic transthyretin Y114C. *Ophthalmology* 112:2212–2218, 2005.
- 114 Noble KG. Bilateral multifocal retinal arteriolar sheathing as the only ocular finding in hereditary amyloidosis. *Am J Ophthalmol* 125:111–113, 1998.
- 115 Frasca GM, Soverini L, Tampieri E, Franceschini G, Calabresi L, Pisciotta L, Preda P, Vangelista A, Stefoni S, Bertolini S. A 33-year-old man with nephrotic syndrome and lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency. Description of two new mutations in the LCAT gene. *Nephrol Dial Transplant* 19:1622–1624, 2004.
- 116 Ayyobi AF, McGladdery SH, Chan S, Mancini GBJ, Hill JS, Frohlich JJ. Lecithin: Cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency and risk of vascular disease: 25 year follow-up. *Atherosclerosis* 177:361–366, 2004.
- 117 Hirano K, Kachi S, Ushida C, Naito M. Corneal and macular manifestations in a case of deficient lecithin: cholesterol acyltransferase. *Jpn J Ophthalmol* 48:82–84, 2004.
- 118 Nadim F, Walid H, Adib J. The differential diagnosis of crystals in the retina. *Int Ophthalmol* 24:113–121, 2001.
- 119 Kopp N, Leumann E. Changing pattern of primary hyperoxaluria in Switzerland. *Nephrol Dial Transplant* 10: 2224–2227, 1995.
- 120 Bobrowski AE, Longman CB. The primary hyperoxalurias. *Semin Nephrol* 28:152–162, 2008.
- 121 Blaschke S, Grupp C, Haase J, Kleinoeder T, Hallermann C, Troche I, Grone HJ, Muller, GA. A case of late-onset primary hyperoxaluria type 1. *Am J Kidney Dis* 39:E11, 2002.
- 122 Wells CG, Johnson RJ, Luo QL, Buntmilam AH, Kalina RE. Retinal oxalosis. A clinicopathologic report. *Arch Ophthalmol* 107:1638–1643, 1989.
- 123 Small KW, Letson R, Scheinman J. Ocular findings in primary hyperoxaluria. *Arch Ophthalmol* 108:89–93, 1990.
- 124 Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med* 347:111–121, 2002.
- 125 Nesterova G, Gahl W. Nephropathic cystinosis: Late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol* 23:863–878, 2008.
- 126 Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, Whitmore SA, Callen DF, Gribouval O, Broyer M, Bates GP, van't Hoff W, Antignac C. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet* 18:319–324, 1998.
- 127 Shotelersuk V, Larson D, Anikster Y, Mc-Dowell G, Lemons R, Bernardini I, Guo JR, Thoene J, Gahl WA. CTNS mutations in an American-based population of cystinosis patients. *Am J Hum Genet* 63:1352–1362, 1998.
- 128 Tsilou ET, Rubin BI, Reed G, Caruso RC, Iwata F, Balog J, Gahl WA, Kaiser-Kupfer MI. Nephropathic cystinosis: Posterior segment manifestations and effects of cysteamine therapy. *Ophthalmology* 113:1002–1009, 2006.
- 129 Servais A, Moriniere V, Grunfeld JP, Noel LH, Goujon JM, Chadefaux-Vekemans B, Antignac C. Late-onset nephropathic cystinosis: Clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:27–35, 2008.
- 130 Ji W, Foo JN, O'Roak B, Zhao H, Larson M, Simon D, Newton-Cheh C, State M, Levy D, Lifton R. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet* 40:592–599, 2008.
- 131 Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 79:221–235, 1966.
- 132 Marchini G, Tosi R, Parolini B, Castagna G, Zarbin M. Choroidal calcification in Bartter syndrome. *Am J Ophthalmol* 126: 727–729, 1998.
- 133 Honavar SG, Shields CL, Demirci H, Shields JA. Sclerochoroidal calcification: Clinical manifestations and systemic associations. *Arch Ophthalmol* 119:833–840, 2001.
- 134 Lemley KV. Kidney disease in nail-patella syndrome. *Pediatr Nephrol* 24:2345–2354, 2009.
- 135 Dreyer SD, Zhou G, Baldini A, Winterpacht A, Zabel B, Cole W, Johnson RL, Lee B. Mutations in LMX1B cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia in nail patella syndrome. *Nat Genet* 19:47–50, 1998.
- 136 Chen H, Lun Y, Ovchinnikov D, Kokubo H, Oberg KC, Pepicelli CV, Gan L, Lee B, Johnson RL. Limb and kidney defects in Lmx1b mutant mice suggest an involvement of LMX1B in human nail patella syndrome. *Nat Genet* 19:51–55, 1998.
- 137 Mimiwati Z, Mackey DA, Craig JE, Mac-Kinnon JR, Rait JL, Liebelt JE, Ayala-Lugo R, Vollrath D, Richards JE. Nail-patella syndrome and its association with glaucoma: A review of eight families. *Br J Ophthalmol* 90:1505–1511, 2006.
- 138 Sweeney E, Fryer A, Mountford R, Green A, McIntosh I. Nail patella syndrome: A review of the phenotype aided by developmental biology. *J Med Genet* 40:153–162, 2003.
- 139 Galloway G, Vivian A. An ophthalmic screening protocol for nail-patella syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 40:51–53, 2003.
- 140 Fonck C, Chauveau D, Gagnadoux MF, Pirson Y, Grunfeld JP. Autosomal recessive polycystic kidney disease in adulthood. *Nephrol Dial Transplant* 16:1648–1652, 2001.
- 141 Bollee G, Fakhouri F, Karras A, Noel LH, Salomon R, Servais A, Lesavre P, Moriniere V, Antignac C, Hummel A. Nephronophthisis related to homozygous NPHP1 gene deletion as a cause of chronic renal failure in adults. *Nephrol Dial Transplant* 21:2660–2663, 2006.
- 142 Azari AA, Aleman TS, Cideciyan AV, Schwartz SB, Windsor EAM, Sumaroka A, Cheung AY, Steinberg JD, Roman AJ, Stone EM, Sheffield VC, Jacobson SG. Retinal disease expression in Bardet-Biedl syndrome-1 (BBS1) is a spectrum from maculopathy to retina-wide degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:5004–5010, 2006.
- 143 Schonck M, Hoornje S, vanHooff J. Renal transplantation in Alagille syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 13:197–199, 1998.
- 144 Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 281:249–254, 1999.
- 145 Hillsley RE, Hernandez E, Steenberg C, Bashore TM, Harrison JK. Inherited restrictive cardiomyopathy in a 74-year-old woman: A case of Fabry's disease. *Am Heart J* 129:199–202, 1995.
- 146 Devriendt K, Matthijs G, Van Damme B, Van Caesbroeck D, Eccles M, Vanrenterghem Y, Fryns JP, Leys A. Missense mutation and hexanucleotide duplication in the PAX2 gene in two unrelated families with renal-coloboma syndrome (MIM 120330). *Hum Genet* 103:149–153, 1998.
- 147 Zaffanello M, Taranta A, Palma A, Bettinelli A, Marsaglia GL, Emma F. Type IV Bartter syndrome: Report of two new cases. *Pediatr Nephrol* 21:766–770, 2006.

KOMENTARZ



Dr n. med.
Joanna Siwiec-Prościńska
 Katedra Okulistyki
 i Klinika Okulistyczna,
 Uniwersytet Medyczny
 w Poznaniu

■ NOWOCZESNA MEDYCYNĄ STAWIA PRZED NAMI coraz to nowe wyzwania. Wymaga od nas nie tylko głębokiej wiedzy w zakresie własnej specjalizacji, ale także umiejętności szerszego spojrzenia na chorego, jego objawy podmiotowe i przedmiotowe. Zgodnie z tendencją do interdyscyplinarnego i holistycznego uprawiania sztuki medycznej pożądana jest wiedza, która – w obliczu podejrzenia współistnienia zmian w innych układach i narządach – pozwala skierować chorego do odpowiedniego specjalisty.

W tym kontekście omawiany artykuł wydaje się szczególnie przydatny dla okulistów, zwłaszcza konsultantów oddziałów nefrologicznych lub oddziałów chorób wewnętrznych. Na wczesnych etapach niewydolności nerek często to od opinii konsultanta i dostrzeżenia przez niego swoistych objawów zależy utwarygodnienie danego rozpoznania albo skierowanie diagnostyki na odpowiednie tory. Artykuł jest bogatym i skondensowanym źródłem wiedzy na temat zmian na dnie oka, uporządkowanych według następującego klucza: szczeliny naczyń i siatkówki oraz tarczy nerwu wzrokowego, druzy, zanik siatkówki i zmiany barwnikowe oraz naczyniowe. Choć autorami tego opracowania nie są okuliści, jego szczególną zaletą jest to, że powstało w specjalistycznym ośrodku, którego pracownicy od lat badają korelacje chorób nerek z chorobami siatkówki. Charakter zmian siatkówkowych opisany jest z przydatną w praktyce klinicznej precyzją, np. uwzględniono lokalizację złogów w zespole Alporta oraz nasilenie zmian barwnikowych w zespołach Bardeta-Biedla albo Alstroma. Ponadto autorzy przedstawiają objawy choroby nerek w sposób przystępny i zrozumiały dla lekarzy niebędących nefrologami. Po lekturze tego artykułu osoba dotknięta chorobą nerek z pewnością przestanie się nam kojarzyć wyłącznie z angiopatią nadciśnieniową.

Ciekawy jest mechanizm powstawania zmian siatkówki we wrodzonych chorobach nerek. Narządy te mają wspólną embriogenezę. Zmiany w kompleksach genów *PAX*, *PAX2* i *WT1* odpowiadają za nieprawidłowości w rozwo-

ju m.in. nerek, gałki ocznej (takich jak szczelina siatkówki i naczyń i naczyń lub zaburzenia różnicowania komórek zwojowych). Geny te wpływają również na zaburzenia rozwoju ucha i ośrodkowego układu nerwowego. Najbardziej znanym zespołem rozwijającym się w następstwie mutacji tych genów jest z pewnością zespół WAGR, na który składają się: guz Wilmsa, aniridia, anomalie układu moczowo-płciowego, opóźnienie umysłowe i otyłość. W tym przypadku rozpoznanie aniridii wrodzonej, a przy tym zaniechanie skierowania chorego na dalsze badania, m.in. USG nerek, jest poważnym błędem i może spowodować zbyt późne rozpoznanie potencjalnie letalnego nowotworu.

Podobieństwa w embriogenezie to nie jedyny wspólny mianownik dla chorób nerek i siatkówki. Struktura bariery krew-siatkówka oraz bariery odpowiedzialnej za filtrację kłębuszkową jest podobna. Udowodniono też, że w przebiegu niewydolności nerek kaliber naczyń siatkówki jest zmieniony [1]. Ponadto geny kodujące mutację kolagenu typu IV w przebiegu zespołu Alporta wywołują zmiany w obrębie błony podstawnej kłębuszków nerkowych, ale także ślimaka ucha wewnętrznego, w rógówce, torbie soczewki, błonie granicznej wewnętrznej i błonie Brucha siatkówki. Opisywano sytuacje, gdy dopiero konsultacja okulistyka pozwoliła na rozpoznanie np. zespołu Alporta u chorego ze schyłkową niewydolnością nerek i od lat nieustaloną przyczyną tego stanu. Ponadto jeśli weźmiemy pod uwagę, że zarówno funkcja podocytów w nerkach, jak i komórek nabłonka barwnikowego w siatkówce zależy od pracy rzęsek, łatwiej będzie nam połączyć ze sobą objawy *retinitis pigmentosa* o wczesnym początku z objawami pojawiającej się później niewydolności nerek. Pamiętać też należy, że choroby wspomnianych rzęsek (tzw. ciliopatie) mogą dotyczyć ponad 10 narządów, w tym narządu słuchu, układu kostnego lub ośrodkowego układu nerwowego [2]. Przedstawione przykłady to tylko wierzchołek góry lodowej możliwych rozpoznań chorób dotyczących zarówno nerek, jak i siatkówki. Dlatego artykuł warto przeczytać w całości, łącznie z analizą zdjęć.

Piśmiennictwo

- 1 Ooi QL, Tow FK, Deva R, et al. The microvasculature in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1872-1878. Epub 2011 Jul 22.
- 2 Mockel A, Perdomo Y, Stutzmann F, et al. Retinal dystrophy in Bardet-Biedl syndrome and related syndromic ciliopathies. *Prog Retin Eye Res* 2011;30:258-274. Epub 2011 Apr 5.