



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Clinical characteristics and management of retinitis pigmentosa

Nguyen, X.T.

Citation

Nguyen, X. T. (2024, January 23). *Clinical characteristics and management of retinitis pigmentosa*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3714325>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3714325>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Hoofdstuk 1 biedt een uitgebreid overzicht van de anatomie van het netvlies, met aandacht voor processen zoals de fototransductie en de visuele cyclus. Daarnaast gaat dit hoofdstuk dieper in op retinitis pigmentosa (RP) en de pathofysiologie achter deze complexe netvliesandoening. Gezien de klinische en genetische variabiliteit van RP, manifesteert RP zich vaak met symptomen die overlappen met andere erfelijke aandoeningen, waardoor een nauwkeurige diagnose uitdagend blijft. Het is daarom essentieel om de juiste diagnose te stellen middels uitgebreide klinische en genetische diagnostiek. Dit hoofdstuk beschrijft de huidige mogelijkheden qua diagnostiek en gaat ook verder in op de implicaties die de testresultaten kunnen hebben voor een patiënt.

In **Hoofdstuk 2.1** hebben we de klinische karakteristieken en natuurlijke beloop van *RHO*-geassocieerde RP geëvalueerd. *RHO* was een van de eerste genen die werd ontdekt als oorzaak van RP en veroorzaakt een autosomaal dominante vorm van RP. *RHO*-geassocieerde RP leidt vaak tot een relatief milde vorm van RP met betrekking tot de ernst en progressie. Bovendien veroorzaakt *RHO* een unieke vorm van RP genaamd sector RP, die minimale tot geen progressie vertoont. Aangezien het moeilijk is om behandelbaarheid te beoordelen bij een ziekte die langzaam progressief is, stellen we het gebruik van surrogaat eindpunten voor, zoals de dikte van de neurosensorische retina, als uitkomstmaat voor toekomstige trials.

In **Hoofdstuk 2.2** hebben we de klinische fenotypen van mannelijke patiënten met een variant in het *RPGR* gen onderzocht middels moderne uitkomstmaten, zoals de microperimetrie en FST. Deze informatie is cruciaal omdat er momenteel verschillende onderzoeken aan de gang zijn voor dit specifieke subtype van RP. *RPGR*-varianten resulteren doorgaans in een ernstige vorm van RP met visuele beperking op jonge leeftijd. Onze resultaten laten zien dat er verschillende fenotypen kunnen ontstaan zoals RP, kegel-staaf dystrofieën en geïsoleerde kegeldystrofieën; waarbij de laatste twee fenotypen geassocieerd zijn met exon ORF15. Een donorpatiënt met een *RPGR*-mutatie toonde aan dat veranderingen van het netvlies mogelijk al plaatsvinden in gebieden zonder macroscopische tekenen van degeneratie. Het is daarom belangrijk dat therapieën worden toegepast bij de eerste tekenen van degeneratie.

Hoofdstuk 2.3 beschrijft de klinische en genetische kenmerken van een zeldzame syndromale vorm van RP genaamd het PHARC-syndroom, waarbij wereldwijd minder dan 50 patiënten beschreven zijn. Het wordt veroorzaakt door varianten in het *ABHD12* gen, dat codeert voor een eiwit dat een belangrijke rol speelt in het vetmetabolisme. In deze studie was er sprake van klinische variabiliteit met betrekking tot de gezichtsscherpte en beeldvorming zonder duidelijke genotype-fenotype correlaties. Vanuit een oogheelkundig perspectief, toonden patiënten met het PHARC-syndroom

geen karakteristieke tekenen van RP, zoals beenbalkjes, hoewel de diagnose staaf-kegeldystrofie wel kon worden vastgesteld middels elektrofysiologie. Gezien de variabiliteit in het ontstaan van oogheelkundige, neurologische en audiologische symptomen, zal het moeilijk zijn om PHARC-syndroom in eerste instantie te diagnosticeren. Een multidisciplinaire aanpak, bestaande uit neurologen, genetici, audiologen en oogartsen, is nodig om PHARC-syndroom tijdig vast te stellen.

Hoofdstuk 2.4 beschrijft de eerste prospectieve, multicenter studie voor patiënten met *CRB1*-geassocieerde netvliesdystrofieën. Varianten in het *CRB1* gen veroorzaken een spectrum van fenotypen, waarvan de meest voorkomende 'early-onset RP' is. Het eerste concept van gentherapie voor *CRB1* was aangetoond in het LUMC, en hiermee is er een weg gemaakt voor een mogelijke behandeling van deze vorm van RP. Ter voorbereiding op toekomstige klinische trials evalueerde deze studie het 2-jarige klinische verloop van *CRB1* patiënten om zo tijdsgevoelige progressiemarkers te bepalen. We ontdekten dat *CRB1* een variabele ziekte expressie heeft, maar meestal resulteert in visuele beperking op jonge leeftijd. Een veelvoorkomende bevinding is de verdikking van de verschillende lagen van het netvlies, wat karakteristiek is voor dit specifieke type van RP. We ontdekten dat conventionele parameters, zoals gezichtsscherpte en gezichtsvelden, geen progressie vertoonden tijdens follow-up en mogelijk niet geschikt zijn om de behandel-effectiviteit te meten. Er werd significante progressie waargenomen op de microperimetrie, wat suggereert dat microperimetrie een gevoelige uitkomstmaat is bij *CRB1*-geassocieerde netvliesdystrofieën. Aangezien elektroretinografie niet detecteerbaar was bij de meerderheid van patiënten met *CRB1* mutaties, maakten we gebruik de full-field stimulus threshold. De full-field stimulus threshold stelde ons in staat om resterende fotoreceptorfunctie te kwantificeren, en kan dus als uitkomstmaat of inclusiecriteria fungeren.

In **hoofdstuk 3.1** evalueren we het resultaat van cataractchirurgie bij patiënten met RP en bespreken we mogelijke risicofactoren. Cataract is een van de meest voorkomende complicaties bij patiënten met RP. Cataract in combinatie met de degeneratie van de fotoreceptoren, kunnen het verlies van visuele functie verergeren en daardoor de kwaliteit van leven van de patiënt aanzienlijk verminderen. In onze studie leidt cataractchirurgie tot een significante verbetering van de gezichtsscherpte en ook tot verbeteringen in de subjectieve visuele functie bij de meerderheid van de patiënten. Operaties moeten echter met uiterste voorzichtigheid worden uitgevoerd, omdat patiënten met RP ook relatief meer risico lopen op complicaties zoals macula-oedeem, nastaar en zonulolysis. Als er noodzakelijke voorzorgsmaatregelen worden genomen voor deze populatie, kan cataractchirurgie een waardevolle behandeling zijn.

In **hoofdstuk 3.2** hebben we de effectiviteit gemeten van de OrCam MyEye 2.0 op de kwaliteit van leven van patiënten met erfelijke netvliesdystrofieën. De OrCam MyEye is een hulpmiddel voor slechtzienden dat visuele prikkels omzet in geluid met behulp

van een optische sensor die op de bril van de patiënt is gemonteerd. Met behulp van de NEI-VFQ en D-AI vragenlijsten hebben we aangetoond dat de OrCam voornamelijk de activiteiten verbeterde die gerelateerd zijn aan “activiteiten op nabije afstand” en geen verbetering liet zien op andere subdomeinen van de NEI-VFQ of andere revalidatiedoelen op de D-AI. Verder verbeteringen zijn nodig in de OrCam om het hulpmiddel relevant te maken voor een breder publiek.

In **Hoofdstuk 3.3** presenteren we een rapport over de 4-jaars veranderingen in de kwaliteit van leven bij patiënten met *CRB1*-geassocieerde netvliesdystrofieën. Hoewel objectieve uitkomstmaten essentieel zijn voor het meten van de behandelingsdoeltreffendheid in aankomende onderzoeken, is het net zo belangrijk om subjectieve uitkomstmaten te overwegen die de ervaring van de patiënt weerspiegelen. Helaas worden subjectieve uitkomstmaten momenteel niet adequaat aangepakt in klinische onderzoeken. Onze studie toonde aan dat patiënten met *CRB1*-geassocieerde netvliesdystrofieën een algemene achteruitgang ervaren in de kwaliteit van leven met betrekking tot het gezichtsvermogen op de NEI-VFQ vragenlijst. Daarom raden we aan dat toekomstige klinische onderzoeken vragenlijsten opnemen als een relevante maatstaf voor progressie en mogelijk behandelingsdoeltreffendheid.