

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

Наименование на заболяването

Аниридия
Конгенитална аниридия
Вродена липса на ирис
Deletion 11p

Определение на заболяването

Аниридията е структурна очна патология, която включва поредица от дисморфични синдроми.

Клинично аниридията представлява вродена липса на ирис – частично или тотално, най-често двустранно (> 80 %).

Честота: 1-9 / 100 000 (Nelson, 1984; OMIM, 2016; ORPHANET, 2016)

Етиология: Доказано генетично заболяване. Изолираната аниридия се дължи на мутация PAX6 (11p13). Съвременни проучвания, на асоциираната аниридия: различни мутации в гени WT1; BDNF.

Унаследяване: Автозомно доминантно или спорадично.

Начало на клинична изява: От рождение.

Очни промени (те винаги съпътстват аниридията, в различна степен, комбинации и тежест при различните пациенти, на различна възраст!!!): фотофобия, нистагъм, катаракта, глаукома, роговичен панус, хипоплазия на зрителния нерв, липса на макуларен рефлекс, ектопия на лещата, ниско зрение, микрокорнея, микрофталм, страбизъм, сублуксирани лещи, колобома на лещите, промени в папилата на зрителния нерв, рефрактивни промени - самостоятелно или комбинирано проявени, от незначителни до силно проявени при отделните индивиди. Тези прояви могат да присъстват едновременно с вродената липса на ириса, както и да се проявяват последователно във времето (индивидуални особености).

Аниридията, която се асоциира с общи увреждания (тумор на Вилмс, затлъстяване, изоставане в растежа и/или в психомоторното развитие и др. не са аспект на доминантната форма на аниридия.

От генетична гледна точка:

- 1) Фамилна аниридия - унаследяването е автозомно доминантно. Резултат е на мутация на гена PAX6.
- 2) Спорадична аниридия - болестта се появява в резултат на нова мутация.
- 3) WAGR синдром - представлява тип на спорадична аниридия, резултат на делеция на 11p13.

На молекулярно ниво аниридията представлява заболяване, свързано с

хаплоинсуфициенция, причинена от загуба на функция на едно копие на PAX6. Мутационния спектър на PAX6 се характеризира с два фенотипа, наличие на аниридия и липса на такава. Мутациите на PAX6 предизвикват серия от фенотипни прояви с липса на аниридия, с дефекти на очния нерв, кератитис, микрофталмия и фовеална хипоплазия. Наблюденията показват че фенотиповете характеризиращи се с липса на аниридия, са свързани с missense мутации.

Диагнозата се поставя въз основа на клиничното изследване и геномен анализ със SNP микрочипове, таргетно NGS секвениране и със стандартно секвениране. Анализ със SNP микрочипове на копийни варианти показва микроструктурни нарушения при двама от 11 пациенти с аниридия.

Пренатална диагноза може да се направи при доказан генетичен дефект.

Лечението е симптоматично (фотопротекция, корекция на рефрактивните грешки и др.), в зависимост от индивидуално проявената клиника (от състоянието на роговицата, лещата, наличието на повишено вътреочно налягане и др.)и цели превенция на увредените зрителни функции от допълнително увреждане - тотална дефинитивна загуба (слепота).

Оставена без ранна диагностика и периодично проследяване, както и без своевременно лечение на усложненията (глаукома, кератопатия), аниридията, независимо от клинично-генетичната си форма [аниридия-синдром (АД, АР, спорадична); аниридия+синдром (WAGR, WAGRO, Gillespie или др.) води до невъзвратима, тежка загуба на зрителните функции (до слепота – едностранна или двустранна).

Пациентите с аниридия се нуждаят до края на живота си от специални и скъпи медицински грижи, както и от рехабилитационни, социални, педагогични и др. грижи.

Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)

Q13.1

Код на заболяването по Orpha code

ORPHA:250923

Епидемиологични данни за заболяването в Република България

В Република България регистрираните пациенти с аниридия към 2022 г. са 14, като половината от тях са деца на възраст под 12 години. Регистрираните пациенти са членове на пациентската асоциация Аниридия България, което като бройка е около 1/3 от общия брой пациенти за страната.

Аниридията е изучена в клиничен план, включително и в клинично-генеалогичен аспект, от основоположника на българското университетско образование по офталмология (акад. К. Пашев, 1918) и до днес 23.10.2016 г. е позната вродена очна патология у нас. Съществуват отделни офталмологични клинични и клинично-генетични съвременни проучвания на аниридията (от различни автори, в различни аспекти) по материал на деца, обучаващи се в Училище за деца с нарушено зрение, София (децата са от различни населени места в страната) – (1980; 1984-1994), от Детско очно отделение (единствено за страната ни специализирано очно отделение за деца) – (1994 – 2016),

представяна е на конференции и конгреси по офталмология, дисертационни трудове (Е. Филипов, 1980; Е. Кръстева, 1986; М. Никова, 1988; А. Попова, 1994), на специални конференции по проблема аниридия (София, Бургас, Варна – 2014 г.), включително изучаването на пациенти с аниридията и на молекулярно-генетично ниво чрез NGS методи (2013-2014, Драга Тончева и кол.). В публикуваното от офталмолози (2014 г.) се отбелязва, че в 72,2 % двустранната аниридия (изолирана и при извъночни синдроми) у нас е фамилна патология, типът на унаследяване е АД и АР, останалите са спорадични случаи. Независимо от клиничната форма, както и от типа на унаследяване, вродената аниридия е мултиструктурно, синдромно увреждане, което в цялостния си фенотип се съпътства с много очни и/или общи увреждания (т.н. от нас аниридия-синдром или аниридия + синдром. Заболяваните е хетерогенно и се характеризира с богат клинично-генетичен полиморфизъм.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Попова, А. Генеалогичен анализ при пациенти с двустранна вродена аниридия. On line: Ophthalmreview.com, 31 Януари 2014.
2. Попова, А., И. Петкова, С. Черникова, П. Василева, Д. Тончева. Раздел “Редки болести в офталмологията”, в у-ка “Редки генетични болести”, част II, с.720-762., под ред. на Д. Тончева, ИК “Симелпрес”, с. 1007, София, 2014.
3. Попова, А. Вродена аниридия – клинични проблеми. Научен семинар “Аниридия – профилактика, диагностика, лечение, рехабилитация”, на 21^{-ви} и на 28^{-ми} юни 2014 г., х-л “Рамада”, София; 19^{-ти} юли 2014, х-л “Ростов”, Плевен; 26^{-ти} юли 2014, парк-хотел “Пловдив”, Пловдив.
4. Я. Манолова. Вродена аниридия и съпътстващите я вторични очни заболявания. Научен семинар “Аниридия – профилактика, диагностика, лечение, рехабилитация”, 08.06.2016, Бургас.
5. Хр. Групчева. "Congenital Aniridia and Accompanying Secondary Eye Diseases", Научен семинар “Аниридия – профилактика, диагностика, лечение, рехабилитация”, 06.07.2014, Варна.
6. Попова, А. Вродена аниридия, глаукома и човешкият PAX6 ген. Български форум глаукома, Издание на Фондация “Национална Академия Глаукома”, том 4, бр. 1, 2014 (39-44).
7. Попова, А. Случай на дете с аниридия и мутация в гена VSX1. Български форум глаукома, Издание на Фондация “Национална Академия Глаукома”, том 4, бр. 2, 2014 (88-92).
8. Попова, А. Аниридия-асоциирана кератопатия и състояние на вътреочното налягане при пациенти с вродена аниридия. Български форум глаукома, Издание на фондация “Национална Академия Глаукома”, том 4, бр. 4, 2014 (173-176).
9. Попова, А. Генеалогичен анализ на пациенти с двустранна вродена аниридия. Български офталмологичен преглед, год. LVIII, бр. 4, 2014 (20-26).
10. Попова, А. Аниридия. В Актуалност на проблема редки очни заболявания в детска възраст. XI-ти Национален конгрес на Българското дружество по офталмология, 25-28 септември 2014 г., х-л “Адмирал”, Златни пясъци, Варна.
11. Попова, А. Фенотип-генотип корелации при аниридия. XI-ти Национален конгрес на Българското дружество по офталмология, 25-28 септември 2014 г., х-л “Адмирал”, Златни пясъци, Варна.
12. Попова, А. Съвременна клинично-генетична диагностика на очните заболявания. Симпозиум, БАН, 21.03.2015.
13. Попова, А. Съвременна клинично-генетична диагностика на очните заболявания.

Научно-практическа конференция на офталмолозите. Пловдив, 14-16 май, 2015, Пловдив.

Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

Разпространението на изолирана аниридия при раждането се изчислява между 1:64.000-1,8:100.000.

Съвременни данни за Аниридия-Европа са представяни и дискутирани от различни чуждестранни офталмолози и офталмогенетици на специалните конференции по аниридия – 2012 – 2016 (в Италия, Норвегия, Германия, България (2014) и др.

Потвърждават се данните от ORPHANET, 2016, OMIM, 2016, Nelson, 1984 и др.

Честота на аниридията: 1-9 / 100 000

Етиология: Доказано генетично заболяване. Изолираната аниридия се дължи на мутация PAX6 (11p13). Съвременни проучвания, на асоциираната аниридия:, доказват мутации в още гени (WT1; BDNF).

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Tripathy K, Salini B. Aniridia. [Updated 2019 Oct 24]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan.

Трета Европейска конференция по Аниридия-Европа в Дуисбург (Германия), 27-28 август 2016г. Това са част от авторите, представили основните направления на проблема аниридия, тази година, на конференцията “Аниридия-Европа”, в Дуисбург:

- Barbara Käsmann-Kellner, GER. Clinical findings in Aniridia without PAX6 Mutation
 - Barbara Käsmann-Kellner, GER. Ocular surface problems in aniridia – patients' experiences.
 - Rosa Sanchez de Vega (ES), Katie Atkinson (UK). Living with aniridia – the view of affected persons.
 - Joeri Van den Bosch (BE)
 - Kelly Trout, USA, WAGR Syndrome: Guidelines for Clinical Management
- Joan Han,
- USA, Role of brain-derived neurotrophic factor in obesity, intellectual disability, and impaired nociception in patients with WAGR syndrome.
 - Hyun Taek Lim, KOREA. Clinical Features of Korean Patients with Congenital Aniridia with PAX6 mutation and without
 - Tatyana Vasilyeva, RU. The Mutation Spectrum and Functional Analysis of Novel Identified Intronic Variants in Russian Aniridia Patients.
- Nguyen Nhung,
- GER. Low Vision Care in aniridia patient: potential and challenge.

В интернет пространството съществуват много други чуждестранни публикации в последните години.

Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето

Заболяването аниридия (МКБ-10), с всички подразделения вкупом (виж Orphanet, OMIM и др.), принадлежи към групата “Редки болести”и съответства на дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за

здравето. У нас 2013 г. е създадена пациентска асоциация “Аниридия България”, която е пълноправен член на Aniridia Europe и на НАХРБ.

Критерии за диагностициране на заболяването

Диагностиката се основава на клиничната находка и се потвърждава с доказване на мутация в ген PAX6. Основен клиничен диагностичен критерий е вродената частична или пълна хипоплазия на ириса; фовеална хипоплазия с намалена зрителна острота са почти винаги налице като се асоциират с ранно проявил се с нистагъм. Изследването на зрителната система у нас се осъществява съгласно “Стандарта по очни болести” (Наредба № 36/ 6, август 2010 г., МЗ, Обн. ДВ. бр.66/ 24 Август 2010г., изм. ДВ. бр.92 от 23 Ноември 2010г. Основният критерий (вродена липса на ирис) за клинична диагностика на аниридията в Европейския съюз не се различава по същество от този, който се прилагат у нас.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

На конференция по аниридия в Дуисбург (Германия, 27-28 август 2016г.) е представена карта за клинично-генетична оценка на аниридията. Същата е публикувана в списание European Journal of Human Genetics (2016), e1–e4:
R. Richardson, M. Hingorani, V. Heyningen, Ch. Gregory-Evans, M. Clinical utility gene card for: Aniridia.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

У нас липсва общоприет съвременен алгоритъм за клинично-генетична диагноза специално на аниридията. Клиничната диагноза и изследването на пациенти с аниридия е съобразно “Стандарт по очни болести” (Наредба № 36/ 6, август 2010 г., МЗ, Обн. ДВ. бр.66/ 24 Август 2010г., изм. ДВ. бр.92 от 23 Ноември 2010г.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. R. Richardson, M. Hingorani, V. Heyningen, Ch. Gregory-Evans, M. Moosajee. Clinical utility gene card for: Aniridia. European Journal of Human Genetics advance online publication, 6 July 2016; doi:10.1038/ejhg.2016.73.
2. B. Käsman-Kellner, A. Viestenz, B. Seitz Aniridia. Guides and Aniridia-Syndrome (PAX6-Syndrome), [PAX6-Syndrome: Clinical Care for Aniridia Patients, Concept of an „Aniridia Guide“, 2013 (<https://www.researchgate.net/publication/281373142>)].
3. Gregory-Evans, K., R. Cheong-Leen, S. M. George, J. Xie, M. Moosajee, P. Colapinto, C. Y. Gregory-Evans (2011). Non-invasive anterior segment and posterior segment optical coherence tomography and phenotypic characterization of aniridia. Can J Ophthalmol 46(4): 337-344.
4. Hingorani, M., I. Hanson and V. van Heyningen (2012). Aniridia. Eur J Hum Genet 20(10): 1011-1017.
5. Kothari, M., K. Rao and S. Moolani (2014). Recurrent progressive anterior segment fibrosis syndrome following a descemet-stripping endothelial keratoplasty in an infant with congenital aniridia. Indian J Ophthalmol 62(2): 246-248.
6. Lee, H. J. and K. A. Colby (2013). A review of the clinical and genetic aspects of aniridia. Semin Ophthalmol 28(5-6): 306-312.

Алгоритми за лечение на заболяването
<p>Общоприето е, че лечението на аниридията е симптоматично (консервативно и/или оперативно) и зависи от съпътстващите очни усложнения – наличие на рефрактивна грешка, повишено вътреочно налягане, роговични усложнения и др. У нас липсва единен съвременен алгоритъм за терапевтично поведение при пациент с аниридия. Лечението зависи от вида и степента на засягане на отделните структури. По отношение на зрителната острота, е необходимо не само да се поставя рефрактивна корекция, но и да се лекува налична амблиопия. Повишената светлинна чувствителност се повлиява със затъмнени или фотохромни очила; лекостепенна кератопатия може да се третира медикаментозно с локална терапия, средностепенна кератопатия се лекува с автоложна трансплантация на серум и трансплантация на амниотична. Трансплантация на лимбални стволови клетки се извършва при тежките форми на кератопатия, както и поставяне на каратолимбални алогенни трансплантанти или култивирани лимбални стволови клетки над вече поставена амниотична мембрана. При наличие на катаракта в по-голяма възраст, тя се отстранява оперативно, но постоперативните рискове е добре да бъдат подробно анализирани. Глаукома, асоциирана с аниридия, се лекува основно оперативно посредством трабекулектомия, но в съображение влиза и поставянето на дренажно устройство.</p>
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<p>Справка за лечение на заболяването аниридия в Европейския съюз:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Almousa, R. and D. B. Lake (2014). Intraocular pressure control with Ahmed glaucoma drainage device in patients with cicatricial ocular surface disease-associated or aniridia-related glaucoma. <i>Int Ophthalmol</i> 34(4): 753-760. 2. Gramer, E., C. Reiter, G. Gramer (2012). Glaucoma and frequency of ocular and general diseases in 30 patients with aniridia: a clinical study. <i>Eur J Ophthalmol</i> 22(1): 104-110. 3. B. Käsman-Kellner. Ocular surface problems in aniridia – patients' experiences. Third Aniridia Conference: 27-28 august 2016, Duisburg, Germany.
Алгоритми за проследяване на заболяването
<p>У нас липсва общоприет (валиден за всички офталмолози) индивидуален алгоритъм за проследяване на пациенти с аниридия. Пациентите, диагностицирани с аниридия, трябва да бъдат проследявани редовно по отношение на ВОН, да се извършва пълна оценка на състоянието, както на предния така и на задния очен сегмент.</p>
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<p>R. Sanchez de Veg, K. Atkinson. Living with aniridia – the view of affected persons. Third Aniridia Conference: 27-28 august 2016, Duisburg, Germany.</p>
Алгоритми за рехабилитация на заболяването
<p>Рехабилитацията на заболяването включва 4 основни стъпки: оценка на оставащото</p>

зрение, предписване на технически помощни средства, упражняване на умения за работа с предписаната техническа зрителна помощ и редовно проследяване на състоянието.

У нас липсва общоприет (валиден за всички офталмолози) алгоритъм за рехабилитация на пациенти с аниридия.

Рехабилитацията (зрителна) зависи и се провежда в зависимост от наличието на очните усложнения (очна хипертензия, глаукома, кератопатия, катаракта и др.) и степента на зрително увреждане. Провежда се локално или оперативно лечение. При пациенти с аниридия, при които липсва рефрактивна грешка, се препоръчват само фотопротективни очила. При пациенти с рефрактивна грешка се предписват съответните очила и помощни средства за лицата с ниско зрение и т.н

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Nguen. Low Vision Care in aniridia patient: potential and challenge. Third Aniridia Conference: 27-28 august 2016, Duisburg, Germany.

Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)

При пациенти с аниридия се провежда профилактика на зрителните функции, по общоприети за това критерии, съобразно "Стандарт по очни болести" (Наредба № 36/ 6, август 2010 г., МЗ, Обн. ДВ. бр.66/ 24 Август 2010г., изм. ДВ. бр.92 от 23.11.2010г.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. R. Richardson, M. Hingorani, V. Heyningen, Ch. Gregory-Evans, M. Moosajee. Clinical utility gene card for: Aniridia. European Journal of Human Genetics advance online publication, 6 July 2016;
2. B. Käsman-Kellner, A. Viestenz, B. Seitz Aniridia. Guides and Aniridia-Syndrome (PAX6-Syndrome), [PAX6-Syndrome: Clinical Care for Aniridia Patients, Concept of an „Aniridia Guide“, 2013 (<https://www.researchgate.net/publication/281373142>)].
3. Hingorani, M., I. Hanson and V. van Heyningen (2012). Aniridia. Eur J Hum Genet 20(10): 1011-1017.
4. Lee, H. J. and K. A. Colby (2013). A review of the clinical and genetic aspects of aniridia. Semin Ophthalmol 28(5-6): 306-312.

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

Диагностиката и лечението на пациенти с аниридия, както и за което и да е друго очно заболяване, се провежда според нормативните медицински документи у нас (от офталмолог I-III-то ниво), по "Стандарт по очни болести" (Наредба № 36/ 6, август 2010 г., МЗ, Обн. ДВ. бр.66/ 24 Август 2010г., изм. ДВ. бр.92 от 23 Ноември 2010г.).

Финансирането е за съответна изпълнена клинична пътека по офталмология (КП – от № 131 до № 140), по която се приема дадения пациент, съгласно изискването на Здравната

каса.

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

В Република България регистрираните пациенти с аниридия през към 2018 г. са 14, като половината от тях са деца на възраст под 12 години. Регистрираните пациенти са членове на пациентската асоциация Аниридия България, което като бройка е 1/3 от общия брой пациенти за страната. Съществуват и нерегистрирани случаи.

Аниридията е изучена в клиничен план, включително и в клиничко-генеалогичен аспект, от основоположника на българското университетско образование по офталмология (акад. К. Пашев, 1918) и до днес е позната вродена очна патология у нас. Съществуват отделни офталмологични клинични и клиничко-генетични съвременни проучвания на аниридията (от различни автори, в различни аспекти) по материал на деца, обучаващи се в Училище за деца с нарушено зрение, София (децата са от различни населени места в страната) – (1980; 1984-1994), от Детско очно отделение, УМБАЛ “Александровска” ЕАД (единствено за страната ни специализирано очно отделение за деца) – (1994 – 2016), представяна е на конференции и конгреси по офталмология, дисертационни трудове (Е. Филипов, 1980; Е. Кръстева, 1986; М. Никова, 1988; А. Попова, 1994), на специални конференции по проблема аниридия (София, Бургас, Варна – 2014 г.), включително изучаването на пациенти с аниридията и на молекулярно-генетично ниво чрез NGS методи (2013-2014, Драга Тончева и кол.). В публикуваното от офталмолози (2014 г.) се отбелязва, че в 72,2 % двустранната аниридия (изолирана и при извъночни синдроми) у нас е фамилна патология, типът на унаследяване е АД и АР, останалите са спорадични случаи. Независимо от клиничната форма, както и от типа на унаследяване, вродената аниридия е мултиструктурно, синдромно увреждане, което в цялостния си фенотип се съпътства с много очни и/или общи увреждания (т.н. от нас аниридия-синдром или аниридия + синдром. Заболяването е хетерогенно и се характеризира с богат клиничко-генетичен полиморфизъм.