

УДК 575.1:617.7

## К вопросу о медико-генетическом консультировании при различных формах врожденной и наследственной офтальмопатологии

Б.Э. Малюгин<sup>1</sup>, С.А. Борзенко<sup>1</sup>, О.В. Хлебникова<sup>2</sup>, М.Ф. Шурыгина<sup>1</sup>, П.М. Арбуханова<sup>1</sup>, А.Н. Логинова<sup>2</sup>, Е.Г. Полянская<sup>1</sup>, О.П. Антонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Анализ результатов медико-генетического консультирования пациентов с различными формами врожденной и наследственной патологии органа зрения.

**Материал и методы.** Исследование основано на анализе результатов медико-генетического консультирования и молекулярно-генетических исследований образцов ДНК 18 пациентов: врожденная дистрофия роговицы (n=3); врожденная катаракта (n=11); болезнь Норри (n=4). Для определения точной формы офтальмопатологии пациентам проводилось комплексное офтальмологическое клинико-функциональное обследование с учетом нозологической формы. Врач-генетиком проводился генеалогический анализ. Проводилось изучение кодирующих экзонов и фланкирующих интронных областей с помощью методов анализа полиморфизма длин амплифицированных фрагментов, рестрикционных фрагментов и прямого секвенирования.

**Результаты.** В 2-х из 3-х случаев молекулярно-генетическими методами был подтвержден клинический диагноз эндотелиальной дистрофии роговицы «отек Маумени» с ауто-сомно-рецессивным типом наследования и обнаружена новая мутация в гене коллагена SLC4A11, в литературе ранее

Офтальмохирургия. – 2016. – № 1. – С. 63-67.

не описанная. В группе с наследственными заболеваниями хрусталика патогенная мутация выявлена в 2 из 11 случаев (18%) в генах GJA3 и GJA8. Из 4-х направленных на генетический анализ пациентов с клиническим диагнозом «болезнь Норри» патогенные мутации в гене NDP выявлены только у 2-х исследуемых членов семьи, пробанда и его сибса. У другого из исследуемых пробандов патогенная мутация не выявлена, и, таким образом, молекулярно-генетический диагноз «болезнь Норри» не подтвержден.

**Выводы.** Впервые в Российской Федерации у пациентов с врожденной эндотелиальной дистрофией роговицы выявлены ранее не описанные в литературе патогенные мутации в гене коллагена SLC4A11, у пациента с врожденной зонулярной пылевидной катарактой – в гене GJA8. Успех проведения медико-генетического консультирования зависит от полноты проведения генеалогического анализа, точности определения клинической формы и правильного определения клинико-генетических корреляций.

**Ключевые слова:** медико-генетического консультирование, врожденная эндотелиальная дистрофия роговицы, врожденная катаракта, болезнь Норри, ген SLC4A11, ген GJA8. ■

**Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.**

### ABSTRACT

#### Towards the matter of genetic consulting in various forms of congenital and hereditary eye diseases

B.E. Malyugin<sup>1</sup>, S.A. Borzenok<sup>1</sup>, O.V. Khlebnikova<sup>2</sup>, M.F. Shurygina<sup>1</sup>, P.M. Arbukhanova<sup>1</sup>, A.N. Loginova<sup>2</sup>, E.G. Polyanskaya<sup>1</sup>, O.P. Antonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow;

<sup>2</sup> The Research Centre for Medical Genetics, Moscow

**Purpose.** To evaluate the results in genetic consulting of patients with various forms of congenital and hereditary eyes pathology.

**Material and methods.** The study is based on an analysis of results in genetic consulting and molecular genetic investigations

of DNA samples of 18 patients: congenital corneal dystrophy (n=3); congenital cataract (n=11); Norrie disease (n = 4). All patients had a comprehensive ophthalmologic clinical and functional examination according to the forms of pathology. Geneticist physician conducted a genealogical analysis. A study of

exons and flanking intronic regions was performed using methods of analysis of amplified fragment length polymorphism, restriction fragments and direct sequencing.

**Results.** The clinical diagnosis of endothelial corneal dystrophy with autosomal recessive mode of inheritance using molecular genetic methods in 2 of the 3 cases was confirmed, and a de novo mutation in the gene SLC4A11 non-described previously was found. In the group with hereditary diseases the lens pathogenic mutations were detected in the GJA3 and GJA8 genes in 2 of 11 cases (18%).

Pathogenic mutations in NDP gene were detected only in 2 of 4 family members studied, and its sibling proband, directed to the genetic analysis of patients with a clinical diagnosis Norrie disease. In another of the studied probands the disease-

causing mutation was not revealed, and thus, the molecular genetic diagnosis of Norrie disease was not confirmed.

**Conclusion.** For the first time in the Russian Federation pathogenic mutations in the gene SLC4A11 collagen, previously did not described in the literature, were revealed in patients with congenital endothelial corneal dystrophy, in a patient with congenital cataract in the gene GJA8. The success of genetic consulting depends on the complete genealogical analysis, and the correct determination of the clinical and genetic form of pathology.

**Key words:** genetic consulting, congenital endothelial corneal dystrophy, congenital cataract, Norrie disease, gene SLC4A11, gene GJA8. ■

**No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.**

The Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.- 2016.- No. 1.- P. 63-67.

В последние годы заметны значительные успехи в сфере профилактики наследственных заболеваний. Это связано с интенсивным изучением этиологии и патогенеза наследственных заболеваний и, как следствие, широкого внедрения в практическое здравоохранение медико-генетического консультирования, молекулярно-генетических исследований, пренатальной диагностики, профилактики и лечения данной группы пациентов [2, 6-8, 11].

Генетическое консультирование включает в себя следующие задачи: а) постановку точного диагноза заболевания с помощью генетических методов; б) определение типа наследования заболевания в данной семье; в) расчет величины риска повторения заболевания в семье; г) объяснение в доступной форме смысла медико-генетического заключения; д) помощь в принятии правильного решения в отношении дальнейшего планирования семьи; е) социальная помощь в адаптации семьи к жизни с больным ребенком [4, 10].

Наследственные болезни органа зрения (НБОЗ) – обширная группа генетически гетерогенных заболеваний, для большинства из которых характерно тяжелое течение, приводящее к ранней инвалидизации [11].

Клинические проявления наследственных форм офтальмопатологии выражаются изменениями в придаточном аппарате глаза, роговице, хрусталике, стекловидном теле,

сетчатке, зрительном нерве, величине внутриглазного давления [5, 7, 16]. Как известно, причиной возникновения моногенных НБОЗ являются мутации в одной или двух копиях генов, локализованных на аутосомах или X-хромосоме. Под мутацией в медицинской генетике понимают любое изменение структуры ДНК, приводящее к возникновению патологических симптомов [10, 11].

На сегодня известно около 167 нозологических форм и, соответственно, около 349 генетических вариантов НБОЗ [11].

В настоящий момент этиотропное лечение у данной категории пациентов не проводится. Поэтому знание точного диагноза и корректное использование накопленных результатов клинико-генетических исследований на сегодняшний день позволит определять оптимальные сроки консервативного и хирургического лечения, назначать адекватную схему послеоперационного ведения больного, определять прогноз течения заболевания и проводить беседы с родственниками пациента с целью организации мероприятий по дальнейшей медицинской и социальной реабилитации, возможности планирования беременностей, проводить ретроспективное и проспективное медико-генетическое консультирование семей [1, 3, 7, 9].

Таким образом, профессиональное сотрудничество офтальмологов с медико-генетическими консультациями позволит увеличить долю сво-

временной постановки правильного клинико-генетического диагноза наследственного заболевания органа зрения и избежать проведения необоснованного лечения как консервативного, так и хирургического.

## ЦЕЛЬ

Анализ результатов медико-генетического консультирования пациентов с различными формами врожденной и наследственной патологии органа зрения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование основано на анализе результатов медико-генетического консультирования и молекулярно-генетических исследований образцов ДНК 18 пациентов со следующими клиническими диагнозами: наследственные заболевания роговицы (n=3) – врожденная дистрофия роговицы; наследственные заболевания хрусталика (n=11) – врожденная катаракта (во всех случаях была послеоперационная афакция); витреоретинальная дегенерация (n=4) – болезнь Норри.

Для определения точной формы офтальмопатологии все пациенты проходили стандартное комплексное офтальмологическое клинико-функциональное обследование с учетом нозологической формы (во многих случаях дообследование).

Врачом-генетиком проводился генеалогический анализ. Поиск мутаций при каждой клинической форме заболевания осуществлялся после верификации клинико-генетического варианта. Проводилось изучение кодирующих экзонов и фланкирующих интронных областей с помощью методов анализа полиморфизма длин амплифицированных фрагментов, рестрикционных фрагментов и прямого секвенирования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе с наследственными заболеваниями роговицы было три пробанда (пациент, обратившийся в медико-генетическую консультацию) с врожденной дистрофией роговицы. После проведенного дифференциально-диагностического поиска по результатам клинико-функционального обследования и осмотра пациента поиск мутаций проводился в генах COL8A2 (эндотелиальная аутосомно-доминантная дистрофия роговицы Фукса 1 типа) и SLC4A11 (дистрофия роговицы Фукса 4 типа и аутосомно-рецессивная эндотелиальная дистрофия роговицы «отек Маумени» 1 типа) [12, 14, 18–20]. В гене коллагена SLC4A11 выявлены ранее не описанные в литературе замены с.1595 C>T (p.532 Ser>Leu) в

экзоне 13 и с.1825T>C (p.609Ser>Pro) в экзоне 14. При исследовании 100 здоровых контролей (200 хромосом) данные замены не обнаружены. Это позволяет предположить, что данные изменения являются патологическими мутациями, приводящими к клинике врожденной эндотелиальной дистрофии роговицы (отек Маумени) в данной семье (табл.). У пациента с клиникой, идентичной дистрофии роговицы Грену 2 типа (мужчина), не выявлены мутации в CHST6, т.е. необходимо продолжить поиск мутаций среди клинических вариантов дистрофий эпителия и передней пограничной мембраны роговицы (15 генетических вариантов). Таким образом, в 2-х из 3-х случаев молекулярно-генетическими методами был подтвержден клинический диагноз эндотелиальной дистрофии роговицы «отек Маумени» с аутосомно-рецессивным типом наследования и обнаружена новая мутация, в литературе ранее не описанная.

Наследственные заболевания хрусталика в изучаемой выборке представлены врожденными катарактами (n=11; мужчин – 7, женщин – 4). У троих мужчин из обследуемых пациентов была сопутствующая офтальмопатология (в одном случае микрокорнея, в двух – микрофтальм). Учитывая клинические данные пациен-

тов, значительную локусную гетерогенность врожденных катаракт (мутации в разных генах являются причиной одной клинической формы), поиск патогенных мутаций выполнялся в следующих изученных на сегодня генах: MIP, GJA3, GJA8, CRYBA1, CRYAA, CRYBA4, CRYBB1, CRYGC, CRYGD. Все молекулярно-генетические исследования в изучаемой группе проводились только пробандам – единственным больным в семьях. Патогенная мутация выявлена в 2 из 11 случаев (18%) в генах GJA3 и GJA8 (табл.) [13, 15–17].

Из 4-х направленных на генетический анализ пациентов с клиническим диагнозом «болезнь Норри» (заболевание относится к группе витреоретинальных заболеваний, тип наследования X-сцепленный рецессивный) было 3 члена одной семьи (пробанд мужчина и два сибса пробанда, мужчина и женщина, рис.), второй пробанд был также мужского пола. Патогенные мутации в гене NDP выявлены только у 2-х исследуемых членов семьи, пробанда (мужчина) и его сибса (мужчина) (табл.) [21]. У другого из исследуемых пробандов (женщина) патогенная мутация не выявлена, и, таким образом, молекулярно-генетическими методами диагноз «болезнь Норри» не подтвержден. Необходимо продолжить дифференциальную диагно-

### Для корреспонденции:

Малюгин Борис Эдуардович, докт. мед. наук, профессор, зам. ген. директора по научн. работе;

Борзенко Сергей Анатольевич, докт. мед. наук, академик РАЕН, зав. Центром фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем;

Шурыгина Мария Федоровна, канд. мед. наук, мл. научн. сотрудник Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем;

Арбуханова Патимат Магомедовна, канд. мед. наук, мл. научн. сотрудник Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем;

Полянская Елена Георгиевна, канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей;

Антонова Ольга Павловна, аспирант отдела трансплантационной и оптико-реконструктивной хирургии переднего отрезка глазного яблока

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59а

Тел.: (495) 484-7298. E-mail: nauka@mntk.ru

Хлебникова Ольга Вадимовна, докт. мед. наук, ведущ. научн. сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии;

Логинова Анна Николаевна, канд. мед. наук, научн. сотрудник лаборатории ДНК-диагностики

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Тел.: (499) 612-8607

Таблица

Результаты молекулярно-генетических исследований в различных нозологических группах		
Нозологическая форма	Поиск в генах	Найденные мутации
Заболевания роговицы	SLC4A11	c.1237G>A; c.2528T>C; c.1595C>T; c.1825T>C
	CHST6	-
Заболевания хрусталика	GJA3, GJA8	c.226C>T Ile247Met
	MIP, CRYBA1, CRYAA, CRYBA4, RYBB1, RYGC, CRYGD	- -
		-
		-
Болезнь Норри	NDP	Arg121Leu

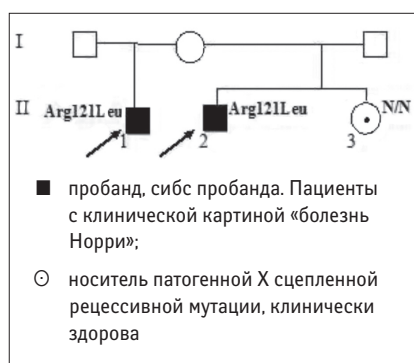


Рис. Родословная семьи Ш

стику на клиническом, лабораторном и молекулярно-генетическом уровне как с другими генетическими вариантами витреоретинальной дегенерации, так и вторичной офтальмопатологией.

Относительно невысокий процент обнаружения патогенных мутаций в приведенной выборке пациентов связан, на наш взгляд, с неполноценным клинико-функциональным обследованием пациентов, что послужило препятствием к выделению точной клинико-генетической формы заболевания. Во всех случаях, где диагноз не был подтвержден молекулярно-генетически, необходимо продолжить обследование у офтальмолога, в некоторых случаях – у невролога.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что 80% генетических вариантов врожденных дистрофий роговицы наследуются аутосомно-доминантно, 17% – аутосо-

мно-рецессивно, в 3% случаев имеет место X-сцепленный рецессивный тип наследования. В исследуемой нами группе подтвержден клинический диагноз эндотелиальных дистрофий: отека Маумени (аутосомно-доминантное, аутосомно-рецессивное наследование) и тип Фукса (аутосомно-доминантное и дигенное наследование). У пациента с клиникой, идентичной дистрофии роговицы Грену 2 типа (аутосомно-рецессивное), необходимо продолжить поиск патогенных мутаций.

Для врожденной катаракты характерен преимущественно аутосомно-доминантный (85,2%), реже аутосомно-рецессивный (11,5%) и X-сцепленный рецессивный (3,3%) типы наследования. Мы считаем, что полученный нами низкий процент (10%) выявления патогенных мутаций в группе с врожденной катарактой обусловлен следующими факторами: во-первых, многообразием возможных клинических (n=31) и генетических вариантов (n=61) заболевания [11], возможных типов наследования и сопутствующей офтальмопатологии. Во-вторых, консультирование пациентов, как правило, осуществлялось после проведенных ранее хирургических вмешательств. В подавляющем большинстве случаев в предоставленных выписках не указывалась клиническая форма катаракты (плечатая, полярная, ядерная, зоналярная и т.д.), не всем пациентам проводился необходимый в таких случаях комплекс офтальмологических клинико-функциональных исследований как непосредственно перед операцией, так и перед обращени-

ем пациентов в медико-генетическую консультацию. Во всех случаях, когда мутации не выявлены, необходимо продолжить молекулярно-генетические исследования, особенно принимая во внимание тот факт, что в подавляющем количестве случаев заболевание наследуется аутосомно-доминантно.

Болезнь Норри характеризуется появлением слепоты на первом месяце или году жизни мальчика с явлениями ирита. За хрусталиком определяются пролиферирующие васкуляризированные массы желтоватого цвета, двусторонние, помутнение стекловидного тела, отслойка сетчатки. Следует отметить, что у 50-70% пациентов заболевание проявляется только изолированной патологией глаза, что затрудняет диагностику данной нозологической формы. Для заболевания характерен X-сцепленный рецессивный тип наследования. В исследуемой нами группе патогенные мутации в гене NDP выявлены у одного из двух пробандов (мужчина) и у одного из двух его сибсов (мужчина). Семье даны рекомендации и разъяснения. Учитывая, что к настоящему времени описано более 75 мутаций в гене NDP, семье второго пробанда необходимо продолжить молекулярно-генетические исследования.

Анализ полученных данных позволяет наглядно показать, что в каждом отдельном клиническом случае необходимо проводить комплексное как клиническое, так и молекулярно-генетическое обследование не только пробанда, но и всех членов его семьи. Такой фундаментальный подход к больным с этим

тяжелым инвалидизирующим заболеванием позволит вовремя ставить правильный клинико-генетический диагноз, разрабатывать корректную тактику ведения этой сложной категории пациентов, определять оптимальные сроки консервативного, хирургического лечения, в некоторых случаях – адекватную схему послеоперационного ведения больного.

## ВЫВОДЫ

1. Впервые в Российской Федерации у пациентов с врожденной эндотелиальной дистрофией роговицы «отек Маумени» выявлены ранее не описанные в литературе патогенные мутации в гене коллагена SLC4A11, у пациента с врожденной зонулярной пылевидной катарактой – в гене GJA8 (ген коннексина 50).

2. Комплексное клинико-функциональное и молекулярно-генетическое обследование ядерной семьи (кровных братьев и сестер), так и родителей пробанда (пациента, обратившегося за консультацией), а в некоторых случаях и дальних родственников позволит увеличить процент выявления клинически не выраженного носительства патогенных мутаций, что позволит своевременно информировать этих пациентов о риске передачи мутации или болезни детям.

3. Успех проведения медико-генетического консультирования зависит от полноты проведения генеалогического анализа, точности определения клинической формы и правильного определения клинико-генетических корреляций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беклемищева Н.А. Принципы создания информационно-поисковой

системы для наследственных болезней органа зрения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2009. – 24 с.

2. Беклемищева Н.А., Хлебникова О.В., Дадали Е.Л., Узаров И.В. Основы этиопатогенеза наследственных моногенных болезней сетчатки // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4, № 7. – С. 300-306.

3. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебное пособие. – М.: Медицина, 1997. – 287 с.

4. Гинтер Е.К. Медицинская генетика: Учебник. – М.: Медицина, 2003. – 448 с.

5. Дадали Е.Л., Беклемищева Н.А., Кадышев В.В., Хлебникова О.В. Клинико-генетические характеристики врожденных пороков развития органа зрения // Медицинская генетика. – 2008. – № 8. – С. 8-25.

6. Киреева О.Л., Хлебникова О.В., Амелина С.С., Ельчинова Г.И. Эпидемиология наследственной офтальмопатологии в двенадцати районах Ростовской области // Медицинская генетика. – 2010. – Т. 9, № 9 (99). – С. 24-30.

7. Козлова С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование в офтальмологии // Вопросы офтальмогенетики: Материалы научно-практической конференции. – М., 2005. – С 90.

8. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Справочник / Козлова С.И., Семанова Е., Демикова Н.С., Блинникова О.Е. – Л.: Медицина, 1987. – 320 с.

9. Нероев В.В., Хватова А.В., Кащенко Т.П. и др. Направления развития офтальмогенетики и их практическое значение // Вопросы офтальмогенетики: Материалы научно-практической конференции. – М., 2005. – С. 3.

10. Новиков П.В. Трудности клинического диагноза наследственных болезней и синдромов сопровождающихся поражением глаз в клинике детского возраста // Вопросы офтальмогенетики: Материалы научно-практической конференции. – М., 2005. – С. 100.

11. Хлебникова О.В., Дадали Е.Л. Наследственная патология органа зрения. – М.: Авторская академия, 2014. – 304 с.

12. Aldave A.J., Han J., Frausto R.F. Genetics of the corneal endothelial

dystrophies: an evidence-based review // Clin Genet. – 2013. – Vol. 84, № 2. – P. 109-119.

13. Bennett T.M., Shiels A. A recurrent missense mutation in GJA3 associated with autosomal dominant cataract linked to chromosome 13q // Mol. Vis. – 2011. – Vol. 17. – P. 2255-2262.

14. Jiao X., Sultana A., Garg P. et al. Autosomal recessive corneal endothelial dystrophy (CHED2) is associated with mutations in SLC4A11 // Journal of Medical Genetics. – 2007. – Vol. 44, № 1. – P. 64-68.

15. Kumar M., Agarwal T., Khokbar S. et al. Mutation screening and genotype phenotype correlation of  $\alpha$ -crystallin,  $\gamma$ -crystallin and GJA8 gene in congenital cataract // Molecular Vision – 2011. – Vol. 11 (17). – P. 693-707.

16. Mackay D.S., Bennett T.M., Culican S.M., Shiels A. Exome sequencing identifies novel and recurrent mutations in GJA8 and CRYGD associated with inherited cataract // Hum. Genomics. – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 19.

17. Polyakov A.V., Shagina I.A., Khlebnikova O.V., Evgrafov O.V. Mutation in the connexin 50 gene (GJA8) in a Russian family with zonular pulverulent cataract // Clinical Genetics. – 2001. – Vol. 60, № 6. – P. 476-478.

18. Sangita P.P., Mark D.P. SLC4A11 and the pathophysiology of Congenital Hereditary Endothelial Dystrophy // BioMed Research International. – 2015. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/475392/>.

19. Sultana A., Garg P., Ramamurthy B. et al. Mutational spectrum of the SLC4A11 gene in autosomal recessive congenital hereditary endothelial dystrophy // Mol. Vis. – 2007. – Vol. 13. – P. 1327-1332.

20. Vitbana E.N., Morgan P., Sundaresan P. et al. Mutations in sodium-borate cotransporter SLC4A11 cause recessive congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED2) // Nat. Genet. – 2006. – Vol. 38, № 7. – P. 755-757.

21. Yang H., Li S., Xiao X. et al. Screening for NDP mutations in 44 unrelated patients with familial exudative vitreoretinopathy or Norrie disease // Curr. Eye Res. – 2012. – Vol. 37, № 8. – P. 726-729.

Поступила 01.12.2015