



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-126-130>

Глазные проявления синдрома Саула — Вильсона у детей

Л.В. Коголева¹ ✉, Т.Н. Воронцова², Ю.А. Бобровская¹

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² АО «Поликлинический комплекс», Московский пр., д. 22, Санкт-Петербург, 190013, Россия

В связи с редкой встречаемостью генетического синдрома Саула — Вильсона описанные случаи глазных проявлений синдрома у детей крайне скудны и представляют большой клинический интерес. **Цель работы** — представить описание глазных проявлений синдрома Саула — Вильсона. **Материал и методы.** Комплексное офтальмологическое обследование проведено двум детям с верифицированным диагнозом «синдром Саула — Вильсона», наблюдаемым с 3 и 4 лет (срок наблюдения — 6 мес — 2,5 года). **Результаты.** У детей, наряду с характерными фенотипическими проявлениями (косолапостью, очень низким ростом, короткими пальцами рук и ног, гипермобильностью суставов и др.), выявлено поражение зрительной системы, связанное с особенностями лицевого скелета (экзофтальм, косоглазие) и клиничко-функциональными нарушениями глаз: гиперметропия слабой степени, гиперметропический астигматизм, частичная осложненная катаракта. У одного ребенка диагностированы изменения в структуре и функции сетчатки, свидетельствующие о дистрофическом процессе. Диагноз генетически верифицирован. **Заключение.** С учетом редкости данного заболевания, полиорганности поражения, неясного прогноза необходим междисциплинарный подход к ведению таких пациентов, постоянное динамическое наблюдение и своевременная коррекция выявляемых нарушений.

Ключевые слова: синдром Саула — Вильсона; наследственные заболевания; генетические исследования; глазные симптомы

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Коголева Л.В., Воронцова Т.Н., Бобровская Ю.А. Глазные проявления синдрома Саула — Вильсона у детей. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 126-30. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-126-130>

Ocular symptoms of Saul — Wilson syndrome in children

Ljudmila V. Kogoleva¹ ✉, Tatiana N. Vorontsova², Julia A. Bobrovskaya¹

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Polyclinic complex, Moskovsky Ave., 22, St. Petersburg, 190013, Russia
kogoleva@mail.ru

The genetic Saul — Wilson syndrome is so rare that the very few descriptions of its ocular manifestations available are of high clinical interest. **Purpose.** To offer a description of the ocular manifestations of the Saul — Wilson syndrome. **Material and methods.** Two children with a verified diagnosis of Saul — Wilson syndrome, observed from the age of 3 and 4 (the follow-up period was 6 months to 2.5 years), were subjected to a comprehensive ophthalmological examination. **Results.** The children, along with characteristic phenotypic manifestations (clubfoot, very short stature, short fingers and toes, hypermobile joints) were found to have a disordered visual system, associated with the particularities of the facial skeleton (exophthalmos or strabismus) and clinical and functional eye disorders: mild hypermetropia, hypermetropic astigmatism, partial complicated cataract. One child was diagnosed with changes in the structure and function of the retina, which indicates a dystrophic

process. The diagnosis was genetically verified. **Conclusion.** Given the rarity of the disease, multiple organ involvement, an uncertain prognosis, an interdisciplinary approach to the management of such patients, constant dynamic monitoring and timely correction of detected disorders is necessary.

Keywords: Saul — Wilson syndrome; hereditary diseases; genetic studies; ocular symptoms

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Kogoleva L.V., Vorontsova T.N., Bobrovskaya Ju.A. Ocular symptoms of Saul — Wilson syndrome in children. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 126-30 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-126-130>

Синдром Саула — Вильсона (микроцефальная остеодиспластическая дисплазия) — очень редкий генетический вариант скелетных дисплазий. В соответствии с современной классификацией отнесен к группе дисплазий тонких костей. В настоящее время в мире описано 16 больных из разных стран. Первоначально данная патология описана в 1982 г. у ребенка с выпуклыми родничками, левой косоплапостью, очень низким ростом, синими склерами, двусторонней катарактой, короткими пальцами рук и частым средним отитом с потерей слуха.

Данное заболевание обусловлено нуклеотидной заменой гуанина на цитозин или аденин в 1546-м положении в гене *COG4*, приводящей к замене глицина на аргенин в 516-м положении (Gly516Arg) белковой молекулы [1–3]. Доказанная мутация, которая у всех пациентов была *de novo*, изменяет функционирование аппарата Гольджи.

Многие пациенты имеют поражение зрительной системы, связанное как с особенностями лицевого скелета (экзофтальм, косоглазие), так и поражением самих глазных структур (хрусталик, сетчатка). В связи с редкой встречаемостью данной нозологии описанные случаи глазных проявлений синдрома у детей крайне скудны и представляют большой клинический интерес.

Синдром Саула — Вильсона характеризуется выраженным нарушением роста (нанизм), типичными дисморфическими чертами строения лица, короткими дистальными фалангами пальцев рук и ног, косоплапостью и другими аномалиями. Со стороны органа зрения отмечаются экзофтальм в связи с узкой орбитой, катаракта, палочко-колбачковая дистрофия и др. [4–6].

Представляем описание двух клинических случаев глазных проявлений и клинико-генетической характеристики двух детей с синдромом Саула — Вильсона, наблюдающих-

ся в НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца (далее — Центр), Москва, и в АО «Поликлинический комплекс», Санкт-Петербург.

Наблюдение 1. Пациентка Г., 2014 г. р. Родители впервые обратились на прием в Центр с ребенком в возрасте 4 лет с жалобами на снижение зрения и подозрением на макулодистрофию. Данные анамнеза и общесоматического обследования: девочка родилась на 37-й неделе гестационного возраста с массой тела 2000 г, 45 см (–2,2 SD), окружность головы — 27 см (–5,6 SD), большим размером родничка (закрылся к возрасту 3 лет), голубыми склерами. По данным нейросонографии установлена дисплазия мозолистого тела. С рождения заподозрено системное заболевание скелета. До года лечили косоплапость по Понсети (ахиллотомия, гипсование). Ходит с 1 года 3 мес, говорит с 1,5 года. Наблюдается педиатром в связи с доброкачественной нейтропенией детского возраста и изолированным повышением АСТ с 2 мес жизни. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в 4 года выявлены признаки внутренней гидроцефалии. На рентгенограммах — гипоплазия зубовидного отростка C1, выраженная деформация тел позвонков, метаэпифизы бедренных костей, тонкие диафизы, неровные утолщенные метафизы, остеопороз, укороченные широкие пястные кости и фаланги.

Диагноз «синдром Саула — Вильсона» поставлен по результатам секвенирования генома: выявлена патогенная мутация в экзоне 12-го гена *COG4* (chr16:70630270C>T, c.1546G>A), приводящая к миссенс-замене (p.Gly516Arg, NM_015386.2) в гетерозиготном состоянии. Диагноз подтвержден при проведении прямого автоматического секвенирования по Сенгеру у пробанда, установлено происхождение мутации *de novo* (у родителей мутации не обнаружено).

Результаты офтальмологического обследования ребенка в 4 года: острота зрения OD = 0,7; OS = 0,7, не корригировалась; косоглазие сходящееся, альтернирующее +5...+7 градусов, подвижность сохранена. Рефракция (на фоне циклоплегии): OD sph +1,5 дптр; OS sph +1,5 дптр. Оба глаза: передний отрезок не изменен, среды прозрачные. Глазное дно: диск зрительного нерва (ДЗН) несколько проминирует, неровные границы, вены полнокровны, извиты, макулярный рефлекс сглажен, на средней периферии сетчатки выявлено перераспределение пигмента, участки хориокапиллярной атрофии.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) обоих глаз: стекловидное тело акустически прозрачно, оболочки прилежат. Проминенция зрительного нерва OD — 1,4 мм; OS — 1,3 мм (рис. 1). Результаты регистрации зрительных вызванных потенциалов: оба глаза — амплитуда и латентность основного компонента P100 — в пределах нормы, конфигурация не изменена.

Оптическая когерентная томография (ОКТ): толщина сетчатки в фовеа несколько увеличена (OD — 298 мкм и

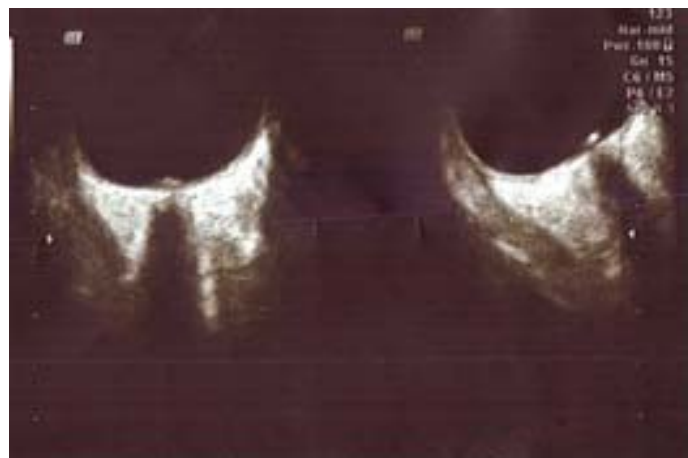


Рис. 1. В-сканирование: оба глаза — проминенция ДЗН
Fig. 1. B-scan: prominence of the optic nerve disc in both eyes

OS — 296 мкм); в макуле кистовидный отек, преимущественно во внутреннем ядерном слое, друзы ДЗН (рис. 2, 3). Назначена очковая коррекция для работы вблизи, аппаратное и плеоптическое лечение. Ребенок наблюдался 2 раза в год, корректировалось назначение очков, проводились курсы аппаратного лечения.

В возрасте 5 лет проведена электроретинография (ЭРГ). Выявлено значительное снижение амплитуды а- и б-волн общей ЭРГ (характер ЭРГ резко субнормальный), ритмическая ЭРГ на обоих глазах — субнормальная. Полученные данные свидетельствуют о признаках угнетения функции сетчатки, преимущественно ее периферии.

В 6 лет фенотипически: рост ребенка — 86 см, вес — 10 500 г, окружность головы — 49,5 см. Голова псевдогидроцефальной формы, выпуклый лоб, ложный экзофтальм, голубоватые склеры. Высокая узкая спинка носа, широкая колумелла, узкий подбородок, мелкие зубы, брадидактилия, гипермобильность суставов кистей, широкие уплощенные стопы, поясничный лордоз (рис. 4).

Данные офтальмологического обследования: острота зрения OD и OS поднялась до 1,0 без коррекции; сохраняется сходящееся альтернирующее косоглазие с углом +3...+5 градусов. Характер зрения: с 5 м — одновременное, с 2,5 м — бинокулярное. Рефракция на фоне циклоплегии: OD сфера +4,5 дптр; OS сфера +3,25 дптр. Очковая коррекция: OD сфера +3,0 дптр; OS +2,5 дптр (см. рис. 2). Отмечена значи-

тельная положительная динамика показателей ЭРГ: характер общей ЭРГ — умеренно субнормальная, ритмическая ЭРГ — в норме. На ОКТ сохраняются гипорефлективные полости во внутренних слоях нейроэпителия в макуле, но без отрицательной динамики.

Необходимо отметить, что при данном обследовании (6 лет) впервые обнаружены пылевидные, очень мелкие, диффузные включения в хрусталике.

Наблюдение 2. Пациентка С., 2017 г. р. Родители впервые обратились на прием с девочкой 3 лет с подозрением на дистрофию сетчатки (мать отмечает, что в темноте глаза светятся, как у кошки). Данные анамнеза и общесоматического обследования: родилась в срок с массой тела 2550 г, длина — 47 см, окружность головы — 33 см, груди — 32 см, большим размером родничка (3,5 × 3,5 см). Находилась на зондовом кормлении до 2 мес. По данным нейросонографии — дисплазия мозолистого тела. С рождения заподозрено системное заболевание скелета. Проводили лечение врожденной косолапости по Понсети (ахиллотомия в 3 мес, гипсование). Ходит с 2,5 года. Говорит с 2 лет простые слова. По данным сурдолога, двусторонняя кондуктивная тугоухость. Наблюдается гематологом в связи с нейтропенией с рождения. С рождения также отмечается изолированное повышение АЛТ и АСТ.

В 3,5 года фенотипически: рост ребенка — 74 см, вес — 11 200 г, окружность головы — 48,0 см, большой родничок — 1 × 1 см. Голова псевдогидроцефальной формы, выпуклый лоб, ложный экзофтальм, голубоватые склеры, высокая узкая спинка носа, широкая колумелла, узкий подбородок. Бра-

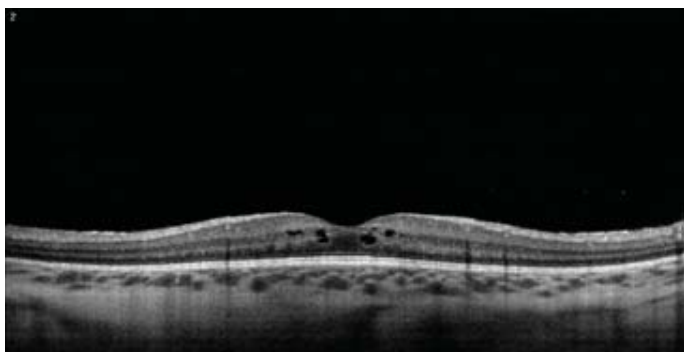


Рис. 2. Данные ОКТ: гипорефлективные полости (кисты) во внутренних слоях нейроэпителия

Fig. 2. Optical coherence tomography: hyporeflexive cavities (cysts) in the inner layers of neuroepithelium

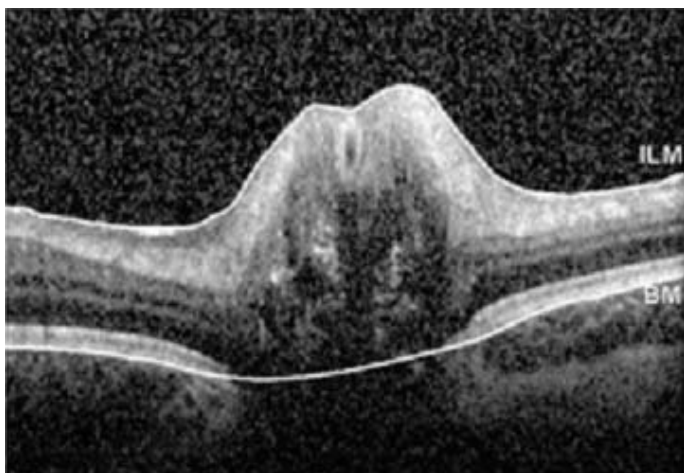


Рис. 3. Данные ОКТ: друзы ДЗН

Fig. 3. Optical coherence tomography: drusen of the optic nerve head



Рис. 4. Внешний вид пациентки

Fig. 4. External view of the patient

хидактилия, укорочение дистальных фаланг пальцев кистей и стоп, маленькие ногтевые пластинки, гипермобильность суставов кистей, широкие уплощенные стопы. Наблюдается в НМИЦ ортопедии им. Турнера по поводу синдрома Саула — Вильсона.

Диагноз «синдром Саула — Вильсона» установлен по результатам секвенирования генома: выявлена патогенная мутация в экзоне 12-го гена *COG4* (chr16:70530270C>T, c.1546G>A), приводящая к миссенс-замене (p.Gly516Arg, NM_015386.2) в гетерозиготном состоянии. Тип наследования аутосомно-доминантный. Рекомендована валидизация выявленной мутации в гене *COG4* методом прямого секвенирования по Сенгеру ребенка с обследованием родителей.

Результаты офтальмологического обследования ребенка в 3 года: острота зрения не определена (не отвечает); девиация — 0 градусов, подвижность сохранена. Рефракция (на фоне циклоплегии): сложный гиперметропический астигматизм, OD sph +1,75D cyl +1,25D ax 85; OS sph +3,75D cyl +2,0D ax 84. Передний отрезок не изменен. На OD при биомикроскопии выявлено помутнение задней капсулы хрусталика. Глазное дно: ДЗН розовый, контуры четкие, макулярный рефлекс четкий, перипапиллярная атрофия хориоидеи, на средней периферии сетчатки перераспределение пигмента, участки хориокапиллярной атрофии. Диагноз: «сложный гиперметропический астигматизм обоих глаз, осложненная катаракта OD». Назначена очковая коррекция для постоянного ношения, плеоптическое лечение.

В возрасте 3 лет 4 мес проведено ЭФИ (pattern): данные характерны для нормального проведения светового стимула на правом и левом глазу, нормального проведения по каналам предметного зрения, лучше справа.

Результаты офтальмологического обследования ребенка в 3 года 6 мес: острота зрения OD с коррекцией cyl +1,0 D ax 90 не менее 0,3; OS с коррекцией sph +1,0 D с cyl +1,5 D ax 90 не менее 0,2; бинокулярно 0,4 (картинки по таблице Орловой показывает жестами). Рефракция (на фоне циклоплегии): сложный гиперметропический астигматизм OD sph +1,75D cyl +1,25D ax 85; OS sph +3,75D cyl +2,0D ax 84. Передний отрезок не изменен, девиация — 0 градусов. На OD при биомикроскопии диффузное помутнение задней капсулы хрусталика, более интенсивное в центре. Глазное дно: ДЗН розовый, контуры четкие, макулярный рефлекс четкий, перипапиллярная атрофия хориоидеи, вдоль аркад в бесцветном свете атрофия хориоидеи, на средней периферии сетчатки перераспределение пигмента.

ОКТ: профиль фовеолы сохранен с толщиной сетчатки на правом глазу 226 мкм, на левом — 254 мкм, структурной патологии не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Саула — Вильсона — очень редкое, генетическое, полиорганное заболевание. У наблюдаемых нами пациентов диагноз установлен на основании фенотипических признаков и по результатам генетических исследований. Наряду с проблемами опорно-двигательного аппарата, при синдроме Саула — Вильсона особое внимание следует уделять и состоянию органа зрения. Офтальмологические проблемы, кроме рефракционных (гиперметропия, гиперметропический астигматизм), заключаются в развитии помутнений хрусталика (частичной осложненной катаракты), имеющих полиморфную картину, а также дистрофии (дегенерации) сетчатки в виде нарушения структуры и функций нейроэпителия, выявленных у одной пациентки более старшего возраста (6 лет), что согласуется с данными литературы [6]. С учетом редкости данного заболевания, полиорганности поражения, неясного прогноза необходим междисциплинарный подход к ведению пациентов, постоянное динамическое наблюдение и своевременная коррекция выявляемых нарушений.

Литература/References

1. Saul R.A., Wilson W.G. A "new" skeletal dysplasia in two unrelated boys. *Am. J. of Medical Genetics*. 1990; 35 (3): 388–93. doi.org/10.1002/ajmg.1320350315
2. Ferreira C.R., Xia Z.-J., Clement A., et al. A recurrent de novo heterozygous *COG4* substitution leads to Saul — Wilson syndrome, disrupted vesicular trafficking, and altered proteoglycan glycosylation. *Am. J. Hum Genet*. 2018; 10: 553–67. doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.09.003
3. Chinen Y., Kaneshi T., Kamiya T., et al. Progressive hip joint subluxation in Saul-Wilson Syndrome. *Am. J. Med Gen. A*. 2015; 167 (11): 2834–8. doi:10.1002/ajmg.a.37278
4. Маркова Т.В., Демина Н.А., Гундорова П. и др. Клинико-генетические характеристики и ортопедические проявления синдрома Саула — Вильсона у двух российских больных. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2020; 8 (4): 451–60. [Markova T.V., Demina N.A., Gundorova P., et al. Clinical and genetic characteristics and orthopedic manifestations of Saul — Wilson's syndrome in two Russian patients. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. 2020; 4: 451–60. doi:10.17816/PTORS33826
5. Ferreira C., Nilier T., Duker A. L., Jackson A.P., Bober M.B. Growth in individuals with Saul-Wilson syndrome. *Am. J. Med. Genet. A*. 2020; 182 (9): 2110–6. doi: 10.1002/ajmg.a.61754
6. Ferreira C.R., Zein W.M., Huryn L.A., et al. Defining the clinical phenotype of Saul-Wilson syndrome. *Genetic in medicine*. 2020; 22: 857–66. doi.org/10.1038/s41436-019-0737-1

Вклад авторов в работу: Л.В. Коголева, Т.Н. Воронцова — сбор и анализ клинических данных, написание статьи; Ю.А. Бобровская — проведение исследований, финальная подготовка статьи к публикации.

Authors' contribution: L.V. Kogoleva, T.N. Vorontsova — collection and analysis of clinical data, writing of the article; Ju.A. Bobrovskaya — research performing, final preparation of the article for publication.

Поступила: 09.09.2021. Переработана: 06.10.2021. Принята к печати: 08.10.2021

Originally received: 09.09.2021. Final revision: 06.10.2021. Accepted: 08.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,
ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Людмила Викторовна Коголева — д-р мед. наук, заведующая детским
консультативно-поликлиническим отделением

Юлия Андреевна Бобровская — врач-офтальмолог детского консуль-
тативно-поликлинического отделения

АО «Поликлинический комплекс», Московский пр., д. 22, Санкт-
Петербург, 190013, Россия

Татьяна Николаевна Воронцова — канд. мед. наук, доцент, ведущий
специалист

Для контактов: Людмила Викторовна Коголева,
kogoleva@mail.ru

*Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19,
Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia*

Ljudmila V. Kogoleva — Dr. of Med. Sci., chief of pediatric clinic

Julia A. Bobrovskaja — ophthalmologist, pediatric clinic

Polyclinic complex, Moskovskiy pr., 22, St.-Petersburg, 190013, Russia

Tatiana N. Vorontsova — Cand. of Med. Sci., associate professor, leading
specialist

Contact information: Ljudmila V. Kogoleva,
kogoleva@mail.ru