

Абиотрофия сетчатки при митохондриальной патологии. NARP-синдром (описание клинического случая)

О.В. Хлебникова — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник

И.В. Шаркова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»,
115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1

Цель работы — описание больного с абиотрофией сетчатки при митохондриальной патологии (синдром NARP), обусловленной мутацией *m.8993T>G* в гене АТФ-азы, тип 6, для улучшения диагностики наследственных абиотрофий. Представлены результаты клиничко-молекулярно-генетического обследования семьи, направленной с изолированной патологией органа зрения для уточнения диагноза и определения генетического риска. С помощью ДНК-исследований методом MLPA и анализа клинических данных в семье установлена наследственная синдромная патология, приведшая к изменению состояния глаз. Определен материнский тип наследования. **Заключение.** Синдром NARP — это синдром с материнским типом наследования, при котором абиотрофия сетчатки среди других клинических проявлений является основным диагностическим признаком и связана в основном с мутацией *m.8993T>G* мтДНК. Этот пример демонстрирует трудности диагностики наследственных синдромов, сопровождающихся патологией глаз.

Ключевые слова: синдром NARP, абиотрофия сетчатки, митохондриальные болезни, этиологическая диагностика, прогнозирование.

Для цитирования: Хлебникова О.В., Шаркова И.В. Абиотрофия сетчатки при митохондриальной патологии. NARP-синдром (описание клинического случая). Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (1): 97-101. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-97-101

Митохондриальная патология органа зрения, как изолированная, так и входящая в состав синдромов, вызывает значительные диагностические трудности, обусловленные выраженным внутри- и межсемейным клиническим полиморфизмом, отсутствием четкого менделевского типа наследования.

Митохондрии — цитоплазматические органеллы, присутствующие во всех клетках человека (кроме зрелых эритроцитов) в количестве от нескольких сотен до нескольких тысяч копий. Основная функция митохондрий — синтез энергетического субстрата клетки (молекулы АТФ). Каждая митохондрия содержит от 2 до 10 копий молекул митохондриальной ДНК (мтДНК). В ее работе участвуют более 1500 белков. Для обеспечения основной функции

митохондрий необходимо 83 белка, но только 13, участвующих в дыхательных цепях митохондрий, кодируют гены мтДНК, а остальные 70 кодируются ядерным геномом.

Митохондриальные болезни, обусловленные мутациями в митохондриальном геноме, имеют материнский тип наследования, основным признаком которого является тот факт, что заболевание передается от матери детям обоего пола, а далее передача мутаций в генах мтДНК идет только через женщин. Тяжесть заболевания зависит от типа мутаций и энергетической потребности пострадавшей ткани. Наиболее чувствительна к патологии митохондрий центральная нервная система (ЦНС), сердечная и скелетные мышцы, глаза, в меньшей степени —

почки, печень, эндокринная система. Показано, что в норме во всех клетках и тканях организма имеется один и тот же нормальный вид мтДНК (состояние гомоплазии). При возникновении же митохондриальной патологии различное соотношение количества мутантной и нормальной мтДНК в отдельных органах и тканях (эффект гетероплазии) имеет огромное значение для развития особенностей клинической картины [1–3]. В мтДНК высокая частота мутаций *de novo* (в 6–17 раз выше, чем в ядерной), что приводит к увеличению количества спорадических случаев и может модифицировать характер клинических проявлений у пациента. Митохондриальные болезни органа зрения, обусловленные мутацией в мтДНК, могут быть изолированными или синдромальными. Изолированные представлены митохондриальной оптической нейропатией Лебера и митохондриальной прогрессирующей офтальмоплегией. Синдромальная патология характеризуется сочетанием офтальмоплегии наружной и внутренней (парез аккомодации), дистрофии сетчатки, частичной атрофии зрительного нерва с различными симптомами поражения ЦНС и/или задержкой физического развития и входит в структуру синдромов: Кернса — Сейра, NARP, MELAS, MRRF и др. [4].

Синдром NARP (OMIM: 551500), являющийся частью континуума прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний, вызванных аномалиями выработки энергии митохондрий, впервые описан в 1990 г. I. Holt и соавт. [5]. Название синдрома происходит от английской аббревиатуры сложного термина: «нейропатия, атаксия, пигментная дегенерация сетчатки». Заболевание манифестирует в широком возрастном диапазоне: от 6 мес до 12 лет. Часто уже с рождения отмечается задержка физического развития и умеренная мышечная гипотония, сопровождающаяся задержкой темпов набора моторных навыков, которым не придают должного значения и расценивают эти проявления как симптомы детского церебрального паралича (ДЦП). Ранними признаками синдрома является абийотрофия сетчатки и нистагм. Появление других симптомов, особенно атаксии и трудности обучения, происходит обычно в раннем детстве, признаки сенсорной полинейропатии, сенсоневральной тугоухости появляются значительно позже. На поздних стадиях заболевания возможно развитие судорожного синдрома и деменции [6–11]. Возраст манифестации абийотрофии сетчатки варьирует от 3 до 25 лет даже в одной семье [5, 12]. Пигментная абийотрофия сетчатки не специфична только для этого заболевания и описана при синдроме Кернса — Сейра [13–15], прогрессирующей наружной офтальмоплегии (СРЕО) и митохондриальных миопатиях без наружной офтальмоплегии [16, 17], а также при митохондриальной энцефаломиопатии [18]. Кроме этого, пигментная абийотрофия сетчатки может быть изолированной наследственной патологией или входить в состав синдромов с мутациями в ядерном геноме.

Причиной синдрома NARP в 80 % случаев является мутация *m.8993T>G* в гене АТФ-азы, тип 6 [19], в результате которой происходит изменение структуры или функции АТФ-синтазы, что приводит в свою очередь к уменьшению способности митохондрий вырабатывать молекулу АТФ. Большинство описанных в литературе больных с синдромом NARP имеют такую мутацию в 70–90 % своих митохондрий. Когда эта мутация присутствует в более высоком проценте — от 90 до 95 %, возникает более тяжелое состояние, известное как подострая некротизирующая лейкоэнцефаломиелопатия, или синдром Ли [20]. Состояния, при которых доля аномальной мтДНК ниже 60 %, обычно бессимптомны или проявляются только мягкой пигментной абийотрофией сетчатки и мигренеподобными головными болями. Однако в литературе описаны взрослые пациенты без клинических признаков заболевания с уровнем аномальной мтДНК до 75 % [1, 21].

ЦЕЛЬЮ нашего сообщения является описание больного с абийотрофией сетчатки при митохондриальной патологии — синдроме NARP, обусловленном мутацией *m.8993T>G* в гене АТФ-азы, тип 6, для улучшения диагностики наследственных абийотрофий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В научно-консультативное отделение ФГБНУ МГНЦ для уточнения диагноза и определения генетического риска обратилась женщина — Д. 35 лет — по поводу нарушения сумеречного зрения и прогрессирующего снижения остроты зрения. Пациентке проведено комплексное стандартное офтальмологическое и неврологическое обследование. ДНК-исследования методом MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) на ДНК, выделенной из клеток крови пациента, проводились в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ.

При расспросе выяснилось, что пациентку также беспокоит прогрессирующее снижение слуха, нарушение походки по типу атаксии, быстрая утомляемость, плохая переносимость нагрузок, гипергидроз, онемение и похолодание кистей и стоп. Ее акушерский анамнез отягощен: тазовое предлежание плода, использование приемов выдавливания при рождении, рождение в состоянии синей асфиксии, закричала не сразу. Раннее развитие с темповой задержкой. Ходит самостоятельно с полутора лет. Походка всегда была неустойчива, девочка часто падала, но вставала сама. Наблюдалась неврологом по месту жительства по поводу атактико-гипотонической формы ДЦП. Получала лечение с положительной динамикой, но не до полного устранения неврологической симптоматики. В 3 года обратили внимание на снижение сумеречного зрения (ухудшалась устойчивость при переходе в темное помещение). В 14 лет выявлено значительное снижение

остроты и сужение полей зрения, патология цветоощущения, дистрофия сетчатки обоих глаз. Два раза в год получает оперативную коррекцию патологии глаз — имплантацию аллоплантов. С 18 лет выявлена сенсоневральная тугоухость, более выраженная справа. Окончила вуз, посещает занятия танцами и лечебной гимнастикой для инвалидов детства, активно общается со сверстниками. При обследовании на МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлены признаки умеренной диффузной атрофии головного мозга и мозжечка (расширение боковых желудочков до 14 мм; III желудочка — до 7 мм; IV желудочка — до 18,3 мм, расширение субарахноидальных пространств по конвексу больших полушарий головного мозга и мозжечка), а также зоны лейкоариоза перивентрикулярно по задним рогам и истончение мозолистого тела. На ЭХО-КГ выявлен пролапс митрального клапана I степени. На электронейромиографии (ЭНМГ) — признаки аксонального поражения периферических нервов, больше выраженные в нижних конечностях. По месту жительства в 2017 г. была заподозрена синдромальная патология и рекомендовано проведение молекулярно-генетической диагностики путем секвенирования экзона. При проведении этого исследования в «Генотеке» выявлена вероятно патогенная мутация с.7186СТ, приводящая к замене аминокислоты в 2396-й позиции белка (p.Arg2396Trh) в гетерозиготном состоянии в гене *LAMA1*, ответственном за развитие синдрома Поретти — Больтшаузера (OMIM: 615960). Однако этот синдром имеет аутосомно-рецессивный тип наследования (для его развития необходимо наличие двух патогенных мутаций) и характеризуется более тяжелой клинической картиной с ранним началом, дисплазией-гипоплазией и кистами мозжечка, высокой степенью миопии, дистрофией сетчатки и аномальными движениями глаз. Такие больные часто имеют с рождения грубую задержку моторного развития и задержку речи в сочетании с когнитивными нарушениями, вплоть до олигофрении [22]. Кроме того, к развитию этого синдрома чаще приводят не точковые замены аминокислот (миссенс-мутации), а делеции в компаунд-гетерозиготном состоянии. Приведенные выше данные позволили нам с большой вероятностью исключить наличие этого синдрома и прекратить поиски второй возможной мутации в гене *LAMA1*, ответственном за развитие синдрома Поретти — Больтшаузера.

При офтальмологическом обследовании острота зрения обоих глаз составила 0,02–0,01. Электроретинограмма не определяется. Зрительные вызванные потенциалы указывают на снижение амплитуды и удлинение латентности. Птоза век нет. Движение глаз в полном объеме. Наблюдается слабость круговой мышцы глаз. При биомикроскопии установлена врожденная заднекапсулярная катаракта, подозрение на задний лентиконус обоих глаз. Диски зрительных нервов бледные, границы четкие, сосуды сужены, по

всему главному дну пигментные «костные тельца», макулярная область не дифференцируется (рисунок).

При неврологическом осмотре: сознание ясное, критика к собственному состоянию несколько снижена, отмечены легкие когнитивные нарушения. Часто переспрашивает из-за трудности концентрации внимания и снижения слуха. Предложенные просьбы выполняет после нескольких повторов и демонстрации задания. Перемещается в основном с поддержкой сопровождающего из-за снижения зрения и атаксии, но может ходить сама. Походка на широкой базе. Тандемная ходьба затруднена. В усложненной пробе Ромберга не устойчива. Интенция при пальце-носовой пробе, по черепно-мозговым нервам: негрубая дизартрия. Слабость круговой мышцы глаз при зажмуривании, но более выражена слабость надувания щек. При прослеживании молоточка в горизонтальном положении периодически возникают плавающие движения глаз по типу апраксии. Отмечается легкое отклонение языка вправо при его вытягивании. Маленький язычок — по средней линии. Мягкое нёбо свисает свободно. Резко усилены нёбный и глоточный рефлекс. Вызываются все патологические оральные и кистевые автоматизмы. Тонус мышц умеренно диффузно снижен. Сила мышц достаточная. Сухожильные рефлекс: коленные — живые, с рук — повышены. Стопные патологические знаки все слабopоложительные. Признаки нарушения глубокой и поверхностной чувствительности выражены не ярко.

Таким образом, у пациентки с врожденной катарактой, смешанной пигментной палочко-колбочковой абитрофией сетчатки в сочетании с прогрессирующей тугоухостью и смешанной атаксией, ЭНМГ-признаками аксональной полинейропатии, МРТ-признаками атрофии головного мозга и мозжечка была заподозрена митохондриальная патология, ей было предложено исследование уровня лактата в сыворотке крови, повышение которого является патогномичным, но не облигатным признаком

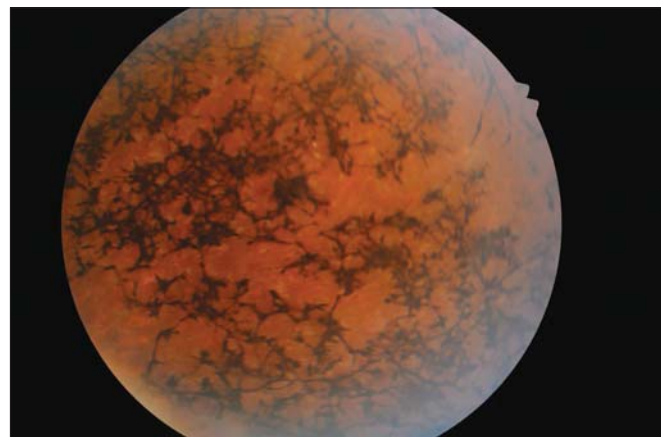


Рисунок. Глазное дно пациентки с NARP-синдромом.

Figure. Condition of the fundus of the patient with NARP-syndrome.

митохондриальных заболеваний. Установлены нормальные значения при анализе показателей натошак (1,9 ммоль/л) и повышение этих значений через 40 мин после нагрузки сладким до 4,4 ммоль/л при норме до 2,2 ммоль/л. После этого проведен анализ, направленный на определение частых мутаций мтДНК, в результате которого выявлена мутация m.8993T>G в гетероплазмическом состоянии (примерно 89 % по мутантным копиям) в гене *MT-ATP6*, кодирующем 6-ю субъединицу АТФ-синтазного комплекса. По данным литературы, данная мутация в состоянии гетероплазмии до 90 % приводит к развитию синдрома NARP. Таким образом, у пациентки Д. установлен и подтвержден на молекулярно-генетическом уровне диагноз: «Митохондриальное заболевание. Синдром NARP».

Наша пациентка, как и большинство других описанных в литературе больных с синдромом NARP, имела умеренную проксимальную нейрогенную мышечную слабость с явлениями сенсорной полинейропатии, атаксию, пигментную дегенерацию сетчатки, невыраженные трудности в обучении и легкие когнитивные нарушения. Однако у нее не отмечалось задержки физического развития, низкого роста, судорог, деменции и нарушений сердечной проводимости, описанных рядом авторов при этом синдроме [7–9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам обоего пола с признаками любой клинической формы абиотрофии сетчатки с манифестацией патологического процесса на первых годах жизни и до 30 лет целесообразно обследование невролога, сурдолога, кардиолога. В отягощенных семьях показано комплексное обследование офтальмолога в первый год жизни с последующим динамическим наблюдением. В международной практике строгих критериев для диагностики синдрома NARP в настоящий момент не разработано, однако при наличии пигментной дегенерации сетчатки в сочетании с симптомами умеренной диффузной мышечной слабости, атаксии, трудности обучения, аксональной нейропатии и эпилептических приступов рекомендуется помимо офтальмологического осмотра проводить оценку физического развития, МРТ головного мозга и ЭНМГ с исследованием проводимости по периферическим нервам, оценку сердечной деятельности (холтеровское мониторирование ЭКГ), а также исследование уровня концентрации лактата и пирувата в плазме крови и цереброспинальной жидкости, анализ мочи на органические кислоты [19].

При обнаружении специфического симптомокомплекса: пигментная дегенерация сетчатки, атаксия, аксональная полинейропатия, прогрессирующее снижение слуха, ДЦП — алгоритм ДНК-поиска этиологического фактора может быть построен следующим образом.

Вариант 1 (предпочтителен для детей). Целевой анализ для двух распространенных патогенных вариантов m.8993T>G и m.8993T>C в *MT-ATP6* проводится одновременно с анализом делеции/дублирования ДНК лейкоцитов. При отсутствии результата проводится исследование митохондриального генома.

Вариант 2 (предпочтителен для взрослых). Целевой анализ последовательности ДНК лейкоцитов для двух распространенных патогенных вариантов *MT-ATP6*. При отсутствии результата следует оценить последовательность митохондриального генома.

Вариант 3. Сразу выполняется секвенирование гено типа митохондрий [19]. Такой подход к этиологической диагностике наследственных заболеваний сетчатки должен привести к раннему выявлению тяжелых инвалидизирующих заболеваний, определению генетического риска появления повторного случая в семье и адекватной социальной адаптации.

Генетическое консультирование по прогнозу здоровья потомства затруднено. Возможно проведение предимплантационной пренатальной диагностики с использованием донорных ооцитов.

К настоящему времени специфическое лечение синдрома NARP не разработано. Встречаются лишь отдельные рекомендации с использованием препаратов, улучшающих нейротрофические и метаболические процессы, как и при всех других митохондриальных заболеваниях.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Литература/References

1. Tatuch Y., Christodoulou J., Feigenbaum A., et al. Heteroplasmic mtDNA mutation (T→G) at 8993 can cause Leigh disease when the percentage of abnormal mtDNA is high. *Am. J. Hum. Genet.* 1992; 50: 852–8.
2. Makela-Bengs P., Suomalainen A., Majander A., et al. Correlation between the clinical symptoms and the proportion of mitochondrial DNA carrying the 8993 point mutation in the NARP syndrome. *Pediatr. Res.* 1995; 37: 634–9.
3. Tatuch Y., Pagon R.A., Vlcek B., et al. The 8993 mtDNA mutation: heteroplasmy and clinical presentation in three families. *Eur. J. Hum. Genet.* 1994; 2: 35–43.
4. McKusick V.A. Online Mendelian inheritance in man. Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders. Baltimore; London: John Hopkins, Univ. press; 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>
5. Holt I.J., Harding A.E., Petty R.K.H., Morgan-Hughes J.A. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. *Am. J. Hum. Genet.* 1990; 46: 428–33.
6. Puddu P., Barboni P., Mantovani V., et al. Retinitis pigmentosa, ataxia, and mental retardation associated with mitochondrial DNA mutation in an Italian family. *Br. J. Ophthalmol.* 1993; 77: 84–8.
7. Santorelli F.M., Tanji K., Sano M., et al. Maternally inherited encephalopathy associated with a single-base insertion in the mitochondrial tRNA^{Trp} gene. *Ann. Neurol.* 1997; 42: 256–60.
8. Sembrano E., Barthlen G.M., Wallace S., Lamm C. Polysomnographic findings in a patient with the mitochondrial encephalomyopathy NARP. *Neurology.* 1997; 49: 1714–7.

9. Lopez-Gallardo E., Solano A., Herrero-Martin M.D., et al. NARP syndrome in a patient harboring an insertion in the MT-ATP6 gene that results in a truncated protein. *J. Med. Genet.* 2009; 45: 64–7.
10. Rawle M.J., Larner A.J. NARP syndrome: a 20-year follow-up. *Case Rep. Neurol.* 2013; 5: 204–7.
11. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
12. Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu. Hereditary neurometabolic disorders of young and adult age. Moscow: Geotar-Media; 2018 (in Russian).
13. Kerrison J.B., Biousse V., Newman N.J. Retinopathy of NARP syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 2000; 118: 298–9.
14. Kearns T.P., Sayre G.P. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block; unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *Arch. Ophthalmol.* 1958; 60: 280–9.
15. Eagle R.C., Hedges T.R., Yano V.M. The atypical pigmentary retinopathy of Kearns — Sayre syndrome. *Ophthalmology.* 1982; 89: 1433–40.
16. Moraes T.C., DiMauro S., Zeviani M., et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns — Sayre syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 1293–9.
17. Mullie M.A., Harding A.E., Petty R.K.H., et al. The retinal manifestations of mitochondrial myopathy. *Arch. Ophthalmol.* 1985; 103: 1825–30.
18. Bosche J., Hammerstein W., Neuen-Jacob E., et al. Variation in retinal changes and muscle pathology in mitochondrialopathies. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1989; 227: 578–83.
19. Chang T.S., Johns D.R., Walker D., et al. Ocular clinicopathologic study of the mitochondrial encephalomyopathy overlap syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 1993; 111: 1254–62.
20. Thorburn D.R., Rahman S. Mitochondrial DNA-Associated Leigh Syndrome and NARP. 2003 Oct 30 [updated 2014 Apr 17]. In: Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H., et al., eds. *Gene Reviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1173>
21. Claeys K.G., Abicht A., Hausler M., et al. Novel genetic and neuropathological insights in neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa (NARP). *Muscle Nerve.* 2016; 54: 328–33.
22. Ciafaloni E., Santorelli F.M., Shanske S., et al. Maternally inherited Leigh syndrome. *J. Pediatr.* 1993; 122: 419–22.
23. Aldinger K.A., Mosca S.J., Tetreault M., et al. Mutations in LAMA1 cause cerebellar dysplasia and cysts with and without retinal dystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 2014; 95: 227–34. Note: Erratum: *Am. J. Hum. Genet.* 2014; 95: 472.

Поступила: 12.02.2018

Retinal abiotrophy in mitochondrial pathology: NARP syndrome (a clinical case)

O.V. Khlebnikova — Dr. Med. Sci., leading researcher

I.V. Sharkova — Cand. Med. Sci., senior researcher

Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia
sharkova-inna@rambler.ru

Purpose: to present a clinical case of retinal abiotrophy in mitochondrial pathology (NARP syndrome) caused by the mutation m.8993T>G in the ATPase gene type 6 in order to improve the diagnosis of hereditary abiotrophies. **Material and methods.** The results of a clinical molecular genetic examination of the patient's family, undertaken in order to clarify the diagnosis and determine the genetic risk, are presented. The family was found to have an isolated pathology of the eye. **Results.** DNA studies by MLPA method and the analysis of clinical data in the family revealed a hereditary syndromic pathology which caused changes in the eyes. The inheritance type was found to be maternal. **Conclusion.** NARP syndrome is a syndrome with the maternal type of inheritance in which retinal abiotrophy is primarily associated with the mutation m.8993T>G mtDNA and can be considered as the main diagnostic feature among other clinical manifestations. The case demonstrates the difficulties of diagnosing hereditary syndromes accompanied by eye pathology.

Keywords: NARP syndrome, retinal abiotrophy, mitochondrial diseases, etiologic diagnosis, prognosis

For citation: Khlebnikova O.V., Sharkova I.V. Retinal abiotrophy in mitochondrial pathology: NARP syndrome (a clinical case). *Russian ophthalmological journal.* 2019; 12 (1): 97–101 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-97-101

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Для контактов: Инна Валентиновна Шаркова
E-mail: sharkova-inna@rambler.ru