

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-52-59>



Клинические проявления семейной экссудативной витреоретинопатии у детей при нарушении нуклеотидной последовательности гена *FZD4*

Л.А. Катаргина¹, В.В. Кадышев², Е.В. Денисова¹, Е.А. Гераскина¹ ✉, А.В. Марахонов², С.А. Гарифуллина², И.В. Зольникова^{1, 2}, Р.А. Зинченко^{2, 3}

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

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

³ ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко», ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1, Москва, 105064, Россия

Семейная экссудативная витреоретинопатия (СЭВР) — редкое генетически гетерогенное заболевание, имеющее разные типы наследования (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный) и широко варьирующие клинические проявления. До 40 % случаев развития СЭВР связаны с мутациями гена *FZD4*. **Цель работы** — анализ клинических проявлений СЭВР у детей при нарушении нуклеотидной последовательности гена *FZD4*. **Материал и методы.** В НМИЦ ГБ им. Гельмгольца и МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова совместно обследованы 18 пациентов в возрасте от 3 нед до 17 лет с диагнозом СЭВР. Углубленное офтальмологическое обследование включало детальную офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза, ультразвуковое и электрофизиологическое исследование, фотофиксацию изменений глазного дна с помощью RetCam и Fundus Foto. Молекулярно-генетическое обследование проведено методом прямого секвенирования по Энгеру. **Результаты.** Нарушение нуклеотидной последовательности гена *FZD4* обнаружено у 3 (16,7 %) пациентов из 2 неродственных семей. В одной семье у девочки 12 лет первые симптомы офтальмологической патологии (снижение зрения, косоглазие) выявлены в 3,5 года. Во второй семье манифестация клинической картины мутации гена *FZD4* у 2 детей отмечена на первом году жизни (в возрасте 5 и 11 мес). **Заключение.** Клиническая картина у 3 пациентов с выявленными изменениями нуклеотидной последовательности гена *FZD4* характеризуется ранней манифестацией и двусторонним асимметричным офтальмологическим поражением. Полученные результаты указывают на необходимость тщательной своевременной диагностики СЭВР у детей раннего возраста, междисциплинарного подхода к изучению заболевания, что внесет свой вклад в понимание патогенеза, разработку диагностического и лечебно-реабилитационного алгоритма.

Ключевые слова: семейная экссудативная витреоретинопатия; аваскулярные зоны сетчатки; мутации гена *FZD4*; витреоретинальная патология у детей

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Благодарность. Молекулярно-генетическое обследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 17-15-01051) и в рамках государственного задания Министерства образования и науки РФ.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Катаргина Л.А., Кадышев В.В., Денисова Е.В., Гераскина Е.А., Марахонов А.В., Гарифуллина С.А., Зольникова И.В., Зинченко Р.А. Клинические проявления семейной экссудативной витреоретинопатии у детей при нарушении нуклеотидной последовательности гена *FZD4*. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 52-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-52-59>

Clinical manifestations of familial exudative vitreoretinopathy in children with nucleotide sequence alterations in the *FZD4* gene

Lyudmila A. Katargina¹, Vitaly V. Kadyshchev², Ekaterina V. Denisova¹, Elizaveta A. Geraskina¹ ✉, Andrey V. Marakhonov², Sofya A. Garifullina², Inna V. Zolnikova^{1, 2}, Rena A. Zinchenko^{2, 3}

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

² N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

³ N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 12, bldg 1, Vorontsovo pole St., Moscow, 105064, Russia
slinko.amalgam@yandex.ru

Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is a rare genetically heterogeneous disease with multiple types of inheritance (autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked) and widely varying clinical features. Up to 40 % of cases of FEVR are associated with mutations of the FZD4 gene. Purpose: to investigate the clinical manifestations of FEVR in children with nucleotide sequence alterations in the *FZD4* gene. **Material and methods.** The Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases and the Research Centre for Medical Genetics conducted a joint in-depth ophthalmological examination of 18 patients aged from 3 weeks to 17 years with a diagnosis of FEVR, which included a detailed ophthalmoscopy under drug mydriasis, ultrasound and electrophysiological examination, photographic recording of fundus changes using RetCam and Fundus Foto. Molecular genetic examination was carried out by direct sequencing according to Sanger. **Results.** Nucleotide sequence alterations in the *FZD4* gene were detected in 3 patients (16.7 %) from two unrelated families. In one family, a 12-year-old girl was found to display the first symptoms of ophthalmic pathology (reduced vision, strabismus) at the age of 3.5 years. In another family, the clinical manifestations of *FZD4* gene mutations were observed in two children during the first year of life (at the age of 5 and 11 months). **Conclusions.** The clinical picture of 3 patients with detected changes in the nucleotide sequence of the *FZD4* gene is characterized by early manifestation and bilateral asymmetric ophthalmoscopic damage. The results of the study indicate the need for a timely diagnosis of FEVR in young children, recommend an interdisciplinary approach to the study of the disease, which should contribute to a better understanding of pathogenesis, and the development of an effective diagnostic, treatment and rehabilitation algorithm.

Keywords: familial exudative vitreoretinopathy; retinal avascular zones; *FZD4* gene mutations; vitreoretinal pathology in children

Conflict of interest: there is no conflict of interests.

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

Acknowledgements. Molecular genetic study was supported by Russian Science Foundation (project No. 17-15-01051) and the State task of the Ministry of Education and Science of Russia.

For citation: Katargina L.A., Kadyshchev V.V., Denisova E.V., Geraskina E.A., Marakhonov A.V., Garifullina S.A., Zolnikova I.V., Zinchenko R.A. Clinical manifestations of familial exudative vitreoretinopathy in children with nucleotide sequence alterations in the *FZD4* gene. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 52-9 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-52-59>

Семейная экссудативная витреоретинопатия (СЭВР) — редкое генетически гетерогенное наследственное заболевание, имеющее разные типы наследования (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный). Клинические проявления СЭВР разнообразны: от бессимптомного течения с аваскулярными зонами (АЗ) и минимальными сосудистыми изменениями на периферии сетчатки до двусторонней отслойки сетчатки, приводящей к слепоте [1–3].

В 1978 г. K. Gitter и соавт. [4] впервые высказали предположение о наследственном характере СЭВР. В 1992 г. был картирован локус гена *FZD4* в регионе 11q13 на длинном плече хромосомы 11, в котором находились нарушения нуклеотидной последовательности при экссудативной витреоретинопатии I типа (EVR1) [5]. Изменения такой локализации описаны у пациентов с витреоретинопатией с аутосомно-доминантным типом наследования и ретинопатией недоношенных [6, 7]. К настоящему времени при СЭВР обнаружены мутации и в других локусах [8–12]. У 35–50 % пациентов идентифицируют нарушения нуклеотидной последовательности в одном из 6 генов: *FZD4*, *LRP5*, *TSPAN12* (аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный тип наследования), *NDP* (X-сцепленное наследование), *ZNF408*, *KIF11* (аутосомно-доминантное наследование) [13–15]. По данным литературы, СЭВР имеет 100%-

ную пенетрантность, однако у родственников первой линии родства заболевание может протекать легче, чем в последующих поколениях, даже при наличии одинаковых генетических нарушений [3, 14]. Только у 3–11 % пациентов на момент обращения удается проследитьотягощенный семейный анамнез [3, 11].

Спорадическими являются 25–48 % случаев СЭВР, т. е. мутация в геноме возникает *de novo*, а родственники пациента являются здоровыми [16]. В 22 % случаев при наличии типичных проявлений клинической СЭВР при проведении молекулярно-генетического обследования не обнаруживаются изменения ни в одном из вышеперечисленных генов [17].

Ген *FZD4* является наиболее изученным из ассоциированных с СЭВР и играет одну из главных ролей в формировании сосудистой сети сетчатки и внутреннего уха [18, 19]. К 2020 г. в базе данных Human Genome Variation Society (HGMD) описано 134 различных варианта нуклеотидной последовательности гена *FZD4*, ассоциированных с развитием СЭВР. В 3–40 % случаев развитие заболевания связывают именно с геном *FZD4* [20, 21]. Частота выявления патогенных изменений в гене *FZD4* варьирует в разных популяциях и составляет в США 14–15 %, в Англии — 20 % [10, 14, 22]. В то же время в Индии и Японии отмечена более низкая частота изменений данного гена — 3 % [20, 23].

Описаны разнообразные вариации клинических проявлений СЭВР при мутациях гена *FZD4* [10, 22]. При обследовании семьи в Австралии при наличии одинаковой мутации у взрослого мужчины обнаружены бессимптомные АЗ, у его родственника к 6 годам наблюдалось развитие двусторонней тотальной отслойки сетчатки, в то время как у 3-го члена этой семьи обнаружены АЗ с эпиретинальным фиброзом на периферии, а у 4-го — миопия высокой степени без изменений на глазном дне в другом глазу [22].

ЦЕЛЬ исследования — анализ клинических проявлений СЭВР у детей при нарушениях нуклеотидной последовательности гена *FZD4*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

НМИЦ ГБ им. Гельмгольца и МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова совместно обследовали 18 пациентов в возрасте от 3 нед до 17 лет с СЭВР. Диагноз поставлен на основании клинических проявлений заболевания (включающих АЗ, изменения сосудов на границе с ней, субретинальный экссудат и преретинальный фиброз, неоваскуляризацию, складки и отслойку сетчатки) и характера его течения [1, 3, 13, 14]. Стадии определялись на основании классификации, представленной в 1998 г. S. Pendergast и M. Trese [2] и дополненной в 2011 г. T. Ranchod и соавт. [21].

У 5 пациентов наблюдалось одностороннее поражение глаз, симметричные стадии заболевания — у 3 пациентов. Стадия I обнаружена при детальном осмотре у 2 пациентов (2 глаза) в возрасте 2 и 9 лет, стадия II — у 8 пациентов (9 глаз), из них у одного пациента — в возрасте 5 мес (на обоих глазах), у 2 пациентов — в возрасте 2 и 5 лет, у 3 — в возрасте 12 лет и у 2 — в 17 лет, в одном глазу. Стадия III была выявлена в одном глазу у 5 пациентов (5 глаз) в возрасте от 3 до 17 лет (3, 6, 9, 12, 17 лет). Стадия IV диагностирована у 9 пациентов (10 глаз), из них у одного в возрасте 7 мес, у одного — в 1 год 10 мес, у 2 — в 3 года (при этом в одном случае в обоих глазах), по одному случаю с развитием данной стадии к 5, 12 годам, 2 случая — к 13 годам. Тотальная отслойка сетчатки (стадия V) развилась у 5 пациентов (в 5 глазах): у одного пациента — в возрасте 1 года 10 мес, у одного — в 6 лет, у 3 — к 12-му году жизни.

Всем пациентам проводилось углубленное офтальмологическое обследование, включающее детальную офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза, ультразвуковое исследование (УЗИ), электрофизиологическое исследование (ЭФИ), фотофиксацию изменений глазного дна с помощью RetCam и Fundus Foto. Стандартное офтальмологическое обследование также проводилось родителям пациентов.

Молекулярно-генетическое обследование проведено методом прямого секвенирования по Сэнгеру.

Аннотация выявленных вариантов проводилась по референсному транскрипту гена *FZD4* (NM_012193.4) с применением ряда методов предсказания патогенности замен (SIFT, PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR, MutationTaster, LRT, BMut), а также методов расчета эволюционной консервативности позиций (PhyloP, PhastCons). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и gnomAD. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использована база данных OMIM, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (LOVD) и данные литературы. Выявляемые полиморфизмы, классифицированные по различным критериям как нейтральные, не учитывались.

Для названия выявленных вариантов использовалась номенклатура HGVS, представленная на сайте <http://varnomen.hgvs.org/>.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 18 пациентов нарушение нуклеотидной последовательности в гене *FZD4* выявлено у 3 (16,7 %) детей из 2 неродственных семей. Все дети от нормально протекавших беременностей и родов на 39–40-й неделе. Дети развиты соответственно возрасту, соматически здоровы.

Семья 1. Клинический случай 1. Девочка 12 лет. Наблюдалась у офтальмолога по месту жительства с 3,5 года с диагнозом «OU — косоглазие, OD — врожденный преретинальный фиброз, амблиопия». Со слов матери, у родственников не было выявлено офтальмологической патологии. Члены семьи пациентки в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца не обследовались.

Из анамнеза известно, что в 10 лет проведена операция с целью исправления косоглазия OD. В 12 лет произошла тракционная отслойка сетчатки правого глаза, при осмотре по месту жительства поставили диагноз: «подозрение на панuveит». Проводилась консервативная противовоспалительная и антибактериальная терапия без положительной динамики. На консультации в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца выявлены изменения сетчатки обоих глаз.

Острота зрения правого глаза (OD) составила 0,01 н/к, рефракция не регистрировалась, глаз отклонен на 10° по Гиршбергу вверх, на 5° кнутри, движения в полном объеме, при движениях в крайних отведениях наблюдался горизонтальный нистагм. Отмечены: небольшая конъюнктивальная инъекция, дистрофические изменения роговицы паралимбально на 3 и 9 ч, клеточная реакция во влаге передней камеры (0,5+), отложение пигмента на передней капсуле хрусталика, помутнение его задней капсулы. В стекловидном теле определялись фиксированные и свободно плавающие пленчатые помутнения, «крупинки» желтого экссудата, умеренное количество клеток, воронкообразная отслойка сетчатки с желтоватым субретинальным экссудатом, открытая в переднем отделе.

Острота зрения левого глаза (OS) составила 0,7 н/к, рефракция OS sph 0 cyl -0,5 ax 34° (простой миопический астигматизм с косыми осями), положение правильное, движения в полном объеме, в крайних отведениях наблюдается горизонтальный нистагм, передний отрезок без изменений. В стекловидном теле обнаружены преретинальные полуфиксированные и плавающие нитевидные помутнения на периферии, более выраженные в наружной половине. На глазном дне ДЗН несколько овальный, немного проминирует, его границы просматриваются, сосуды умеренно извиты. Макула сформирована, тракционно смещена в височную сторону. На периферии — АЗ (рис. 1) от 2 до 7 ч с эпиретинальным фиброзом на 4–5 ч (рис. 2) и единичными сосудистыми мальформациями с узкими извитыми сосудами; ветвлением по типу «щеток» (рис. 3) на границе с АЗ.

УЗИ OU: OD — V-образная, кистовидно-измененная отслойка сетчатки, в стекловидном теле — плавающие помутнения. OS — единичные плавающие помутнения в стекловидном теле, оболочки не утолщены, прилежат. Длина передне-задней оси (ПЗО) OD/OS = 21,5/23,59 мм.

Электроретинография (ЭРГ): OD не регистрируется, OS — ЭРГ супернормальная, РЭРГ субнормальная. Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП): OU — амплитуда компонента P100 снижена, латентность P100 удлинена в OD, в OS — латентность в норме.

Пациентке поставлен диагноз: «OU — семейная экссудативная витреоретинопатия: OD — стадия V, OS — стадия IIА». Проведена лазерная коагуляция сетчатки OS, блокирующая АЗ и измененные сосуды на периферии. Ввиду длительности отслойки сетчатки на OD, ее выраженного фиброза и плохого функционального прогноза, хирургическое лечение OD было

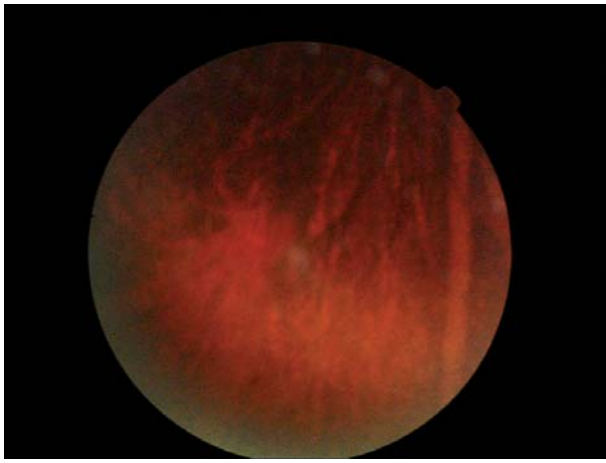


Рис. 1. Пациент 1: девочка 12 лет, левый глаз, СЭВР IIA. Аvascularная зона сетчатки в нижнем отделе

Fig. 1. Original fundus picture of the left eye of patient 1, age 12 year, FEVR stage IIA: avascular zone at inferior part of the retina

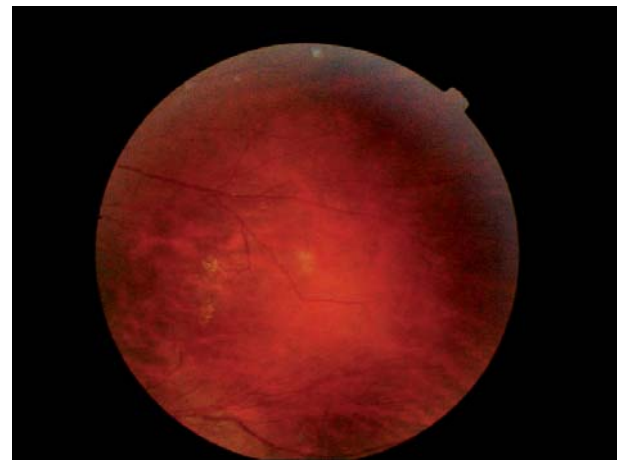


Рис. 2. Пациент 1: девочка 12 лет, левый глаз, СЭВР IIA. Эпиретинальный фиброз на границе с аваскулярной зоной в наружном отделе

Fig. 2. Original fundus picture of the left eye of patient 1, age 12 year, FEVR stage IIA: epiretinal fibrosis on the border with avascular zone at outer area of the retina

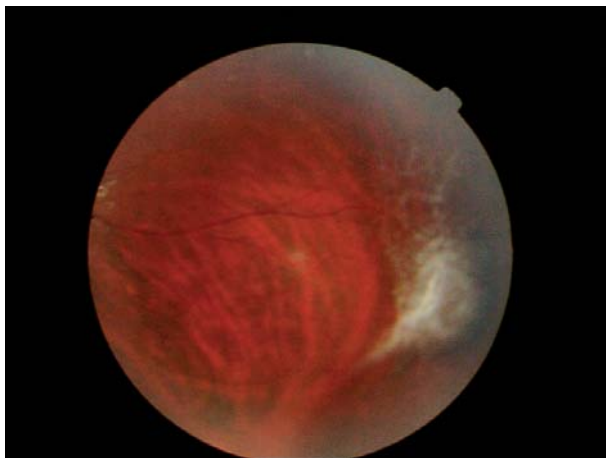


Рис. 3. Пациент 1: девочка 12 лет, левый глаз, СЭВР IIA. Ветвление сосуда по типу «щеток», патологическое выпрямление концевых сосудов в нижненаружном отделе

Fig. 3. Original fundus picture of the left eye of patient 1, age 12 year, FEVR stage IIA: vessel branching by "brush" type and pathological straightened peripheral vessel branches in the lower-outer area of the retina

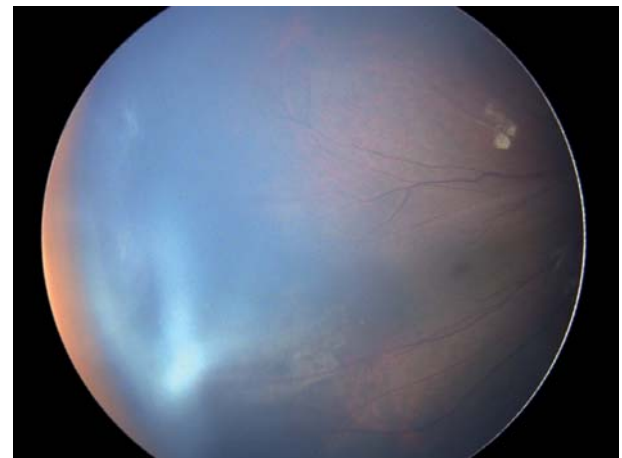


Рис. 4. Пациент 2: мальчик 11 мес, правый глаз, СЭВР IIIB. Локальная отслойка сетчатки с отложением твердого экссудата, тракционная деформация макулы, экстраретинальная фиброзная ткань вдоль границы АЗ

Fig. 4. Original fundus picture of the right eye of patient 2, age 11 months, FEVR stage IIIB: local retinal detachment with deposits of solid exudate, tractional deformation of macular zone, and epiretinal fibrosis from the temporal side on the border with avascular zone

признано нецелесообразным. При осмотре через 6 мес со стороны OS наблюдалась положительная динамика со снижением сосудистой активности сетчатки.

Таким образом, у девочки с ранней манифестацией офтальмологических проявлений (не позже 3,5 года) отмечалось тяжелое асимметричное течение СЭВР с развитием к 12 годам терминальной стадии заболевания одного глаза и стадии IIA парного глаза.

По результатам молекулярно-генетического исследования у пациентки выявлен вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 2-го гена *FZD4* (chr11:86662512TTGTC>T), приводящий к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона (NM_012193.3:c.1282_1285delG ACA, p.(Asp428Serfs*2)) в гетерозиготном состоянии. Частота выявленного варианта нуклеотидной последовательности в контрольной выборке gnomAD составляет 0,0011 %.

Семья 2. В семье, состоящей из 4 человек, СЭВР выявлена у 3 человек: матери, сына и дочери.

Клинический случай 2. Мальчик, 11 мес. В 2 мес мама ребенка заметила периодическое отклонение глаз к носу. Пациент поступил в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца в связи с подозрением на хориоретинит для обследования и определения тактики лечения.

На момент первичного осмотра на OD зарегистрировано предметное зрение (слежение за крупными игрушками с 2 м), альтернирующее сходящееся косоглазие до 20° по Гиршбергу. Рефракция OD — sph 0 cyl +5,0 ax 180° (обратный гиперметропический астигматизм). Передний отрезок — частичное помутнение задней капсулы на височной периферии хрусталика (рис. 4). При офтальмоскопии перипапиллярно с височной стороны от ДЗН выявлена юстапапиллярная отслойка сетчатки площадью одного диаметра диска (ДД) (рис. 5) и локальная отслойка с отложением желтоватого экссудата и формированием массивной

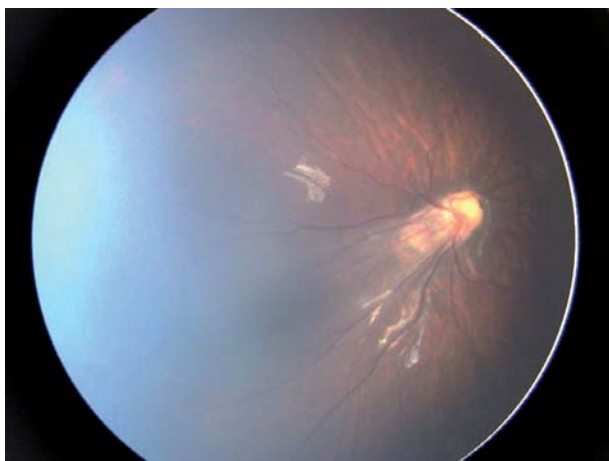


Рис. 5. Пациент 2: мальчик 11 мес, правый глаз, СЭВР IIIB. Юкстапапиллярная отслойка сетчатки, тракционная деформация макулы и ДЗН

Fig. 5. Original fundus picture of the right eye of patient 2, age 11 months, FEVR stage IIIB: local juxtapapillary retinal detachment from the temporal side, tractional deformation of the macular zone and the optic disc

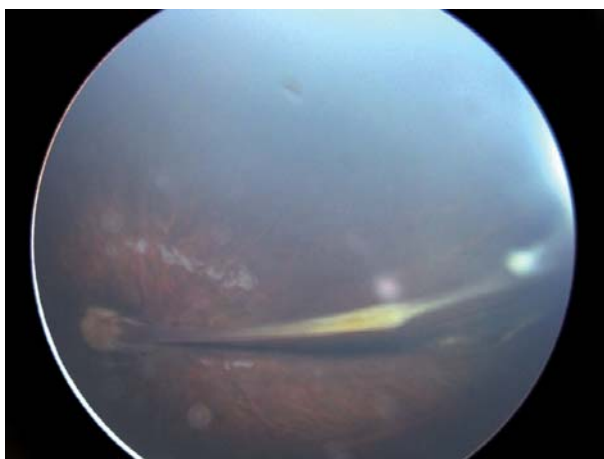


Рис. 6. Пациент 2: мальчик 11 мес, левый глаз, СЭВР IVA. Складка сетчатки, тракционно деформированные ДЗН и ретинальные сосуды

Fig. 6. Original fundus picture of the left eye of patient 12, age 11 months, FEVR stage IVA: retinal fold, tractional deformation of the optic disc and retinal vessels

фиброзной ткани, крепящейся к задней капсуле хрусталика на периферии на 8–9 ч. Макулярная зона OD сформирована, тракционно смещена в височную сторону, однако прилежала. На периферии выявлены круговые аваскулярные зоны за исключением небольшого участка во внутреннем сегменте.

На момент первичного осмотра на OS зарегистрировано предметное зрение (слежение за крупными игрушками у лица), альтернирующее сходящееся косоглазие до 20° по Гиршбергу. Рефракция OS — sph 0 cyl -1,0 ax 90° (обратный миопический астигматизм). При офтальмоскопии в OS обнаружена складка сетчатки, идущая от тракционно деформированного ДЗН к крайней наружной периферии, включающая макулярную зону и крепящаяся к задней капсуле хрусталика (рис. 6, 7), круговая АЗ за исключением небольшого участка во внутреннем отделе. Ретинальные сосуды тракционно деформированы, сдвинуты в сторону складки. При осмотре переднего отрезка — частичное помутнение задней капсулы на височной периферии хрусталика (рис. 7).

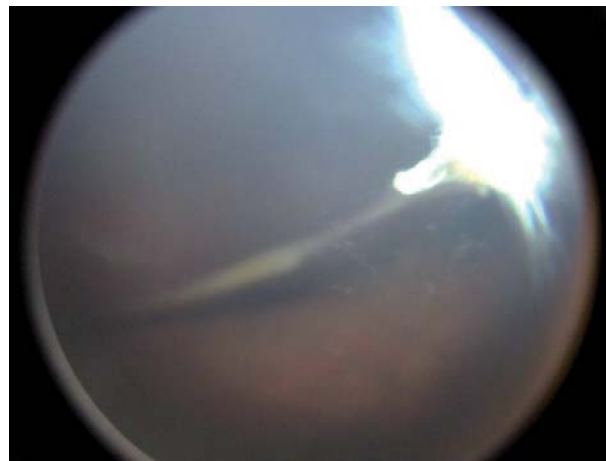


Рис. 7. Пациент 2: мальчик 11 мес, левый глаз, СЭВР IVA. Складка сетчатки, крепящаяся к задней капсуле хрусталика, локальное помутнение хрусталика

Fig. 7. Original fundus picture of the left eye of patient 12, age 11 months, FEVR stage IVA: retinal fold from the optic disc to the temporal retina, attached to the posterior capsule of the lens on the periphery

УЗИ OU: OD — тонкая складка, идущая от заднего полюса к височной периферии; OS — толстая складка, идущая от ДЗН к переднему отделу. OU — оболочки прилежат. ПЗО OD/OS = 20,3/20,2 мм.

ЭРГ: OU — значительное снижение амплитуды общей ЭРГ. ЗВП: OU — умеренное снижение амплитуды компонента P100.

Родители пациента соматически здоровы. При обследовании у офтальмолога по месту жительства патологии не выявлено. Семейный анамнез, со слов родителей, не отягощен, жалоб на изменения со стороны зрительной функции нет. При детальном осмотре в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца у матери пациента выявлены двусторонние протяженные (за исключением нижнего отдела) АЗ, обрывающиеся сосуды на границе с АЗ и их ветвление по типу «щеток», миопия слабой степени (по данным авторефрактометрии OD sph -2,25 cyl 0 ax 0°, OS sph -1,25 cyl -0,25 ax 123°). Клиническая картина обоих глаз соответствовала СЭВР I стадии, лазерное лечение не показано. У отца пациента с эметропической рефракцией на периферии сетчатки OD обнаружена зона периферической хориоретинальной дистрофии по типу решетчатой дистрофии, АЗ не выявлены.

На основании обследования и отягощенного семейного анамнеза пациенту был поставлен диагноз: «OU — СЭВР: OD — стадия IIIB, OS — стадия IVA», проведен сеанс блокирующей лазеркоагуляции АЗ сетчатки обоих глаз.

При наблюдении в течение 3,5 года отмечалось незначительное прогрессирование процесса в виде появления единичных сосудистых мальформаций и локальных участков эпиретинального фиброза на границе с АЗ в нижнелатеральном отделе сетчатки обоих глаз, увеличения тракции складки на OS. Пациенту проведено 3 сеанса лазеркоагуляции, блокирующей АЗ, сосудистые аномалии на OS (в возрасте 3, 3,5 и 4 года) и один сеанс на OD (в 4 года).

После проведения лазеркоагуляции достигнута стабилизация процесса, запустевание новообразованных сосудов. При обследовании в возрасте 4 лет острота зрения OD составила «предметное» зрение (слежение за крупными игрушками с 4 м), OS — предметное зрение (слежение за крупными игрушками с 1 м).

Таким образом, у пациента имелась ранняя манифестация СЭВР с развитием к 11 мес стадии IIIB на одном глазу и стадии IVA на парном глазу. В данной семье в 2019 г. родилась девочка (пациент 3).

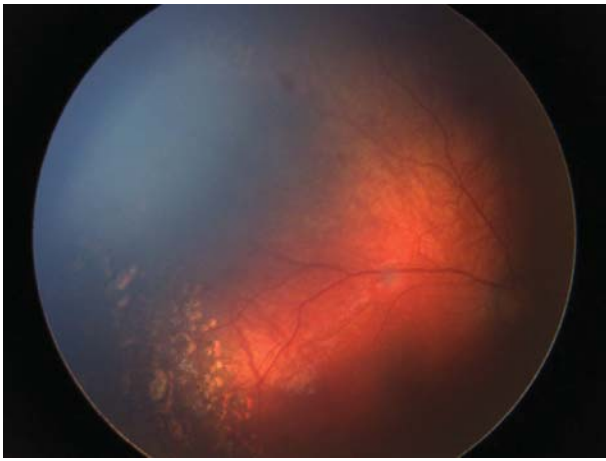


Рис. 8. Пациент 3: девочка 5 мес, правый глаз, СЭВР IIA. Аvascularная зона с островками эпиретинального фиброза, пигментированные и свежие лазеркоагуляты

Fig. 8. Original fundus picture of the right eye of patient 3, age 5 months, FEVR stage IIA: avascular zone with areas of epiretinal fibrosis, pigmented and light colored laser coagulants

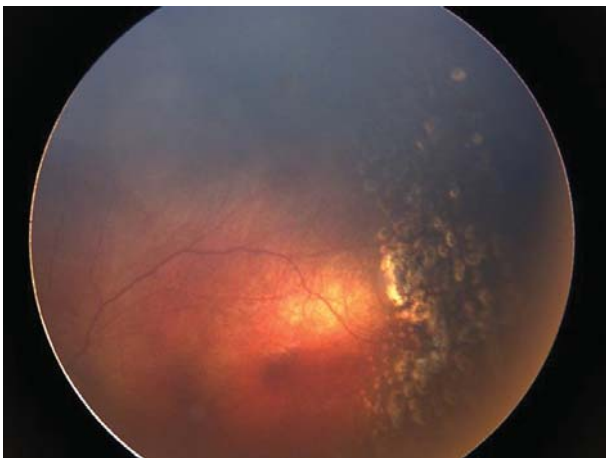


Рис. 9. Пациент 3: девочка 5 мес, левый глаз, СЭВР IIA. Аvascularная зона с островками эпиретинального фиброза, пигментированные и свежие лазеркоагуляты

Fig. 9. Original fundus picture of the left eye of patient 3, age 5 months, FEVR stage IIA: avascular zone with areas of epiretinal fibrosis, pigmented and light colored laser coagulants

Клинический случай 3. Девочка 5 мес. В связи с отягощенным семейным анамнезом (СЭВР у старшего брата и мамы) ребенок обследован офтальмологом по месту жительства в 4 мес. Ребенку поставлен диагноз СЭВР, проведена лазеркоагуляция АЗ сетчатки, девочка направлена в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца.

При первичном обращении острота зрения обоих глаз оценена как предметное зрение (слежение за средней игрушкой не менее чем с 3 м), положение глаз правильное. Рефракция OD — sph +1,0 cyl 0 ax 0°, OS — sph +2,5 cyl 0 ax 0°, OU — гиперметропия слабой степени.

Состояние переднего отрезка обоих глаз без патологических изменений. При офтальмоскопии OU: ДЗН бледно-розовый с четкими границами, ход и калибр сосудов не изменены, макула сформирована, рефлекс четкий. На периферии почти круговые АЗ (за исключением участка во внутреннем отделе), более широкие в височном отделе, на границе с ними в наружной половине — единичные островки эпиретинального фиброза, пигментированные лазеркоагуляты, не полностью блокирующие АЗ (рис. 8, 9).

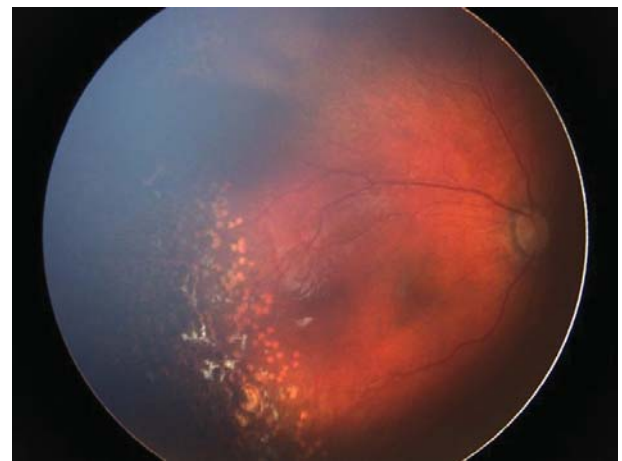


Рис. 10. Пациент 3: девочка, 1 год 1 мес, правый глаз, СЭВР IIA. Аvascularная зона с нарастанием эпиретинального фиброза, блокированная лазеркоагулятами

Fig. 10. Original fundus picture of the right eye of patient 3, age 13 months, FEVR stage IIA: avascular zone with growth of areas of epiretinal fibrosis, blocked by laser coagulants

УЗИ OU: без акустической патологии, ПЗО OD/OS = 17,2/16,5 мм. ЭРГ OU: общая и ритмическая ЭРГ в норме.

Пациентке поставлен диагноз: «OU: СЭВР, стадия IIA», проведена блокирующая АЗ лазеркоагуляция сетчатки обоих глаз. При наблюдении в течение 8 мес выявлено незначительное прогрессирование в виде увеличения количества фиброзных очагов в АЗ (рис. 10). Дополнительная лазеркоагуляция не проводилась.

Таким образом, у пациентки к 5 мес жизни отмечено развитие стадии IIA СЭВР на обоих глазах.

При проведении молекулярно-генетического исследования у пациентов 2 и 3 выявлена ранее не описанная однонуклеотидная делеция NM_012193.3(*FZD4*):c1486del, p.(Trp496Glyfs*17) в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного кодона терминации трансляции.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании у 3 (16,7 %) из 18 пациентов детского возраста с СЭВР обнаружено нарушение нуклеотидной последовательности гена *FZD4*, из них 2 детей — из одной семьи. У всех отмечается ранняя манифестация заболевания. У пациентки 1 отмечается более тяжелое течение заболевания, возможно, в связи с поздней диагностикой. Косоглазие у пациентки 1 могло быть обусловлено тракционным смещением макулы, часто выявляемым при СЭВР.

Вариант нуклеотидной последовательности гена *FZD4* с.1282_1285delGACA, выявленный у пациентки 1, ранее описан как патогенный. Снижение активности белкового продукта гена *FZD4* вследствие гаплонедостаточности приводит к нарушению активации нисходящего пути β -катенина, что влияет на весь сигнальный путь WNT, регулирующий клеточную пролиферацию и нормальный эмбрио- и васкулогенез [10, 11, 24].

В семье 2 обнаружен ранее не описанный патогенный вариант нуклеотидной последовательности с1486del в гене *FZD4* с тем же молекулярным патогенетическим механизмом, что и обнаруженная у пациентки 1 малая делеция.

По данным литературы, изменения глазного дна при мутациях гена *FZD4* характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом от бессимптомных АЗ на периферии у взрослых пациентов до врожденной двусторонней отслойки

сетчатки [22]. Серповидные, в том числе двусторонние, складки сетчатки являются одним из признаков СЭВР [11, 21, 25–27]. Некоторые авторы предложили считать этот симптом одним из дифференциально-диагностических критериев данного заболевания [25, 26]. Z. Wang и соавт. [11] в 2019 г. установили, что у 67,4 % пациентов со складками сетчатки обнаруживается мутация в одном из генов, ассоциированных с СЭВР. При этом авторы обнаружили мутации в гене *FZD4* у 31,7 % пациентов со складками сетчатки (в 18,5 % случаев генетически подтвержденных двусторонних складок сетчатки, 42,4 % — односторонних) [10]. T. Ranchod и соавт. [21] в 2011 г. обнаружили ретинальные складки у 50,9 % пациентов с СЭВР, S. Nishina и соавт. [27] в 2012 г. диагностировали сосудистые аномалии, характерные для СЭВР, на худшем и парном глазах у 71,5 % пациентов с односторонними врожденными складками сетчатки. У пациента 2 в настоящем исследовании в раннем возрасте в обоих глазах выявлены складки сетчатки, возможно, имеющие врожденный характер.

Z. Wang и соавт. [11] в 2019 г. установили, что только у 52,6 % пациентов с мутацией в гене *FZD4* наблюдалось симметричное по стадии поражение глаз, а спектр клинических проявлений при данных изменениях был шире, чем при других мутациях. У 2 описанных нами пациентов с подтвержденными вариантами нуклеотидной последовательности гена *FZD4* поражение было асимметричным.

Особенностью изученных случаев явилась ранняя манифестация СЭВР и тяжелое течение заболевания. Поздние стадии заболевания зачастую связаны с несвоевременной диагностикой. В анализируемой выборке 18 детей выявлен еще один случай с клинической картиной, сходной с клиническим примером 1, которая развилась к 12 годам, однако патогенных изменений в исследуемом гене обнаружено не было, что не исключает наследственного характера заболевания. При нарушении, выявленном у семьи 2, у 3 членов семьи развилась СЭВР, однако клиническая картина характеризовалась внутрисемейным клиническим полиморфизмом: АЗ, врожденная складка сетчатки на одном и локальная отслойка сетчатки на парном глазу у сына, АЗ с сосудистыми мальформациями у дочери и АЗ у матери. Можно предположить, что при наличии одной и той же мутации у лиц женского пола заболевание протекает более благоприятно (АЗ), чем у лиц мужского пола (складки сетчатки). Возможно, лучшая выявляемость СЭВР у мужской части населения обусловлена более тяжелым течением заболевания [3, 10, 21].

Несмотря на проведенную лазеркоагуляцию, блокирующую АЗ, возможно развитие сосудистых мальформаций и прогрессирование пролиферации, что подтверждают результаты динамического наблюдения клинических случаев 2 и 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении молекулярно-генетического обследования 18 пациентов детского возраста с СЭВР у 3 (в 16,7 % случаях) выявлено изменение нуклеотидной последовательности в гене *FZD4*, что соответствует выявляемости, описанной у больных из США и Англии (14–20 %) [10, 14, 22]. Для выявленных генетических нарушений характерна ранняя манифестация СЭВР, двустороннее асимметричное поражение. Анализ показал, что пациенты с мутациями в гене *FZD4* не имеют принципиальных фенотипических отличий от случаев, где изменения нуклеотидной последовательности данного гена не выявлены. В нашем исследовании идентифицирована ранее не описанная мутация в гене *FZD4*, подтверждено многообразие фенотипических проявлений даже при одном варианте нарушения нуклеотидной последовательности у 3 членов одной семьи, что характеризует внутрисемейный клинический полиморфизм. При подозрении на СЭВР показано проведение молекулярно-генетической

диагностики с целью подтверждения клинко-генетического диагноза, что внесет свой вклад в уточнение патогенеза заболевания, поможет в прогнозировании его течения и предотвращении осложнений. Крайне важен детальный осмотр детей в декретированные сроки, особенно при выявлении односторонней патологии глаз.

Литература/References

1. Criswick V.G., Schepens C.L. Familial exudative vitreoretinopathy. Am. J. Ophthalmol. 1969; 68 (4): 578–94.
2. Pendergast S.D., Trese M.T. Familial exudative vitreoretinopathy: results of surgical management. Ophthalmology. 1998; 105: 1015–23.
3. Xia F., Lyu J., Fe, P., et al. Diagnosis of complicated FEVR preoperatively and intra-/post-operatively: characteristics and risk factors for diagnostic timing. BMC Ophthalmol. 2019; 19 (1): 126. doi: 10.1186/s12886-019-1128-8
4. Gitter K.A., Rothschild H., Waltman D.D., Scott B., Azar P. Dominantly inherited peripheral retinal neovascularization. Arch. Ophthalmol. 1978 Sep; 96 (9): 1601–5. doi: 10.1001/archophth.1978.03910060235009
5. Li Y., Fuhrmann C., Schwinger E., Gal A., Laqua H. The gene for autosomal dominant exudative vitreoretinopathy (Criswick-Schepens) on the long arm of chromosome 11. Am J Ophthalmol. 1992; 113 (6): 712–3. doi: 10.1016/s0002-9394(14)74800-7
6. Toomes C., Bottomley H. M., Scott S., et al. Spectrum and frequency of *FZD4* mutations in familial exudative vitreoretinopathy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004; 45 (7): 2083–90. doi: 10.1167/iovs.03-1044
7. Ells A., Guernsey D. L., Wallace K., et al. Severe retinopathy of prematurity associated with *FZD4* mutations. Ophthalmic Genetics. 2010; 31 (1): 37–43. doi: 10.3109/13816810903479834
8. Kondo H., Ohno K., Tahira T., et al. Delineation of the critical interval for the familial exudative vitreoretinopathy gene by linkage and haplotype analysis. Hum. Genet. 2001; 108 (5): 368–75. doi: 10.1007/s004390100503
9. Muller B., Orth U., Van Nouhuys C.E., et al. Mapping of the autosomal dominant exudative vitreoretinopathy locus (EVR1) by multipoint linkage analysis in four families. Genomics. 1994; 20 (2): 317–9. doi: 10.1006/geno.1994.1176
10. Chen C., Sun L., Li S., et al. The spectrum of genetic mutations in patients with asymptomatic mild familial exudative vitreoretinopathy. Exp. Eye Res. 2020; 192: 107941. doi: 10.1016/j.exer.2020.107941
11. Wang Z., Chen C., Sun L., et al. Symmetry of folds in FEVR: A genotype-phenotype correlation study. Exp. Eye Res. 2019; 186: 107720. doi: 10.1016/j.exer.2019.107720
12. Han S., Sun J., Yang L., Qi M. Role of NDP- and *FZD4*-Related Novel Mutations Identified in Patients with FEVR in Norrin/-Catenin Signaling Pathway. BioMed Research International. 2020; 2020: 7681926 doi: 10.1155/2020/7681926
13. Gilmour D.F. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. Eye (Lond). 2015; 29 (1): 1–14. doi: 10.1038/eye.2014.70
14. Salvo J., Lyubasyuk V., Xu M., et al. Next-generation sequencing and novel variant determination in a cohort of 92 familial exudative vitreoretinopathy patients. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2015; 56 (3): 1937–46. doi: 10.1167/iovs.14-16065
15. Rao Feng-Qin, Cai Xue-Bi, Cheng Fei-Fei, et al. Mutations in LRP5, *FZD4*, TSPAN12, NDP, ZNF408, or KIF11 genes account for 38.7% of Chinese patients with familial exudative vitreoretinopathy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017. 58 (5): 2623–9. doi: 10.1167/iovs.16-21324
16. Hiroyuki K., Eiichi U., Shunji K., Koichiro H. Risk allele of the *FZD4* gene for familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmic Genetics. 2018; 39 (3): 405–6. doi: 10.1080/13816810.2017.1401090
17. Wang X., Feng Y., Li J., et al. Retinal diseases caused by mutations in genes not specifically associated with the clinical diagnosis. PLoS One. 2016; 11 (10): e0165405. doi: 10.1371/journal.pone.0165405
18. Wang Y., Rattner A., Zhou Y., et al. Norrin/frizzled 4 signaling in retinal vascular development and blood brain barrier plasticity. Cell. 2012; 151 (6): 1332–44. doi: 10.1016/j.cell.2012.10.042
19. Xu Q., Wang Y., Dabdoub A., et al. Vascular development in the retina and inner ear: control by Norrin and frizzled-4, a high-affinity ligand-receptor pair. Cell. 2004; 116 (6): 883–95. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00216-8
20. Qin M., Hayashi H., Oshima K., et al. Complexity of the genotype-phenotype correlation in familial exudative vitreoretinopathy with mutations in the LRP5 and/or *FZD4* genes. Hum Mutat. 2005; 26 (2): 104–12. doi: 10.1002/humu.20191
21. Ranchod T.M., Ho L.Y., Drenser K.A., et al. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmology. 2011; 118 (10): 2070–5. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.06.020
22. Toomes C., Bottomley H. M., Scott S., et al. Spectrum and frequency of *FZD4* mutations in familial exudative vitreoretinopathy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004; 45 (7): 2083–90. doi: 10.1167/iovs.03-1044
23. Nallathambi J., Shukla D., Rajendran A., et al. Identification of novel *FZD4* mutations in Indian patients with familial exudative vitreoretinopathy. Mol. Vis. 2006; 12: 1086–92.
24. Niehrs C., Acebron S. P. Mitotic and mitogenic Wnt signalling. EMBO J. 2012; 31 (12): 2705–13. doi: 10.1038/emboj.2012.124

25. Nishimura M., Yamana T., Sugino M., et al. Falciform retinal fold as sign of familial exudative vitreoretinopathy. Jpn. J. Ophthalmol. 1983; 27 (1): 40–53. Jpn J Ophthalmol. 1983; 27 (1): 40–53.
26. van Nouhuys C.E. Dominant exudative vitreoretinopathy and other vascular developmental disorders of the peripheral retina. Doc. Ophthalmol. 1982; 54 (1–4): 1–414. doi: 10.1007/BF00183127
27. Nishina S., Suzuki Y., Yokoi T., et al. Clinical features of congenital retinal folds. American journal of ophthalmology. 2012; 153 (1): 81–7. doi: 10.1016/j.ajo.2011.06.002

Вклад авторов в работу: Л.А. Катаргина, В.В. Кадышев, Е.В. Денисова, Е.А. Гераскина — концепция и дизайн исследования; Л.А. Катаргина, Е.В. Денисова, В.В. Кадышев, Е.А. Гераскина — написание текста; Е.А. Гераскина, Е.В. Денисова, В.В. Кадышев, И.В. Зольникова, А.В. Марахонов, С.А. Гарифуллина — сбор и обработка материала; Р.А. Зинченко, В.В. Кадышев, Е.В. Денисова, Л.А. Катаргина, И.В. Зольникова — редактирование. **Author's contribution:** L.A. Katargina, V.V. Kadyshchev, E.V. Denisova, E.A. Geraskina — concept and design of the study; L.A. Katargina, E.V. Denisova, V.V. Kadyshchev, E.A. Geraskina — writing of the article; E.A. Geraskina, E.V. Denisova, V.V. Kadyshchev, I.V. Zolnikova, A.V. Marakhonov, S.A. Garifullina — data collection and processing; R.A. Zinchenko, V.V. Kadyshchev, E.V. Denisova, L.A. Katargina, I.V. Zolnikova — editing of the article.

Поступила: 23.04.2021. Переработана: 20.04.2021. Принята к печати: 26.05.2021
Originally received: 23.04.2021. Final revision: 20.04.2021. Accepted: 26.05.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

³ ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко», ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1, Москва, 105064, Россия

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии глаз у детей, заместитель директора по научной работе¹, ORCID ID — orcid.org/0000-0002-4857-0374

Виталий Викторович Кадышев — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, заведующий кафедрой офтальмогенетики Института высшего и дополнительного профессионального образования², ORCID ID — orcid.org/0000-0001-7765-3307

Екатерина Валерьевна Денисова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей¹, ORCID ID — orcid.org/0000-0003-3735-6249

Елизавета Александровна Гераскина — аспирант отдела патологии глаз у детей¹, ORCID ID — orcid.org/0000-0002-5306-2534

Андрей Владимирович Марахонов — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, доцент кафедры медицинской генетики Института высшего и дополнительного профессионального образования², ORCID ID — orcid.org/0000-0002-0972-5118

Софья Айдаровна Гарифуллина — младший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии², ORCID ID — orcid.org/0000-0002-1326-8706

Инна Владимировна Зольникова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова¹, профессор кафедры офтальмогенетики Института высшего и дополнительного профессионального образования², ORCID ID — orcid.org/0000-0001-7264-396X

Рена Абулфазовна Зинченко — д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии, заместитель директора по научно-клинической работе², главный научный сотрудник отдела исследований общественного здравоохранения³, ORCID ID — orcid.org/0000-0002-1326-8706

Для контактов: Елизавета Александровна Гераскина, slinko.amalgam@yandex.ru

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

² N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

³ N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 12, bldg 1, Vorontsovo pole St., Moscow, 105064, Russia

Lyudmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of children's eye pathology, deputy director¹, ORCID ID — orcid.org/0000-0002-4857-0374

Vitaly V. Kadyshchev — Cand. of Med. Sci., senior researcher, laboratory of genetic epidemiology, head of the chair of ophthalmogenetics, Institute of Higher and Continuing Professional Education², ORCID ID — orcid.org/0000-0001-7765-3307

Ekaterina V. Denisova — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of children's eye pathology¹, ORCID ID — orcid.org/0000-0003-3735-6249

Elizaveta A. Geraskina — PhD student, department of children's eye¹, ORCID ID — orcid.org/0000-0002-5306-2534

Andrey V. Marakhonov — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, laboratory of genetic epidemiology, assistant professor of chair of medical genetics, Institute of higher and continuing professional education², ORCID ID — orcid.org/0000-0002-0972-5118

Sofya A. Garifullina — junior researcher, laboratory of genetic epidemiology², ORCID ID — orcid.org/0000-0002-1326-8706

Inna V. Zolnikova — Dr. of Med. Sci., senior research, Kravkov laboratory of clinical electrophysiology of vision¹, professor of chair of ophthalmogenetics², ORCID ID — orcid.org/0000-0001-7264-396X

Rena A. Zinchenko — Dr. of Med. Sci., professor, head of laboratory of genetic epidemiology, deputy director², principal researcher, department of public health research³, ORCID ID — orcid.org/0000-0002-1326-8706

Contact information: Elizaveta A. Geraskina, slinko.amalgam@yandex.ru