



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-105-108>

Генетические варианты врожденной глаукомы. Анализ литературы и описание клинического случая

Л.А. Катаргина¹, В.В. Кадышев², А.А. Сорокин¹ ✉, А.В. Плескова¹, 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. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

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

Цель работы — описание клинического случая пациента с врожденной глаукомой (ВГ) и мутациями в гене *CYP1B1* с учетом анализа данных литературы. **Материалы и методы.** Кроме стандартного офтальмологического обследования, пациенту провели электрофизиологическое исследование (зрительные вызванные потенциалы на вспышку, мультифокальная и ритмическая электроретинография), фоторегистрацию глазного дна и молекулярно-генетическое исследование гена *CYP1B1* в венозной крови методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. **Результаты.** Представлен клинический случай ВГ у ребенка с ранней (с рождения) манифестацией, на момент обследования в далеко зашедшей стадии (в возрасте 2 года 6 мес). Выявлены выраженные клиничко-функциональные и структурные изменения со стороны глаз, а также изменения электрофизиологических показателей. В гене *CYP1B1* обнаружены ранее описанные патогенные варианты нуклеотидной последовательности 1330C>T (p.Arg444*) и с.1405C>T (Arg469Trp) в компаунд-гетерозиготном состоянии. **Заключение.** Тяжесть клинического течения ВГ в описанном клиническом случае предположительно обусловлена мутациями в гене *CYP1B1*. Своевременный междисциплинарный подход к диагностике является ключевым для успешного лечения глаукомы у детей.

Ключевые слова: врожденная глаукома; генетика; *CYP1B1*

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Благодарность: молекулярно-генетическое исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ, проект № 17-15-01051, и по государственному заданию Министерства образования и науки РФ.

Для цитирования: Катаргина Л.А., Кадышев В.В., Сорокин А.А., Плескова А.В., Зинченко Р.А. Генетические варианты врожденной глаукомы. Анализ литературы и описание клинического случая. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 105-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-105-108>

Genetic variants of congenital glaucoma. Analysis of the literature and description of the clinical case

Ludmila A. Katargina¹, Vitaly V. Kadyshchev², Aleksandr A. Sorokin¹ ✉, Alla V. Pleskova¹, Rena A. Zinchenko^{2, 3}

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

² Research Centre for Medical Genetics Moskvorechie str., 1, Moscow, 115522, Russia

³ N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 12-1, Vorontsovo Pole str., Moscow, 105064, Russia
a.a.sorokin@inbox.ru

Purpose. Description of a clinical case of a patient with congenital glaucoma and mutations in the *CYP1B1* gene, taking into account the analysis of literature data. **Material and methods.** The following methods were used to examine the patient: standard ophthalmological

examination, EPI (VEP for flash, mERG and rERG) and fundus photoregistration, molecular genetics study of the *CYP1B1* gene. DNA research was carried out by the method of direct automatic sequencing according to Sanger (the biomaterial was used — venous blood). **Results.** The article describes a clinical case of congenital glaucoma in a child with an early (from birth) manifestation of glaucoma, a distant stage at the time of examination, at the age of 2 years 6 months. Revealed pronounced clinical, functional and structural changes in the eyes, as well as changes in electrophysiological parameters. The previously described pathogenic variants of the nucleotide sequence 1330C>T (p.Arg444 *) and c.1405C>T (Arg469Trp) in heterozygous states were found in the *CYP1B1* gene. **Conclusion.** The severity of the clinical course of congenital glaucoma in the described clinical case is presumably due to mutations in the *CYP1B1* gene. A timely, interdisciplinary approach to diagnosis is key to successful treatment of glaucoma in children.

Keywords: congenital glaucoma; genetics; *CYP1B1*

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.

Acknowledgment: Molecular genetics research was carried out with financial support of Russian Science Foundation (project No. 17-15-01051) grant and state task of the Ministry of education and science of Russia.

For citation: Katargina L.A., Kadyshch V.V., Sorokin A.A., Pleskova A.V., Zinchenko R.A. Genetic variants of congenital glaucoma. Analysis of the literature and description of the clinical case. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 105-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-105-108>

Первичная врожденная глаукома (ПВГ) — редкое и тяжелое генетически гетерогенное заболевание, которое приводит к слепоте и слабовидению при несвоевременном и неправильном лечении. В большинстве случаев заболевание манифестирует на первом году жизни, но возможна и отсроченная манифестация. Частота выявления в различных регионах варьирует от 1:1250 до 1:38 000 новорожденных. Она значительно выше на Ближнем Востоке и в тех странах, где распространены близкородственные браки [1, 2]. Эпидемиологический анализ показал поражение преимущественно мужчин, как в западных, так и в азиатских странах, — 65% [2, 3]. Заболевание чаще всего носит спорадический характер, при этом от 10 до 40% случаев являются генетически обусловленными [1, 2].

В основе патогенеза лежит недоразвитие структур угла передней камеры (УПК) — изолированный иридогониодисгенез, который затрудняет отток внутриглазной жидкости, что приводит к повышению внутриглазного давления (ВГД), с дальнейшим изменением структуры глаза и развитием глаукомной оптической нейропатии [4, 5]. По срокам манифестации ПВГ делится на: неонатальную (0–1 мес), инфантильную (1–24 мес) и отсроченно манифестирующую (> 24 мес). Чем более выражены изменения в путях оттока, тем раньше наступает манифестация процесса, что в свою очередь определяет более неблагоприятный прогноз и снижает эффективность лечения. В некоторых работах описаны гено-фенотипические корреляции и межсемейный клинический полиморфизм. В частности отмечено, что дети с ПВГ и мутациями в гене *CYP1B1* имеют более тяжелое клиническое течение [6–8], однако в других работах такой закономерности не выявлено [9–11].

Наиболее распространен аутосомно-рецессивный тип наследования ПВГ, но также описаны случаи аутосомно-доминантного наследования. ПВГ является генетически гетерогенной, в ее развитии принимают участие патогенные изменения в различных генах: *CYP1B1*, *LTBP2*, *TEK*, *FOXC1*, *MYOC*, *GPATCH3* [1, 2, 6, 12–16]. Семейные формы имеют вариабельную экспрессию в 40–100% случаев [1, 2].

Аутосомно-рецессивные мутации в гене *CYP1B1* являются наиболее распространенной причиной развития семейной формы ПВГ, особенно в семьях с близкородственными браками. Во всем мире идентифицировано более 500 различных вариантов мутаций в этом гене [17]. Мутации гена *CYP1B1* являются этиологическим фактором развития 87% семейных случаев ПВГ [1]. По данным S. Abdolrahimzadeh и соавт. [1], в 27% спорадических случаев ПВГ обнаружены мутации именно в этом гене. Их частота значительно

варьирует в зависимости от этнической принадлежности. Доказано, что белок *CYP1B1* участвует в развитии переднего сегмента глаза, в частности в развитии и функционировании трабекулярной сети в период роста плода, либо через субстрат, либо через метаболит, полученный в результате его ферментативного действия [18]. В подавляющем большинстве случаев ПВГ в различных популяциях выявляются специфические для конкретной популяции мутации *CYP1B1* [10]. Мутации *CYP1B1* в редких случаях могут сочетаться с рядом других фенотипов, включая дисгенез переднего сегмента глаза, аномалию Петерса, синдром Аксенфельда — Ригера, ювенильную открытоугольную (ОУГ) и первичную глаукому (ПОУГ) [1, 2].

В настоящее время для поиска мутаций в гене *CYP1B1* используется секвенирование по Сэнгеру, однако, учитывая генетическую гетерогенность ПВГ, при отсутствии изменений в *CYP1B1* проводят полноэкзомное исследование [19].

Клинический случай. Ребенок И., 2 года 6 мес с диагнозом: «ОУ — врожденная далеко зашедшая некомпенсированная глаукома». Пациенту выполнено комплексное рутинное, инструментальное и функциональное офтальмологическое обследование.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, роды в срок, масса при рождении — 3060 г, неонатальный период без особенностей. Рост и развитие ребенка — в соответствии с возрастными нормами. В I триместре беременности мать пробанда перенесла ОРВИ, терапию не получала. Отец и мать соматически здоровы, офтальмопатологии не выявлено. Наследственный анамнез неотягощен. Близкородственных браков в семье не зафиксировано.

Анамнез заболевания: мать с рождения заметила увеличение обоих глаз в размере, однако при осмотре в родильном доме глазной патологии не выявлено. С 4 мес появилось помутнение роговицы правого глаза, по месту жительства поставлен диагноз «увеит» и проведен курс консервативной противовоспалительной терапии — без положительной динамики. В 7 мес после повторного обследования поставлен диагноз: «ОУ — врожденная глаукома», назначен медикаментозный режим. В возрасте 2 года 5 мес в связи с декомпенсацией ВГД медикаментозный режим был усилен, и ребенок был направлен на консультацию в ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца.

На момент обращения на основании данных анамнеза, жалоб и результатов клинического обследования поставлен диагноз: «ОУ — врожденная далеко зашедшая некомпенсированная глаукома».

Острота зрения: ОУ — предметное зрение с 1 м (Vis < 0,01). Глаза спокойны, роговица прозрачная, увели-

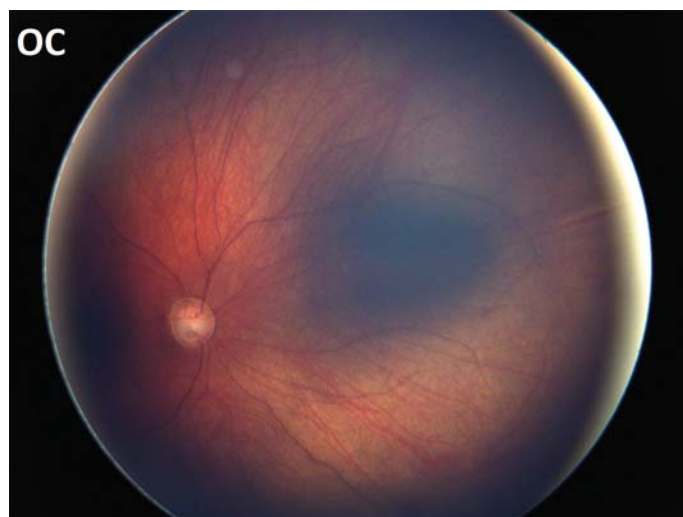
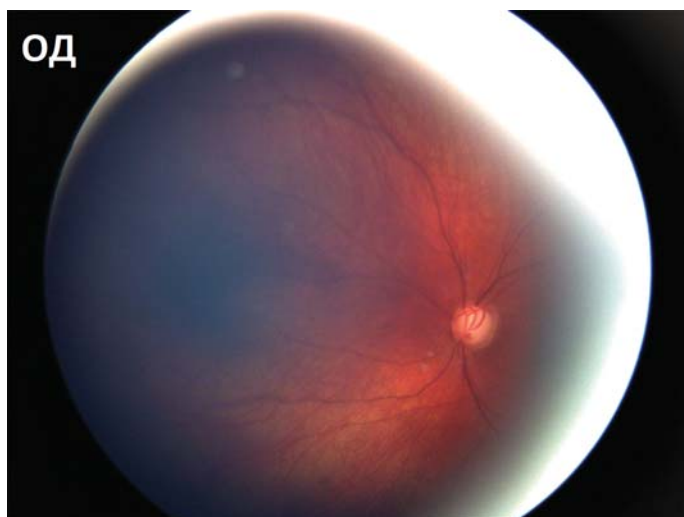


Рисунок. Глазное дно пациента с первичной врожденной глаукомой (атрофия зрительных нервов, сдвиг сосудистого пучка в височную сторону)

Figure. Ocular fundus of a patient with primary congenital glaucoma (atrophy of the optic nerves, shift of the vascular bundle to the temporal side)

чена в размере (OD = 14,5 мм, OS = 13,5 мм), единичные трещины десцеметовой мембраны, локальное эндотелиальное помутнение в параоптической зоне, лимб растянут (OD = 2,0 мм, OS = 1,5 мм). Радужка субатрофичная, рисунок сглажен. Зрачок круглый, в центре, диаметр — 3 мм, реакция на свет сохранена. Хрусталик прозрачный, стекловидное тело структурное. Глазное дно: ДЗН totally бледный, субтотальная глаукоматозная экскавация, сдвиг сосудистого пучка в височную сторону, сосуды сужены, макулярный рефлекс сглажен, периферия без патологических изменений (рисунок). Гониоскопия: гониодисгенез II степени (переднее прикрепление радужки, трабекулодисгенез), остатки мезодермальной ткани по всей окружности. Авторефрактометрия: OD — сф -3,00 дптр, цил -2,00 дптр, ось 80°, OS — сф -2,25 дптр, цил 1,00 дптр, ось 115°. ВГД OD = 27,2 мм рт. ст., OS = 23,1 мм рт. ст. (методом точечной контактной тонометрии). Размер глаз по данным УЗИ: OD = 25,2 мм, OS = 25,5 мм. По результатам определения зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на вспышку обоих глаз зарегистрировано снижение амплитуды пиков, однако латентность в пределах нормальных значений. Общая электроретинограмма (ЭРГ) показывает снижение амплитуды b-волны, ритмическая ЭРГ — в пределах нормальных значений.

Семья направлена на прием к врачу-генетику в ФГБНУ «МГНЦ» для уточнения клинко-генетической формы ПВГ. Проведено молекулярно-генетическое обследование. При исследовании биоматериала (венозная кровь) методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру в экзоне 3-го гена *CYP11B1* обнаружены ранее описанные патогенные варианты нуклеотидной последовательности 1330C>T (p.Arg444*) и с.1405C>T (Arg469Trp) в компаунд-гетерозиготном состоянии. Нонсенс-мутация 1330C>T (p.Arg444*) встречается с частотой 0,0002, миссенс-мутация с.1405C>T (Arg469Trp) — с частотой 0,00005, описаны при аномалиях развития переднего сегмента глаза и врожденной глаукоме.

В связи с декомпенсацией ВГД правого глаза на максимальном гипотензивном режиме проведено хирургическое лечение OD — синустрабекулэктомия (СТЭ). В левый глаз подобран гипотензивный режим. Ребенок выписан с компенсированным ВГД на OU.

В апреле 2020 г. в связи с декомпенсацией ВГД повторно проведена СТЭ на OD. Для оценки состояния в динамике

была назначена повторная госпитализация в июле 2020 г. Пациент на госпитализацию не явился.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая клиническую картину заболевания и наличие двух описанных ранее патогенных мутаций в гене *CYP11B1*, можно предположить, что именно они определяют тяжесть клинического течения вследствие первичного дисгенеза УПК. Данный генетический вариант фенотипически проявлялся ранней манифестацией ПВГ (к моменту рождения) с выраженными структурными нарушениями в путях оттока влаги, растяжением глаза с увеличением диаметра роговицы и передне-задней оси, а также резким снижением зрения вследствие комплекса причин: атрофии зрительного нерва, трещин десцеметовой мембраны, локального эндотелиального помутнения роговицы, аметропии средней степени, а также быстрым прогрессированием процесса. В приведенном клиническом случае неблагоприятный прогноз по зрительным функциям обусловлен как ранней манифестацией, так и поздней диагностикой глаукомы. При диагностике ПВГ необходим комплексный междисциплинарный подход, с применением офтальмологических инструментальных, функциональных и молекулярно-генетических методов. Своевременный корректный алгоритм диагностики предопределяет успех терапии глаукомы у детей.

Литература/References

1. *Abdolrahimzadeh S., Fameli V., Mollo R., et al.* Rare diseases leading to childhood glaucoma: epidemiology, pathophysiology, and management. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 781294. doi: 10.1155/2015/781294
2. *Cascella R., Strafella C., Germani C., et al.* the genetics and the genomics of primary congenital glaucoma. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 321291. doi: 10.1155/2015/321291
3. *Fung D.S., Roensch M.A., Kooner K.S., Cavanagh H.D., Whitson J.T.* Epidemiology and characteristics of childhood glaucoma: results from the Dallas Glaucoma Registry. *Clinical Ophthalmology.* 2013; 7: 1739–46. doi: 10.2147/OPTH.S45480
4. *Катаргина Л.А., Тарасенков А.О., Мазанова Е.В.* К вопросу о классификации врожденной глаукомы по стадиям. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2016; 11 (4): 179–83. [Катаргина Л.А., Тарасенков А.О., Мазанова Е.В. On the problem of the classification of congenital glaucoma. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2016; 11 (4): 179–83 (in Russian)].
5. *Катаргина Л.А., Тарасенков А.О., Мазанова Е.В., Хватова А.В.* Оценка морфометрических параметров диска зрительного нерва при различных стадиях врожденной глаукомы у детей. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2014; 1: 22–6. [Катаргина Л.А., Тарасенков А.О., Мазанова Е.В.,

- Khvatova A.V.* Evaluation of morphometric parameters of the optic nerve head at various stages of congenital glaucoma in children. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2014; 1: 22–6 (in Russian)].
6. *Abu-Amero K.K., Osman E.A., Mousa A., et al.* Screening of CYP1B1 and LTBP2 genes in Saudi families with primary congenital glaucoma: genotype-phenotype correlation. *Mol. Vis.* 2011; 17: 2911–9. PMID:2212823
 7. *Al-Haddad C., Abdulaal M., Badra R., et al.* Genotype/phenotype correlation in primary congenital glaucoma patients in the Lebanese population: a pilot study. *Ophthalmic genetics*. 2016; 37 (1): 31–6. doi: 10.3109/13816810.2014.924015
 8. *Song N., Leng L., Yang X.J., et al.* Compound heterozygous mutations in CYP1B1 gene leads to severe primary congenital glaucoma phenotype. *Int. J. Ophthalmol.* 2019; 12 (6): 909–14. doi: 10.18240/ijo.2019.06.05
 9. *García-Antón M.T., Salazar J.J., de Hoz R., et al.* Goniodysgenesis variability and activity of CYP1B1 genotypes in primary congenital glaucoma. *PLoS One*. 2017; 12 (4): e0176386. doi: 10.1371/journal.pone.0176386
 10. *Coêlho R.E.A., Sena D.R., Santa Cruz F., et al.* CYP1B1 gene and phenotypic correlation in patients from northeastern Brazil with primary congenital glaucoma. *J. Glaucoma*. 2019; 28 (2): 161–4. doi: 10.1097/IJG.0000000000001132
 11. *Cardoso M.S., Anjos R., Vieira L., et al.* CYP1B1 gene analysis and phenotypic correlation in Portuguese children with primary congenital glaucoma. *European journal of ophthalmology*. 2015; 25 (6): 474–7.
 12. *Souma T., Tompson S.W., Thomson B.R., et al.* Angiopoietin receptor TEK mutations underlie primary congenital glaucoma with variable expressivity. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (7): 2575–87. doi: 10.1172/JCI85830
 13. *Kabra M., Zhang W., Rath S., et al.* Angiopoietin receptor TEK interacts with CYP1B1 in primary congenital glaucoma. *Hum. Genet.* 2017; 136 (8): 941–9. doi: 10.1007/s00439-017-1823-6
 14. *Ferre-Fernández J.J., Aroca-Aguilar J.D., Medina-Trillo C., et al.* Whole-exome sequencing of congenital glaucoma patients reveals hypermorphic variants in GPATCH3, a new gene involved in ocular and craniofacial development. *Sci. Rep.* 2017; 7: 46175. doi: 10.1038/srep46175
 15. *Medina-Trillo C., Aroca-Aguilar J.D., Méndez-Hernández C.D., et al.* Rare FOXC1 variants in congenital glaucoma: identification of translation regulatory sequences. *Eur. J. Hum. Genet.* 2016; 24 (5): 672–80. doi: 10.1038/ejhg.2015.169
 16. *Lim S.H., Tran-Viet K.N., Yanovitch T.L., et al.* CYP1B1, MYOC, and LTBP2 mutations in primary congenital glaucoma patients in the United States. *Am. J. Ophthalmol.* 2013; 155 (3): 508–17; e5. doi: 10.1016/j.ajo.2012.09.012
 17. COVID-19 Information. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
 18. *Chouiter L., Nadifi S.* Analysis of CYP1B1 gene mutations in patients with primary congenital glaucoma. *J. Pediatr. Genet.* 2017; 6 (4): 205–14. doi: 10.1055/s-0037-1602695
 19. *Zhao Y., Sorenson C.M., Sheibani N.* Cytochrome P4501B1 and primary congenital glaucoma. *J. Ophthalmic. Vis. Res.* 2015; 10 (1): 60–7. doi: 10.4103/2008-322X.156116

Вклад авторов в работу: Л.А. Катаргина — концепция и дизайн исследования, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; В.В. Кадышев, Р.А. Зинченко — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания; А.А. Сорокин — сбор данных, их анализ и интерпретация, подготовка статьи; А.В. Плескова — редактирование статьи.

Authors' contribution: L.A. Katargina — concept and design of the study, critical revision of the article in terms of significant intellectual content, editing and final approval of the article for publication, V.V. Kadyshchev, R.A. Zinchenko — concept and design of the study, critical revision of the article in terms of significant intellectual content, A.A. Sorokin — clinical data collection and analysis, writing of the article, A.V. Pleskova — editing of the article.

Поступила: 01.05.2021. Переработана: 16.05.2021. Принята к печати: 21.05.2021
Originally received: 01.05.2021. Final revision: 16.05.2021. Accepted: 21.05.2021

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 Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, начальник отдела патологии глаз у детей

Александр Александрович Сорокин — аспирант отдела патологии глаз у детей

Алла Вячеславовна Плескова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей

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

² ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко» Минздрава России, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1, Москва, 105064, Россия

Виталий Викторович Кадышев — канд. мед. наук, руководитель научно-клинического центра генетики глазных болезней, заведующий кафедрой офтальмогенетики Института высшего и дополнительного образования, старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, врач-офтальмолог, врач-генетик¹, ORCID 0000-0001-7765-3307

Рена Абульфазовна Зинченко — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе¹, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии²

Для контактов: Александр Александрович Сорокин,
a.a.sorokin@inbox.ru

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

Ludmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director, head of the department of children's eye pathology

Aleksandr A. Sorokin — PhD student, department of children's eye pathology

Alla V. Pleskova — Dr. of Med. Sci., senior researcher of the department of children's eye pathology

¹ Research Centre for Medical Genetics Moskvorechie str., 1, Moscow, Russia, 115522

² N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 105064, 105064, Vorontsovo Pole str., 12-1, Moscow, Russia

Vitaly V. Kadyshchev — Cand. of Med. Sci., head of research and clinical center of genetics of eye diseases, head of chair of ophthalmogenetics of Institute of higher and additional professional education, senior researcher of genetic epidemiology laboratory, geneticist, ophthalmologist¹, ORCID 0000-0001-7765-3307

Rena A. Zinchenko — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director¹, head of the laboratory of genetic epidemiology²

Contact information: Aleksandr A. Sorokin,
a.a.sorokin@inbox.ru