

# Офтальмология и генетика

Рудник А.Ю.<sup>1,2</sup>, Федяков М.А.<sup>2</sup>, Готов О.С.<sup>2</sup>

1 — ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева РАН  
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 9

2 — СПб ГБУЗ «Городская больница №40 Курортного района»  
197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д.9

На сегодняшний день в базе данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) описано более 6613 заболеваний и фенотипов, 4241 имеют доказанную генетическую основу, не менее 45% включают офтальмологические проявления. В статье приведен ряд клинических примеров пациентов с офтальмологическими симптомами различных генетических заболеваний (алкаптонурия, болезнь Штаргардта, синдром микроцефалии с или без хориоретинопатии; астроцитарная гамартома) с целью демонстрации эффективного клинико-диагностического скрининга генетической патологии у пациентов.

**Ключевые слова:** офтальмология, глазные симптомы, генетические заболевания, молекулярно-генетический анализ, алкаптонурия, болезнь Штаргардта, синдром микроцефалии с или без хориоретинопатии, гамартома сетчатки

**Для цитирования:** Рудник А.Ю., Федяков М.А., Готов О.С. Офтальмология и генетика. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 44-45.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.08.44-45

**Автор для корреспонденции:** Рудник Алена Юрьевна; **e-mail:** rudnik.spb@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020

## Genetics in Ophthalmology

Rudnik A.Y.<sup>1,2</sup>, Fedyakov M.A.<sup>2</sup>, Glotov O.S.<sup>2</sup>

1 — N.P. Behtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences  
Acad. Pavlov str.,9, St. Petersburg 197376, Russia

2 — City hospital №40  
Borisova str., 9, St. Petersburg, Sestroretsk, 197706, Russia

So far, the Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) database describes more than 6613 diseases and phenotypes, 4241 have a proven genetic basis, 45% of which are combined with ophthalmological manifestations. The article provides a number of clinical examples of patients with ophthalmological manifestations of various genetic diseases (alcaptonuria, Stadgart's disease, microcephaly syndrome with or without choriretinopathy; Astrocytic gamartoma) to demonstrate effective clinical-diagnostic screening of genetic pathology in patients.

**Keywords:** ophthalmology, ocular symptoms, genetic diseases, molecular genetic analysis, alcaptonuria, Stadgart's disease, microcephaly syndrome with or without choriretinopathy, retinal gamarthoma

**For citation:** Rudnik A.Y., Fedyakov M.A., Glotov O.S. Genetics in Ophthalmology. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 44-45 (In Rus)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.08.44-45

**Corresponding author:** Rudnik Alena; **e-mail:** rudnik.spb@mail.ru

**Funding.** The authors have no sponsorship of the scientific work and publication process of the article.

**Conflict of Interest.** Authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 20.05.2020

На сегодняшний день в базе данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) описано более 6613 заболеваний и фенотипов, 4241 из них имеют доказанную генетическую основу, не менее 45% включают офтальмологические проявления. Цель данной работы состояла в кратком анализе работы научно-практической междисциплинарной группы специалистов, занимающихся молекулярно-генетическим тестированием и лечением пациентов с различной генетической патологией с офтальмо-

логическими проявлениями различной степени выраженности.

## Материалы и методы

В клинико-диагностический анализ включены пациенты с алкаптонурией, болезнью Штаргардта, синдромом микроцефалии с/без хориоретинопатии, астроцитарной гамартомой заднего полюса левого глаза. Всем пациентам выполнено молекулярно-генетиче-

ское исследование методом секвенирования нового поколения (NGS) на приборе Illumina HiSeq – анализ кодирующей последовательности генов, ассоциированных с развитием наследственных заболеваний (клинический экзом, 4125 генов).

## Результаты

**Пациенты с алкаптонурией.** Обследовано 2 семьи из Дагестана (малая народность тарабасины). Первично проводилось NGS-секвенирование гена *HGD*, прямое автоматическое секвенирование по Сэнгеру использовалось для верификации выявленных вариантов и сегрегационного анализа в семье. У пробанда в 1 семье (близкородственный брак) выявлено 2 патогенных нуклеотидных варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии: ранее описанный с.140C>T (p.Ser47Leu) (PMID: 10970188) и новый с.1189-2A>G (патогенная мутация в каноническом сайте сплайсинга). Семейный анализ: жена пробанда – гетерозигота p.Ser47Leu/wt, дочь – компаунд-гетерозигота p.Ser47Leu/c.1189-2A>G, сын – гомозигота p.Ser47Leu/p.Ser47Leu. Анализ второй семьи – выявлены патогенные варианты с.88-1C>T и с.1189-2A>G в гене *HGD*, родители и один ребенок – гетерозиготы, 2 детей – компаунд-гетерозиготы. Клинические признаки у компаунд-гетерозигот и гомозигот – темное окрашивание мочи, охраноз ушных раковин. Отложение пигмента в области прикрепления прямых мышц глаз, гиалоидопатия зафиксирована у каждого члена семьи, вне зависимости от типа и количества выявленных мутаций.

**Пациентка с болезнью Штаргардта** с нетипичными изменениями на глазном дне: в макулярной зоне определялись концентрически расположенные атрофические хориоретинальные очаги с локальными участками гиперпигментации пигментного эпителия. Неоваскуляризации, отека в зоне центральной дистрофии не выявлено. В анамнезе: рак молочной железы 2A в возрасте до 35 лет. В результате молекулярно-генетического исследования выявлены патогенные варианты с.6089G>A (p.Arg2030Gln) и с.61C>T (p.Gln21Ter) в гетерозиготном состоянии в гене *ABCA4*, патогенный вариант с.1687C>T (p.Gln563Ter) в гетерозиготном состоянии в гене *BRCA1*, ассоциированный с развитием наследственного рака молочных желез и яичника (OMIM: 604370). Болезнь Штаргардта подтверждена молекулярно-генетически. В связи с наличием патогенного варианта в гене *BRCA1* риск рецидива рака молочных желез определен как высокий, рекомендовано наблюдение онколога-маммолога, ежегодное проведение маммографии, генетическое тестирование родственников.

Пациентка (1 год, девочка) с микроцефалией, малы-ми аномалиями развития, задержкой психомоторного развития, лимфедемой конечностей, хориоретинальными атрофическими очагами на глазном дне. Моле-

кулярно-генетическое тестирование: патогенный *de novo* вариант с.185C>G (p.Ser62Ter) в гетерозиготном состоянии в гене *KIF11*. Заключительный диагноз *синдром микроцефалии с хориоретинопатией, лимфедемой, умственной отсталостью (OMIM 152950)* соответствует фенотипу пробанда, прогноз потомства в семье благоприятный.

Пациент (мальчик, 7 лет) в 3 года с новообразованием заднего полюса левого глаза, наблюдался с клиническим диагнозом: *астроцитарная гамартома сетчатки*. Для уточнения природы опухоли проведен ряд дополнительных исследований, включающих биомикроофтальмоскопию, оптическую когерентную томографию диска заднего отрезка глаза и молекулярно-генетическое исследование. В ходе NGS-секвенирования у пациента был выявлен патогенный вариант с.2439\_2440delAT (p.Val815fs) и вариант неизвестного клинического значения с.4268A>C (p.His1423Pro) оба в гетерозиготном состоянии в гене *SACS* (сегрегационный анализ в семье не проводился). Патогенные мутации в гене *SACS* в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии связаны с развитием спастической атаксии Шарлевуа-Сагуней (OMIM: 270550). Описаны различные фенотипы и возраст манифестации заболевания, с неизменной нарастающей атаксией по типу болезни Фридрейха, атрофией мозжечка, миоклонической эпилепсией, умственной отсталостью и патологией глаз (утолщение перипаллярного фиброзного слоя диска зрительного нерва; PMID: 29538656). При неврологическом осмотре диагностирована проксимальная и дистальная гипотония с нарушением мелкой моторики. В настоящий момент пациент проходит дополнительное неврологическое и диагностическое обследование. Запланировано выполнение верификация выявленных мутаций у родителей пробанда и подтверждение мутаций у пробанда по Сэнгеру.

Таким образом, мультидисциплинарный подход и современные методы генетического тестирования позволяют выявлению редкой генетической патологии, позволяют эффективно и целенаправленно определить специфику заболевания с выбором дальнейшей тактики диагностики, лечения пациента.

## Литература/ References

1. Garrod A.E. The incidence of alkaptonuria: A study in chemical individuality 1902 [classical article]. *Yale J Biol Med.* 2002; (75): 221–231.
2. Lodh M., Kerketta J.A. Early diagnosis of co-existent  $\beta$ -thalassemia and alkaptonuria. *Indian J Hum Genet.* 2013; (19): 259–261.
3. Tsang S.H., Sharma T. Stargardt Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018; (1085): 139–151.
4. Robitaille J. M., Gillett R. M., LeBlanc M. A. et al. Phenotypic overlap between familial exudative vitreoretinopathy and microcephaly, lymphedema, and chorioretinal dysplasia caused by *KIF11* mutations. *JAMA Ophthalmol.* 2014. (132): 1393–1399.
5. Baets J., Deconinck T., Smets K. et al. Mutations in *SACS* cause atypical and late-onset forms of ARSACS. *Neurology* 75. 2010: 1181–1188.