

Наследственные офтальмопатии

профессор кафедры
медицинской генетики

В. Н. Горбунова

Наследственные офтальмопатии

представляют собой самую многочисленную группу моногенных заболеваний, причем в большинстве случаев эти болезни носят изолированный характер

Патология органа зрения входит в структуру многих хромосомных болезней и моногенных синдромов, наиболее известным из которых является *синдром Ушера* — сочетание врожденной слепоты с тяжелой нейросенсорной тугоухостью

Другим примером является *глазокожный альбинизм*, при котором наряду с депигментацией радужки и сетчатки, у больных наблюдается снижение визуальной активности, макулярная гипоплазия, оптическая дисплазия, атипичные хориоидальные сосуды и нистагм

Тирозиназа-негативный глазокожный альбинизм (больные братья и здоровый брат и больная сестра)

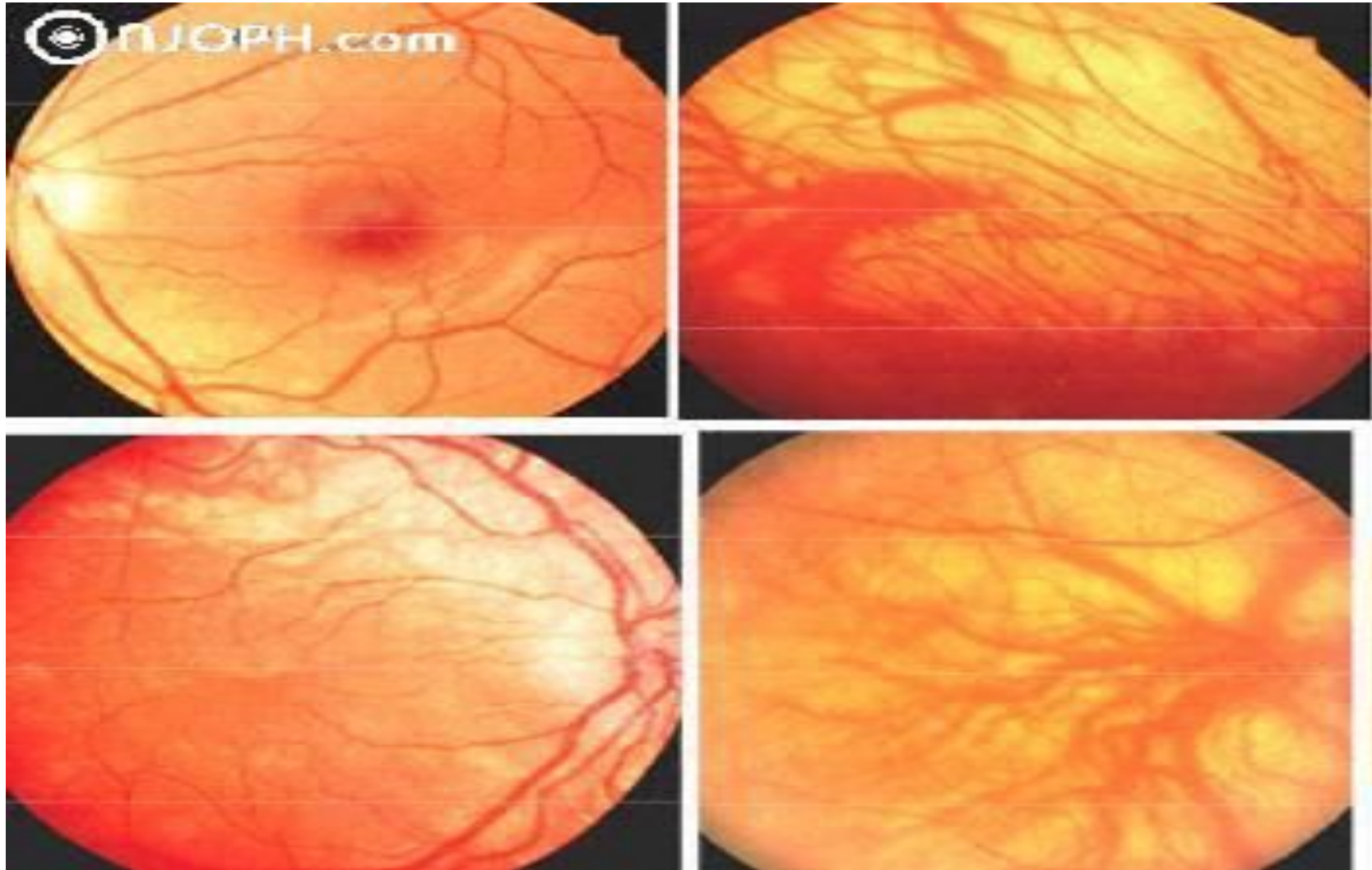


Для *глазного альбинизма*

также как и для глазокожного альбинизма характерна генетическая гетерогенность, но самой распространенной является первая форма заболевания или *болезнь Неттлешипа-Фаллса*.

При этом X-сцепленном заболевании мутации у больных обнаруживаются в гене *GPR143* специфического G-рецептора, который экспрессируется исключительно в меланоцитах и пигментном эпителии сетчатки

Глазной альбинизм (различные клинические варианты)

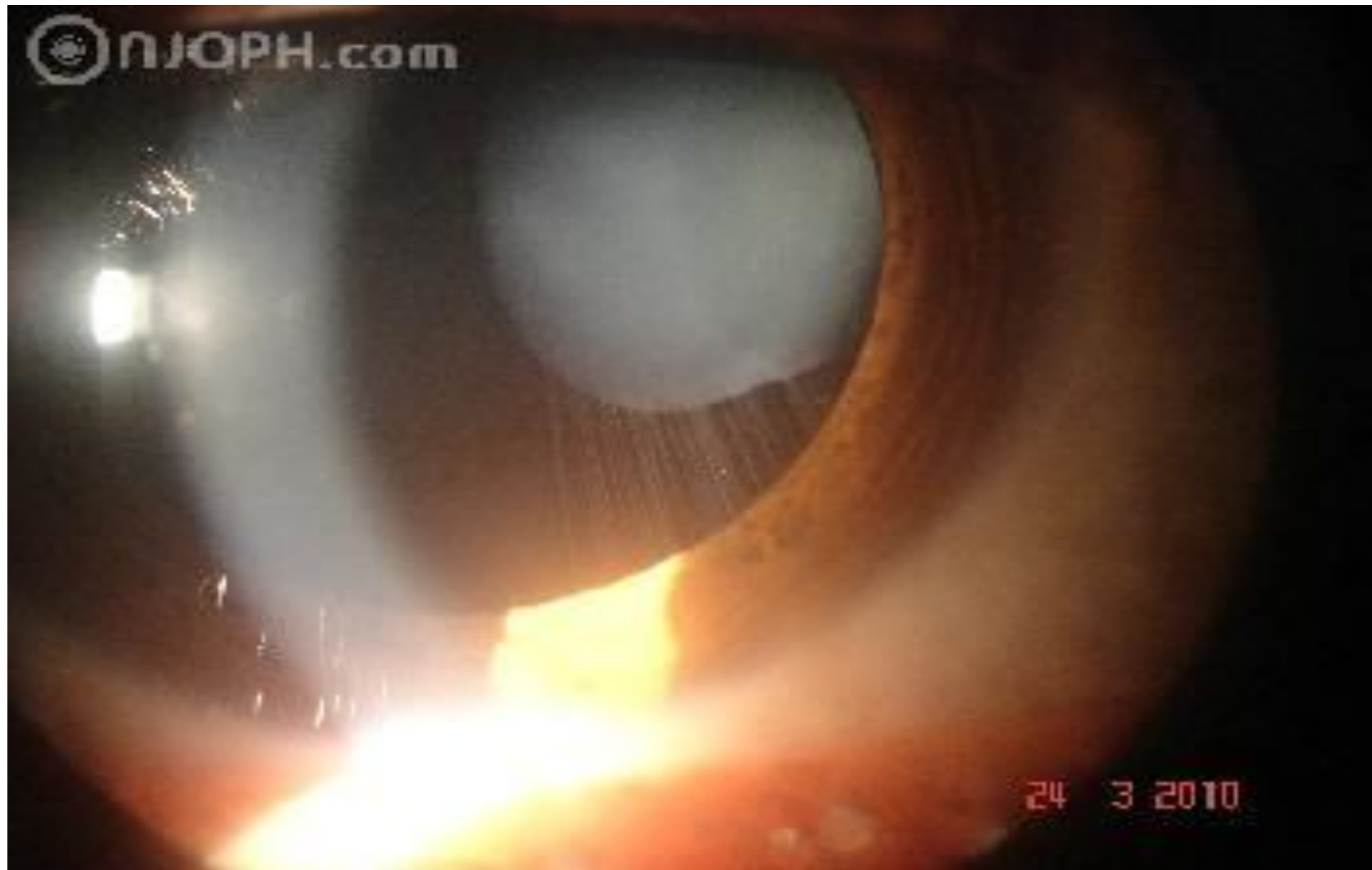


**В некоторых случаях
специфические аномалии глаз
используются в качестве
диагностических критериев
наследственных синдромов**

Голубые склеры при несовершенном остеогенезе



Подвывих хрусталика при синдроме Марфана

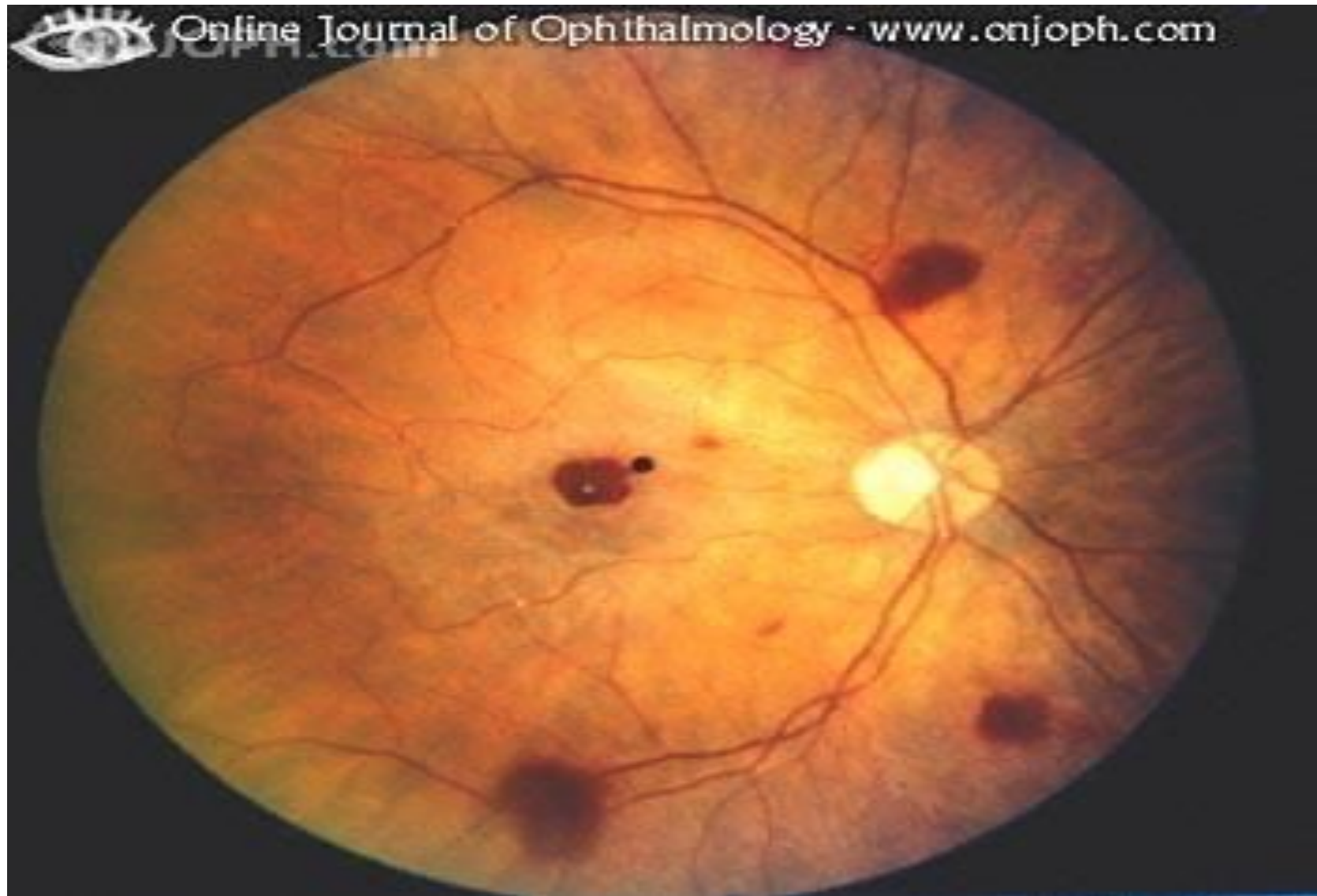


Кольцо Кайзера-Флейшера при болезни Вильсона-Коновалова



Во многих случаях аномалии
органа зрения могут быть
сопутствующими проявлениями
других системных заболеваний

Кровоизлияния в сетчатку при пернициозной анемии, обусловленной дефицитом витамина В12



Множественные меланоцитарные невусы радужки при нейрофиброматозе



Выворот нижнего века из-за рубцевания с раздражением конъюнктивы и выпадением ресниц при ихтиозе



**В глазах можно найти отражение
многих внутренних болезней
человека**

Двухцветная радужка при болезни Гиршпрунга



Конъюнктивит и эписклерит при болезни Крона



Помутнения в виде звезды под передней капсулой при атопическом дерматите



Патологические процессы при изолированных наследственных офтальмопатиях могут затрагивать отдельно или в разных комбинациях сетчатку, радужку, роговицу, склеру, стекловидное тело, хрусталик, зрительные нервы или менять положение, форму, пигментацию, характер движения всего глаза

Многие формы наследственных *ретинопатий* ассоциированы с дефектами фоторецепторов, и для них характерна огромная *генетическая гетерогенность*

Наиболее тяжелой формой наследственной ретинопатии является *врожденный амавроз Лебера* при котором наблюдается одновременное поражение фоторецепторов колбочек и палочек. Болезнь может сопровождаться дальнозоркостью, фотодистрофией, кератоконусом, катарактами и варьирующими аномалиями глазного дна

Врожденный амавроз Лебера — это гетерогенная группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся очень ранним началом дистрофии сетчатки и ее тяжелой дисфункцией с потерей зрения и ундулирующим нистагмом

В настоящее время идентифицированы гены для 15 генетических форм заболевания.

Наиболее распространенной является форма 10, объясняющая более 20% всех случаев. Эта форма обусловлена мутациями в гене *CEP290*, продуктом которого является центросомный белок, *нефроцистин 6*, участвующий в транспортировке ворсинок и организации цилиарного эпителия

Менее злокачественно протекают наследственная *дистрофия колбочек и палочек*, *пигментный ретинит*, *макулярная дегенерация сетчатки*, *ночная и цветовая слепота*, однако все они сопровождаются снижением визуальной активности и остроты зрения, а иногда полной его потерей

Для каждой из этих групп заболеваний характерно перекрывание спектров клинических проявлений.

При этом во многих случаях разные генетические формы этих заболеваний в различных комбинациях могут составлять *единые аллельные серии*

Дистрофия колбочек и палочек —
это высоко гетерогенная группа
наследственных болезней глаз,
характеризующихся ранним
ухудшением зрения, начинающимся с
потери цветового восприятия,
последующей никталопией и
сужением бокового зрения

Болезнь сопровождается распространяющейся пигментацией сетчатки и может быть заподозрена при наличии у пациента фотобоязни, нистагма, снижения остроты зрения и аномалий цветового зрения.

Для подтверждения диагноза необходимо проведение ЭРГ-исследования.

В настоящее время идентифицированы гены при **17** аутосомных и **3** X-сцепленных формах заболевания

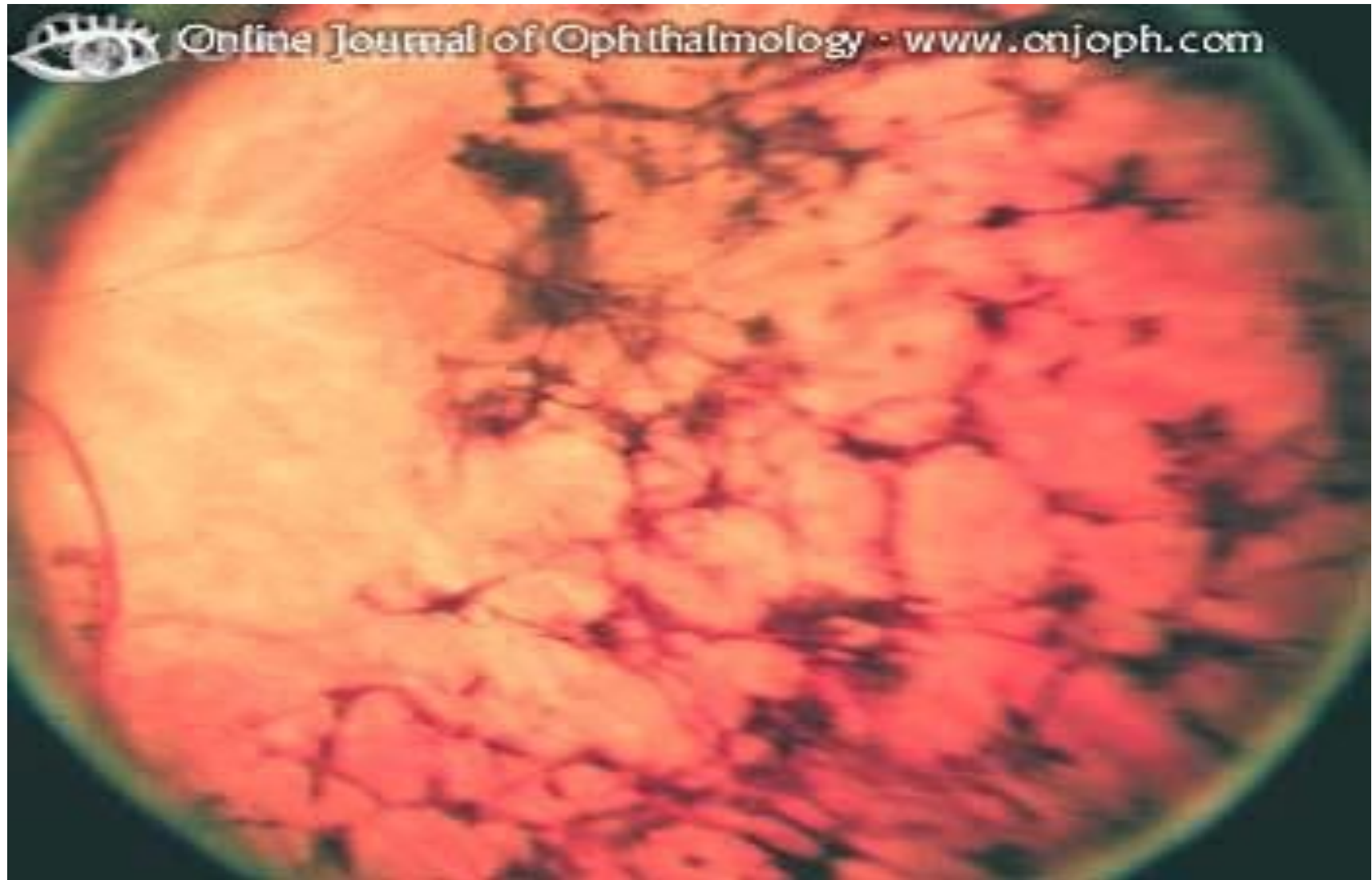
Пигментный ретинит — это еще более гетерогенная группа заболеваний, основными проявлениями которой являются ночная слепота, развитие туннельного зрения, медленно прогрессирующее снижение центрального зрения, начинающееся с 20-летнего возраста. Распространенность заболевания 1 на 3-5 тысяч человек

На глазном дне выявляются темные пигментные области ('bone spicules'), кистоидная макулярная эдема, пигментирование стекловидных клеток и восковая бледность оптического диска.

Яркий свет может усиливать дегенеративные процессы в сетчатке.

Часто болезнь сопровождается субкапсулярными катарактами, высокой миопией, астигматизмом, кератоконусом и небольшим снижением слуха

Пигментный ретинит, или пигментная дегенерация сетчатки



В 50-60% случаев болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному, в 30-40% — по аутосомно-доминантному и в 5-15% — по X-сцепленному типу.

Описаны более 120 аутосомных и несколько X-сцепленных форм пигментного ретинита.

Кроме того, пигментный ретинит входит в структуру многих моногенных синдромов

В настоящее время
идентифицированы гены при 35
рецессивных, немногим более 20
доминантных и двух X-сцепленных
формах пигментного ретинита

X-сцепленные формы являются наиболее частыми и объясняет около **11%** всех форм пигментного ретинита.

Они обусловлены мутациями в гене ***RPGR***, продукт которого располагается во внешнем сегменте фоторецепторов. Этот белок участвует в организации микротрубочек и/или регуляции транспорта в первичных цилиа, и необходим для выживания клеток

Частой также является аутосомно-доминантная форма 20, которая объясняет около 5-10% всех случаев пигментного ретинита в Европе и США.

Эта форма обусловлена мутациями в гене *IMPDH1*, кодирующим фермент пуринового метаболизма — инозин-5'-монофосфатдегидрогеназу

Макулярная дегенерация сетчатки

— это гетерогенная группа моногенных и многофакторных заболеваний, обусловленных прогрессирующей дегенерацией фоторецепторов и клеток подлежащего пигментного эпителия в области желтого пятна сетчатки

Макулярная дегенерация сетчатки



Наиболее частой наследственной формой макулярной дегенерации сетчатки у детей является **болезнь Старгардта**, дебютирующая в возрасте 7-12 лет. Болезнь быстро прогрессирует, приводя к резкому снижению визуальной активности. Однако периферическое зрение сохраняется нормальным на протяжении всей жизни больных. В настоящее время идентифицированы гены при **3** моногенных формах заболевания

Болезнь Старгардта

(по главному дну разбросано множество желтоватых пятнышек неправильной формы)



Широко распространенная *возрастная макулопатия*, являющаяся основной причиной потери зрения в пожилом и старческом возрасте, в большинстве случаев является многофакторной.

При редких наследственных формах дефектными оказываются фибулины — взаимодействующие с эластином и интегринами секреторные белки, располагающиеся вдоль поверхности эластических волокон

Возрастная макулопатия



Врожденная стационарная ночная слепота —

это клинически полиморфная и генетически гетерогенная группа непрогрессирующих болезней сетчатки, характеризующихся ухудшением ночного зрения и старбизмом.

Заболевание проявляется преимущественно в дошкольном возрасте

В настоящее время идентифицированы гены для **4** аутосомно-рецессивных, **3** аутосомно-доминантных и **3** X-сцепленных формах врожденной стационарной ночной слепоты.

Наиболее частой является X-сцепленная ночная слепота, обусловленная мутациями в гене ***NYX***, кодирующим ***никталопин*** — небольшой лейцин-богатый протеогликан фоторецепторов

Цветовая слепота —

это гетерогенная группа моногенных заболеваний, при которых у больных нарушено цветовое восприятие, причем это нарушение может касаться всех цветов, нескольких или одного цвета. Нормальное трихромное цветовое зрение у человека основано на существовании 3 классов колбочек, в каждом из которых находится только один цветовой пигмент (**ОПСИН**): голубой, зеленый или красный

Тотальная цветовая слепота (*палочковая монохроматизия* или *полная ахроматопсия*) — это гетерогенная группа, состоящая из 4 редких врожденных моногенных заболеваний, характеризующихся фотобоязнью, снижением визуальной активности, нистагмом и полной неспособностью различать цвета

Голубой пигмент кодируется геном
OPN1SW.

Гетерозиготные мутации в этом гене
идентифицированы у больных с
тритановой цветовой слепотой или
тританопией —

отсутствием восприятия
преимущественно фиолетового цвета.

Частота заболевания в разных
популяциях составляет 1 на 10-70 тысяч
населения

Опсины, чувствительные к красному и зеленому цвету, кодируются семейством родственных генов, расположенных в Xq28. Для красного пигмента существует лишь один ген (*OPN1LW*), зеленый пигмент может кодироваться несколькими генами (*OPN1MW*), причем число этих генов у разных индивидуумов может варьировать. Все эти гены расположены тандемно в непосредственной близости друг от друга и находятся под контролем общего регуляторного элемента

Редкая X-сцепленная рецессивная *голубая монохромия* или *неполная ахроматопсия* может быть обусловлена структурными реорганизациями в области локализации генов *OPN1LW* и *OPN1MW* или делециями регуляторного элемента.

У больных при рождении в сетчатке отсутствует чувствительность к длинным и средним волнам, что не позволяет им различать цвета за исключением голубых объектов, размещенных на желтом поле

Дихромное цветовое восприятие относится к тяжелым дефектам зрения, при которых используются только два типа фоторецепторов — голубой и зеленый (*протанопия*) или голубой и красный (*дейтеранопия*)

Аномальная *трихромасия*, или *монохромазия голубых колбочек*, протекающая в общем случае гораздо мягче, — это трихромное цветовое зрение, основанное на использовании нормальных голубых и зеленых и аномальных красных фоторецепторов (*протаномалия*) или нормальных голубых и красных и аномальных зеленых фоторецепторов (*дейтераномалия*)

В каждом из этих двух случаев болезнь обусловлена соответственно мутациями в генах

OPN1LW или *OPN1MW* .

Клиническое проявление этих X-сцепленных заболеваний зависит от типов мутаций, которые определяют характер повреждения соответствующих ОПСИНОВ

Итак, успешная идентификация
целого ряда генов, ответственных за
наследственные формы ретинопатий,
была осуществлена потому, что их
экспрессия ограничивается
фоторецепторными клетками,
большая часть из которых вовлечена
в каскад фототрансдукции

Основным визуальным пигментом палочек является *родопсин*.

Абсорбция фотона родопсином приводит к триггерному переключению сигнальной передачи в фоторецепторах палочек.

Поэтому одной из важнейших причин развития различных форм ретинопатии являются нарушение функции родопсина и белков, участвующих в его транспорте и метаболизме

В фоторецепторах активируемый светом фотопигмент взаимодействует с *трансдуцином* — G-белком, стимулирующим ГДФ/ГТФ-обмен. Это взаимодействие, в свою очередь, приводит к активации *цГМФ*, который является вторичным мессенджером фототрансдукции.

В регуляции уровня цГМФ участвует *гуанилатциклаза 2D*.

Мутации в генах, кодирующих все перечисленные выше белки, также являются причиной некоторых форм наследственных ретинопатий

Важнейшим звеном фототрансдукции является *ретиноидный цикл* зрения.

Опсины ковалентно связаны с маленькими конъюгированными хромофорами — 11-цис-ретинальдегидом, или 11-цис-ретинолом.

Хромофоры зрительных пигментов образуются в результате метаболизма витамина А (транс-ретиноля).

Гены, участвующие в контроле ретиноидного цикла, также ассоциированы с наследственными ретинопатиями

Очищение фоторецепторов от транс-ретиноля происходит с помощью специфического *АТФ-связывающего трансмембранного транспортера*, кодируемого геном *ABCA4*. Гомозиготные или компаунд гетерозиготные мутации в этом гене обнаруживаются при болезни Старгардта и других ретинопатиях, составляющих аллельную серию

В нейрональной сети сетчатки свет гиперполяризует фоторецепторы и уменьшает выброс

глутаматного нейротрансмиттера.

При этом сигналы зрения на свету и в темноте передаются в центральные части мозга по разным путям (ON и OFF), опосредуемым уровнем биполярных клеток сетчатки

Важнейшую роль в фототрансдукции играет синаптическая передача светового сигнала, в реализации которой принимают участие *глутаматные рецепторы* и *ионные каналы*.

Мутации в генах, кодирующих эти белки, приводят к различным формам никталопии и ахроматопсии

Но не только нарушение
фототрансдукции приводит к развитию
наследственных ретинопатий

Наиболее частые формы врожденного амавроза Лебера и X-сцепленного пигментного ретинита обусловлены *цилиарной дисфункцией*.

К этой же группе цилиарных дисфункций могут быть отнесены другие формы амавроза Лебера, связанные с дефектами микросом и микротрубочек в сетчатке и/или нарушениями транспорта белков в цилиарное тело

К различным вариантам дистрофии колбочек и палочек, пигментного ретинита и макулярной дегенерации сетчатки могут приводить также наследственные нарушения организации *цитоскелета* клеток сетчатки и *межклеточных взаимодействий*.

Некоторые формы амавроза Лебера обусловлены недостаточностью белков сетчатки, обладающих *ДНК-связывающей функцией* или участвующих в *пост-трансляционных модификациях*

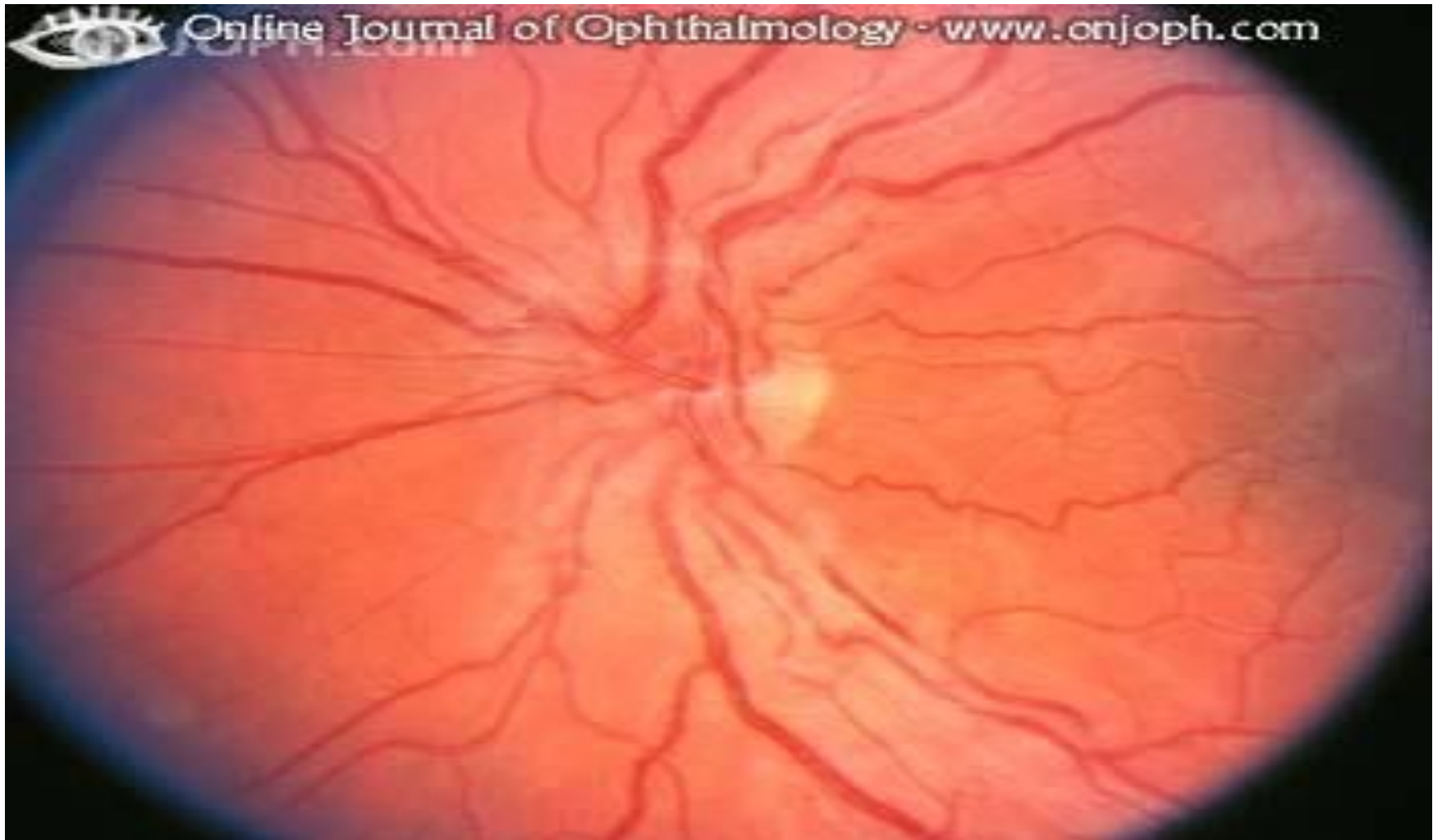
Атрофия зрительного нерва Лебера

является классическим примером митохондриальных заболеваний.

Клинически болезнь характеризуется острой потерей центрального зрения ведущей к скотоме и слепоте.

Мутации во множестве мт-генов могут приводить к этому заболеванию. Однако 3 мутации в положениях 11778, 3460 и 14484 мтДНК объясняют около 90% всех случаев заболевания

Наследственная нейропатия зрительного нерва Лебера



Патологические изменения основных структур *глазного яблока* в большей степени ассоциированы с дефектами белков внеклеточного матрикса или нарушениями морфогенеза органа зрения.

Многие из них характеризуется огромным

клиническим полиморфизмом

Мутации в генах коллагенов, протеогликанов, микрофибриллярных белков или гликопротеинов внеклеточного матрикса лежат в основе развития наследственных болезней соединительной ткани, в структуре которых часто присутствует патология органа зрения, а в некоторых случаях она является единственным клиническим проявлением этих заболеваний

Мажорный хрящевой коллаген II типа составляет основу стекловидного тела, поэтому его дефекты приводят к дегенеративным процессам в сетчатке и стекловидном теле с выраженной миопией.

Некоторые мутации в гене *COL2A1* проявляются в виде аутосомно-доминантной *болезни Вагнера*

Её основными клиническими проявлениями является дегенерация стекловидного тела и самопроизвольная отслойка сетчатки.

Диагноз болезни Вагнера обычно устанавливается в возрасте 5-7 лет, хотя первые симптомы могут присутствовать уже в 2-3-летнем возрасте.

В начале второй декады жизни у больных развивается медленно прогрессирующая осложненная катаракта

Наследственные дефекты в коллагене VIII типа, участвующем в образовании десцеметовой мембраны, идентифицированы у больных с двумя аллельными вариантами аутосомно-доминантной *дистрофии роговицы* глаза — дебютирующей после 40 лет *эндотелиальной дистрофии Фукса* и *полиморфной задней дистрофии* 2 типа, проявляющейся в раннем детском возрасте

Эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса (буллезная кератопатия, отек стромы)



Задняя полиморфная дистрофия роговицы (утолщение Десцеметовой мембраны)



Редкий аутосомно-рецессивный
синдром Кноблоха

(витреоретинальная дегенерация,
сочетающаяся с отслоением
сетчатки, макулярными аномалиями,
тяжелой миопией и затылочным
энцефалоце)

обусловлен мутациями в гене
коллагена XVIII типа

Аутосомно-доминантная
*витреоретинальная дегенерация с
поздним началом*

обусловлена мутациями в гене *C1QTNF5*,
кодирующем белок с коллагено-подобным
доменом.

Продукты обоих этих генов избирательно
экспрессируются в пигментном эпителии
сетчатки

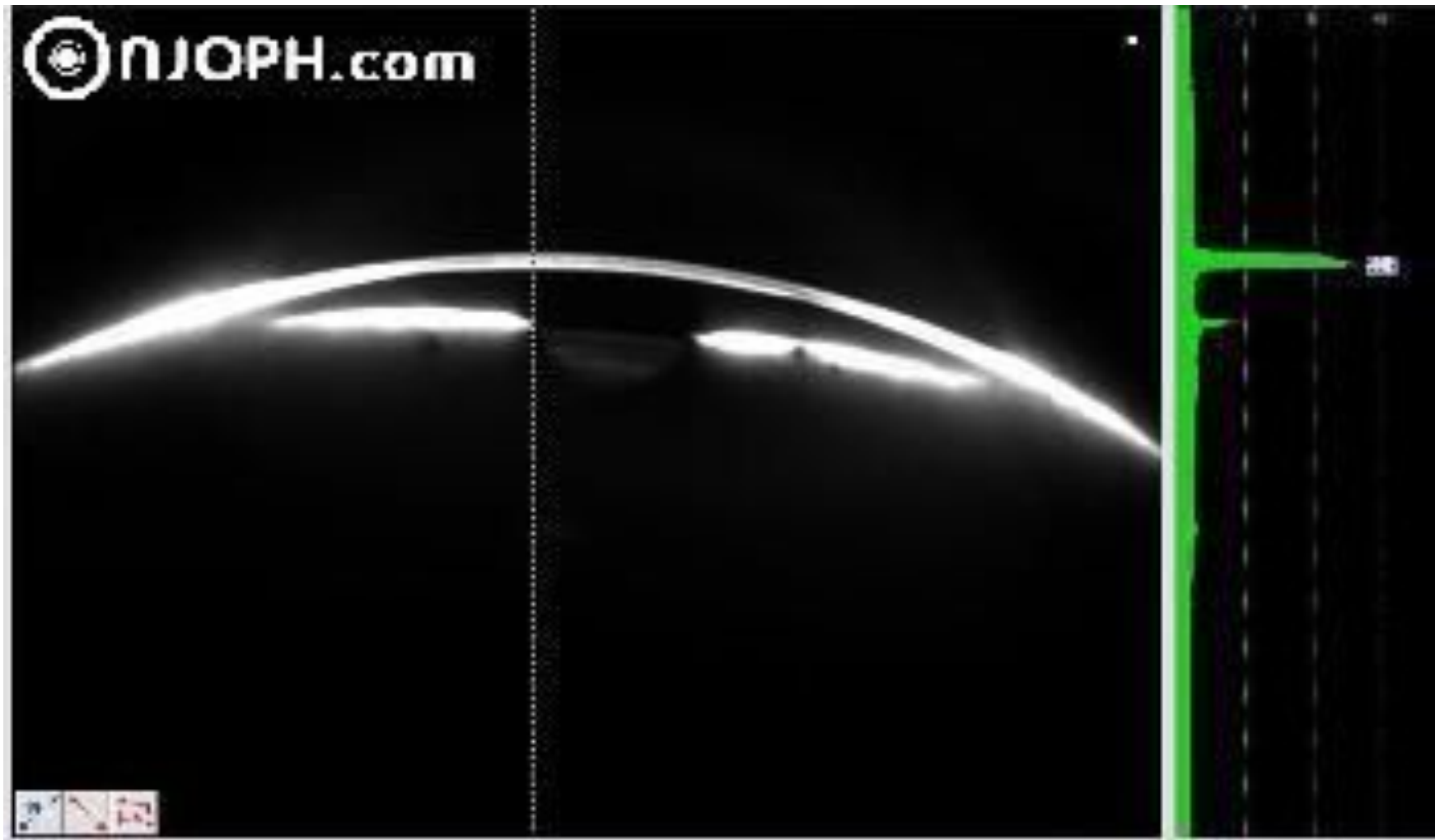
Целый ряд изолированных офтальмопатий обусловлен наследственными дефектами *протеогликанов*, участвующих в обеспечении прозрачности роговицы глаза и функционировании фоторецепторов

Ранее мы уже обсуждали роль *никталопина* в развитии одной из генетических форм врожденной стационарной ночной слепоты.

Мутации в гене другого протеогликана — *кератокана* приводят к развитию аутосомно-рецессивной *плоской роговицы глаза*, характеризующийся гиперметропией (+10D или >), помутнением роговицы, ранним образованием старческих бляшек

Плоская роговица глаза

(роговица уплощена, тонкая, передняя камера мелкая, исследование при помощи камеры Шеймпфлюга)



Кератокан и другие малые кератансульфат-протеогликаны, в первую очередь, люмикан участвуют в регуляции пространственной организации коллагеновых фибрилл.

В самом гене люмикана мутаций не обнаружено. Однако нарушение сульфатирования люмикана обнаружено у больных аутосомно-рецессивной *дистрофией пятна роговицы*

Одной из важнейших причин развития наследственных офтальмопатий являются нарушения *морфогенеза* органа зрения, в контроле которого принимают участие транскрипционные факторы, а также факторы роста

Характерным свойством этой группы заболеваний является огромный клинический полиморфизм, то есть существование длинных аллельных серий, образованных клинически самостоятельными нозологическими формами

Так, не менее 6 аллельных вариантов аутосомно-доминантной дистрофии роговицы обусловлены мутациями в гене *кератоэпителина* – небольшого полипептида, индуцируемого трансформирующим фактором роста $\beta 1$, активно экспрессирующегося в эпителии роговицы и в стромальных кератиноцитах глаза

Это медленно прогрессирующие *гранулярные дистрофии I (Гренува) и II (Авеллино) типов*, дебютирующие соответственно во второй и третьей декаде жизни; *детские дистрофии Рейса-Буклера и Тила-Бенке*, начинающиеся с сильных болей, обусловленных инъекцией глазного яблока, и более поздние детские *решётчатые дистрофии I и IIIA типов*

Гранулярная дистрофия роговицы,
Groenouw I (помутнения роговицы в передних
слоях стромы в виде «хлопьев снега»)



Гранулярная дистрофия роговицы II типа Avellino (амилоидные отложения в передних отделах стромы)



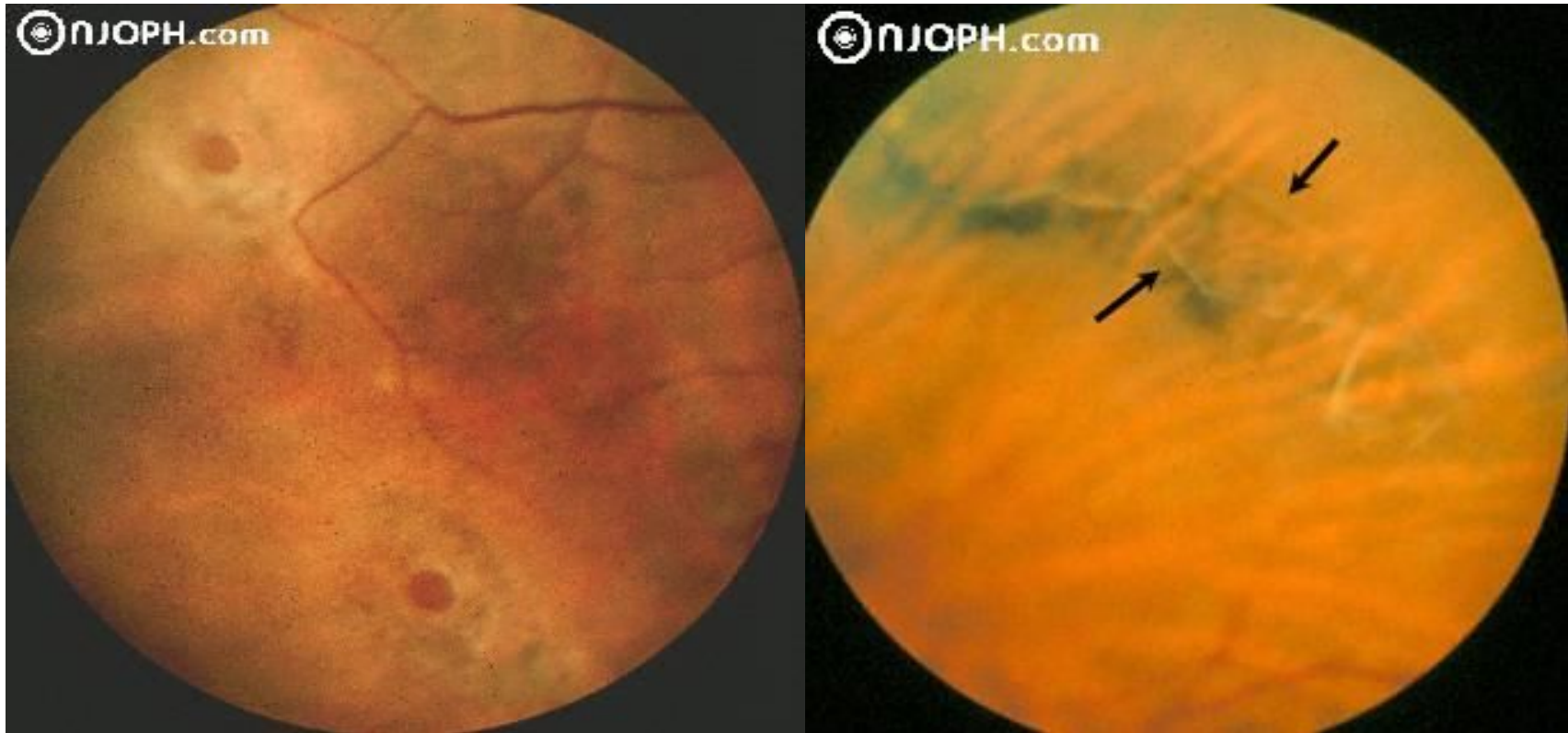
Дистрофия роговицы Reis-Bückler (помутнения, расположенные субэпителиально и на боуменовой мембране)



Сотовидная дистрофия роговицы Thiel-Behnke (помутнения в боуменовской мембране и базальной мембране эпителия создающие сотоподобный рисунок)



Различные варианты решетчатой дегенерации



Однако наибольшее количество
изолированных наследственных
офтальмопатий связаны с дефектами
транскрипционной системы
контроля морфогенеза органа зрения

Два генетических варианта *полиморфной задней дистрофии роговицы глаза* 3 и 1 типов обусловлены мутациями в генах транскрипционных факторов Tcf8 и Vsx1, ответственных за развитие органа зрения.

Оба заболевания характеризуются метаплазией и разрастанием задней части роговицы. При типе 1 у больных часто наблюдается *кератоконус*

Кератоконус



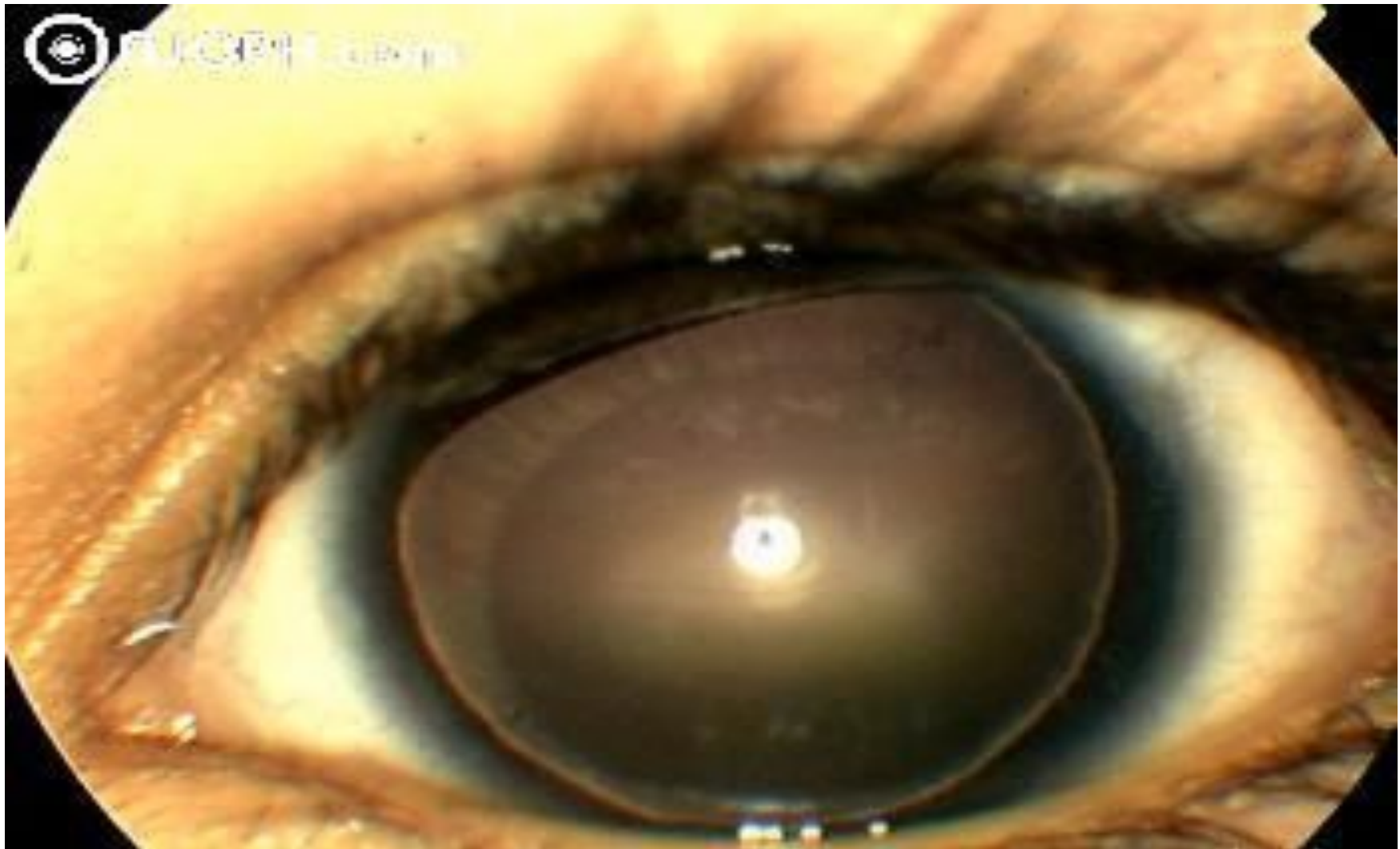
Не менее 10 аллельных вариантов
аутосомно-доминантных болезней глаз
связаны с мутациями в гене
транскрипционного фактора Pax6,
участвующих в контроле эмбриогенеза
органа зрения и особенно в организации
хрусталика

Это частичная или полная *аниридия*,
аномалии Петерса (недоразвитие
стромы роговицы, синехии между
радужкой и роговицей и другие аномалии
структур глазного яблока), *аномалии
диска*, *гипоплазия ямки сетчатки с
предстарческой катарактой*,
*билатеральная гипоплазия зрительного
нерва*, *кератит*, *эктопия зрачка*,
*билатеральная колобома зрительного
нерва* и *врожденная билатеральная
катаракта*

Аниридия — полное отсутствие радужки



Аниридия со вторичной врожденной глаукомой



Аномалия Петерса (врожденные двухсторонние адгезии между центральными отделами роговицы и хрусталиком, с помутнением роговицы. Развивается глаукома)



Аномалия диска



Колобома диска зрительного нерва
(вместо диска в данном случае видна глубокая ямка, нервная ткань обнаруживается только по ее краю)



Поверхностный точечный билатеральный кератит



Врожденная зонулярная катаракта



Дефекты развития радужки глаза в сочетании с дегенеративными процессами в роговице, первичной глаукомой и другими аномалиями органа зрения характеризуют две аллельные серии наследственных офтальмопатий, обусловленных мутациями в генах транскрипционных факторов Pitx2 и forkheadC1

Мутации в гене *PITX2*
идентифицированы при
*синдроме Ригера 1 и Аксенфельда-
Ригера, иридогонииодисгенезе 2,
кольцевом дермоиде роговицы и
аномалиях Петерса*

Аномалия Rieger

(от стромы радужки идут мостики к роговице, которые тянутся к зоне перед кольцом Швальбе)



Синдром Ахенфельд-Риегер

(атрофия стромы радужки, отсутствие "воротника")



Мезодермальная дисгенезия роговицы и радужки



Мутации в гене *FOXC2* обнаружены
при двух аллельных вариантах
*лимфедемы, сочетающейся с
двойным рядом ресниц или птозом*

Лимфедема век

(мешки под глазами возникают вследствие лимфостаза и отека в области нижних век)



Мутации в гене транскрипционного фактора Sox2, избирательно экспрессирующегося в нервной системе, идентифицированы у больных тяжелой *билатеральной микрофтальмией* — редкой наследственной структурной аномалией глаз

***Благодарю
за внимание***