DOI: 10.15690/vramn834

Т.А. Васильева[1], А.А. Воскресенская[2], О.В. Хлебникова[1], Н.А. Поздеева[2], А.В. Марахонов[1, 3], Р.А. Зинченко[1, 4]

[1] Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация
[2] Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова, Чебоксары, Российская Федерация
[3] Московский физико-технический институт (государственный университет), Долгопрудный, Российская Федерация
[4] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Дифференциальная диагностика наследственных форм врожденной аниридии с позиций современной генетики

Врожденная аниридия (ВА) — наследственный аутосомно-доминантный порок развития глаз. В основе патогенеза ВА лежат гетерозиготные мутации в гене PAX6 и хромосомные перестройки, вовлекающие локус 11p13. Ключевая роль гена PAX6 в регуляции эмбриогенеза и плейотропность действия этого транскрипционного фактора объясняют возможность поражения сразу нескольких сред переднего отрезка глаз и глазного дна, структур головного мозга, а также нарушение морфогенеза и эндокринной функции поджелудочной железы, наблюдаемые при ВА. В последнее время ВА стала рассматриваться рядом исследователей как синдромальная патология. В обзоре собраны сведения о клинической характеристике, генетической основе различных форм ВА. Обсуждается проблема дискриминации клинико-генетических вариантов дисгенезии переднего отрезка глаза и дифференциальной диагностики PAX6-ассоциированной ВА с синдромом WAGR, дисгенезиями переднего отрезка глаз, другими редкими моногенными и хромосомными синдромами; подчеркивается роль молекулярной диагностики.

***Ключевые слова**: врожденная аниридия, WAGR-синдром, дисгенезии переднего отрезка глаза, PAX6, 11p13.*

(***Для цитирования**:* Васильева Т.А., Воскресенская А.А., Хлебникова О.В., Поздеева Н.А., Марахонов А.В., Зинченко Р.А. Дифференциальная диагностика наследственных форм врожденной аниридии с позиций современной генетики. *Вестник РАМН.* 2017;72 (4):233–241. doi: 10.15690/vramn834)

Актуальность

Врожденная аниридия (ВА) (номер в базе данных менделирующих заболеваний человека, Online Mendelian Inheritance in Men [1], OMIM #106210) — редкий моногенный врожденный порок развития глаза с аутосомно-доминантным типом наследования, полной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью [2–4]. Заболевание клинически характеризуется полным или частичным отсутствием радужки, обычно сопровождается низкой остротой зрения, возникающей вследствие вовлеченности в данный порок нескольких структур глаза

T.A. Vasilyeva[1], A.A. Voskresenskaya[2], O.V. Khlebnikova[1], N.A. Pozdeyeva[2], A.V. Marakhonov[1, 3], R.A. Zinchenko[1, 4]

[1] Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation
[2] S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Cheboksary, Russian Federation
[3] Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Dolgoprudny, Russian Federation
[4] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Genetic Approaches to Differential Diagnosis of Hereditary Forms of Congenital Aniridia

Congenital aniridia (AN) is a hereditary autosomal dominant developmental disorder of the eye. Heterozygous mutations in the PAX6 gene and chromosomal rearrangements involving the 11p13 locus lie behind the pathogenesis of the AN. The key role of the PAX6 gene in the regulation of embryogenesis and the pleiotropic effect of this transcription factor explain the damage of several tissues of the anterior and posterior segments of the eye, brain structures, and the disturbance of morphogenesis and endocrine function of the pancreas observed in AN. Recently AN has been considered a syndromic pathology by several researchers. The review suggests classification and summarizes information on the clinical characteristics and genetic basis of various forms of AN. The problem of discrimination of clinical-genetic variants of the dysgenesis of the anterior segment of the eye and the differential diagnosis of PAX6-associated AN with WAGR syndrome, anterior dysgenesis, other rare monogenic and chromosomal syndromes is discussed, and the role of molecular diagnostics is emphasized.

***Key words**: congenital aniridia, WAGR syndrome, anterior segment mesenchymal dysgenesis, PAX6 protein, deletion 11p13.*

(***For citation**:* Vasilyeva TA, Voskresenskaya AA, Khlebnikova OV, Pozdeyeva NA, Marakhonov AV, Zinchenko RA. Genetic Approaches to Differential Diagnosis of Hereditary Forms of Congenital Aniridia. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72 (4):233–241. doi: 10.15690/vramn834)

[2]. Клиническая картина заболевания очень вариабельна и может включать также поражение других органов и систем. Впервые заболевание описано C. Rush в 1926 г. [5]. Частота встречаемости составляет от 1:40 000 до 1:100 000 новорожденных [6–8]. Соотношение семейных и спорадических случаев различно по данным разных авторов: в ряде работ оно составляет 2:1 [2, 9, 10], в других — 1:2 [11, 12].

Этиопатогенез и клиническая картина врожденной аниридии

Врожденная аниридия, по классической классификации, в 3/4 случаев развивается как изолированная глазная аномалия без вовлечения других органов и систем [13], в 1/4 — как синдромальная патология. Причиной изолированной ВА в 90% являются мутации гена *PAX6* (11p13; OMIM *607108), в том числе хромосомные перестройки с вовлечением локуса гена или удаленной *цис*-регуляторной области, контролирующей его экспрессию [3], расположенные внутри соседних генов (*ELP4* и *TRIM44*). В 5% случаев ВА может быть обусловлена мутациями генов *PITX2*, *FOXC1*, *FOXE3*, *CYP1B1* и др. [2, 11]. Причина заболевания остается неидентифицированной в 5%.

Врожденная аниридия может являться составной частью синдрома WAGR (2,4–13% случаев), ассоциированного с делециями региона 11p13, которые захватывают локусы генов *PAX6* и *WT1* [2, 14]. WAGR-синдром (OMIM #194072) характеризуется четырьмя основными фенотипическими проявлениями — опухолью Вильмса (W), врожденной аниридией (A), урогенитальными нарушениями (G) и задержкой психомоторного развития (R) различной тяжести. *PAX6*-ассоциированные синдромальные формы аниридии, отличные от WAGR-синдрома, наблюдаются не менее чем в 12% случаев и обусловлены как перестройками 11p13, так и внутригенными *PAX6*-мутациями [14, 15].

Кроме того, ВА описана как симптом редких полиорганных наследственных синдромов с установленной или неустановленной генетической причиной в других генах (до 5%) [2, 10, 11, 14].

PAX6-ассоциированная аниридия

Еще недавно считалось, что большинство случаев ВА относятся к «изолированной классической аниридии» (OMIM #106210 — AN1) [16]. Совершенствование исследований в области молекулярной генетики, патофизиологии и возможностей клинического обследования пациентов показало, что помимо пороков переднего и заднего сегментов глаза при аниридии могут встречаться морфологические изменения коры больших полушарий и мозжечка; гипоплазия мозолистого тела, передней комиссуры, эпифиза и гипофиза; нарушение обоняния и слуха, неврологические и когнитивные дефекты, дисфункция мозжечка и гипоталамо-гипофизарной системы [17]. Все эти изменения, с точки зрения тератологии человека, связаны с поражением нескольких видов тканей, имеющих общие происхождение (нейроэктодермальное или мезенхимальное) и регуляцию эмбриогенеза, контролируемую геном *PAX6*. Доля встречаемости нарушений в этих тканях из-за выраженного клинического полиморфизма определена нечетко. В последнее время некоторые авторы любую форму врожденной изолированной аниридии стали считать синдромальной патологией и называть *PAX6*-синдромом [18].

Врожденная аниридия как панокулярная патология

Как упоминалось выше, при аниридии в большей или меньшей степени поражены несколько структур глаза. Врожденная и/или осложненная катаракта встречается у 50–85% пациентов [19, 20], гипоплазия центральной ямки (фовеа), по данным разных авторов, выявляется в 41–86% случаев [10, 19, 21, 22], гипоплазии зрительного нерва — в 10–23% [21]. По результатам электроретинографии у 74–100% пациентов наблюдаются те или иные признаки ретинальной дисфункции [23–26]. Частота нистагма составляет от 81 до 95% [10, 19]. Его возникновение может быть связано как с повреждением афферентной части зрительного пути (гипоплазией центральной ямки, зрительного нерва), так и с органическим поражением центральной нервной системы.

Кроме того, обнаруживаются признаки дисгенеза угла передней камеры в виде уменьшения толщины цилиарного тела и корня радужки, сохранения остатков мезодермальной ткани в трабекулярной зоне. У 6–75% пациентов в позднем детском возрасте развивается осложненная глаукома (медиана приходится на возраст 8,5 года) [10, 17, 19].

Кератопатия установлена у 45–85% больных [22]. Развитие кератопатии обычно начинается с периферического утолщения эпителия роговицы и ее васкуляризации, чаще на первом десятке лет жизни. Клинически кератопатия проявляется симптомами «сухого глаза», рецидивирующими эрозиями, светобоязнью, формированием язв и островков субэпителиального фиброза. В терминальной стадии роговица приобретает иррегулярную структуру и может полностью терять свою прозрачность [19].

Возможные системные поражения при врожденной аниридии

Ассоциированные с аниридией системные нарушения распространены гораздо шире, чем предполагалось ранее [2, 10, 14, 15]. Они обусловлены важной ролью гена *PAX6* в эмбриональном развитии центральной нервной и других систем и органов. Частота дополнительных системных нарушений определялась только в некоторых ретроспективных исследованиях. Так, P. Netland с соавт. [10] на выборке из 83 больных приводит следующую статистику: зубные аномалии — 35%, задержка развития — 17%, нарушение тактильной чувствительности — 16%, депрессия — 12%, гипосомния — 5%, костно-мышечные аномалии — 13%, астма — 12%, нарушение фертильности — 11%, болезни желчного пузыря — 8%, гипертензия — 8%, сахарный диабет — 7%. В работе подчеркивается, что частота указанных изменений достоверно выше популяционных.

В различных работах подтверждается частая вовлеченность в патологический процесс систем и органов, отличных от глаз, однако без оценки частоты встречаемости, тем не менее их спектр повторяется в разных работах. Помимо структурных аномалий мозга, перечисленных выше, возможны и функциональные нарушения нервной системы, такие как снижение мышечного тонуса; нарушение координации, мелкой моторики рук, походки; задержка психомоторного развития, судороги, эпилепсия, пирамидный синдром от средней до тяжелой степени выраженности, когнитивные нарушения при сохранном интеллекте; нарушения сна, поведения; снижение слуха, обоняния [2, 15, 27–32].

Считается, что умственное развитие пациентов с врожденной аниридией в целом сохранено [2, 33], однако частота задержки психомоторного развития составляет 12–17% [10, 14, 34]. Более того, при тщательном