

ПИГМЕНТНЫЙ РЕТИНИТ

НОРЗ (Национальная Организация Редких Заболеваний) с благодарностью к Alessandro Iannaccone, MD, MS, доценту кафедры офтальмологии, руководителю лаборатории Lions Visual Function Diagnostic в том числе сервиса Генетической диагностики заболеваний сетчатки, Научного центра Университета Теннесси и Гамильтонского Глазного Института за помощь в подготовке настоящего доклада.

СИНОНИМЫ ПИГМЕНТНОГО РЕТИНИТА

- › пигментная абитрофия сетчатки
- › колбочко-палочковая дистрофия
- › ПР

ОБЩЕЕ ОБСУЖДЕНИЕ

Пигментный ретинит (ПР) включает в себя большую группу наследственных заболеваний зрения, которые вызывают прогрессирующую дегенерацию сетчатки. Периферическое (или боковое) зрение постепенно уменьшается и в большинстве случаев вовсе пропадает. Центральное зрение, как правило, сохраняется до конца. Некоторые формы ПР могут быть связаны с глухотой, ожирением, болезнями почек и другими общими проблемами со здоровьем, в том числе с центральной нервной системой и метаболическими расстройствами, а иногда и с хромосомными аномалиями.

ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

ПР, как правило, начинается с ухудшения зрения в ночное время суток или в тусклом освещении, также с проблемами к адаптации к приглушённому освещению после пребывания на ярком свете вне зависимости от длительности времени. Симптомы чаще начинают себя проявлять в возрасте от 10 до 40 лет, но ПР также может проявить себя ранее и позднее указанных интервалов. Характерно, что симптомы развиваются постепенно, с течением времени. Внезапное появление таких симптомов может указывать на различные причины, такие как аутоиммунный процесс. Пожилые люди с внезапным появлением этих симптомов в особенности рискуют воспринять их как проявления рака (так называемую паранеопластическую ретинопатию).

Скорость и степень прогрессирования потери зрения при ПР может варьироваться. Кстати, периферическое зрение, потерянное при ПР, особенно хорошо описывается различными авторами. В различных исследованиях сообщалось, что в большинстве переменных факторов является возраст начала симптомов. Прогрессирование болезни может варьироваться не только между семьями и между подтипами ПР, но и в пределах самой семьи. Однако, потом темп и способ прогрессии протекают довольно предсказуемо и шаблонно. Этот шаблон означает, что в течение первого десятилетия больные испытывают замедленные темпы прогрессирования симптомов заболевания, которые в течение последующих двух десятилетий разгоняются, затем в течение оставшейся части жизни снова замедляются. Когда болезнью затронуты другие члены семьи, то можно наблюдать похожие темпы прогрессирования в этой семье, но некоторая степень изменчивости ПР все же существует.

Некоторые пациенты с ПР или связанных с ним другими заболеваниями наблюдают комплекс проявлений, влияющих на другие органы, называемые синдромами. Самые распространенные и связанные с ПР (так называемые «системные») проблемы, которые вызывают более сложные синдромы тугоухости и ожирения, в этом обзоре рассматриваются как «Родственные синдромы».

ПРИЧИНЫ

Пигментный ретинит - это группа наследственных прогрессирующих заболеваний, которые могут передаваться по наследству по аутосомно-рецессивному, аутосомно-доминантному или Х-сцепленному рецессивному типу. Также может существовать тип наследования по материнской линии, передающийся через митохондриальные ДНК.

Хромосомы, находящиеся в ядре клетки человека, несут в себе генетическую информацию для каждого человека. Клетки человеческого тела обычно имеют 46 хромосом. Пары человеческих хромосом пронумерованы от 1 до 22, а половые хромосомы обозначаются X и Y. У мужчин одна X-и одна Y-хромосома, у женщин две X хромосомы. Каждая хромосома имеет короткое плечо обозначаемое "p" и длинное плечо обозначаемое "q". Хромосомы, в свою очередь, подразделяются на множество пронумерованных групп. Например, хромосома 11p13 относится к группе 13 на коротком плече хромосомы 11. Пронумерованные полосы указывают расположение тысяч генов, которые присутствуют в каждой хромосоме.

Аутосомно-доминантные заболевания возникают, когда только одна копия гена несет в себе разновидность (мутацию), которая является достаточным для возникновения заболевания. При доминантном типе заболевания патологический ген может быть унаследован от любого из родителей, или может быть результатом новой мутации (так называемая мутация de novo). Риск передачи патологического гена от болеющего родителя потомству составляет 50% для каждой беременности, независимо от пола родителя или пола самого ребенка. Однако, в некоторых формах доминантных заболеваний, включая некоторые доминантные типы ПР, пациенты, которые наследуют мутированный ген не заболевают, или болезнь у них будет развиваться в очень мягкой форме (такое явление называется неполной пенетрантностью, это значит что признаки кодируемые данным геном проявляются не в 100% случаев). Ген RP11 (PRPF31), вызывающий аутосомно-доминантный тип ПР особенно склонен к этому, что создает значительные диагностические трудности. Дети, которые не унаследуют ген приводящий к аутосомно-доминантному типу болезни о котором идет речь выше, даже если

они родились от болеющих родителей, болеть не будут.

Аутосомно-рецессивные заболевания проявляются тогда, когда индивидум наследует мутации того же гена от каждого родителя. Если человек получает один нормальный ген и один болезнетворный (мутированный), то он или она будут носителем этой болезни, без проявления каких-либо симптомов. Риск того, что двое родителей-носителей передадут дефектный ген составляет 25% для каждой беременности. Риск рождения ребенка, который будет, как и родители, носителем составляет 50% для каждой беременности. Шанс иметь ребенка, который получит нормальные гены от обоих родителей и будет здоров – 25%. Риск проявления аутосомно-рецессивного заболевания обычно является одинаковым для мужчин и женщин. Все дети, рожденные от человека с аутосомно-рецессивным типом болезни получают одну копию дефектного гена от одного из болеющих родителей. Таким образом, они будут здоровыми носителями. Ребенок, рожденный от пациента, страдающего аутосомно-рецессивным заболеванием может заболеть при условии если один из болеющих родителей зачал этого ребенка с носителем такой же мутации и того же гена, приводящего к заболеванию (то есть, один родитель болеет, а другой носитель). Если это произойдет, то риск рождения больного ребенка составляет 50%. Если один болеющий человек зачал ребенка с другим болеющим и их болезнь вызвана мутацией в одном гене, то риск рождения больного ребенка составит 100%, так как ген, который вызывает заболевания у обоих родителей один и тот же.

Поскольку большинство людей имеют некоторые отклонения в своих генах, то родители, которые являются близкими кровными родственниками (единокровными), имеют больше шансов рождения детей с аутосомно-рецессивным генетическим заболеванием. Эти дети, как правило, носят точно такие же изменения в обеих копиях генов (гомозиготный). Однако, в большинстве случаев, аутосомно-рецессивные заболевания возникают из-за случайных связей между двумя недогадывающимися здоровыми носителями, каждый из которых обычно является носителем ярко выраженной мутации в одном гене (составной гетерозиготный).

Х-сцепленные рецессивные нарушения провоцируются аномалией в гене расположенном в Х-хромосоме. Женщины имеют две х-хромосомы,

однако, одна из них «выключена» или неактивна в ходе развития. Данный процесс называется *лайонизацией* и все гены данной хромосомы деактивируются. Лайонизация является случайным процессом, и варьирует от ткани к ткани, а в тканях она может варьировать от клетки к клетке. Женщины, которые имеют болезнетворный ген, который находится в одной из X-хромосом, являются носителями заболевания. В результате процесса лайонизации большинство женщин-носительниц имеют около 50% нормальных X хромосом и около 50% мутированных X хромосом в каждой ткани, и обычно демонстрируют только легкие формы симптомов заболевания.

Из-за случайности процесса лайонизации, существует исключение из этого правила, особенно если неактивная копия X-хромосомы существенно «перекошена» в пользу одной из копий. Если сохраняется нормальный экземпляр, то женщина-носитель может быть полностью бессимптомна. Если мутированная копия гена преобладает, то женщина-носитель может быть поражена заболеванием в равной степени как и мужчина. Порой, структура и соотношение неактивности X-хромосомы будут различаться между глазами, которые носительницы могут продемонстрировать в виде существенной несимметричности заболевания (например, один глаз пострадал значительно, а другой - гораздо меньше).

В отличие от женщин, мужчины обладают одной X хромосомой. Если мужчина наследует X-хромосому, содержащую болезнетворный ген, то он обязательно будет болеть. Мужчина с болезнетворным геном в X хромосоме передаст этот ген всем своим дочерям, которые будут носительницами. В свою очередь, данный мужчина не сможет передать заболевание своим сыновьям, так как мужской пол от своих отцов наследует исключительно Y-хромосому. Женщина-носитель болезнетворного гена в X-хромосоме имеет 50% шанс с каждой беременности родить дочку-носительницу, 50% - здоровую дочку, 50% - болеющего сына и 50% - здорового сына.

В последние годы успехи молекулярной генетики повлияли на понимание и классификацию наследственных заболеваний сетчатки, возможно, более чем любая другая группа других глазных заболеваний. Выявлено 170 генов, приводящих к ПР.

РОДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Признаки следующих заболеваний могут быть похожи на ПР. Сравнения могут быть полезны для дифференциальной диагностики.

Врожденный Амавроз Лебера (ВАЛ) и раннее начало ПР (РНПР) особые формы ПР, характеризующиеся наличием тяжелых симптомов с рождения или вскоре после него. Эта подгруппа ПР наследуется по аутосомно-рецессивному типу, и по X-хромосоме. Они, как правило, имеют значительно более раннее начало, чем другие формы ПР. Недостаток зрения с рождения, такой как ВАЛ, обычно принимается за неустойчивость глаз, известное как нистагм. Нистагм характеризуется быстрым, либо блуждающим движением глазных яблок. Внешний вид задней части глаза (сетчатки) может быть нормальным или почти нормальным в течение нескольких лет, но тестирование функции сетчатки в ответ на вспышки света (электроретинограмма или ЭРГ) неизменно показывают состояние болезни у этих пациентов. У пациентов с ВАЛ часто развиваются деформации роговицы, вызывая высокий астигматизм вплоть до откровенной конусовидной деформации роговицы известной как кератоконус. Быстрое распознавание и молекулярно-генетическая диагностика для ВАЛ становится все более важным с момента когда 3 независимых испытания генной терапии к настоящему времени продемонстрировали частичное восстановление зрения в одном виде ВАЛ связанном с геном RPE65 (см. ниже). Есть много различных генов, ответственных за ВАЛ и за рецессивную форму РНПР.

Перицентральный ПР это такой подтип ПР который характеризуется потерей бокового зрения справа и вокруг центра в виде формы бублика. Эта форма ПР может быть унаследовано различными способами (рецессивным, доминантным и спорадическим, то есть без неопределенной наследственности). Перицентральный ПР, как правило, имеет более позднее начало, чем типичный ПР и вызывает куда меньшую потерю периферического зрения (фактически, при этой форме дальняя часть зрительного поля страдает редко) также сообщается, что эта форма имеет замедленный темп прогрессирования по сравнению с типичным ПР, но, в отличие от

него, периферический ПР, как только пациент ощутит его симптомы, будет стремиться посягнуть на центральное зрение более быстро и более сильно, чем при обычном ПР. В результате этого заболевания, пациенты с периферическим ПР, как правило, испытывают большую потерю остроты зрения и центрального зрения, чем периферического и это больше похоже на инверсный ПР, который на сегодняшний день правильно называть конусно-палочковой дистрофией. По показаниям ЭРГ, периферический ПР поражает палочки и колбочки в равной степени или, порой, больше колбочки, чем палочки. Гены, ответственные за периферический ПР еще не определены, но исследования, с целью обнаружить их, продолжаются.

Группа заболеваний, которую часто путают с ПР, связана с мутациями лишь в единственном гене, известном как **NR2E3**. Этот ген поражает онтогенез (*совокупность процессов индивидуального развития от зарождения до конца жизни*) ретинальных клеток-прешественников. Мутации в этом гене приводят к нарушениям, которые могут быть представленными клиническими картинами, известными как витреоретинальная дистрофия Гольдмана-Фавре, усиленная S-конусным синдромом, и агглютинированной пигментной дегенерацией сетчатки. Эти три состояния, которые наследуются по аутосомно-рецессивному типу, объединяет такая характеристика как врожденная ночная слепота и лучше, чем обычное (или выборочно лучше сохранена) видение коротких чувствительных волн. В отличие от ПР, эти пациенты имеют более медленные темпы прогрессирования заболевания, но также склонны к осложнениям, как и пациенты с ПР, и, как правило, не подвержены, например, расщеплению сетчатки в макулярной и периферической областях (ретиношизис) и отслойкам сетчатки. Изменения сетчатки, затрагивающие пациентов с данной группой заболеваний, различаются по внешнему виду от белёсых вкраплений до монето-образной формы областей слияния пигментации, которая обычно находится под сетчаткой, а не внутри нее, как при ПР.

Колбочко-палочковая дистрофия (КПД) - термин, который идентифицирует группу заболеваний, передающиеся по наследству по аутосомно-рецессивному, аутосомно-доминантному, X-сцепленно

рецессивному или митохондриальному (наследуется по материнской линии) типам. КПД противоположна ПР и, как правило, поражает центральное и дневное зрение гораздо более жестоко, чем периферическое и ночное зрение. КПД, по крайней мере частично, генетически отличается от ПР. Однако, в зависимости от мутации, определенные гены, экспрессирующиеся как в колбочки так и в палочки, могут привести к ПР или к КПД.

Хороидеремия – данное заболевание наследуется по х-сцепленно-рецессивному типу и характеризуется обширными дефектами (атрофия) в пигментном слое клеток внутри сетчатки, ретинального пигментного эпителия и капилляров, лежащих в основе сосудистого слоя, сосудистой оболочке глаза, называемой хориокапиллярным слоем. Подобно ПР, основными симптомами этого заболевания являются прогрессирующее поражение периферических полей зрения и ночная слепота, которые могут начаться еще в детстве и в юношеском возрасте. В отличие от ПР, у пациентов с хороидеремией, как правило, не развиваются пигментные отложения в сетчатке в виде костных телец, но присутствуют довольно разрозненные лоскуты гиперпигментации неправильной формы под сетчаткой. Прогноз прогрессирования болезни более благоприятный чем при ПР и ПР с Х сцепленной хромосомой в частности, но болезнь также приводит с существенной потери зрения.

За редким исключением, хороидеремия поражает исключительно мужчин. В отличие от женщин-носительниц Х-сцепленных ПР, которые обычно испытывают некоторые признаки заболевания в слабой форме либо имеют достаточно позднее проявление, женщины-носительницы хороидеремии только иногда имеют симптомы, хотя некоторые жалуются на проблемы со зрением при тусклом освещении и в ночное время, но уже в преклонном возрасте.

РОДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ

Некоторые люди с ПР могут родиться глухими (синдром Ашера I типа I или детская стадия синдрома Рефсума), либо слабослышащими (синдром Ашера, II типа), или с нарушением слуха (синдром Ашера III типа или взрослая стадия синдрома Рефсума).

Более редкая форма, связанная со слуховым синдромом - это **синдром Вольфрама**, но атрофия зрительного нерва и сахарный диабет являются наиболее выраженным проявлением этого заболевания. Нарушения слуха различной степени тяжести и типа могут присутствовать в видах ПР, вызванных изменениями в митохондриальной ДНК. Представленные виды глухоты/тугоухости в этих типах называются сенсоневральными, то есть, связанные с неисправностью или прогрессирующей дегенерацией слуховых нервов и нервных структур, которые очень похожи на потерю зрения, происходящей на уровне сетчатки.

Синдром Ашера - это группа наследственных заболеваний, характеризующихся ПР и нарушением слуха. Синдром Ашера покрывает 50% всех заболеваний приводящих к слепо-глухоте. Точная распространенность (частота) синдрома Ашера в популяции не известна, но по оценкам затрагивает 1 из 10 000 до 1 из 20 000 человек. Синдром Ашера является, по большей части, генетически отличающимся от не-синдромальной формы ПР, хотя в некоторых случаях простых форм ПР (то есть без потери слуха) были зарегистрированы случаи сочетания с мутациями в гене USH2A. Существует три основных типа синдрома Ашера, различающихся по тяжести и возрасту начала проблем со слухом. I тип характеризуется врожденностью и не прогрессирующей не глубокой потерей слуха. II тип характеризуется врожденностью и не прогрессирующей с легкой до умеренной формы потери слуха, при минимальных проблемах с речью. III тип, более редкий, характеризуется прогрессирующим и поздним началом (после словесной) потери слуха, на речь, как правило, не влияет. Хотя три основных типа синдрома Ашера распознаются клинически, существуют многие другие гены отвечающие за эти клинические подтипы. На сегодняшний день было сопоставлено 10

генов (6 для синдрома Ашера I типа - USH1B-G, 3 для II типа - USH2A-C, и один для III типа - USH3A) 8 из которых клонировали. Гена USH1A на хромосоме 14q был удален из списка.

Синдром Рефсума - это медленно прогрессирующее нарушение жирового (липидного) обмена веществ которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу, который характеризуется накоплением фитановой кислоты в крови и тканях. Основные признаки этого заболевания включают в себя общие и взрослые формы ПР, периферическую невропатию (как правило, онемение и слабость), нарушение координации движения (атаксия), а также позднее начало, прогрессирующего снижения слуха.

ДИАГНОСТИКА

ПР диагностируется с помощью электроретинографии (ЭРГ), которая показывает прогрессивную потерю функций фоторецепторов, и проверки полей зрения. И в добавок молекулярно-генетическое тестирование