

С.А. БОРЗЕНОК, М.Ф. ШУРЫГИНА, О.В. ХЛЕБНИКОВА, В.А. СОЛОМИН

УДК 617.735-002-07

МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, г. Москва

Медико-генетический научный центр РАМН, г. Москва

Современные возможности дифференциальной диагностики болезни Штаргардта

Шурыгина Мария Федоровна

аспирант МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова

127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а, тел. (499) 488-84-05, e-mail: dr.shurygina@mail.ru

Болезнь Штаргардта является одной из наиболее распространенных центральных наследственных макулярных дистрофий и составляет до 7% всех ретинальных дистрофий.

Несмотря на четко описанные в литературе клинические и офтальмоскопические критерии болезни Штаргардта и других наследственных дистрофий сетчатки, нередко одно и то же заболевание описывается различными врачами под разными наименованиями или, напротив, в единое понятие объединяются весьма далекие формы. Авторы обследовали 32 пациентов (64 глаза) с предполагаемым диагнозом «болезнь Штаргардта». При проведении дифференциальной диагностики диагноз был подтвержден в 31,3% случаев.

Ключевые слова: болезнь Штаргардта, Фундус Флявимакулятус, молекулярно-генетическая диагностика, оптическая когерентная томография, аутофлуоресценция.

S.A. BORZENOK, M.F. SHURYGINA, O.V. KHEBNIKOVA, V.A. SOLOMIN

IRTC «Eye Microsurgery» named after acad. S.N. Fedorov» MH of RF, Moscow

Medical Genetic Scientific Centre RAMS, Moscow

Modern possibilities of differential diagnosis of the disease Stargardt

Disease Shtargardt is one of the most common hereditary central macular dystrophy and up to 7% of all retinal dystrophies. Despite the well-described in the literature clinical and ophthalmoscopic criteria Shtargardt's disease and other hereditary retinal dystrophies, often one and the same disease described by different doctors with different names or, alternatively, combined into a single concept of a very distant form. The authors examined 32 patients (64 eyes) with presumed diagnosis of the disease Shtargardt. In the differential diagnosis of the diagnosis was confirmed in 31.3% of cases.

Keywords: stargardt disease, Fundus Flavimaculatus, molecular genetic diagnosis, optical coherence tomography, auto-fluorescence.

ЦВЕТНЫЕ ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ НА СТР. 274

Наследственные абiotрофии сетчатки характеризуются клиническим полиморфизмом и генетической гетерогенностью. В настоящее время описано около 50 клинических фенотипов наследственных абiotрофий сетчатки, представленных более 100 генетическими вариантами [1]. Проблема ранней диагностики наследственных дистрофий была и остается актуальной в медицинском и социальном отношениях. Это связано с тем,

что наследственные дистрофии сетчатки, даже при своевременном выявлении и адекватном лечении, рано приводят к слабовидению, и, как следствие, возникают сложности в самообслуживании больных и их социальной адаптации [2].

Болезнь Штаргардта (БШ) является одной из наиболее распространенных центральных наследственных макулярных дистрофий и составляет до 7% всех ретинальных дистрофий [3].



БШ, как правило, диагностируется на первом или втором десятилетии жизни. Заболевание дебютирует снижением остроты центрального зрения, наличием абсолютной или относительной центральной скотомы, нарушением цветового зрения. Отмечается постепенное снижение частотных и амплитудных показателей фотопической электроретинографии (ЭРГ) на фоне сохраненных скотопических компонентов ЭРГ. Клинически БШ характеризуется развитием атрофии фоторецепторного слоя и ретинального пигментного эпителия (РПЭ) в макулярной области с характерным металлическим блеском, отсутствием макулярного и фовеального рефлексов [4] (рис. 1).

В литературе нередко объединяют термины БШ и фундус флавимакулятус (ФФ), подчеркивая тем самым предполагаемое единство происхождения [5]. Так же, как и БШ, ФФ диагностируется на первом или втором десятилетии жизни. Отмечаются нарушения цветового зрения, преимущественно за счет зеленого и красного цветов, при периметрии относительные и абсолютные скотомы в проекции заднего полюса сетчатки. ЭРГ регистрирует снижение амплитуды волны b глобальной ЭРГ, частота ритмической ЭРГ снижена в 2-3 раза, амплитудные показатели локальной ЭРГ на красный цвет отсутствуют, на синий и зеленый — снижены. Характерными офтальмоскопическими признаками ФФ являются деколорация дисков зрительных нервов с височной стороны, незначительное сужение артерий, макулярный и фовеальный рефлексы незначительно деформированы, макула плоская, фовеа плохо дифференцируется, «металлический блеск», перераспределение пигмента, белые или желтовато-белые глубокие дефекты пигментного эпителия заднего полюса — «пятна», различающиеся в пределах одного глазного дна по форме, размеру, непрозрачности, плотности, а иногда и по видимой глубине. Среди различных геометрических форм преобладали круглые или линейные [1, 6].

Для БШ характерен аутосомно-рецессивный тип наследования, хотя описан и более редкий аутосомно-доминантный, не имеющий особенностей фенотипических проявлений [7].

Таблица 1.

Генетические варианты болезни Штаргардта

Тип наследования	Локус	Ген
АР*	1p21-p22	ABCA4
АР	8q21-q22	CNGB3
АД**	6q14	ELOVL4
АД	4p	PROML1

Примечание:

АР* — аутосомно-рецессивный тип наследования.

АД** — аутосомно-доминантный тип наследования

Значительную роль в обеспечении ранней диагностики БШ играет проведение молекулярно-генетического анализа, направленного на поиск мутаций в уже известных генах [8]. Установлено, что мутации в гене ABCA4 являются причиной развития четырех клинически полиморфных абнотрофий сетчатки: БШ, ФФ, смешанной пигментной и центральной пигментной абнотрофии сетчатки.

Несмотря на четко описанные в литературе клинические и офтальмоскопические критерии тех или иных наследственных дистрофий сетчатки, нередко одно и то же заболевание описывается различными врачами под разными наименованиями или, напротив, в единое понятие объединяются весьма далекие формы [9].

Ошибка диагностики БШ — довольно частое явление в поликлинических условиях. По данным некоторых авторов из 40 больных, обследованных за один год, диагноз БШ был поставлен под сомнение у 12 (30%) [10].

Последние достижения в области обработки изображений на основе новых технологий, таких как оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяют выявить ранее неидентифицируемые структуры. ОКТ высокого разрешения позволяет в естественных условиях дифференцированно оценивать состояние слоев сетчатки и обнаруживать микроструктурные изменения (рис. 2).

Кроме качественного анализа, ОКТ позволяет провести количественную оценку толщины фовеа у пациентов с БШ [11]. Но анализ клеток РПЭ в естественных условиях до некоторых пор был невозможен. Сегодня регистрация аутофлуоресценции (АФ) предоставляет *in vivo* информацию об уровне и распределении липофусциновых гранул (ЛГ) в клетках РПЭ. Известно, что ЛГ накапливаются как с возрастом, так и при различных наследственных и дегенеративных заболеваниях сетчатки [12] (рис. 3).

Ценность диагностики, как известно, заключается в распознавании заболевания в наиболее ранней стадии. Например, при наличии признаков центральной дегенерации сетчатки зачастую ставится диагноз БШ, в то время как сходные клинические проявления характерны и для ряда других моногенных наследственных заболеваний сетчатки, например, колбочковой дегенерации и начальной стадии развития колбочко-палочковой дегенерации [12].

Клиническая картина заболевания в сопоставлении с результатами исследований и молекулярно-генетическим анализом помогают правильной постановке диагноза.

Цель

Анализ спектра нозологических форм центральных дистрофий сетчатки у пациентов с диагнозом БШ при направлении, оценка диагностической ценности комплекса современных исследований, включая высокотехнологичные.

Материалы и методы

Было обследовано 32 пациента (64 глаза), из них 19 женщин и 13 мужчин, с предполагаемым диагнозом болезнь Штаргардта. 27 семей имели единичные случаи заболевания, в одной семье — 2 больных сибса, и одна семья с аутосомно-доминантной формой в двух поколениях. По национальному составу исследуемую группу составляли русские (79%), чеченцы (9%), лезгины (3%), армяне (3%), цыгане (3%). Минимальный возраст пациента на момент обследования — 7 лет, максимальный — 52 года. Всем пациентам проводился комплекс клинических и молекулярно-генетических исследований. Клинические исследования включали визометрию, статическую периметрию, проверку зрения на цвета (полихроматические таблицы Рабкина), электрофизиологические исследования по международному стандарту, включающему регистрацию фотопической и скотопической ЭРГ, смешанной, мелькающей ЭРГ на 30 Гц (RETI-port/scan 21, Roland Consult, Germany). Дополнительно проводили оптическую когерентную томографию (Cirrus HD-OCT 4000, Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin, USA), флуоресцентную ангиографию и регистрацию аутофлуоресценции на ретинальном ангиографе HRA-2 (Heidelberg, Германия).

Всем пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК, с целью поиска трех наиболее частых мутаций Gly863Ala, Ala1038Val, Gly1961Glu в гене ABCA4.



Результаты и обсуждение

По результатам наших исследований, все пациенты были поделены на 3 группы. В первую группу вошли пациенты ($n=10$, 31,3%) с подтвержденным диагнозом БШ. Вторую группу ($n=10$, 31,3%) составили больные, которым по результатам клинических исследований был поставлен диагноз ФФ. В третью группу ($n=12$, 37,5%) вошли пациенты с другими клиническими диагнозами.

Рисунок 1.

Глазное дно левого глаза пациентки Ш., 17 лет. Левый глаз. Диагноз ОУ: болезнь Штаргардта. Зрение 0,8 н/к. Ослабление физиологического рефлекса в макулярной области. Изменения симметричные на обоих глазах. При проведении молекулярно-генетического исследования образцов ДНК найдена мутация Gly1961Glu в компаунд-гетерозиготном состоянии

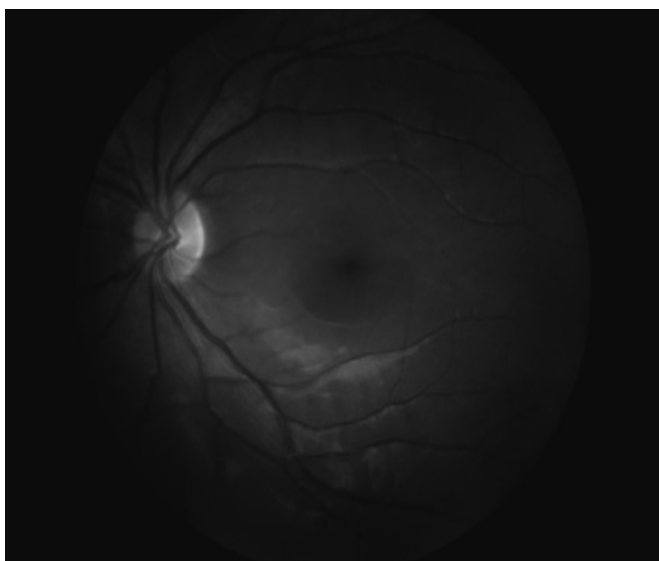


Рисунок 2.

Оптическая когерентная томография левого глаза пациентки Ш., 17 лет. Диагноз ОУ: болезнь Штаргардта. Зрение 0,8 н/к. В области фовеа дефект наружных сегментов фоторецепторов. Резкое истончение фоторецепторного слоя. Истончение сетчатки парафовеально. Изменения симметричные на обоих глазах

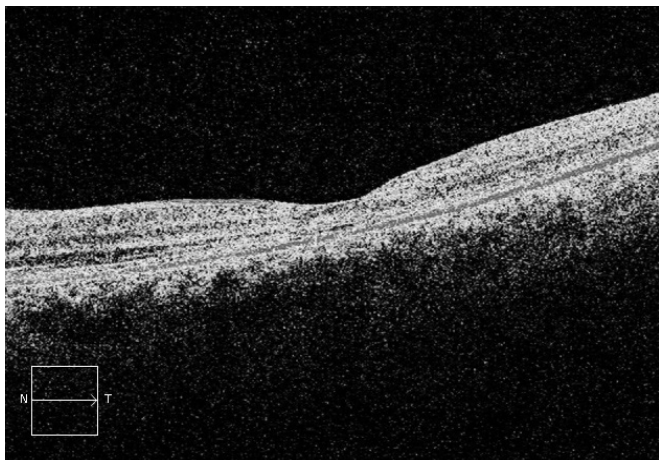
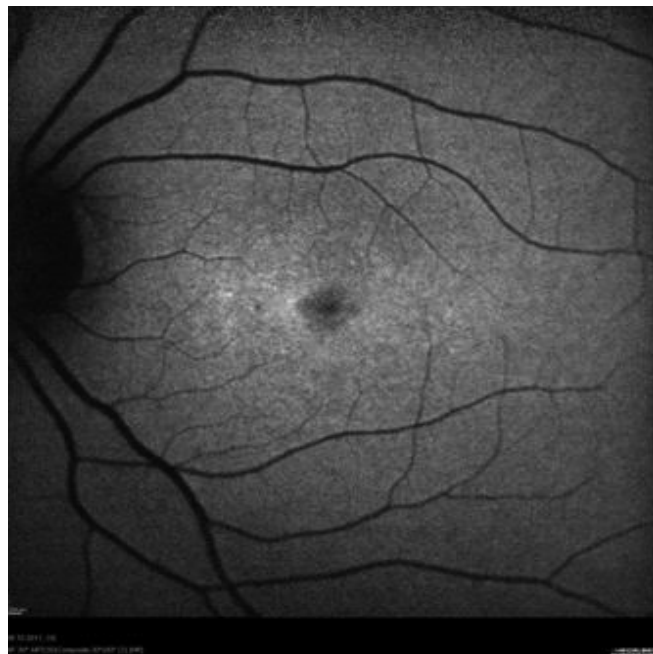


Рисунок 3.

Регистрация аутофлюоресценции на левом глазу пациентки Ш., 17 лет. Диагноз ОУ: болезнь Штаргардта. Зрение 0,8 н/к. Снижение физиологической гипоаутофлюоресценции в макулярной области. Диффузно рассеянные участки гипераутофлюоресценции в макулярной области, свидетельствующие о накоплении ЛГ в клетках РПЭ. Изменения симметричные на обоих глазах



Обследованные I группы имели типичную офтальмоскопическую картину БШ. По данным анамнеза, заболевание манифестировало снижением остроты центрального зрения в среднем в 14,5 лет (5-25 лет). На момент осмотра острота зрения составляла 0,25 (0,02-0,8). У всех выявлены нарушения цветного зрения на красный и зеленый цвета. В 9 случаях была зафиксирована абсолютная центральная скотома до 10°. Нормальная смешанная ЭРГ зарегистрирована у 7 пациентов (14 глаз), субнормальная — у 3 (6 глаз). У всех пациентов была зарегистрирована нормальная скотопическая ЭРГ. У всех пациентов выявлено уменьшение толщины сетчатки в области фовеа, которая составила $129 \pm 31,2$ мкм. При регистрации аутофлюоресценции у всех пациентов было зарегистрировано снижение физиологической гипоаутофлюоресценции в макулярной области, с одновременным усилением патологической, имеющей, как правило, форму вытянутого овала. При оценке площади патологической гипоаутофлюоресценции она составила в среднем $1,91$ мм² (от 0,36 до 5,43 мм²). В I группе из 10 пациентов мутации в гене ABCA4 были обнаружены у 5. Gly1961Glu в компаунд-гетерозиготном состоянии у 4 пациентов, Ala1038Val в гомозиготном состоянии у одного пациента.

Обследованные II группы имели типичную офтальмоскопическую картину ФФ. По данным анамнеза, у всех пациентов заболевание манифестировало снижением остроты центрального зрения в среднем в 14,1 год (5-30 лет). На момент осмотра острота зрения 0,15 (0,03-0,4). У всех выявлены нарушения цветного зрения на красный и зеленый цвета. Во всех случаях была зафиксирована абсолютная центральная скотома от 10° до 20. Смешанная и скотопическая ЭРГ у всех пациентов были субнормальные. У всех пациентов выявлено уменьшение тол-



щины сетчатки в области фовеа, которая составила $125 \pm 21,8$ мкм. При регистрации аутофлюоресценции у всех пациентов было зарегистрировано снижение физиологической гипоаутофлюоресценции в макулярной области, с одновременным усилением патологической, имеющей, как правило, форму вытянутого овала. При оценке площади патологической гипоаутофлюоресценции она составила в среднем $6,6 \text{ мм}^2$ (от $0,47$ до $24,66 \text{ мм}^2$). Во II группе из 10 пациентов при молекулярно-генетическом исследовании образцов ДНК мутации были обнаружены у 8. Все мутации были в компаунд-гетерозиготном состоянии: Ala1038Val — у 4, Gly1961Glu — у 3, Gly863Ala — у одного пациента.

В III группу вошли пациенты, нозологический спектр патологии которых представлен в таблице 2.

Таблица 2.
Распределение фенотипов заболеваний сетчатки и найденных мутаций у обследованных пациентов

Клинический диагноз	Общее количество больных	Частые мутации в гене ABCA4 (количество больных)
БШ	10	5
ФФ	10	8
Смешанная пигментная абнотрофия	2	2
Ювенильный ретиношизис	1	-
Центральная хориоретинальная беспигментная абнотрофия сетчатки типа «бычий глаз»	2	-
Желтопятнистая центральная дистрофия в виде бабочки	2	-
Смешанная желтопятнистая абнотрофия сетчатки	1	-
Смешанная хориоретинальная абнотрофия	1	-
Макулит неясной этиологии, в стадии ремиссии (вторичная макулодистрофия)	2	-
Центральная пигментная абнотрофия	1	-
ВСЕГО:	32	15

В III группе из 12 пациентов у 2 найдена мутация Ala1038Val, в компаунд-гетерозиготном и гомозиготном состоянии. Необходимо отметить, что оба пациента имели клинику смешанной пигментной абнотрофии сетчатки. У оставшихся 10 пациентов третьей группы искомые мутации не выявлены.

Выводы

1. При проведении дифференциальной диагностики БШ с другими наследственными и вторичными поражениями макулярной области с использованием всего необходимого спектра диагностического оборудования диагноз БШ был подтвержден всего в 31,3% случаев.

2. Оптическая когерентная томография и регистрация аутофлюоресценции являются необходимым и важным дополнением к стандартному комплексу диагностических исследований, проводимых при диагностике БШ, предоставляющие объективную информацию об уровне и характере патологического процесса *in vivo*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудзенко С.В., Хлебникова О.В., Беклемищева Н.А. и др. ДНК-диагностика наследственных абнотрофий сетчатки, обусловленных мутациями в гене ABCA4 // Медицинская генетика. — 2006. — Т. 5, № 9. — С. 37-41.
2. Хватова А.В., Мухай М.Б. Основные принципы медико-генетического консультирования населения с наследственной офтальмопатологией в Тверской области // Офтальмология. — 2007. — Т. 4, № 4. — С. 55-62.
3. Kaplan J., Gerber S., Larget-Piet D. et al. A gene for Stargardt's disease (fundus flavimaculatus) maps to the short arm of chromosome // Nat. Genet. — 1993. — Vol. 5. — P. 308-311.
4. Зольникова И.В., Рогатина Е.В. Дистрофия Штаргардта: клиника, диагностика, лечение // Клиницист. — 2010. — № 1. — С. 33-37.
5. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва / под ред. А.М. Шамшиновой. — М.: Медицина, 2001. — 528 с.
6. Klien B.A., Krill A.E. Fundus Flavimaculatus // American Journal of Ophthalmology. — 1967. — Vol. 64, № 1. — P. 3-23.
7. Krill A.E., Deutman A. The various categories of juvenile macular degeneration // Trans. Am. Ophthal. Soc. — 1972. — Vol. 70. — P. 220-245.
8. Michaelides M., Hunt D., Moore A. The genetics of inherited macular dystrophies // Journal of Medical Genetics. — 2003. — Vol. 40. — P. 641-650.
9. Шершевская С.Ф. Основные формы первичных и вторичных дистрофий желтого пятна (клиника, диагностика и некоторые вопросы морфологии): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новокузнецк, 1970. — 30 с.
10. Шамшинова А.М. Локальная электроретинограмма в клинике глазных болезней: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1989. — 42 с.
11. Gerth C., Zawadzki R.J., Choi S.S. Visualization of Lipofuscin Accumulation in Stargardt Macular Dystrophy by High-Resolution Fourier-Domain Optical Coherence Tomography // Arch. Ophthalmol. — 2007. — Vol. 125. — P. 575.
12. Delori F.C., Keihauer C., Sparrow J.R. Origin of Fundus Autofluorescence // Atlas of fundus autofluorescence imaging. — Springer, 2007. — P. 17-25.
13. Терапевтическая офтальмология: руководство для врачей / под ред. М.Л. Краснова, Н.Б. Шульпиной. — М.: Медицина, 1985. — 558 с.