

Болезнь Норри: основные симптомы заболевания и важность раннего генетического анализа (клинический случай)

А.М. Хотеева¹, М.Ф. Шурыгина^{1,2}, И.А. Мишина³

¹ФГАУ «НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, Москва

²Центр Генетики и Репродуктивной Медицины «Генетико», Москва

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва

РЕФЕРАТ

Представлен клинический случай болезни Норри у мальчика 6 лет. Родители своевременно обратились к офтальмологу, когда ребенку было 4 месяца, однако окончательный диагноз был поставлен более чем через 5 лет. Особенностью данного случая явилось наличие у пациента, помимо витреоретинопатии и двусторонней отслойки сетчатки,

врожденного порока развития радужки – аниридии, не являющейся типичным признаком болезни Норри. Современный метод генетического тестирования (секвенирование нового поколения – next generation sequencing – NGS) позволил выявить ранее не описанную мутацию в гене NDP и установить окончательный клинико-генетический диагноз.

Ключевые слова: болезнь Норри, витреоретинопатия, отслойка сетчатки, ген NDP. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;3: 96–99.

ABSTRACT

Norrie disease: main symptoms and importance of early genetic analysis (case report)

A.M. Khoteeva¹, M.F. Shurygina^{1,2}, I.A. Mishina³

¹The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

²The Center of Genetics and Reproductive Medicine Genetico, Moscow

³Research Centre for Medical Genetics, Moscow

We present a clinical case of Norrie disease in a 6-year-old boy. The parents had in time an ophthalmologist consultation when the child was 4 months old, but the final diagnosis was made more than 5 years later. A specific feature of this case in addition to vitreoretinopathy and bilateral retinal detachment was the presence of a congenital malformation of the iris – aniridia, which is not a typical sign of Norrie disease. A modern

method of genetic testing (next generation sequencing – NGS) made it possible to detect a previously undescribed mutation in the NDP gene and make a final clinical and genetic diagnosis.

Key words: Norrie disease; vitreoretinopathy; retinal detachment; NDP gene. ■

Point of View. East – West. 2021;3: 96–99.

Болезнь Норри – редкая наследственная патология, основным проявлением которой является врожденная или развившаяся в младенчестве слепота. Заболевание ассоциировано с мутациями в гене NDP, тип наследования – X-сцепленный рецессивный, болеют преимущественно лица мужского пола. При рождении передний отрезок глаза пациентов, как правило, не изменен, определяются псевдоглиомы в виде серовато-желтых

масс, расположенных позади хрусталиков, наряду с дисгенезом сосудов сетчатки и лейкокорией. В первые недели-месяцы жизни ребенка развивается двусторонняя частичная или полная отслойка сетчатки. В дальнейшем могут появиться катаракта, нистагм, передние и задние синехии, лентовидная кератопатия и измельчение передней камеры с повышением внутриглазного давления. Описаны случаи микрофтальма, а также субатрофии главно-

го яблока [1].

Внеглазные симптомы патологии могут включать прогрессирующую нейросенсорную тугоухость, задержку роста, когнитивные нарушения, расстройства нервно-психического развития (в частности, аутистического спектра), поражение периферических сосудов, судороги, эректильную дисфункцию и пр. [1, 2].

Дифференциальная диагностика болезни Норри сложна вследствие

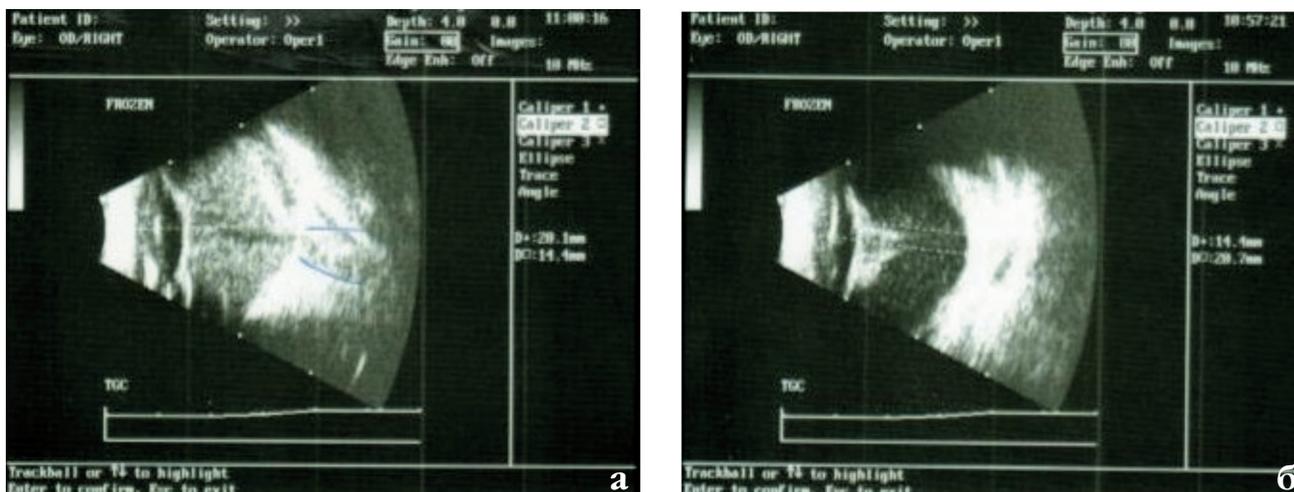


Рис. Результаты ультразвукового офтальмосканирования правого (а) и левого глаза (б) пациента Е., 4 мес. На обоих глазах определяются тотальная V-образная отслойка сетчатки, а также множественные гиперэхогенные субретинальные включения, более выраженные на правом глазу.

большого спектра витреоретинопатий у детей, причины которых могут быть как наследственными (ретинит Коатса, семейная экссудативная витреоретинопатия и пр.) [1], так и не наследственными (ретинопатия недоношенных, последствия осложненного течения беременности, неблагоприятные факторы окружающей среды и пр.) [3].

Медико-генетическое консультирование и проведение генетического анализа является абсолютно необходимым условием постановки окончательного клинико-генетического диагноза у всех пациентов с подозрением на наследственную причину витреоретинопатии. Это крайне важно для определения прогноза заболевания у конкретного пациента, а также для планирования рождения других детей в семье [4].

ЦЕЛЬ

Представить клинический случай, демонстрирующий значимость современной комплексной диагностики болезни Норри офтальмологом и генетиком.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Родители пациента Е., 4 мес., обратились к офтальмологу с жалобами на плавающие движения глаз и

слезотечение у ребенка. На приеме выявлено отсутствие фиксации взгляда и слезения за светом/игрушками.

Пациенту было проведено диагностическое обследование в условиях операционной с помощью цифровой широкоугольной ретиальной камеры Retcam (Natus Medical Inc., USA). По результатам обследования установлено, что внутриглазное давление (ВГД) составило 21 и 17 мм рт.ст. на правом и левом глазу соответственно. Определялось увеличение диаметра роговицы на правом глазу до 16x16 мм, на левом глазу до 14x14 мм. На обоих глазах угол передней камеры был открыт, визуализировалась недифференцированная трабекулярная сеть. Выявлены полная аниридия и помутнение всех слоев хрусталика правого глаза, частичная аниридия левого глаза. Кроме того, определялись двусторонние помутнения и множественные шварты в стекловидном теле; рефлекс с глазного дна был беловато-желтым. Глубже лежащие среды из-за выраженных изменений хрусталика правого глаза и стекловидного тела обоих глаз четко не визуализировались.

Ультразвуковое В-сканирование выявило двусторонние тотальные V-образные отслойки сетчатки высотой 14,4 мм, гиперэхогенные субретинальные включения (рис.).

При сборе анамнеза установлено, что ребенок родился в срок, роды естественные, без особенно-

стей, рост при рождении – 52 см, вес – 3280 г. Во время беременности мать перенесла острое респираторное заболевание (ОРЗ) с повышением температуры тела. На 11-12 неделе – угроза прерывания беременности на фоне острого цистита у матери. Ранее развитие ребенка (до 4 мес.) соответственно возрасту. Семейный анамнез не отягощен.

На основании полученных данных пациенту был поставлен диагноз: врожденный порок развития: – полная аниридия, последствия внутриутробного увеита, осложненная катаракта, тотальная отслойка сетчатки, вторичная декомпенсированная глаукома правого глаза; врожденный порок развития – частичная аниридия, последствия внутриутробного увеита, тотальная отслойка сетчатки, вторичная компенсированная глаукома левого глаза.

В течение последующих 2 лет пациенту в разных клиниках были проведены лентэктомиа и витрэктомия на обоих глазах. На левом глазу была проведена сначала ретинопекция с дренированием субретинальной жидкости, позднее – ревизия витреальной полости с удалением образовавшегося гемофтальма.

Согласно данным медицинской документации, острота зрения обоих глаз после хирургических вмешательств не изменилась. Родители обращались за консультацией к генетику, окончательный клинико-генетический диагноз не был установ-

лен в связи с недоступностью на тот момент необходимых генетических анализов. До 6 лет пациент наблюдался у офтальмолога по месту жительства, проводилась коррекция ВГД правого глаза с помощью антиглаукомных препаратов.

В возрасте 6 лет пациента Е. родители самостоятельно обратились к офтальмогенетику в связи с текущей беременностью матери (8 недель), при этом основной целью консультации было определение вероятности рождения здорового ребенка.

На момент осмотра офтальмогенетиком пациента Е. обращало на себя внимание беспокойное поведение ребенка. В контакт с врачом не вступал, на просьбы не отвечал, осознанная речь отсутствовала. При общении с родителями выполнял только самые простые просьбы, присутствовали навыки опрятности. Со слов матери, проблем со слухом, задержки моторного развития, судорог у ребенка не наблюдалось. Из сопутствующей патологии установлены неполная блокада правой ножки пучка Гиса, а также крипторхизм (оперированный). Других обследований у специалистов (оториноларинголога, невролога, психиатра, логопеда) не проходил.

Остроту зрения, реакцию на свет проверить не удалось, пальпаторно внутриглазное давление было в пределах нормы. При осмотре правого глаза визуализировались лентовидное горизонтальное помутнение роговицы в оптической зоне, передняя камера с прозрачной влагой, полная аниридия, афакия. В проекции зрачка определялась бесформенная масса темно-коричневого цвета. Глубже лежащие среды не просматривались. При осмотре левого глаза отмечались трихиаз, субатрофия глазного яблока, равномерно мутная роговица. Визуализация глубже лежащих сред была затруднена.

Наследственный характер патологии пациента Е. заподозрен офтальмогенетиком на основании наличия глазной (аниридия) и внеглазной (задержка нервно-психического развития) симптоматики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведены поиск мутации в гене

РАХб, а также определение вариации числа копий 11p13, ответственных за аниридию, при этом изменения не были выявлены. В связи с текущей беременностью матери и необходимостью пренатальной диагностики было проведено расширенное генетическое исследование методом NGS (next generation sequencing /секвенирование нового поколения). По результатам анализа в генах, ответственных за возникновение аниридии, мутаций также обнаружено не было. Однако выявлена ранее не описанная мутация в гене NDP (NM_000266.3(NDP): c.385G > T, p.Glu129*), ассоциированном с болезнью Норри, а также с X-сцепленной экссудативной витреоретинопатией [5].

При сопоставлении клинической картины и результатов генетического исследования установлен окончательный диагноз пациента Е. – болезнь Норри.

Болезнь Норри – редкая наследственная патология, основным симптомом которой является врожденная или развившаяся в первые месяцы жизни двусторонняя витреоретинопатия с формированием отслойки сетчатки. В настоящее время описано около 400 случаев заболевания, которым в подавляющем большинстве случаев болеют лица мужского пола [1]. В основе болезни Норри лежат мутации в гене NDP, кодирующем белок норрин. Функции его на данный момент четко не определены, однако установлено, что он участвует во Frizzled-зависимом сигнальном каскаде, отвечающем за образование сосудов сетчатки и внутреннего уха [5]. Изменение структуры норрина приводит к развитию витреоретинопатии и отслойки сетчатки, а также нейросенсорной тугоухости. При этом первые два из перечисленных признаков имеют место с рождения/раннего младенчества, а тугоухость, как правило, развивается в более позднее время (медианный возраст – 12 лет) [1]. Выраженность симптомов, а также системная вовлеченность определяются степенью изменения гена NDP [6]. Так, у 20-30% пациентов имеется задержка нервно-психического развития и умственная отсталость [1].

Многообразие симптомов заболевания, разные периоды их появ-

ления, сложность дифференциальной диагностики, на наш взгляд, приводят к затруднениям в установлении диагноза. Так, в представленном случае из симптомов, типичных для болезни Норри, при первом осмотре пациента были выявлены только грубые изменения в стекловидном теле и двусторонняя отслойка сетчатки. Кроме того, имел место не описанный при данном заболевании симптом – аниридия. Развитие помутнений роговицы, субатрофии левого глаза, а также наличие когнитивных нарушений и задержки развития были выявлены позже, по мере взросления ребенка.

Перенесенные матерью ОРЗ и цитит во время беременности, вероятно, были расценены офтальмологами как причина внутриутробной инфекции, итогом которой стали соответствующие изменения органа зрения. После установления клинического диагноза ребенок был проконсультирован генетиком, однако ограниченность в материально-техническом обеспечении не позволила провести необходимый генетический анализ. Исследование было выполнено позже, и основной причиной его проведения была беременность матери и желание родителей узнать, какова вероятность рождения здорового ребенка. При этом изначально поиск мутаций основывался на наличии у пациента аниридии, а ранее не описанная мутация в гене NDP была случайной находкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразие клинических проявлений со стороны глаз, поражение других органов и систем, отягощенный семейный анамнез (патология глаз у родителей или других кровных родственников пациента) могут свидетельствовать о наследственной природе заболевания. Командная работа офтальмолога и генетика, своевременное медико-генетическое консультирование и проведение необходимых генетических исследований помогут установить точный клинико-генетический диагноз, определить прогноз течения заболевания, осуществить прогноз дальнейшего деторождения/рождения здорового потомства в семье. Это в

полной мере относится к представленному нами редкому случаю пациента с болезнью Норри.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prevalence of rare diseases: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=649 [Last update: February 2020].

2. Smith S.E., Mullen T.E., Graham D. et al. Norrie disease: extraocular clinical manifestations in 56 patients. *Am. J. Med. Genet.* 2012; 158A(8): 1909-17.

3. O'Neill J.F. The ocular manifestations of congenital infection: a study of the early effect and long-term outcome of maternally transmitted rubella and toxoplasmosis. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1998; 96: 813-829.

4. Méjécase C., Malka S., Guan Z. et al. Practical guide to genetic screening for

inherited eye diseases. *Ther. Adv. Ophthalmol.* 2020; 12: 2515841420954592.

5. Dickinson, J.L., Sale M.M., Passmore A. et al. Mutations in the NDP gene: contribution to Norrie disease, familial exudative vitreoretinopathy and retinopathy of prematurity. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006; 34(7): 682-688.

6. Ke J., Harikumar K.G., Erice C et al. Structure and function of Norrin in assembly and activation of a frizzled 4-Lrp5/6 complex. *Genes. Dev.* 2013; 27(21): 2305-19.