

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ РОГОВИЦЫ С ПЕРЦЕПТИВНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ (СИНДРОМ ХАРБОЙЯНА) ОБУСЛОВЛЕННОЙ МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ SLC4A11 У РЕБЕНКА: СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Кугаева Е.С., Морковкина О.А., Иванова В.Ф.

*Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра глазных болезней, г. Минск*

Ключевые слова: наследственные дистрофии роговицы, SLC4A11, эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса, синдром Харбойяна.

Резюме: в этой работе мы представляем редкий случай наследственной эндотелиальной дистрофии роговицы с перцептивной тугоухостью (синдром Харбойяна), опыт молекулярной диагностики и лечения этого заболевания.

Resume: we present a rare case of hereditary corneal endothelial dystrophy with perceptual hearing loss (Harboyan's syndrome), the experience of molecular diagnosis and treatment of this disease.

Актуальность. Одна из наиболее тяжелых патологий в педиатрической офтальмологии - врожденные помутнения роговицы. Врожденные помутнения роговицы обширная группа включающая: многочисленные наследственные дистрофии роговицы, мезодермальные дисгенезии, аномалии из ряда синдрома переднего расщепления (Петерса, Ригера, Чендлера), расстройства системного метаболизма, врожденную глаукому, склерокорнеа, стафилому, дермоид роговицы, внутриутробную инфекцию [1]. Дифференциальная диагностика и лечение врожденных помутнений роговицы всегда является трудной задачей.

Цель: установить этиологию наследственного заболевания у пациентки с двусторонним диффузным помутнением роговицы.

Задачи: 1. Установление этиологии наследственных дистрофий роговицы; 2. Определение тактики ведения пациентов с наследственными дистрофиями.

Материалы и методы. В проведенное исследование было включено 15 пациентов: 10 девочек и 5 мальчиков в возрасте 3-13 лет, находившихся на стационарном лечении в офтальмологическом отделении 4-ой ГДКБ г. Минска в период с 2015 по 2020 годы.

Пациентам выполнено офтальмологическое обследование, включающее визометрию, биомикроскопию, тонометрию, авторефрактометрию, оптическую когерентную томографию роговицы, эхобиометрию, эхоскопию. Медикаментозное лечение проводили 14 пациентам. Девочке 9 лет была произведена сквозная субтотальная кератопластика и для установления этиологии заболевания образцы ДНК, полученные от пробанда и ее матери, были исследованы методом высокопроизводительного секвенирования на базе РНПЦ «Мать и дитя».

Результаты и их обсуждение. Под наблюдением находилась пациентка 9 лет. При тщательном сборе анамнеза оказалось, что в возрасте 8 месяцев мать пациентки начала замечать у нее помутнение роговицы. Далее проводились лабораторные обследования, которые исключили ряд инфекционных заболеваний: краснуху, герпе-

тическую инфекцию, цитомегаловирусную инфекцию, сифилис; также был исключен мукополисахаридоз. Девочке многократно назначались курсы противодистрофического и рассасывающего лечения, после которых не наблюдалось улучшений. Заболевание продолжало прогрессировать, ухудшалась острота зрения, появились светобоязнь и боль в глазах.

На момент первичного осмотра отмечались жалобы на изменение остроты зрения на протяжении суток (снижение по утрам и улучшение в течение дня), слезотечение, ощущение инородного тела в глазу, острота зрения составляла OD = 0.06 не корригирует; OS = 0.1 с -2.0D = 0,2.

Биомикроскопия - выявлен отек, помутнение всех слоев роговицы, выраженная складчатость десцеметовой мембраны, отдельные эрозии различного диаметра, окрашивающиеся флюоресцеином (рис. 1). Результаты тонометрии: OD и OS 20 мм.рт.ст. При эхоскопии обоих глаз стекловидное тело было прозрачным, оболочки прилежали, дополнительных эхосигналов не обнаружено. Было отмечено снижение чувствительности роговицы на OD и OS.

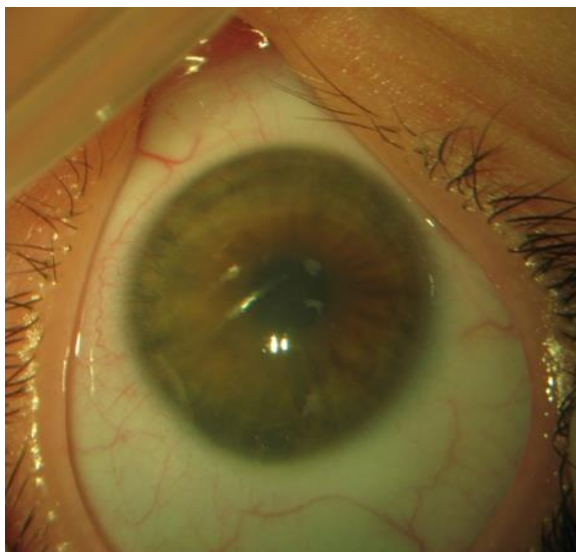


Рис. 1 – Биомикроскопическая картина правого глаза пациентки до оперативного лечения

Также была выполнена оптическая когерентная томография роговицы. На полученных томограммах роговицы хорошо видны измененные эндотелиальные клетки, зоны, лишенные нормальных эндотелиальных клеток, лизис и дефекты десцеметовой мембраны на OD и OS. Центральная толщина роговицы составила OD - 993 мкм, OS - 990 мкм (рис. 2).

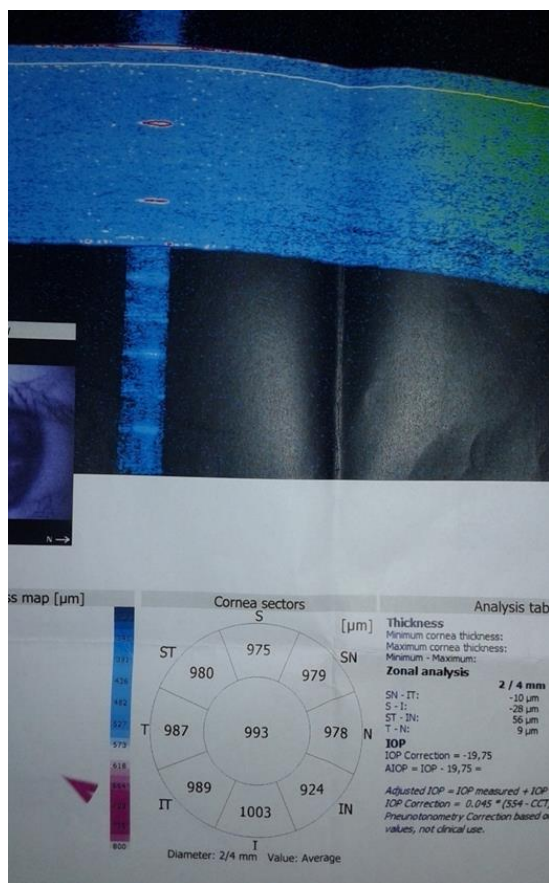


Рис. 2 – ОКТ роговицы правого глаза пациентки до оперативного лечения

Учитывая клинические признаки без положительной динамики пациентке 15.11.2019г. под эндотрахеальным наркозом произведена субтотальная сквозная кератопластика на худшем правом глазу. Использовали неконсервированную донорскую роговицу. Диаметр трепана для роговицы донора и реципиента был одинаков и равен 7,5 мм. Трансплантат роговицы после иридотомии поместили в ложе реципиента и фиксировали 4 узловыми и непрерывным швами нейлон 10.0. Послеоперационное течение не осложненное. При выписке: острота зрения $OD=0,1n/кор$. Глаз спокойный, роговичный трансплантат прозрачный, фиксирован хорошо. Данные исследований в послеоперационном периоде приведены в таблице 1.

Табл. 1. Сравнение показателей ОДостроты зрения и ОКТ до и после операции.

	Острота зрения	Центральная толщина роговицы
До операции	$OD = 0,06 n/кор$	993 мкм
После операции (при выписке)	$OD = 0,1 n/кор$	807 мкм
После операции (спустя 6 месяцев)	$OD = 0,1 n/кор$	750 мкм



Рис. 3 - Биомикроскопическая картина правого глаза пациентки после оперативного лечения

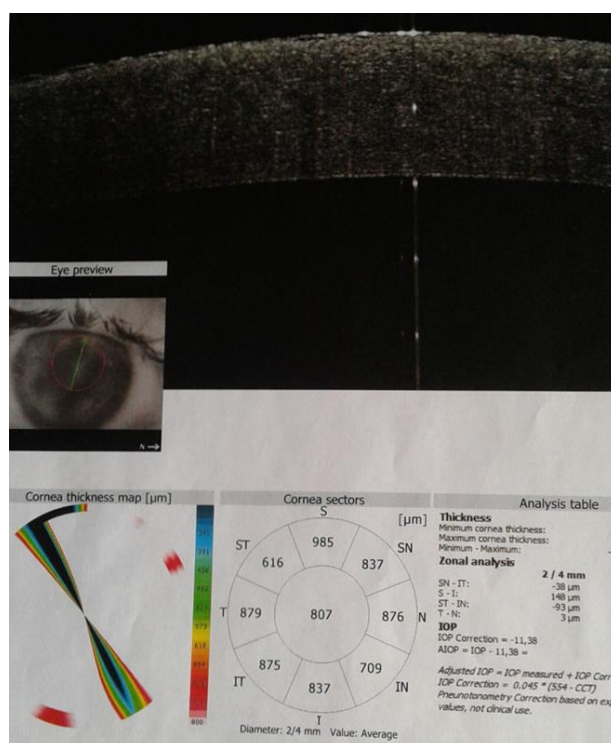


Рис. 4 -ОКТ роговицы правого глаза пациентки после оперативного лечения

Несмотря на то, что роговичный трансплантат прозрачен, по данным ОКТ его структура не отличается от нормальной, центральная толщина роговицы превышает нормальные значения. При сквозной кератопластике, как бы идеально она не была произведена, остается возможность проникновения влаги ПК в строму роговицы через раневой канал между роговицей донора и реципиента. Патогенетически ориентированным способом лечения является целенаправленная замена патологически измененных слоев роговицы - эндотелиальная кератопластика.

При исследовании образцов ДНК, полученных от пробанда и ее матери методом высокопроизводительного секвенирования на базе РНПЦ «Мать и дитя» у пациентки были выявлены два патогенных варианта, являющихся вероятной причиной заболевания, в гене SLC4A11 в 6 экзоне и 17 интроне: с.733_734delAT

(p.Ile245LeufsTer28) и с.2321+1G>A. Мутации в гене SLC4A11 в гомозиготном и компаундном гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с врожденной наследственной эндотелиальной дистрофией роговицы и эндотелиальной дистрофией роговицы с перцептивной тугоухостью (с-м Харбойяна). Рекомендована консультация сурдолога, ЛОР-врача. Выявлена двусторонняя нейросенсорная тугоухость. Учитывая совокупность клинико-генетических исследований девочка страдает эндотелиальной дистрофией роговицы ОД и ОС с перцептивной тугоухостью (с-м Харбойяна). (3).

На сегодняшний день наиболее распространена в мире классификация дистрофий, в основе которой лежит анатомический принцип в соответствии с наиболее поврежденным слоем роговой оболочки глаза: эпителий, строма или эндотелий. Определены категории (С) числами от 1 до 4, которые отражают уровень доказательств, подтверждающих существование данной конкретной дистрофии. Наиболее изученные дистрофии относятся к категории 1. Это четко определенные дистрофии роговицы, где ген картирован, идентифицирован и известны специфические мутации. Таким образом, у девочки четко определенная врожденная наследственная эндотелиальная дистрофия роговицы ОД и ОС категории 1 (4).

У матери пациентки выявлена мутация с.2321+1G>A в гетерозиготном состоянии в 17 интроне гена SLC4A11. Мутации в гене SLC4A11 в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с эндотелиальной дистрофией роговицы Фукса.(5) Маме девочки 30 лет, в настоящее время у нее патологии со стороны органа зрения не выявлено, однако чувствительность роговицы на обоих глазах снижена.

Причиной патологии является дефицит эндотелия роговицы, что ведет к аномалии Десцеметовой мембраны (ДМ) и в конечном итоге наступает стромальный и эпителиальный отек. Под влиянием генетических факторов, эндотелиальные клетки приобретают морфологию и функции фибробластов и начинают вырабатывать коллагеновые фибриллы и вещество, аналогичное базальной мембране, приводя к пятислойности ДМ и ее утолщению. Пациенты с эндотелиальной дистрофией жалуются на плохое зрение по утрам, но имеется тенденция к улучшению через несколько часов. Это связано с дальнейшим нарушением функции эндотелия из-за гипоксии роговицы, которая происходит в условиях сна с закрытыми глазами. Кроме того во время ночного сна нет испарения влаги с поверхности роговицы, и влага накапливается в роговице. По мере гибели новых эндотелиальных клеток зрение постоянно остается сниженным. Причиной отека является медленно прогрессирующее формирование каплевидных образований (гутт) между эндотелием роговицы и ДМ [6]. При нормальном функционировании эндотелиальных помп поддерживается постоянное динамическое равновесие между притоком жидкости в строму через эндотелиальный барьер и поступлением воды обратно в переднюю камеру по градиенту осмотического давления. Основная цель метаболических помп направить движение воды совместно с током натрия из стромы в переднюю камеру.

Выводы: 1. Совокупность клинико-генетических исследований дает возможность поставить правильный диагноз; 2. Тактика диагностики и дальнейшего ведения пациентов с наследственными дистрофиями роговицы имеют значительные трудности из-за раннего появления жалоб и проявления симптомов, стертой клини-

ческой картины, что усложняет дифференциальную диагностику. Рецидивирующие, болезненные эрозии роговицы у детей нередко принимают за рецидивирующий дендритный кератит или буллезную кератопатию. Вариант с наследственной дистрофией роговицы часто не рассматривается из-за представления о более позднем сроке ее развития и более доброкачественном течении.

Литература

- 1 Хватова А.В., Плескова А.В. Современное состояние проблемы кератопластики у детей. Вестн. офтальмол., 1998.№1.с 52 -56.
2. Гусина А.А., Иванова В.Ф.,Криницкая К.А., Гусина Н.Б. Наследственные эндотелиальные дистрофии роговицы, обусловленные мутациями в гене SLC4A11: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение. Офтальмология.Восточная Европа, 2020 том 10 № 4 с555-567
3. Harboyan, Mamo et al. Congenital corneal dystrophy. Progressive sensorineural deafness in a family. Archives ophtalmologie, 1971; 85: 27–32.
4. Vincent A.L. Corneal dystrophies and genetics in the International Committee for Classification of Corneal Dystrophies era: a review // Clin. ExperimentOphthalmol. – 2014. – Vol. 42, № 1. – P. 4-12.
5. Kumawat B.L., Gupta R., Sharma A. et al. (2016) Delayed onset of congenital hereditary endothelial dystrophy due to compound heterozygous SLC4A11 mutations. Indian J Ophthalmol., vol.64(7), pp. 492-495.
6. Baratz KH, Tosakulwong N, Ryu E, et al. E2-2 protein and Fuch’s corneal dystrophy. New England Journal of Medicine. 2010; 363: 1016-1024. <https://doi.org/>