



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.3.021>



Сушня Г.А.¹ ✉, Красильникова В.Л.², Веренич А.В.¹, Давидюк Т.А.¹, Смирнов И.Н.³

¹ Минская областная детская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

³ 10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Вителлиформная макулодистрофия у ребенка, вызванная редкой мутацией гена IMPG1: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор материала, анализ, обработка, написание текста – Сушня Г.А.; концепция и дизайн исследования, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания и одобрение, редактирование – Красильникова В.Л.; сбор материала, написание текста, редактирование – Веренич А.В.; сбор материала – Давидюк Т.А.; финальное редактирование – Смирнов И.Н.

Подана: 19.05.2025

Принята: 08.09.2025

Контакты: halina.sushchenia@yandex.ru

Резюме

Наследственные дистрофии сетчатки – клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний, которые имеют схожие симптомы и картину глазного дна. Иногда только генетический анализ помогает верифицировать правильный клинический диагноз. В данной статье представлен клинический случай генетически подтвержденной вителлиформной макулодистрофии у ребенка, вызванной редкой мутацией гена IMPG1. Ребенок наблюдался с 2016 г. (с 8 лет) с диагнозом «вителлиформная макулодистрофия Беста». К развитию заболевания приводит чаще всего мутация в гене BEST1. В приведенном случае причиной явилась мутация в гетерозиготном состоянии в 8-м экзоне (из 17) гена IMPG1, приводящая к замене аминокислоты метионин на лизин в положении 270 (р. Met270Lys, мутация типа миссенс). Известно, что мутация гена IMPG1 обнаруживается при фовеомакулярной вителлиформной дистрофии с началом во взрослом возрасте и ранее не выявлялась у детей с клиническими проявлениями заболевания. Проведение молекулярно-генетического анализа было необходимо для верификации диагноза, а также для генетического консультирования родственников из группы риска и пренатального тестирования беременности с высоким риском.

Ключевые слова: вителлиформная макулодистрофия, наследственные заболевания сетчатки, дети, генетический анализ, мутация гена IMPG1

Sushchenia H.¹ ✉, Krasilnikova V.², Viarenich A.¹, Davidiuk T.¹, Smirnov I.³

¹ Minsk Regional Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Institute for Advanced Studies and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ 10th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Vitelliform Macular Dystrophy in Child Caused by Rare Mutation of IMPG1 Gene: Clinical Case

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collection of materials, analysis, processing, writing of the text – Sushchenia H.; concept and design of the study, critical revision for significant intellectual content and approval, editing – Krasilnikova V.; collection of materials, writing of the text, editing – Viarenich A.; collection of materials – Davidiuk T.; final editing – Smirnov I.

Submitted: 19.05.2025

Accepted: 08.09.2025

Contacts: halina.sushchenia@yandex.ru

Abstract

Hereditary retinal dystrophy is a clinically and genetically heterogeneous group of diseases that have similar symptoms and pattern of the eye bottom. Sometimes only a genetic analysis helps to verify the correct clinical diagnosis. This article presents a clinical case of a genetically confirmed Vitelliform macular dystrophy in a child caused by the rare mutation of IMPG1. The child has been observed since 2016 with 8 years of age with diagnosis of Vitelliform macular dystrophy Best. The disease is most often caused by a mutation in the BEST1 gene. In this case, the cause was a mutation in the heterozygous state in 8th exome (out of 17) of the IMPG1 gene, leading to the substitution of methionine amino acids for lysine at position 270 (p. Met270Lys, misse-type mutation). It is known that the IMPG1 gene mutation is found in feofoamacular-vitelliform dystrophy with onset in adulthood and not previously seen in children with clinical manifestations of the disease. Molecular genetic analysis was necessary to verify the diagnosis, as well as for genetic counseling of at-risk relatives and prenatal testing of high-risk pregnancies.

Keywords: vitelliform macular dystrophy, hereditary retinal diseases, children, genetic analysis, IMPG1 gene mutation

■ ВВЕДЕНИЕ

Вителлиформная макулодистрофия (ВМД) – редкое наследственное заболевание сетчатки, связанное с широким спектром макулярных поражений, обусловленное нарушениями пигментного эпителия сетчатки (РПЭ) и фагоцитарной дисфункцией, характеризующееся накоплением желтого субретинального материала [1, 2].

Заболевание может возникать в любой возрастной группе. Общепринято, что если клинические проявления обнаруживаются у пациентов в возрасте от 3 до 15 лет, то считается вителлиформной макулярной дистрофией Беста, а у пациентов в возрасте от 30 до 50 лет – ВМД с началом во взрослом возрасте с отличиями в клинической картине. По существу, это клинические диагнозы.

Болезнь Беста (ББ), или ВМД, у детей – одна из наиболее частых наследственных макулярных дистрофий детского возраста. Распространенность заболевания



составляет около 1 случая на 10 000 населения [3]. Болезнь получила свое название в честь немецкого офтальмолога Фридриха Беста, который в 1905 г. описал родословную с различными стадиями заболевания. Начало симптомов и степень потери зрения сильно варьируются [4].

Клинически ББ проявляется двусторонними, нередко асимметричными изменениями в макуле [5]. Заболевание встречается в равной степени у мужчин и женщин, без различий по половому признаку [6]. Аутосомно-доминантная макулярная дистрофия является наиболее распространенной формой, вызванной мутациями в гене BEST1, выявляется в 43,3% от общего количества пациентов с ВМД. Случаи аутосомно-рецессивной бестрофинопатии, связанные, по данным литературы, с рецессивными мутациями в гене BEST1, встречаются реже и составляют 13,3% от всех пациентов с ВМД [7].

«Специфическая центральная дистрофия желтого пятна» была впервые описана в 1974 г. Дж. Дональдом Гассом у 9 пациентов, у которых наблюдались различные симптомы, но при офтальмоскопии обнаруживалось общее явление: симметричное, приподнятое, желтое субретинальное образование с центральным пигментированным пятном в фовеа. Эта своеобразная дистрофия, которая теперь известна как фовеомакулярная вителлиформная дистрофия с началом во взрослом возрасте или вителлиформная макулярная дистрофия взрослых (ВМДВ), с тех пор изучалась многими группами исследователей по всему миру [7].

Известно, что ВМДВ – редкое заболевание, и о его распространенности сообщалось нечасто. Далвин и др. сообщили, что распространенность AOFVD в округе Олмстед, штат Миннесота, составляет от 1 случая на 7400 до 8200 человек [8]. Большинство случаев ВМДВ являются спорадическими и не подчиняются четкому принципу наследования. Тем не менее с AOFVD связывают несколько генов, в том числе PRPH2, BEST1, IMPG1 и IMPG2 [7, 9, 10].

Гены интерфоторецепторного матриксного протеогликана 1 (IMPG1) и 2 (IMPG2) были недавно идентифицированы как гены, связанные с AOFVD. IMPG1 был идентифицирован в 2013 г., а IMPG2 – в следующем году. Эти 2 гена кодируют белки, которые секретируются во внеклеточный матрикс сетчатки и играют роль в адгезии сетчатки. Мутации IMPG1 и IMPG2 среди пациентов с семейной формой AOFVD, у которых нет мутаций PRPH2 или BEST1, составляют 4 из 49, или примерно 8%. Таким образом, распространенность этого заболевания среди всех пациентов с ВМДВ, вероятно, составляет менее 8% [7, 11].

Характерной особенностью обоих заболеваний является стадийность течения. Заболевания развиваются в 4 клинических стадии, впервые описанных Кверкесом и др. в 2011 г. с помощью SD-ОСТ [12]. Клинические стадии определяются следующим образом.

Доклиническая стадия (превителлиформная): видимых изменений в макуле нет или наблюдаются сглаженность фовеолярного рефлекса и точечные желтоватые пятнышки на уровне пигментного эпителия (ПЭ) сетчатки. При этом выявляется аномальная электроокулограмма (ЭОГ) [13].

Стадия I, вителлиформная стадия: на этой стадии наблюдается классическое вителлиформное поражение в виде «яичного желтка» – субретинальное отложение желтоватого липофусциноподобного вещества, которое видно при офтальмоскопии. В редких случаях псевдокиста может быть односторонней, располагаться вне зоны

макулы, или образуются несколько вителлиформных очагов (мультифокальная форма). Острота зрения остается высокой.

Стадия II, псевдогипопионная стадия: эта стадия характеризуется отложением липофусцина в стекловидном теле. Липофусциноподобный материал разжижается и смещается книзу под действием гравитационных сил, а также прорывается через ПЭ сетчатки.

Стадия III, вителлиургическая стадия: на этой стадии вителлиформное поражение распадается и резорбируется. Ранее приобретенное вителлиформное поражение может выглядеть как «взбитое яйцо» при офтальмоскопии.

Стадия IV, атрофическая стадия: эта заключительная стадия наступает после рассасывания вителлиформных изменений. Наблюдается овальная зона атрофии ПЭ и хориокапилляров нередко с фокусами субретинального фиброза. Приблизительно в 5% случаев происходит формирование хориоидальной неоваскулярной мембраны [7, 13].

Перспективы терапии: Лю Дж. и др. в 2020 г. сообщали, что малые молекулы 4РВА и 2-НОАА могут восстанавливать глобальную и мембранную экспрессию мутантного бестрофина 1, связанного с аутосомно-доминантным заболеванием (Best vitelliform macular dystrophy – BVMD) и аутосомно-рецессивной бестрофинопатией (ARB), и эти малые молекулы имеют различные механизмы действия. Как 4РВА, так и 2-НОАА значительно увеличивали функцию каналов мутантного BVMD и ARB-бестрофина 1 в клетках HEK293T и iPSC-RPE, полученных от пациентов с BVMD и БРА. Для 4РВА повышенная функция мутантных каналов в BVMD и ARB iPSC-RPE была равна таковой у iPSC-RPE дикого типа бестрофина 1. Таким образом, применение препарата 4РВА может рассматриваться в качестве перспективного терапевтического метода лечения бестрофинопатий [14].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описание клинических проявлений случая вителлиформной макулодистрофии у ребенка, вызванной ранее не описанной в литературе мутацией гена IMPG1.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представляется случай генетически подтвержденной вителлиформной макулодистрофии у ребенка, вызванной мутацией в гетерозиготном состоянии в 8-м экзоне (из 17) гена IMPG1, приводящей к замене аминокислоты метионин на лизин в положении 270 (р. Met270Lys, мутация типа миссенс) по результатам биоинформатического анализа данных секвенирования ДНК, подтвержденной секвенированием по Сегрену.

Офтальмологическое обследование включало визометрию с определением максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ); непрямую офтальмоскопию с помощью бесконтактной линзы MaxField 90,0 D и осмотр с 3-зеркальной линзой Гольдмана (Ocular Inc., США); оптическую когерентную томографию (ОКТ), Copernicus (OPTOPOL Technology, Польша); фоторегистрацию глазного дна проводили на фундус-камере Visucam 500 (Zeiss, Германия).

Полноэкзомное секвенирование белок-кодирующих генов человека методом парно-концевых прочтений было проведено с использованием целевого обогащения геномной ДНК.



Данные секвенирования были проанализированы с помощью автоматизированного алгоритма, заключающего в себе оценку параметров качества секвенирования (модуль FASTQC); удаление адаптеров и последовательностей с низким качеством (модуль SEQPURGE); выравнивание прочтений на версию hg19 генома человека (модуль BWA MEM); фильтрацию оптических и ПЦП-дубликатов (модуль SAMBLASTER); локальную оптимизацию выравниваний (модуль ABRA2); обнаружение вариантов и их фильтрацию согласно качеству (пакет FREEBAYES) и аннотацию вариантов относительно баз данных с клинической информацией (модуль ENSEMBL-VEP).

Алгоритм был протестирован на экзомных данных, для которых существует расшифровка генома золотого стандарта (данные Genome in a Bottle). Чувствительность алгоритма составила 98,6%, средняя специфичность – 99,1%.

Анализ нуклеотидной последовательности методом прямого секвенирования по Сэнгеру проводился на автоматическом генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 DNA Analyzer.

Клинический случай. Родители ребенка А. впервые обратились в 2016 г. с жалобами на снижение остроты зрения у мальчика 8 лет. Со слов родителей, снижение появилось в течение года. При предыдущем профилактическом осмотре, перед началом года, патологии не отмечалось.

При осмотре острота зрения на оба глаза 0,5/0,5 с коррекцией 0,7/0,6 (МКОЗ 20/32 по Снеллену). Оптические среды прозрачны. Передний отрезок без патологии. При офтальмоскопии в области макулы визуализировался кистозный округлый очаг с четкими контурами, с интравитреальным накоплением желтого содержимого, диаметром до 0,8 диаметра диска зрительного нерва, проминирующий в стекловидное тело. ДЗН бледно-розовые, контуры четкие. Ход и калибр сосудов не изменен (рис. 1).

ОКТ 16.02.16: отслойка нейрорепителія сетчатки в области фовеолы с накоплением гиперрефлективного вещества субретинально (рис. 2).

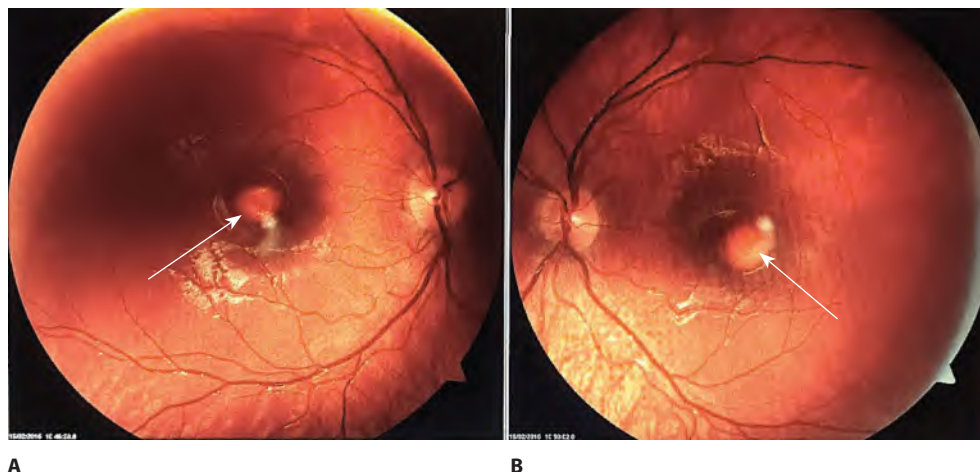
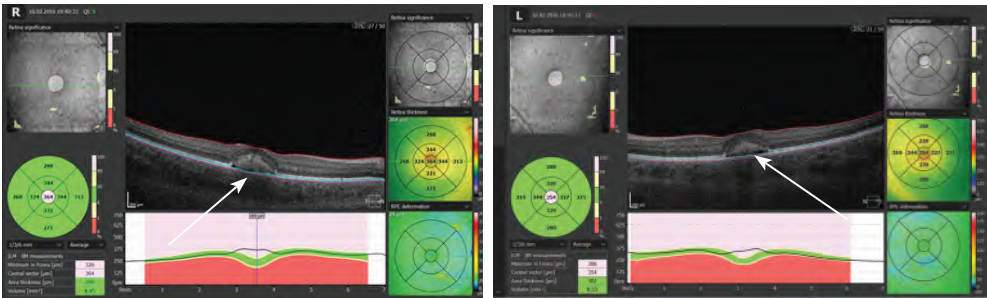


Рис. 1. Данные фоторегистрации глазного дна правого (А) и левого (В) глаза ребенка А. (кистозные макулярные изменения с желтым содержимым отмечены стрелками)

Fig. 1. Photorecording data of the eye bottom of right (A) and left (B) in child's eyes A. (cystic macular changes with yellow content marked by arrows)

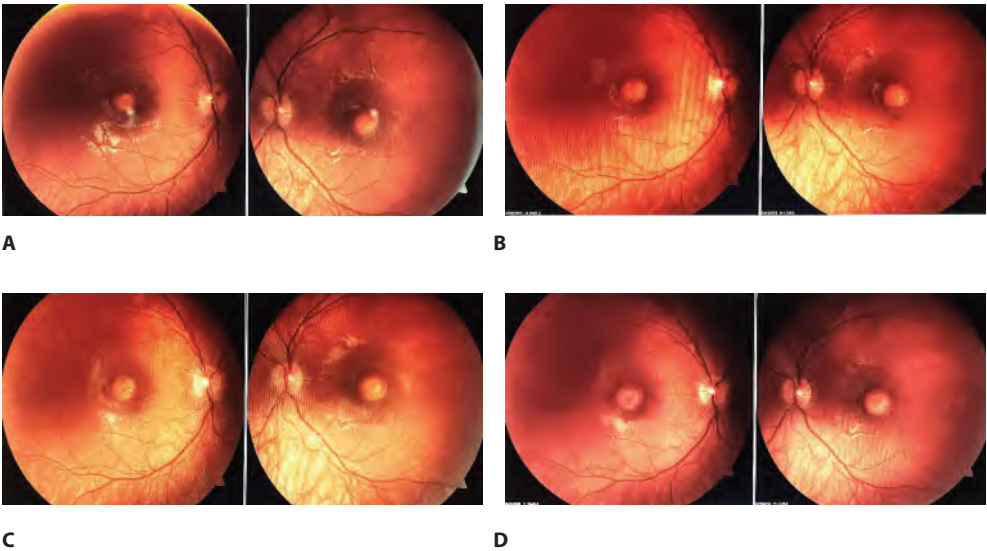


А **В**

Рис. 2. Данные ОКТ правого (А) и левого (В) глаза ребенка А. (фовеолярные субретиальные изменения в обоих глазах отмечены стрелками)
Fig. 2. OCT data of the right (A) and left (B) eye of child A. (foveolar subretinal changes in both eyes are indicated by arrows)

Ребенок наблюдался до 2025 г. с периодичностью осмотров 1 раз в 6 месяцев. Острота зрения оставалась стабильной, картина глазного дна менялась незначительно и соответствовала III стадии (псевдогипопиона) (рис. 3, 4).

Поле зрения на протяжении периода наблюдения не изменялось и соответствовало нормальным возрастным показателям, при микропериметрии в 2025 г. изменений также не было выявлено.



А **В** **С** **Д**

Рис. 3. Данные фоторегистрации глазного дна правого и левого глаза ребенка А. в 2016 (А), 2019 (В), 2021 (С), 2025 (Д) гг. Динамика центральных изменений незначительная
Fig. 3. Data of photo recording of the eye bottom of the right and left eye of child A. in 2016 (A), 2019 (B), 2021 (C), 2025 (D) years. Central change dynamics minor

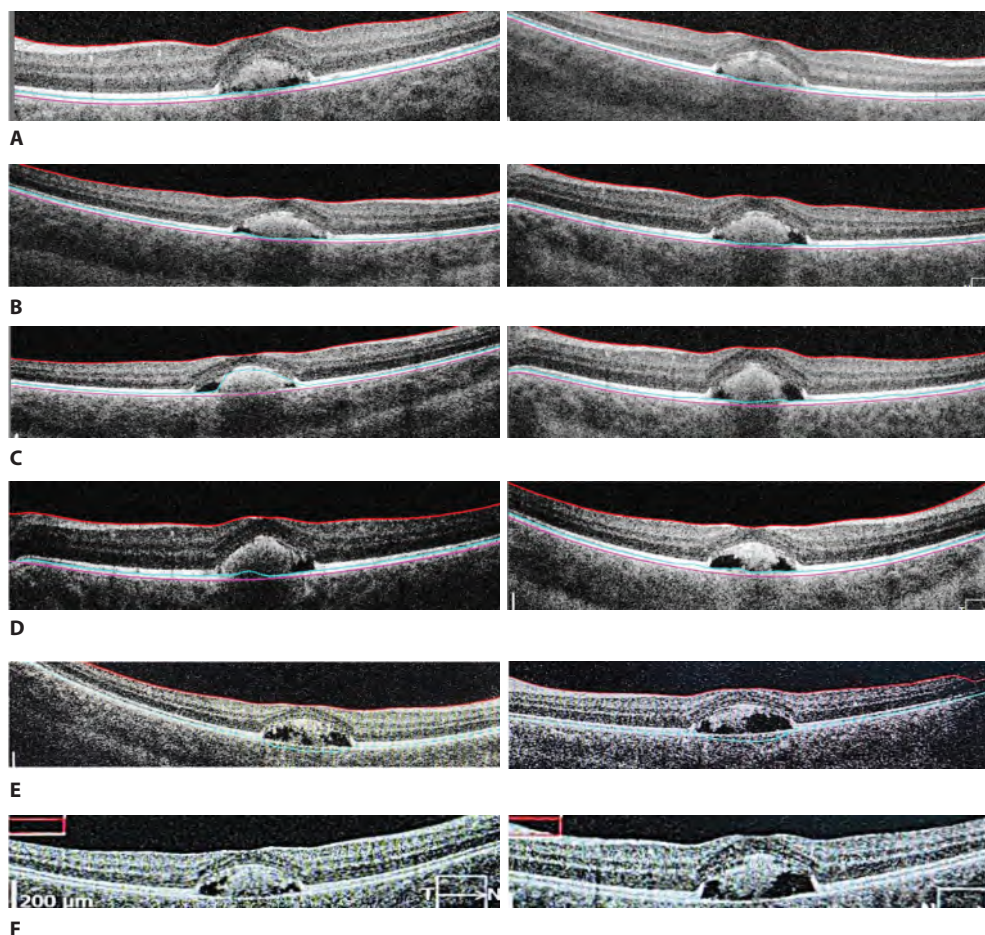


Рис. 4. Данные ОКТ макулярной зоны правого и левого глаза ребенка А. в 2016 (А), 2019 (В), 2021 (С), 2022 (D), 2023 (Е), 2025 (F) гг. Динамика центральных изменений (стадия псевдогипопиона) незначительная

Fig. 4. OCT data of the macular area of right and left eye of child A. in 2016 (A), 2019 (B), 2021 (C), 2022 (D), 2023 (E), 2025 (F) years. The dynamics of central changes (pseudo-hypotropic stage) are minor

В 2024 г. был проведен молекулярно-генетический анализ у ребенка. Обнаружен ранее не описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в 8-м экзоне (из 17) гена *IMPG1*, приводящий к замене аминокислоты метионин на лизин в положении 270 (р. Met270Lys, мутация типа миссенс) по результатам биоинформатического анализа данных секвенирования ДНК (рис. 4), подтвержденной секвенированием по Сегрену.

К развитию ББ приводит чаще всего мутация в гене *BEST1*. В приведенном случае причиной явилась мутация в гетерозиготном состоянии в 8-м экзоне (из 17) гена *IMPG1*, приводящая к замене аминокислоты метионин на лизин в положении 270 (р. Met270Lys, мутация типа миссенс). Мутация гена *IMPG1* обнаруживается при фовеомакулярной вителлиформной дистрофии с началом во взрослом возрасте и ранее

не выявлялась у детей с клиническими проявлениями заболевания. Проведение молекулярно-генетического анализа было необходимо для верификации диагноза, а также для генетического консультирования родственников из группы риска и пренатального тестирования беременности с высоким риском.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай иллюстрирует, что повреждение гена IMPG1, вероятно, встречается чаще, чем принято считать, может вызывать заболевание в том числе и в детском возрасте. Генетический анализ не противоречит клиническому диагнозу «макулодистрофия Беста», лишь подчеркивает важность проведения данного исследования для понимания причин возникновения, течения, распространенности и наследования заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tsang SH, Sharma T. Best Vitelliform Macular Dystrophy. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1085:157–158. PMID: 30578502. doi: 10.1007/978-3-319-95046-4_29
2. Iovino C, Ramtohl P, Au A, Romero-Morales V, Sadda S, Freund KB, Sarraf D. Vitelliform maculopathy: Diverse etiologies originating from one common pathway. *Surv Ophthalmol*. 2023 May-Jun;68(3):361–379. Epub 2023 Jan 30. PMID: 36720370. doi: 10.1016/j.survophthal.2023.01.009
3. Heidary F, Gharebaghi R. Natural course of the vitelliform stage in best vitelliform macular dystrophy: a five-year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259:787–788. doi: 10.1007/s00417-020-04888-1
4. Best F. Ubereine hereditäre Maculaaffektion. Beiträge zur Vererbungslehre. *Z Augenheilkd*. 1905;13:199–212.
5. Battaglia Parodi M, Romano F, Arrigo A, et al. Natural course of the vitelliform stage in best vitelliform macular dystrophy: a five-year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(2):297–301. doi: 10.1007/s00417-019-04454-4
6. Freceer V, Iarossi G, Salvetti A, P, et al. Pathogenicity of new BEST1 variants identified in Italian patients with best vitelliform macular dystrophy assessed by computational structural biology. *J Transl Med*. 2019;17:330. doi: 10.1186/s12967-019-2080-3
7. Nipp GE, Lee T, Sarici K, Malek G, Hadziahmetovic M. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: epidemiology, pathophysiology, imaging, and prognosis. *Front Ophthalmol (Lausanne)*. 2023 Aug 10;3:1237788. PMID: 38983024. PMCID: PMC11182240. doi: 10.3389/fopht.2023.1237788
8. Dalvin LA, Pulido JS, Marmorstein AD. Vitelliform dystrophies: prevalence in olmsted county, Minnesota, United States. *Ophthalmic Genet*. 2017;38(2):143–7. doi: 10.1080/13816810.2016.1175645
9. Grace E, Nipp, Terry Lee, Kubra Sarici, Goldis Malek, Majda Hadziahmetovic. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: epidemiology, pathophysiology, imaging, and prognosis. *Frontiers in Ophthalmology*. 2023 August. doi: 10.3389/fopht.2023.1237788.38983024
10. Nachtigal AL, Milenkovic A, Brandl C, Schulz HL, Duerr LMJ, Lang GE, Reiff C, Herrmann P, Kellner U, Weber BHF. Mutation-Dependent Pathomechanisms Determine the Phenotype in the Bestrophinopathies. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 26;21(5):1597. PMID: 32111077. PMCID: PMC7084480. doi: 10.3390/ijms21051597
11. Salido EM, Ramamurthy V. Proteoglycan IMPG2 shapes the interphotoreceptor matrix and modulates vision. *J Neurosci*. 2020;40(20):4059–72. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2994-19.2020
12. Querques G, Forte R, Querques L, Massamba N, Souied EH. Natural course of adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: a spectral-domain optical coherence tomography analysis. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(2):304–13. doi: 10.1016/j.ajo.2011.01.047
13. Katargina L.A., Denisova E.V., Ryabtsev D.I. Best's disease: a clinical case study of a family case. *Russian pediatric ophthalmology*. 2015;(2). (in Russian)
14. Liu J, Taylor RL, Baines RA, Swanton L, Freeman S, Corneo B, Patel A, Marmorstein A, Knudsen T, Black GC, Manson F. Small Molecules Restore Bestrophin 1 Expression and Function of Both Dominant and Recessive Bestrophinopathies in Patient-Derived Retinal Pigment Epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 May 11;61(5):28. PMID: 32421148. PMCID: PMC7405785. doi: 10.1167/iov.61.5.28