

Белоточечное глазное дно (*fundus albipunctatus*) с мутациями в гене *RDH5* (клиническое наблюдение)

© И.В. ЗОЛЬНИКОВА¹, В.В. КАДЫШЕВ², А.В. МАРАХОНОВ², Р.А. ЗИНЧЕНКО^{2,3}, А.Б. ЧЕРНЯК⁴, С.В. МИЛАШ¹, Л.В. КОГОЛЕВА¹, Ю.А. БОБРОВСКАЯ¹, Н.Ш. КОКОЕВА¹, И.В. ЕГОРОВА¹, С.Ю. РОГОВА¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье описывается клинический случай белоточечного глазного дна (*fundus albipunctatus*, OMIM #136880) с мутациями в гене *RDH5* (OMIM *601617) в 3-м экзоне гена *RDH5* (NM_002905.3:c.500G>A), приводящий к образованию миссенс-замены (p.Arg167His) в гетерозиготном состоянии и не описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в 5-м экзоне гена *RDH5* (NM_002905.3:c.838C>T), приводящий к образованию миссенс-замены (p.Arg280Cys) в гетерозиготном состоянии с характерными биомаркерами этого заболевания у пациента 14 лет. Острота зрения с коррекцией составила ОУ 1,0. Жалобы на ухудшение зрения в темноте сопровождались снижением амплитуды b-волны скотопической электроретинографии (ЭРГ) и a- и b-волн максимальной ЭРГ. Снижение амплитуды a- и b-волн фотопической ЭРГ и амплитуды высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц свидетельствовало о вовлечении в процесс колбочковой системы сетчатки. На аутофлуоресцентных изображениях глазного дна визуализировались нечеткие, зернистые, слегка гиперфлуоресцирующие очажки. На изображениях, полученных при оптической когерентной томографии, визуализировались фокальные утолщения с центром в наружных сегментах фоторецепторов, соответствующие множественным дискретным белоточечным пятнам.

Ключевые слова: белоточечное глазное дно, *fundus albipunctatus*, молекулярная генетика, *RDH5*, электроретинография, оптическая когерентная томография, аутофлуоресценция, ДНК-исследование, мутации, биомаркеры.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Зольникова И.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7264-396X>

Кадышев В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>

Марахонов А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0972-5118>

Зинченко Р.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3586-3458>

Черняк А.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-4676-544X>

Милаш С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3553-9896>

Коголева Л.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2768-0443>

Бобровская Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9855-2345>

Кокоева Н.Ш. — <https://orcid.org/0000-0002-2635-1867>

Егорова И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0636-1734>

Рогова С.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-5570-0707>

Автор, ответственный за переписку: Зольникова Инна Владимировна — e-mail: innzolkova@hotmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Зольникова И.В., Кадышев В.В., Марахонов А.В., Зинченко Р.А., Черняк А.Б., Милаш С.В., Коголева Л.В., Бобровская Ю.А., Кокоева Н.Ш., Егорова И.В., Рогова С.Ю. Белоточечное глазное дно (*fundus albipunctatus*) с мутациями в гене *RDH5* (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2021;137(1):68–73. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113701168>

Fundus albipunctatus with mutations in the *RDH5* gene (clinical case)

© I.V. ZOLNIKOVA¹, V.V. KADYSHEV², A.V. MARAKHONOV², R.A. ZINCHENKO^{2,3}, A.B. CHERNIAK⁴, S.V. MILASH¹, L.V. KOGOLEVA¹, YU.A. BOBROVSKAYA¹, N.S. KOKOEVA¹, I.V. EGOROVA¹, S.YU. ROGOVA¹

¹Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia;

²N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

³Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical case of a 14-year old patient with *RDH5* mutations (OMIM *601617) in patient with fundus albipunctatus (OMIM #136880) and characteristic biomarkers of this disease with previously described pathogenic variant of nucleotide sequence in exon 3 of the *RDH5* gene (NM_002905.3:c.500G>A), causing a missense change (p.Arg167His) in heterozygous

state and previously not described pathogenic variant of nucleotic sequence in exon 5 of the *RDH5* gene (NM_002905.3:c.838C>T), leading to a missense change (p.Arg280Cys) in heterozygous state with characteristic biomarkers of the disease. Best-corrected visual acuity (BCVA) was 20/20. Nyctalopia was accompanied by reduced b-wave of scotopic (dark-adapted 0.01) ERG and decreased amplitude of a- and b-waves of maximum (dark-adapted 3) ERG. Decreased amplitude of the a- and b-waves of photopic (light-adapted 3) ERG and the amplitude of high-frequency (light-adapted 30 Hz) Flicker ERG shows the involvement of retinal cone system in the process. Fundus autofluorescence imaging of both eyes produced fuzzy and grainy images with slight hyperfluorescence of retinal flecks. Optical coherence tomography showed focal thickening centered in the photoreceptor outer segment corresponding to the multiple discrete albipunctate dots.

Keywords: fundus albipunctatus, *RDH5*, molecular genetics, electroretinography, OCT, autofluorescence, DNA, mutation, biomarkers.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Zolnikova I.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7264-396X>

Kadyshev V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>

Marakhonov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0972-5118>

Zinchenko R.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3586-3458>

Cherniak A.B. — <https://orcid.org/0000-0003-4676-544X>

Milash S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3553-9896>

Kogoleva L.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2768-0443>

Bobrovskaya Yu.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9855-2345>

Kokoeva N.S. — <https://orcid.org/0000-0002-2635-1867>

Egorova I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0636-1734>

Rogova S.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-5570-0707>

Corresponding author: Zol'nikova I.V. — e-mail: innzolnikova@hotmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Zolnikova IV, Kadyshev VV, Marakhonov AV, Zinchenko RA, Cherniak AB, Milash SV, Kogoleva LV, Bobrovskaya YuA, Kokoeva NS, Egorova IV, Rogova SYu. Fundus albipunctatus with mutations in the *RDH5* gene (clinical case). *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(1):68–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113701168>

Белоточечное глазное дно (fundus albipunctatus, FA, OMIM #136880) — редкое генетически гетерогенное наследственное заболевание сетчатки, характеризующееся снижением способности видеть в темноте и при низком освещении (никталопией), а также наличием характерных беловато-желтых пятен на сетчатке, выявляемых при офтальмоскопии. Одна из причин дебюта патологии — наличие патологической нуклеотидной последовательности в гене *RDH5*. FA является редкой формой врожденной стационарной ночной слепоты с изменениями глазного дна из-за дискретных пятен «болезней пятнистой сетчатки» (flecked retina diseases). Никталопия и замедленная темновая адаптация отмечаются у пациентов с FA с раннего детства, повседневным примером чего могут служить сложности при переходе из яркого света в темное помещение, например, при въезде в темный туннель в яркий солнечный день. Зрение на свету у таких пациентов, как правило, не страдает.

Максимальная плотность пятен на глазном дне характерна для средней периферии сетчатки. Плотность этих пятен у пациентов варьирует, у многих они накладываются друг на друга, у некоторых больных их число меньше. По неизвестной причине с возрастом пятна уменьшаются или исчезают, хотя зрение в темноте не улучшается [1, 2].

В 1910 г. H. Lauber выделил FA в отдельную нозологическую форму с аутосомно-рецессивным типом наследования и стационарным (непрогрессирующим)

течением и дифференцировал его от схожего по офтальмологической картине белоточечного ретинита (retinitis punctata albescens), представляющего собой прогрессирующую дегенерацию сетчатки [3].

Ген ретинолдегидрогеназы 5 (*RDH5*, OMIM *601617) с локализацией на 12q13.2 является одним из нескольких этиологических генов для аутосомно-рецессивной формы FA, которая может быть также вызвана мутациями в гене *RDS* (*PRPH2*; OMIM #179605). Мутации в гене *RLBP1* (OMIM *180090) — ретинолдегидрогеназы — характерны также для retinitis punctata albescens (OMIM #136880), дистрофии сетчатки Bothnia (OMIM #607475) и Ньюфаундлендской палочково-колбочковой дистрофии (OMIM #607476).

Ретинол-дегидрогеназа участвует в метаболизме ретинола, известного как витамин А. Метаболические пути, в которых производится 11-цис-ретинол, важны для зрения, поскольку этот ретиноид является хромофором, взаимодействующим с родопсином и опсинами колбочек. Полностью транс-ретинол, который производится после того, как колбочковые и палочковые фотопигменты поглощают фотоны света, перерабатывается обратно в 11-цис-ретинол в ретиальном пигментном эпителии (РПЭ) и клетках Мюллера. Микросомальный фермент ретинолдегидрогеназа 5 (*RDH5*) содержится в РПЭ, где, как предполагается, он катализирует превращение 11-цис-ретинола в 11-цис-ретинол. Мутации в гене

RDH5 являются причиной редкой формы стационарной ночной слепоты, характеризующейся замедлением регенерации палочковых и колбочковых пигментов [4—12].

Клиническое наблюдение

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России обратилась семья с больным ребенком 14 лет с жалобами на нарушение зрения в темноте с раннего детства. Максимально скорректированная острота зрения составила 1,0 для каждого глаза.

По данным биомикроскопии изменений переднего отрезка не выявлено.

При офтальмоскопии на глазных доньях обоих глаз выявлялись множественные дискретные мелкие белые пятна, располагавшиеся на средней периферии, главным образом, по сосудистым аркадам (рис. 1, а, б).

На аутофлюоресцентных изображениях глазного дна визуализировались нечеткие, зернистые, слегка гиперфлюоресцирующие очажки (рис. 2, а, б).

На ОКТ-изображениях визуализировались фокальные утолщения с центром в наружных сегментах

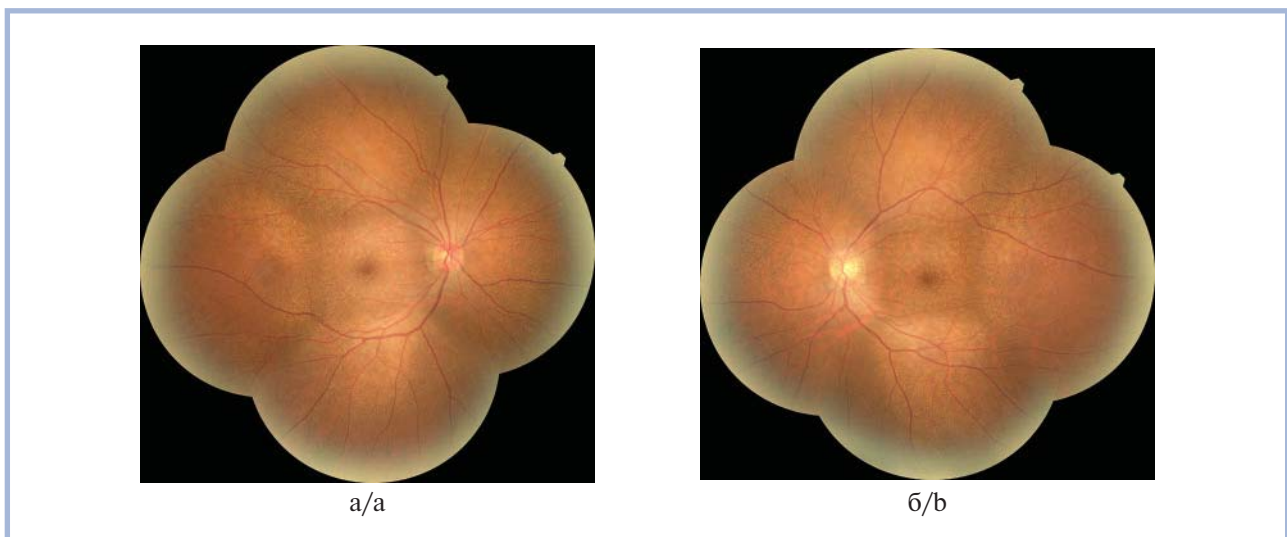


Рис. 1. Фотографии глазного дна правого (а) и левого (б) глаза пациента с ФА с множественными дискретными мелкими белыми пятнами на периферии сетчатки.

Fig. 1. Fundus photo of the right (a) and left (b) eye of the patient with fundus albipunctatus with multiple albugo dots on the retinal periphery.

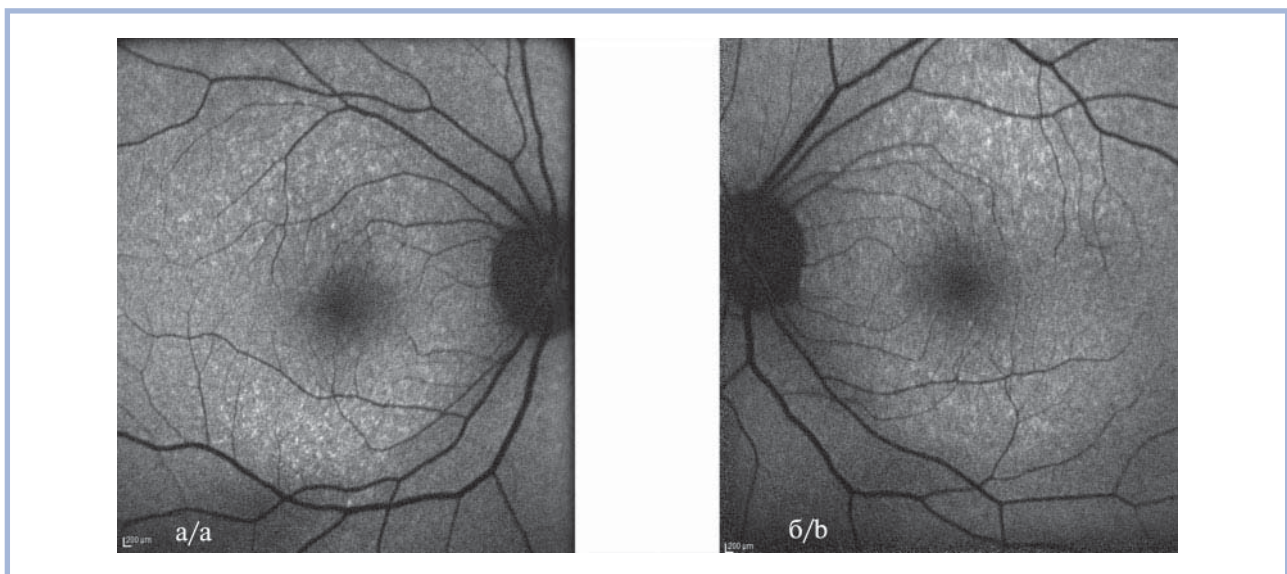


Рис. 2. Аутофлюоресценция глазного дна правого (а) и левого (б) глаза у пациента с ФА.

Визуализируются нечеткие, зернистые очажки.

Fig. 2. Fundus autofluorescence of the right (a) and left (b) eye of the patient with fundus albipunctatus.

Fuzzy, grainy flecks can be seen.

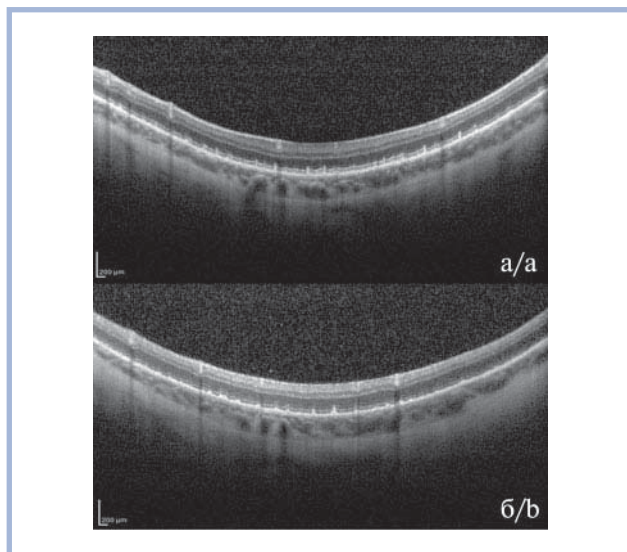


Рис. 3. Оптическая когерентная томограмма правого (а) и левого (б) глаза с характерными фокальными утолщениями с центром в наружных сегментах фоторецепторов, распространяющимися по направлению к наружной пограничной мембране с одной стороны и к РПЭ с другой, соответствующие множественным дискретным белоточечным пятнам.

Fig. 3. Optical coherence tomography of the right (a) and left (b) eye shows characteristic focal thickening centered in the photoreceptor outer segment and extending forward, towards the outer limiting membrane, and backward to the retinal pigment epithelium, which corresponds to the multiple discrete albinopunctate dots.

фоторецепторов, распространяющиеся по направлению к наружной пограничной мембране с одной стороны и к РПЭ с другой, соответствующие множественным дискретным белоточечным пятнам. Наружные и внутренние границы этих очагов проминировали, в связи с этим отмечалась сниженная визуализация концов наружных сегментов фоторецепторов (**рис. 3, а, б**).

Электроретинограмма регистрировалась по стандартам международного общества клинической физиологии зрения (ISCEV) на электроретинографе RETiport/scan21 (Roland Consult, Германия). Выявлено двустороннее снижение амплитуды b-волны скотопической электроретинографии (ЭРГ) — темноадаптированная ЭРГ на стимул с яркостью 0,01 кд/м² — на обоих глазах (**рис. 4, а, б**), что свидетельствовало о снижении функции палочковой системы сетчатки и коррелировало с жалобой на нарушение зрения в темноте (никталопией). Амплитуда а- и b-волн максимальной ЭРГ (темноадаптированная ЭРГ на стимул с яркостью 3 кд/м² (**рис. 4, в, г**) и яркостью 10 кд/м² была снижена на обоих глазах (**рис. 4, ж, з**). Индекс b/a сохранялся в пределах нормы. Амплитуда а- и b- фотопической ЭРГ (колбочковой ЭРГ на стандартную вспышку) была снижена, что указывало на снижение функции колбочковой системы сетчатки (**рис. 4, и, к**). Амплитуда светоадаптированной высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц была снижена,

что также указывало на снижение функции колбочковой системы (**рис. 4, л, м**).

На основании картины глазного дна и данных ЭРГ пациенту был поставлен диагноз «белоточечное глазное дно». Он был направлен в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» для консультации офтальмогенетиком и молекулярно-генетической верификации диагноза.

У пациента при NGS (секвенирование последнего поколения) выявлен описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 3 гена *RDH5* (NM_002905.3:c.500G>A), приводящий к образованию миссенс-замены (p.Arg167His) в гетерозиготном состоянии [5, 11, 12]. Кроме того, выявлен не описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 5 гена *RDH5* (NM_002905.3:c.838C>T), приводящий к образованию миссенс-замены (p.Arg280Cys) в гетерозиготном состоянии. Мутации в гене *RDH5* в компаунд-гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с FA (OMIM #136880). Все выявленные изменения подтверждены методом прямого секвенирования по Сэнгеру.

Несмотря на то что FA представляет собой дисфункцию преимущественно палочковой системы, нами выявлена вовлеченность в патологический процесс колбочковой системы сетчатки, что также обнаружено Y. Maqiyama и соавт. [8]. С помощью сканирующего лазерного офтальмоскопа в глазах с FA обнаружена достоверно более низкая плотность колбочек в зоне в 0,5 мм от центра по сравнению с нормой ($p=0,02$). Помимо этого АО-SLO выявило гиперрефлективную мозаику, окруженную гипорефлективными кольцами в зонах, соответствующих пятнам на сетчатке. Плотность колбочек была меньше, чем в норме, а мозаика колбочек была нарушена в глазах с FA, что согласуется со снижением амплитуды колбочковых ЭРГ.

Характерная клиническая картина и выявление аутофлуоресцентных, ОКТ- и электрофизиологических биомаркеров в сочетании с данными молекулярно-генетических исследований являются важными для дифференциальной диагностики и верификации диагноза белоточечного глазного дна. Сочетание выявленных патологических изменений нуклеотидной последовательности, возможно, является характерным для российской популяции, что предопределяет необходимость изучения молекулярно-генетической эпидемиологии наследственных заболеваний сетчатки у населения Российской Федерации.

Таким образом, нами описан клинический случай редкого заболевания — белоточечного глазного дна с характерными биомаркерами и описанным ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 3 гена *RDH5* (NM_002905.3:c.500G>A), приводящей к образованию миссенс-замены (p.Arg167His) в гетерозиготном состоянии

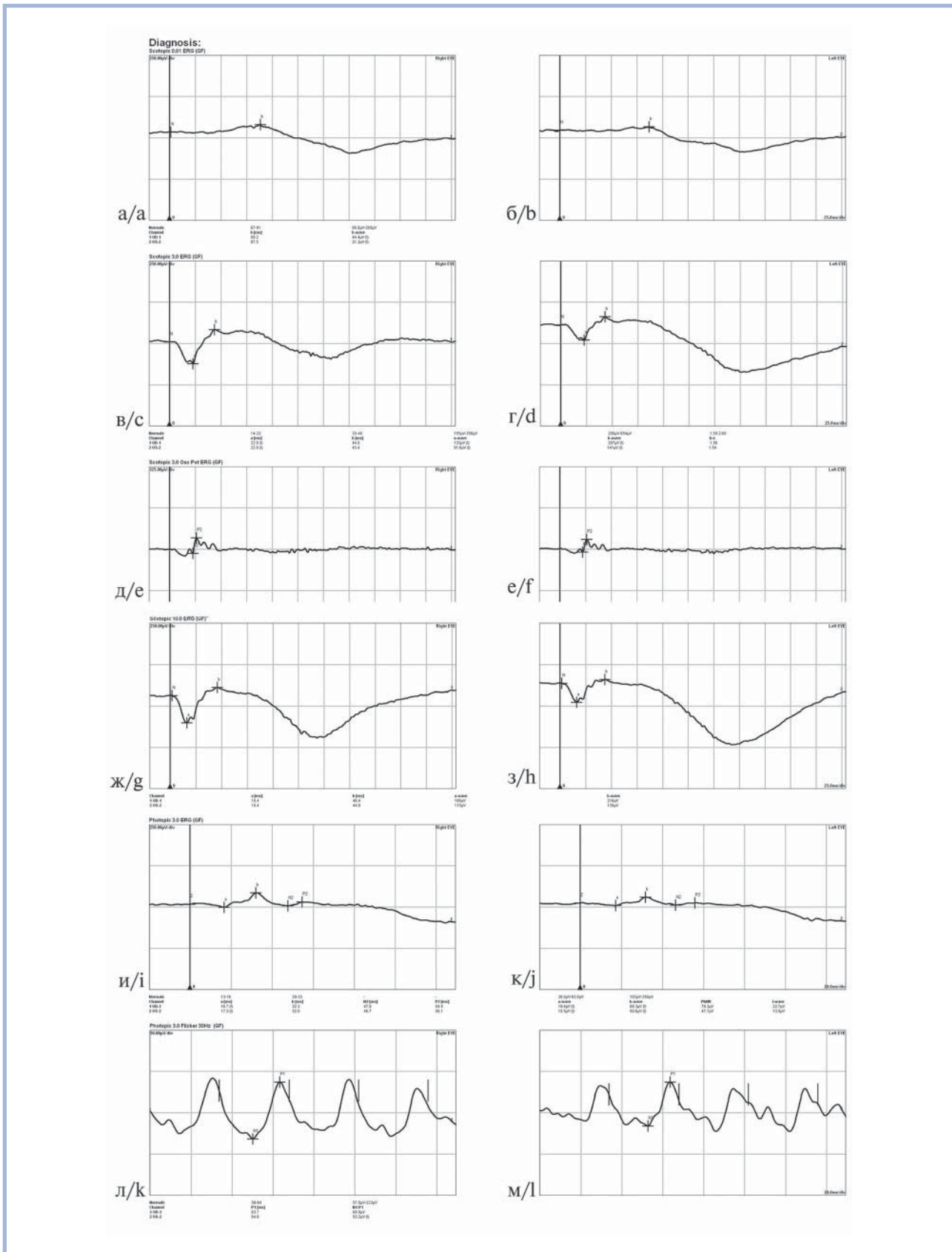


Рис. 4. Двустороннее снижение амплитуды скотопической ЭРГ (а, б), колбочково-палочкового ответа на яркость 3 кд/м² (в, г), осцилляторных потенциалов (д, е), колбочково-палочкового ответа ЭРГ с яркостью 10 кд/м² (ж, з). Амплитуда фотопической ЭРГ и высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц снижена на обоих глазах (и—м).

Fig. 4. Bilateral decrease of the amplitude of scotopic ERG (a, b), cone-rod response to 3.0 cd/m² flash (c, d), oscillatory potentials (e, f), cone-rod response to 10.0 cd/m² flash (g, h). Amplitude of photopic and 30-Hz flicker ERG was reduced in both eyes (i—m).

и не описанным ранее в качестве патогенного варианта нуклеотидной последовательности в экзоне 5 гена *RDH5* (NM_002905.3:c.838C>T), приводящего к образованию миссенс-замены (p.Arg280Cys) в гетерозиготном состоянии.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ №19-015-00122.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И.З., В.К., Р.З.
Сбор и обработка материала: И.З. Л.К., А.М., Ю.Б., Н.К., С.Р.

Написание текста: И.З., В.К., С.М., И.Е., А.Ч.

Редактирование: Р.З., И.З., В.К., А.М.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шамшинова А.М., Зольникова И.В. Наследственная дисфункция палочковой системы, или врожденная стационарная ночная слепота. В кн.: Шамшинова А.М., ред. *Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва*. М.: Медицина; 2001. Shamshinova AM, Zol'nikova IV. Nasledstvennaya disfunkciya palochkovoj sistemy, ili vrozhdannaya stacionarnaya nochnaya slepota. In: Shamshinova AM, ed. *Nasledstvennye i vrozhdennye zabolevaniya setchatki i zritel'nogo nerva [Hereditary and congenital diseases of the retina and optic nerve]*. M.: Medicina; 2001. (In Russ.).
2. Шамшинова А.М., Зольникова И.В. Молекулярные основы наследственных заболеваний сетчатки. *Медицинская генетика*. 2004;4:160-169. Shamshinova AM, Zolnikova IV. Molecular basis of hereditary retinal diseases. *Meditsinskaya genetika*. 2004;4:160-169. (In Russ.).
3. Krill AE. Hereditary Retinal and Choroidal Diseases: Flecked Retina Diseases. Hagerstown. *Harper and Row*. 1977;2:739-819.
4. Yamamoto H, Simon A, Eriksson U, et al. Mutations in the gene encoding 11-cis retinol dehydrogenase cause delayed dark adaptation and fundus albipunctatus. *Nature Genet*. 1999;22(2):188-191. <https://doi.org/10.1038/9707>
5. Sekiya K, Nakazawa M, Ohguro H, et al. Long-term fundus changes due to Fundus albipunctatus associated with mutations in the RDH5 gene. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(7):1057-1059.
6. Driessen CA, Winkens HJ, Hoffmann K, et al. Disruption of the 11-cis retinol dehydrogenase gene leads to accumulation of cis-retinols and cis-retinyl esters. *Mol Cell Biol*. 2000;20(12):4275-4287. <https://doi.org/10.1128/mcb.20.12.4275-4287.2000>
7. Niwa Y, Kondo M, Ueno S, et al. Cone and rod dysfunction in fundus albipunctatus with RDH5 mutation: an electrophysiological study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1480-1485. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-0638>
8. Makiyama Y, Ooto S, Hangai M, et al. Cone abnormalities in fundus albipunctatus associated with RDH5 mutations assessed using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(3):558-570. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.10.021>
9. Zeitz C, Robson AG, Audo I. Congenital stationary night blindness: an analysis and update of genotype-phenotype correlations and pathogenic mechanisms. *Prog Retin Eye Res*. 2015;45:58-110. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.09.001>
10. Yang G, Liu Z, Xie S, et al. Genetic and phenotypic characteristics of four Chinese families with fundus albipunctatus. *Sci Rep*. 2017;7:46285. <https://doi.org/10.1038/srep46285>
11. Liu X, Liu L, Li H, et al. RDH5 retinopathy (fundus albipunctatus) with preserved rod function. *Retina*. 2015;35(3):582-589. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000319>
12. Sergouniotis PI, Sohn EH, Li Z, et al. Phenotypic variability in RDH5 retinopathy (fundus albipunctatus). *Ophthalmology*. 2011;118(8):1661-1670. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.12.031>

Поступила 22.01.2020
Received 22.01.2020
Принята к печати 04.02.2020
Accepted 04.02.2020