



СИНДРОМ УСИЛЕННОГО ОТВЕТА S-КОЛБОЧЕК (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

© Н.А. Скворцова¹, И.В. Зольникова², М.Е. Иванова³, Ю.А. Скворцова⁴

¹ ООО «Центр диагностики и хирургии заднего отдела глаза», Москва;

² ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва;

³ ООО «Офтальмик», Москва;

⁴ ГБУЗ ГП № 68 ДЗМ Филиал № 4, Москва

Для цитирования: Скворцова Н.А., Зольникова И.В., Иванова М.Е., Скворцова Ю.А. Синдром усиленного ответа S-колбочек (клинический случай) // Офтальмологические ведомости. — 2018. — Т. 11. — № 4. — С. 93–98. doi: 10.17816/OV11493-98

Поступила: 25.10.2018

Одобрена: 03.12.2018

Принята: 18.12.2018

✧ В статье представлено описание клинического случая синдрома усиленного ответа S-колбочек, ранее диагностированного как идиопатический ретиальный васкулит. Также описаны этиология, патогенез и клинические проявления синдрома.

✧ **Ключевые слова:** синдром усиленного ответа S-колбочек; мутация *NR2E3*; синдром Гольдмана — Фавре; ретиальный васкулит.

ENHANCED S-CONE SYNDROME (CLINICAL CASE)

© N.A. Skvortsova¹, I.V. Zolnikova², M.E. Ivanova³, Yu.A. Skvortsova⁴

¹ Posterior Eye Segment Diagnostics and Surgery Center, Moscow, Russia;

² Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia;

³ Ophthalmic Genetic Testing and CRO Company, Moscow, Russia;

⁴ State Outpatient Clinic No. 68, Moscow, Russia

For citation: Skvortsova NA, Zolnikova IV, Ivanova ME, Skvortsova YuA. Enhanced S-cone syndrome (clinical case). *Ophthalmology Journal*. 2018;11(4):93-98. doi: 10.17816/OV11493-98

Received: 25.10.2018

Revised: 03.12.2018

Accepted: 18.12.2018

✧ A case of enhanced S-cone syndrome misdiagnosed as idiopathic retinal vasculitis is presented. Etiology, pathogenesis and clinical features are described below.

✧ **Keywords:** enhanced S-cone syndrome; *NR2E3* mutation; Goldmann-Favre syndrome; retinal vasculitis.

Синдром усиленного ответа S-колбочек (OMIM: 268100) — редкое аутосомно-рецессивное медленно прогрессирующее наследственное заболевание сетчатки, фоторецепторные клетки которой представлены в основном S-колбочками [1]. Данные по встречаемости и заболеваемости в настоящее время недостаточно точны, описано около 1000 случаев в мире, что соответствует частоте 1,4 : 10000000 [2]. Впервые термин «синдром усиленного ответа S-колбочек» был предложен M.F. Marmor et al. в 1990 г. [3]. Развитие синдрома обуслов-

лено мутацией в гене *NR2E3* (Nuclear Receptor subfamily 2, group E, member 3), расположенном на 15-й хромосоме (локус 15q22.32), который кодирует ретиальный орфанный ядерный рецептор, регулирующий дифференцировку и развитие палочек и колбочек [4]. В последние годы появились данные о наличии мутации в гене *NRL*, также приводящие к развитию синдрома усиленного ответа S-колбочек [5, 6]. Клиническая картина синдрома весьма разнообразна и включает в себя гемералопию, прогрессирующее снижение остроты зрения, изменения при электроретинографии

и изменения глазного дна (от практически полного отсутствия до характерных монетовидных изменений пигментации на средней периферии по ходу сосудистых аркад), часто сопровождающиеся наличием макулярного отёка или макулярного шизиса [2, 7, 8].

На сегодняшний день нет данных о корреляции генотипа и фенотипических проявлений синдрома. Большое разнообразие проявлений ретинальной дегенерации может быть связано с различными механизмами заболевания. Согласно данным Schordenet и Escher, эти механизмы могут включать в себя отсутствие синтеза белка из-за мутации со сдвигом рамки считывания или aberrантного сплайсинга, отсутствие процесса связывания ДНК в случае мутации, расположенной в ДНК-связывающем домене, различную активность мутированных генов и нарушенных посттрансляционных процессов модификации белка [9].

Снижение остроты зрения у пациентов с синдромом усиленного ответа S-колбочек обусловлено не только дегенерацией фоторецепторов, но и развитием макулярного отёка или макулярного шизиса; в некоторых случаях возможно развитие хориоидальной неоваскуляризации [10], поэтому пациенты с синдромом усиленного ответа S-колбочек должны длительно находиться под динамическим наблюдением офтальмолога.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент в возрасте 35 лет обратился на консультацию в Центр диагностики и хирургии заднего отдела глаза для получения «второго мнения» и определения тактики ведения. За два года до обращения в Центр диагностики и хирургии заднего отдела глаза на основании данных флюоресцентной ангиографии пациенту был поставлен диагноз идиопатического ретинального васкулита. В течение 1,5 года пациент получал циклоспорин А в дозе 350 мг и преднизолон (последний год в дозе 20 мг). На осмотре пациент предъявлял жалобы на низкую остроту зрения

обоих глаз. Известно, что в возрасте 7 лет у пациента диагностирован миопический астигматизм средней степени обоих глаз. Дату снижения зрения пациент указать не может, считает своё зрение «плохим с детства». Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) правого глаза — 0,2, МКОЗ левого глаза — 0,2. Передний отрезок спокойный, клеток и флёра в передней камере нет. Визуализируется заднекапсулярная катаракта (больше на левом глазу), клетки в стекловидном теле (0,5+ для правого глаза, 1+ для левого глаза). На глазном дне на момент осмотра — диск зрительного нерва несколько гиперемирован, границы чёткие, артерии нормального калибра, вены не расширены, макулярный отёк, геморрагий нет; на средней периферии (больше в нижнем квадранте) зоны не ярко выраженных изменений по типу гипопигментации (рис. 1). При помощи оптической когерентной томографии (ОКТ) обнаружены макулярный отёк, разрушение наружных слоёв сетчатки (слой фоторецепторов практически полностью отсутствует), мелкие гиперрефлективные включения на уровне наружных слоёв сетчатки, гиперрефлективная структура на поверхности сетчатки (эпиретинальная мембрана) (рис. 2). Компьютерная периметрия выявила концентрическое сужение поля зрения до 10 градусов от точки фиксации (рис. 3). На серии флюоресцентных ангиограмм обоих глаз (рис. 4, 5) визуализировались ранние гиперфлюоресцентные дефекты (window-defect), гиперфлюоресценция макулярной зоны (макулярный отёк), выраженная гиперфлюоресценция перипапиллярно. Также был отмечен ликедж красителя из ретинального сосудистого русла на периферии.

Пациенту проведено обследование, по результатам которого терапевтической патологии не обнаружено, за исключением избыточной массы тела, обусловленной длительным приёмом преднизолона. Антитела к ВИЧ, реакция микропреципитации с кардиолипновым антигеном — отрицательные. Антитела к двухспи-

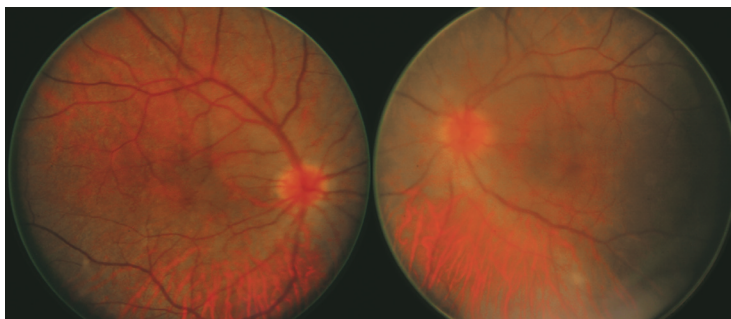


Рис. 1. Фотография глазного дна

Fig. 1. Funduscopy

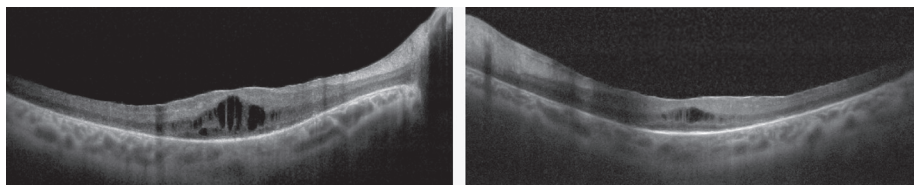


Рис. 2. Оптическая когерентная томография (слева — правый глаз; справа — левый глаз)

Fig. 2. Optical coherence tomography (left — right eye; right — left eye)

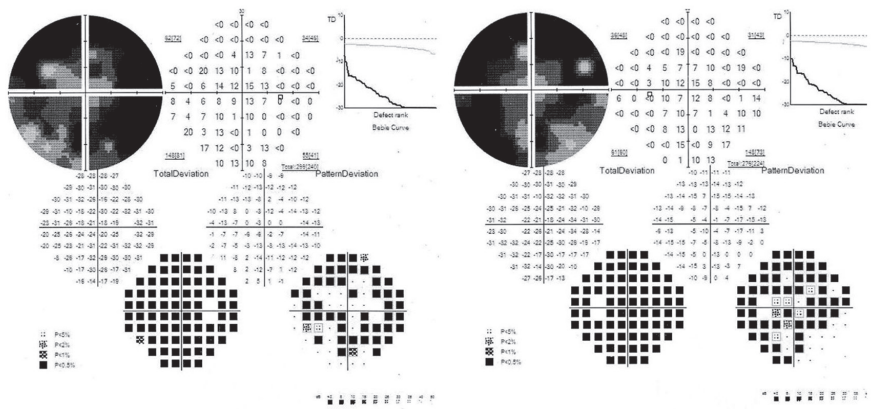


Рис. 3. Компьютерная периметрия (30-2)

Fig. 3. Visual field testing (30-2)

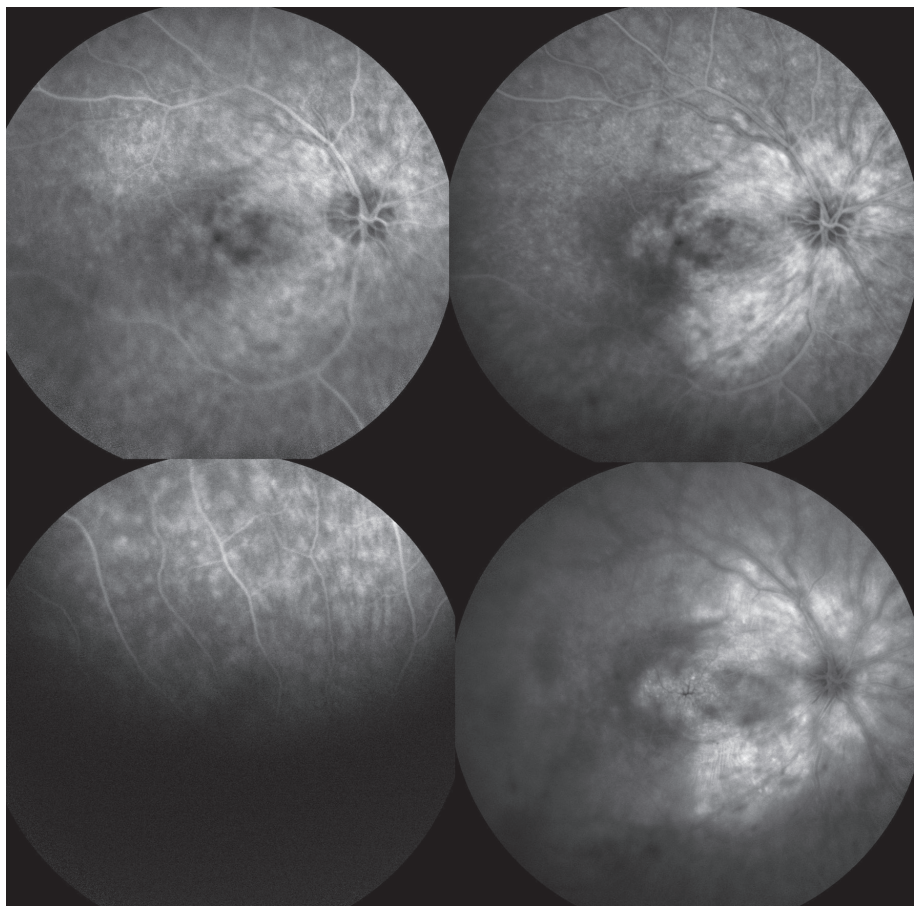


Рис. 4. Флюоресцентная ангиография правого глаза

Fig. 4. Fluorescein angiography of the right eye

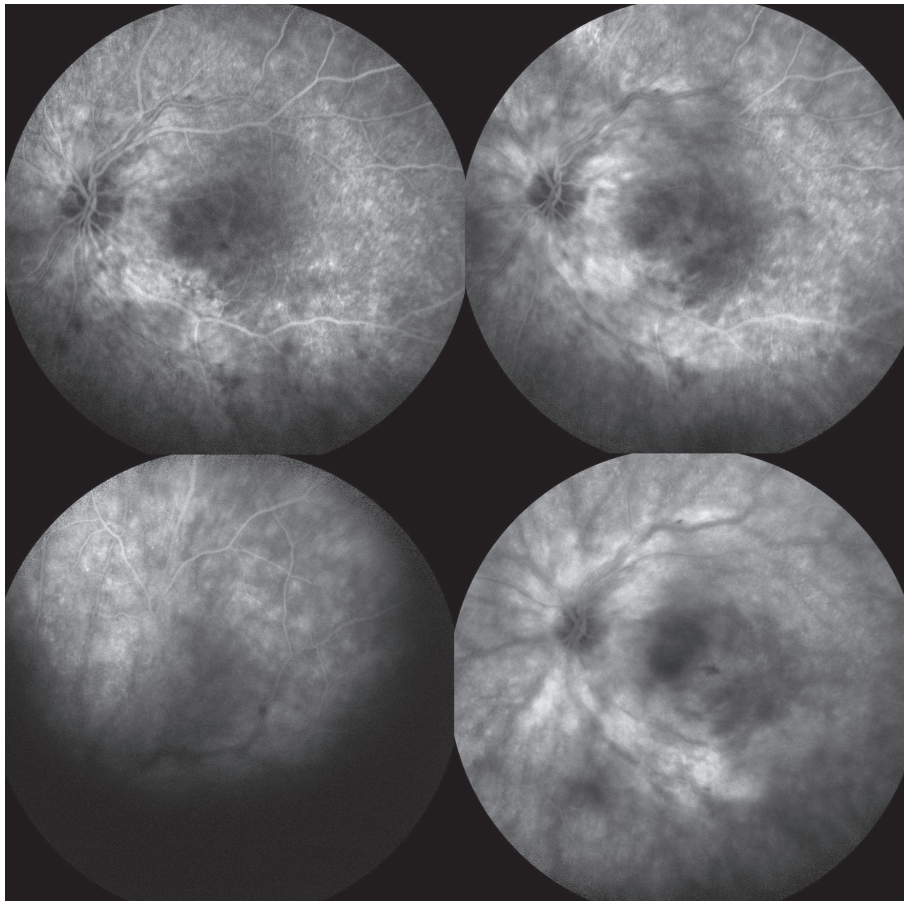


Рис. 5. Флюоресцентная ангиография левого глаза

Fig. 5. Fluorescein angiography of the left eye

ральной ДНК и к ядерным антигенам не выявлены. Общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови — без особенностей. По результатам МРТ головного мозга патологии не установлено. Рентгенография органов грудной клетки — без патологии. Диаскинтест отрицательный. За время системной иммуносупрессивной терапии острота зрения обоих глаз не изменилась. По данным предоставленных ОКТ в динамике наличие макулярного отёка не коррелировало с дозой преднизолона и циклоспорина.

Учитывая сниженное с детства зрение пациента, изменение наружных слоёв сетчатки, выявленное с помощью ОКТ, концентрическое сужение полей зрения, наличие макулярного отёка, отсутствие значительной положительной динамики на фоне длительной иммуносупрессивной терапии и терапии преднизолоном, отсутствие соматической патологии, было сделано предположение о наличии у пациента палочко-колбочковой дистрофии сетчатки.

При помощи скотопической и фотопической электроретинографии было выявлено снижение активности наружных слоёв сетчатки в центре

и на периферии (рис. 6). Генетический анализ позволил установить две мутации в гене *NR2E3* (с.481delA и с.227G>A), ранее описанные по отдельности у пациентов с синдромом усиленного ответа S-колбочек. На основании полученных данных был сделан вывод о наличии у пациента синдрома усиленного ответа S-колбочек. После постановки диагноза «Синдром усиленного ответа S-колбочек» системная терапия глюкокортикостероидами и иммуносупрессантами была отменена. МКОЗ правого и левого глаза — 0,2. Передний отрезок и глазное дно без существенной динамики в течение 6 месяцев наблюдения.

При анализе данных флюоресцентной ангиографии в представленном случае обращало на себя внимание наличие ликеджа флюоресцеина из ретинального сосудистого русла, не описанного ранее при синдроме усиленного ответа S-колбочек. Однако подобные изменения на флюоресцентных ангиограммах встречаются при синдроме Гольдмана — Фавре [11, 12]. Синдром Гольдмана — Фавре — врождённая витреоретинопатия с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание характеризуется гемералопией, из-

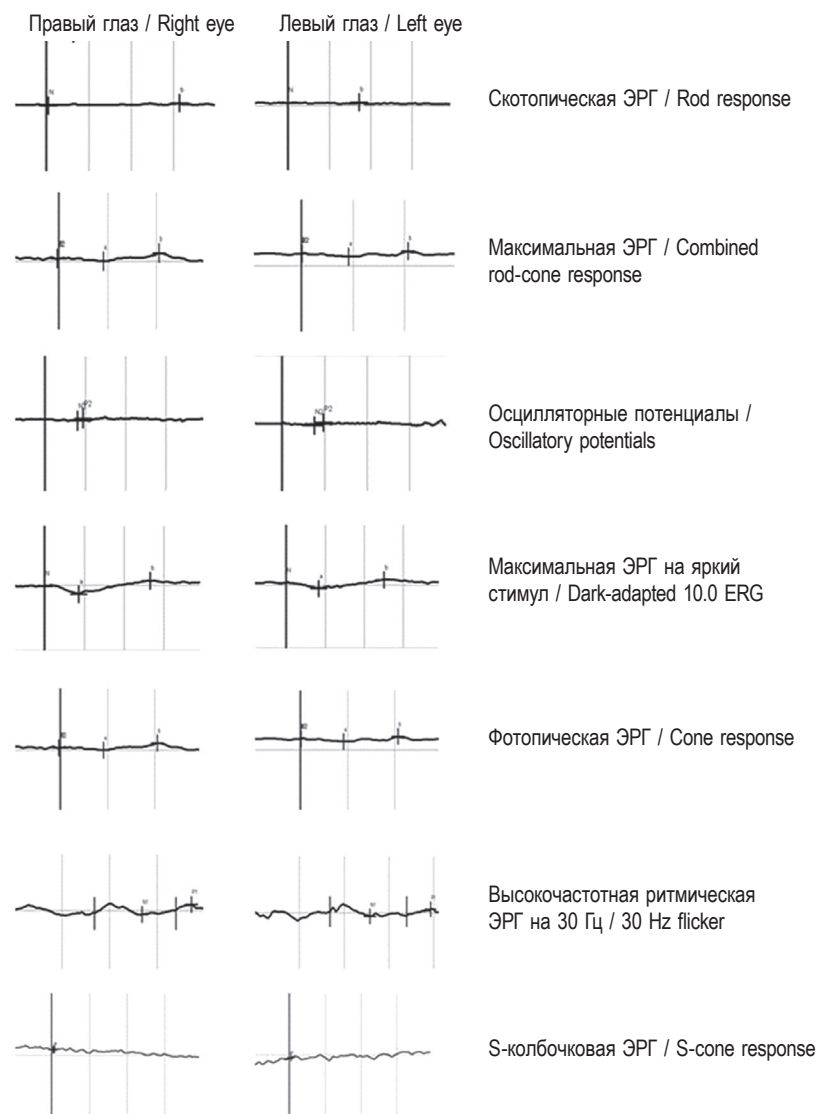


Рис. 6. Электроретинография

Fig. 6. Electroretinography

менениями пигментного эпителия, макулярным и периферическим ретиношизисом, заднекапсулярной катарактой, изменениями стекловидного тела и изменённой или нерегистрируемой электроретинографией; в настоящее время многие специалисты в области наследственных заболеваний сетчатки сходятся во мнении, что синдром Гольдмана — Фавре является тяжёлой формой синдрома усиленного ответа S-колбочек [13, 14]. При этом, по-видимому, тяжесть течения заболевания не связана с офтальмоскопическими изменениями глазного дна, так как у данного пациента эти изменения были минимальными.

Насторожённость и тщательный анализ клинической картины и дополнительных методов исследования позволяют поставить правильный диагноз у пациентов с редко встречающейся патологией. В случае неклассической картины

ретиального васкулита и отсутствия динамики на фоне длительной системной терапии глюкокортикостероидами и иммуносупрессантами офтальмолог должен обратить внимание на правильность выбранной тактики ведения.

Конфликт интересов отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jacobson SG, Marmor MF, Kemp CM, et al. SWS (blue) cone hypersensitivity in a newly identified retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990(5);31:827-838.
2. Audo I, Michaelides M, Robson AG, et al. Phenotypic variation in enhanced S-cone syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(5):2082-93. doi: 10.1167/iops.05-1629.
3. Marmor MF, Jacobson SG, Foerster MH, et al. Diagnostic clinical findings of a new syndrome with night blindness, maculopathy, and enhanced S cone sensitivity. *Am J Ophthalmol.* 1990;110(2):124-134. doi: 10.1016/s0002-9394(14)76980-6.

4. Haider NB, Jacobson SG, Cidecyan AV, et al. Mutation of a nuclear receptor gene, NR2E3, causes enhanced S cone syndrome, a disorder of retinal cell fate. *Nat Genet.* 2000;24(2):127-31. doi: 10.1038/72777.
5. Newman H, Blumen SC, Braverman I, et al. Homozygosity for a Recessive Loss-of-Function Mutation of the NRL Gene Is Associated With a Variant of Enhanced S-Cone Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(13):5361-5371. doi: 10.1167/iops.16-19505.
6. Littink K, Stappers P, Riemsdag F, et al. Autosomal Recessive NRL Mutations in Patients with Enhanced S-Cone Syndrome. *Genes (Basel).* 2018;30;9(2). pii: E68. doi: 10.3390/genes9020068.
7. Yzer S, Barbazetto I, Allikmets R, et al. Expanded clinical spectrum of enhanced S-cone syndrome. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(10):1324-30. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.4349.
8. Gelman R, Greenberg JP, Duncker T, et al. Hyperautofluorescent macular ring in a series of patients with enhanced S-cone syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2014;45(6):592-5. doi: 10.3928/23258160-20141118-17.
9. Schorderet DF, Escher P. NR2E3 mutations in enhanced S-cone sensitivity syndrome (ESCS), Goldmann-Favre syndrome (GFS), clumped pigmentary retinal degeneration (CPRD), and retinitis pigmentosa (RP). *Hum Mutat.* 2009;30(11):1475-1485. doi: 10.1002/humu.21096.
10. Nakamura M, Hotta Y, Piao C-H, et al. Enhanced S-cone syndrome with subfoveal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(4):575-577. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01428-3.
11. Fishman GA, Jampol LM, Goldberg MF. Diagnostic features of the Favre-Goldmann syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1976;60(5):345-53. doi: 10.1136/bjo.60.5.345.
12. Özaşeş S, Tekin K, Teke MY. Goldmann-Favre Syndrome: Case Series. *Turk J Ophthalmol.* 2018;48(1):47-51. doi: 10.4274/tjo.76158.
13. Bonilha VL, Fishman GA, Rayborn ME, Hollyfield JG. Retinal pathology of a patient with Goldmann-Favre Syndrome. *Ophthalmic Genet.* 2009;30(4):172-180. doi:10.3109/13816810903176765.
14. Jacobson SG, Roman AJ, Roman MI, et al. Relatively enhanced S cone function in the Goldmann-Favre syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1991;111(4):446-453. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72379-7.

— Сведения об авторах

Наталья Андреевна Скворцова — врач-офтальмолог. Центр диагностики и хирургии заднего отдела глаза, Москва. E-mail: nat.skvortsova@gmail.com.

Инна Владимировна Зольникова — старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова. ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва. E-mail: innzolnikova@hotmail.com.

Марианна Евгеньевна Иванова — канд. мед. наук, руководитель. ООО «Офтальмик», Москва. E-mail: info@oftalmic.ru.

Юлия Андреевна Скворцова — врач общей практики. ГБУЗ ГП №68 ДЗМ Филиал № 4, Москва. E-mail: gp.skvortsova.yulia@gmail.com.

— Information about the authors

Natalia A. Skvortsova — MD, Ophthalmologist. Posterior Eye Segment Diagnostics and Surgery Center, Moscow, Russia. E-mail: nat.skvortsova@gmail.com.

Inna V. Zolnikova — Senior Scientific Researcher. SV Kravkov Department of the Clinical Physiology of the Vision. Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: innzolnikova@hotmail.com.

Marianna E. Ivanova — PhD, Head of the Company. Ophthalmic Genetic Testing and CRO Company, Moscow, Russia. E-mail: info@oftalmic.ru.

Yulia A. Skvortsova — MD, General Practitioner. State Out-patient Clinic No. 68, Moscow, Russia. E-mail: gp.skvortsova.yulia@gmail.com.