

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV321387>

Научная статья



# Неактивная макулярная неоваскуляризация при болезни Штаргардта

П.Л. Володин, Е.К. Педанова, А.Д. Матяева, М.А. Порошина

Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова», Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

В статье описан клинический случай двусторонней неактивной макулярной неоваскуляризации при болезни Штаргардта у молодой женщины. Представлены данные офтальмологического обследования, а также молекулярно-генетического анализа, рассматривается вопрос о тактике наблюдения пациентки. Описание подобного клинического случая ранее не приводится в литературе, в связи с чем представляет большой интерес.

**Ключевые слова:** болезнь Штаргардта; дистрофия сетчатки; липофусцин.

## Как цитировать:

Володин П.Л., Педанова Е.К., Матяева А.Д., Порошина М.А. Неактивная макулярная неоваскуляризация при болезни Штаргардта // Офтальмологические ведомости. 2023. Т. 16. № 3. С. 83–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV321387>

Рукопись получена: 16.03.2023

Рукопись одобрена: 12.05.2023

Опубликована: 29.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV321387>

Research Article

# Inactive macular neovascularization in Stargardt's disease

Pavel L. Volodin, Elena K. Pedanova, Angelina D. Matyaeva, Mariya A. Poroshina

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russia

## ABSTRACT

The article describes a case report of bilateral inactive macular neovascularization in Stargardt's disease in a young woman. The data of the ophthalmological examination, as well as those of the molecular genetic analysis are presented, the tactics of the patient's care is discussed. No case report of the kind has been described in the literature previously, and therefore this one is of great interest.

**Keywords:** Stargardt's disease; retinal dystrophy; lipofuscin.

## To cite this article:

Volodin PL, Pedanova EK, Matyaeva AD, Poroshina MA. Inactive macular neovascularization in Stargardt's disease. *Ophthalmology Reports*. 2023;16(3):83–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV321387>

Received: 16.03.2023

Accepted: 12.05.2023

Published: 29.09.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Болезнь Штаргардта — наследственная дистрофия сетчатки, характеризующаяся постепенным накоплением липофусцина в клетках пигментного эпителия сетчатки, приводящая к прогрессирующему поражению фоторецепторного аппарата и потере центрального зрения [1]. Офтальмоскопически проявляется в первой-второй декаде жизни множественными жёлтыми пятнами, рассеянными по всему заднему полюсу [2].

Болезнь Штаргардта, по мнению ряда авторов, является одной из наиболее распространённых макулярных наследственных дистрофий и составляет до 7 % всех ретинальных дистрофий [3, 4]. Заболеваемость данной патологией в среднем составляет 1 : 10 000 в разных популяциях [5].

Впервые болезнь описана немецким офтальмологом К. Stargardt в 1909 г. как прогрессирующая макулярная дистрофия, наследуемая аутосомно-рецессивно [6].

Этиологическим фактором болезни Штаргардта служат мутации в гене *ABCA4*, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу. Белок ABCR4 необходим для переноса *N*-ретинилиден-фосфатидилэтаноламина через мембрану диска фоторецептора в пигментный эпителий сетчатки (ПЭС). В условиях отсутствия данного белка образуется *N*-ретинилиден-*N*-ретинилэтаноламин (A2E), накапливающийся в липофусциновых гранулах. A2E не проходит через мембраны клеток ПЭС и не расщепляется данными клетками, вследствие чего его количество увеличивается в пигментном эпителии. Фототоксичность липофусцина приводит к последующей гибели клеток ПЭС и фоторецепторов [3, 7–10]. Изменение структуры сетчатки в фовеоле заключается в потере фовеальной двуслойности в проекции структур наружных сегментов фоторецепторов (пигментный эпителий сетчатки), укорочении (истончении) слоя фоторецепторов, их уплотнении вплоть до полного исчезновения или остаточного гиперрефлективного узелка [11].

Хронические деструктивные изменения, сопровождающие заболевания сетчатки с вовлечением пигментного эпителия, могут вторично вызвать повреждение мембраны Бруха, что, в свою очередь, может привести к развитию макулярной неоваскуляризации (МНВ) [10]. МНВ при болезни Штаргардта возникает крайне редко, однако быстро прогрессирует и приводит к необратимой потере центрального зрения [1, 12]. В литературе на сегодняшний день описаны только случаи активной МНВ при болезни Штаргардта, характеризующейся скоплением субретинальной и интратретинальной жидкости, геморрагиями, твёрдыми экссудатами.

В данной работе описан случай двусторонней неактивной МНВ у пациентки с болезнью Штаргардта.

Пациентке, обратившейся с жалобами на снижение остроты зрения правого глаза, проведено обследование, включающее визометрию (таблица Сивцева – Головина),

биомикроскопию переднего отрезка глаза, биомикроофтальмоскопию с использованием асферической линзы 78 D. Комплекс мультимодальной визуализации включал в себя фоторегистрацию на фундус-камере Clarus 500 (Zeiss, Германия), оптическую когерентную томографию (ОКТ), ОКТ-ангиографию (ОКТА) и аутофлуоресценцию глазного дна (АФ), выполненные на приборе Spectralis (Heidelberg Engineering, Германия). Спектральную ОКТ проводили с помощью протокола Posterior Pole, состоящего из 61 скана и площадью сканирования макулы 30 × 25°, ОКТ-ангиографию — в макулярной области с площадью сканирования 20 × 20°.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 22 года, обратилась в отдел лазерной хирургии сетчатки ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России с жалобами на снижение остроты зрения правого глаза в течение года. При подробном описании анамнеза пациентка отметила курсы консервативного лечения патологии сетчатки в детстве, медицинская документация не сохранилась, диагноз ей не известен. Выяснилось наличие заболеваний сетчатки у сестры и бабушки пациентки, диагноз также не известен.

Максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ): правого глаза (OD) 0,6, левого глаза (OS) 1,0; внутриглазное давление: OD 15 мм рт. ст.; OS 16 мм рт. ст.

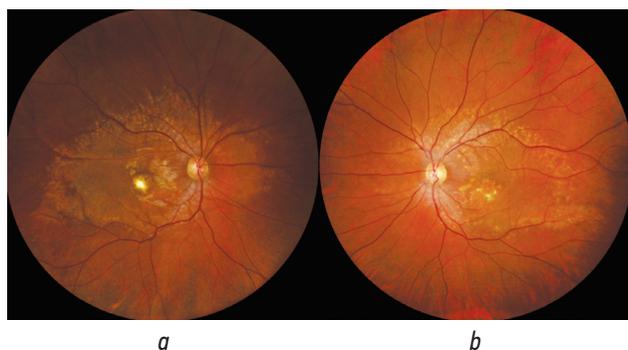
При офтальмоскопии обоих глаз выявлены отсутствие макулярного и фовеального рефлексов, двусторонние проминирующие светлые очаги с фокусами пигментации в макуле, необычной находкой стали множественные podobные очаги меньшего диаметра в пределах сосудистых аркад, замыкающиеся в кольцо (рис. 1).

При проведении аутофлуоресценции глазного дна обоих глаз визуализировались фокусы повышенной аутофлуоресценции, соответствовавшие светлым очагам, обнаруженным при офтальмоскопии, что свидетельствовало о накоплении в них липофусцина.

На сканах ОКТ резкое истончение сетчатки за счёт наружных слоёв: разрушены сочленения внутренних и наружных сегментов фоторецепторов и наружной пограничной мембраны; локальное отсутствие наружного ядерного слоя, всё это указывало на полную гибель фоторецепторов в области фовеа. Центральные очаги визуализировались как оптически плотное содержимое, вероятнее всего представляющее вителлиформный материал. Признаки патологической экссудации, такие как интра- и субретинальная жидкость, твёрдые экссудаты, кровоизлияния, отсутствовали (рис. 2).

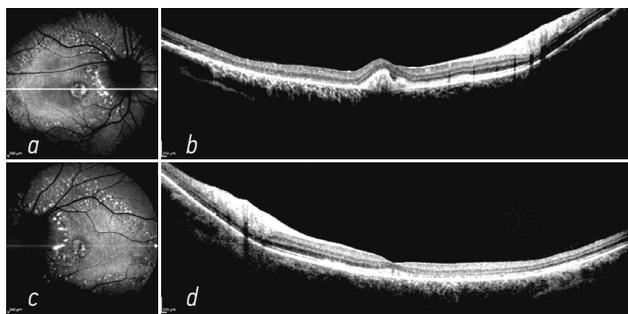
По данным ОКТА в толще гиперрефлективного материала определялся патологический кровоток, что свидетельствовало о макулярной неоваскуляризации (рис. 3).

Результаты обследований (снижение МКОЗ, проминирующие светлые очаги в макулярной зоне, очаги



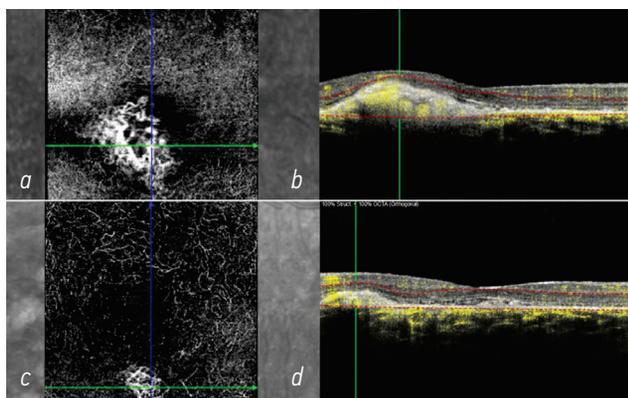
**Рис. 1.** Фотографии глазного дна пациентки. В макулярной области и по ходу аркад светлые пятна с фокусами пигментации: *a* — правый глаз; *b* — левый глаз

**Fig. 1.** Fundus photograph of the patient. In the macular area and along the arcades, there are bright spots with local pigmentation: *a* — right eye; *b* — left eye



**Рис. 2.** Аутофлуоресценция глазного дна пациентки. В макулярной области и по ходу аркад фокусы повышенной аутофлуоресценции (липофусцин) соответствуют светлым пятнам на рис. 1: *a* — правый глаз; *c* — левый глаз. Оптическая когерентная томография: в фовеа и парафовеально оптически плотное содержимое (вителлиформный материал); разрушение слоя фоторецепторов: *b* — правый глаз; *d* — левый глаз

**Fig. 2.** Fundus autofluorescence of the patient. In the macular area and along the arcades, foci of increased autofluorescence (lipofuscin) correspond to bright spots in fig. 1: *a* — right eye; *c* — left eye. OCT: optically dense content in the fovea and parafovea (vitelliform material); destruction of the photoreceptor layer: *b* — right eye; *d* — left eye



**Рис. 3.** Оптическая когерентная томография-ангиография. В толще гиперрефлективного материала определяется сеть патологического кровотока: *a, b* — правый глаз; *c, d* — левый глаз

**Fig. 3.** OCT-A of patient. In the depth of the hyperreflective material, a network of pathological blood flow is determined: *a, b* — right eye; *c, d* — left eye

повышенной аутофлуоресценции, гибель фоторецепторов по данным ОКТ, новообразованная сосудистая сеть по данным ОКТА) позволили заподозрить у пациентки наследственную макулярную колбочковую дистрофию, предположительно — болезнь Штаргардта, осложнённую неактивной МНВ.

С целью верификации диагноза пациентке были проведены электроретинографии (ЭРГ) и молекулярно-генетический анализ.

По данным ЭРГ — макулярная хроматическая ЭРГ на красный субнормальна, что свидетельствовало о снижении функции наружных и средних слоёв сетчатки в макулярной области.

Молекулярно-генетический анализ проводился в лаборатории ДНК диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (Москва), по результатам которого у пациентки выявлен патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзонах 35 и 42 гена *ABCA4*, что подтвердило большую вероятность наличия болезни Штаргардта. Несмотря на то что результат молекулярно-генетического исследования не влияет на дальнейшую тактику ведения пациента, он позволяет уточнить диагноз и, как следствие, оценить прогноз качества зрительных функций в перспективе. С помощью данного метода появляется возможность определения наследственной передачи патологии потомству. Кроме того, результат молекулярно-генетического анализа может быть использован в будущем, когда будет найден способ генной терапии болезни Штаргардта.

По данным отечественной и иностранной литературы, болезнь Штаргардта редко осложняется МНВ [1, 10–14]. Случаи неактивной МНВ, подобные представленному нами, являются единичными и недостаточно изученными. В более ранних публикациях описаны случаи лечения активной МНВ при болезни Штаргардта с использованием фотодинамической терапии [10, 13, 14]. На сегодняшний день золотым стандартом лечения МНВ считается интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза. Результаты исследования MINERVA и ряд других публикаций подтвердили эффективность ранибизумаба при редких формах МНВ, что расширило показания для его применения при данной патологии [1, 10, 14]. Подходы к ведению неактивной МНВ при болезни Штаргардта не определены. Однако возможно интерполировать в данном случае подход к ведению пациентов с неактивной МНВ при такой патологии, как возрастная макулярная дегенерация и осложнённая миопия, при котором в отсутствие активности антиангиогенную терапию не проводят [15]. Пациентам назначается самоконтроль с сеткой Амслера и ОКТ-мониторинг с целью обнаружения первых признаков активности МНВ и своевременного начала антиангиогенной терапии.

Пациентка находится под динамическим наблюдением в течение 6 мес. с проведением регулярных осмотров и ОКТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Штаргардта приводит к ряду осложнений, среди которых неожиданной находкой может стать неактивная МНВ, что впоследствии может приводить к значительному снижению остроты зрения. В связи с этим необходимо динамическое наблюдение пациентов с целью раннего выявления осложнений и их лечения.

При ведении таких пациентов необходим разноплановый как офтальмологический, включающий комплекс стандартных и специализированных методов, так и молекулярно-генетический диагностический подход при дистрофических заболеваниях центральных отделов сетчатки.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: П.Л. Володин — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии статьи; Е.К. Педанова — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование; А.Д. Матяева — сбор, анализ и обработка материала, написание текста; М.А. Порошина — сбор, анализ и обработка материала.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Battaglia Parodi M., Munk M.R., Iacono P., Bandello F. Ranibizumab for subfoveal choroidal neovascularisation associated with Stargardt disease // *Br J Ophthalmol*. 2015. Vol. 99, No. 9. P. 1268–1270. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305783
2. Кайзер П.К., Фридман Н.Дж., Пинедра Р. Офтальмология: иллюстрированное руководство / пер. с англ. под ред. Х.П. Тахчиди. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 784 с.
3. Борзенко С.А., Шурыгина М.Ф., Хлебникова О.В., Соломин В.А. Современные возможности дифференциальной диагностики болезни Штаргардта // *Практическая медицина*. 2012. № 4(59). С. 81–83.
4. Kaplan J., Gerber S., Larget-Piet D., et al. A gene for Stargardt's disease (fundus flavimaculatus) maps to the short arm of chromosome 1 // *Nat Genet*. 1993. Vol. 5, No. 3. P. 308–311. DOI: 10.1038/ng1193-308
5. Жоржоладзе Н.В., Шеремет Н.Л., Танас А.С., Стрельников В.В. Новые возможности терапии болезни Штаргардта // *Вестник офтальмологии*. 2020. Т. 136, № 4. С. 333–343. DOI: 10.17116/oftalma2020136042333
6. Stargardt K. Über familiäre, progressive Degeneration in der Maculagegend des Auges // *Graefes Archiv für Ophthalmologie*. 1909. Vol. 71. S. 534–550. DOI: 10.1007/BF01961301
7. Шеремет Н.Л., Грушкэ И.Г., Жоржоладзе Н.В., и др. Клинико-генетические корреляции у пациентов с наследственными заболеваниями сетчатки при мутации p.G1961E в гене *ABCA4* // *Вестник офтальмологии*. 2019. Т. 135, № 4. P. 10–18. DOI: 10.17116/oftalma201913504110
8. Jiang F., Pan Z., Xu K., et al. Screening of *ABCA4* gene in a chinese cohort with Stargardt disease or cone-rod dystrophy with a report on 85 novel mutations // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016. Vol. 57, No. 1. P. 145–152. DOI: 10.1167/iovs.15-18190

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: P.L. Volodin — a significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version of the article; E.K. Pedanova — a significant contribution to the concept and design of the work, editing; A.D. Matyeva — collection, analysis and processing of the material, writing the text; M.A. Poroshina — collection, analysis and processing of the material.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

9. Zernant J., Schubert C., Im K.M., et al. Analysis of the *ABCA4* gene by next-generation sequencing // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011. Vol. 52, No. 11. P. 8479–8487. DOI: 10.1167/iovs.11-8182
10. Japiassú R.M., Moura Brasil O.F., Maia H.S., et al. Photodynamic therapy for bilateral and simultaneous choroidal neovascularization in Stargardt disease // *Retin Cases Brief Rep*. 2008. Vol. 2, No. 1. P. 9–11. DOI: 10.1097/ICB.0b013e3180467837
11. Шурыгина М. Ф., Борзенко С. А., Хлебникова О. В. Болезнь Штаргардта. Этиопатогенетические особенности заболевания. Возможности клинической и молекулярно-генетической диагностики (обзор литературы) // *Офтальмохирургия*. 2013. № 3. С. 97–101.
12. Querques G., Bocco M.C., Soubrane G., Souied E.H. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for choroidal neovascularization associated with Stargardt's disease // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008. Vol. 246, No. 2. P. 319–321. DOI: 10.1007/s00417-007-0689-z
13. Cheng J.Y., Adrian K.H. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization in stargardt disease and retinitis pigmentosa // *Retin Cases Brief Rep*. 2009. Vol. 3, No. 4. P. 388–390. DOI: 10.1097/ICB.0b013e31817f2e3f
14. Kim H.H., Carvounis P.E., Albini T.A., et al. Photodynamic therapy for bilateral subfoveal choroidal neovascularization complicating Stargardt macular dystrophy // *Retin Cases Brief Rep*. 2008. Vol. 2, No. 1. P. 6–8. DOI: 10.1097/ICB.0b013e318033907f
15. Querques G., Sacconi R., Capuano V., et al. Treatment-naïve quiescent macular neovascularization secondary to AMD: The 2019 Young Investigator Lecture of Macula Society // *Eur J Ophthalmol*. 2021. Vol. 31, No. 6. P. 3164–3176. DOI: 10.1177/1120672120986370

## REFERENCES

1. Battaglia Parodi M, Munk MR, Iacono P, Bandello F. Ranibizumab for subfoveal choroidal neovascularisation associated with Stargardt disease. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(9):1268–1270. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305783
2. Kaizer PK, Fridmen N Dzh, Pineda R. Oftal'mologiya: illyustrirovannoe rukovodstvo. Transl. from English. Ed. by Takhchidi XP. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 784 p.
3. Borzenok SA, Shurygina MF, Khlebnikova OV, Solomin VA. Modern possibilities of differential diagnosis of the disease Stargardt. *Practical Medicine*. 2012;(4(59)):81–83. (In Russ.)
4. Kaplan J, Gerber S, Larget-Piet D, et al. A gene for Stargardt's disease (fundus flavimaculatus) maps to the short arm of chromosome 1. *Nat Genet*. 1993;5(3):308–311. DOI: 10.1038/ng1193-308
5. Zhorzholadze NV, Sheremet NL, Tanas AS, Strelnikov VV. New possibilities in the treatment of Stargardt disease. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(4):333–343. (In Russ.) DOI:10.17116/oftalma2020136042333
6. Stargardt K. Über familiäre, progressive Degeneration in der Maculagegend des Auges. *Graefes Archiv für Ophthalmologie*. 1909;71:534–550. (In Germany.) DOI: 10.1007/BF01961301
7. Sheremet NL, Grushke IG, Zhorzholadze NV, et al. Phenotype-genotype correlations in patients with inherited retinal diseases with p.G1961E mutation in the ABCA4 gene. *Vestnik Oftalmologii*. 2019;135(4):10–18. (In Russ.) DOI: 10.17116/oftalma201913504110
8. Jiang F, Pan Z, Xu K, et al. Screening of ABCA4 gene in a chinese cohort with Stargardt disease or cone-rod dystrophy with a report on 85 novel mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(1):145–152. DOI: 10.1167/iovs.15-18190
9. Zernant J, Schubert C, Im KM, et al. Analysis of the ABCA4 gene by next-generation sequencing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(11):8479–8487. DOI: 10.1167/iovs.11-8182
10. Japiassú RM, Moura Brasil OF, Maia HS, et al. Photodynamic therapy for bilateral and simultaneous choroidal neovascularization in Stargardt disease. *Retin Cases Brief Rep*. 2008;2(1):9–11. DOI: 10.1097/ICB.0b013e3180467837
11. Shurygina M, Borzenok SA, Khlebnikova OV. Etiopathogenetic feature of Stargardt disease. The opportunities of clinical and molecular genetic diagnosis (Literature review). *Ophthalmosurgery*. 2012;(3):97–101. (In Russ.)
12. Querques G, Bocco MC, Soubrane G, Souied EH. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for choroidal neovascularization associated with Stargardt's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(2):319–321. DOI: 10.1007/s00417-007-0689-z
13. Cheng JY, Adrian KH. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization in Stargardt disease and retinitis pigmentosa. *Retin Cases Brief Rep*. 2009;3(4):388–390. DOI: 10.1097/ICB.0b013e31817f2e3f
14. Kim HH, Carvounis PE, Albini TA, et al. Photodynamic therapy for bilateral subfoveal choroidal neovascularization complicating stargardt macular dystrophy. *Retin Cases Brief Rep*. 2008;2(1):6–8. DOI: 10.1097/ICB.0b013e318033907f
15. Querques G, Sacconi R, Capuano V, et al. Treatment-naïve quiescent macular neovascularization secondary to AMD: The 2019 Young Investigator Lecture of Macula Society. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(6):3164–3176. DOI: 10.1177/1120672120986370

## ОБ АВТОРАХ

**Павел Львович Володин**, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом лазерной хирургии сетчатки; ORCID: 0000-0003-1460-9960; e-mail: volodinpl@mntk.ru.

**Елена Константиновна Педанова**, канд. мед. наук, научн. сотр.; ORCID: 0000-0001-5191-3385; eLibrary SPIN: 1409-0712; e-mail: elenamntk@mail.ru.

**\*Ангелина Дмитриевна Матяева**, врач-ординатор; адрес: Россия, 127486, Москва, Бескудниковский б-р, д. 59а; ORCID: 0000-0001-7543-619X; eLibrary SPIN: 3302-0808; e-mail: matyaeva.lina@yandex.ru.

**Мария Андреевна Порошина**, врач-ординатор; ORCID: 0000-0002-3110-4772; eLibrary SPIN: 8654-8948; e-mail: doctor\_poroshina@mail.ru.

## AUTHORS' INFO

**Pavel L. Volodin**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor, head at the Retina laser surgery department; ORCID: 0000-0003-1460-9960; e-mail: volodinpl@mntk.ru.

**Elena K. Pedanova**, MD, research associate of the Retina Laser Surgery Department; ORCID: 0000-0001-5191-3385; eLibrary SPIN: 1409-0712; e-mail: elenamntk@mail.ru.

**\*Angelina D. Matyaeva**, medical resident; address: 59a Beskudnikovskii blvd, Moscow, 127486, Russia; ORCID: 0000-0001-7543-619X; eLibrary SPIN: 3302-0808; e-mail: matyaeva.lina@yandex.ru.

**Mariya A. Poroshina**, medical resident; ORCID: 0000-0002-3110-4772; eLibrary SPIN: 8654-8948; e-mail: doctor\_poroshina@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author