

УДК: 617.721-003.829.8:616.28-008.1

Гулиева-Зейналова Г.С.*, Ибрагимова А.А.

ГЕТЕРОХРОМИЯ РАДУЖКИ АССОЦИИРОВАННАЯ С СИНДРОМОМ ВААРДЕНБУРГА
(КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)*Гарадагский Медицинский Центр, г.Баку, Азербайджан**Национальный Центр Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой, г. Баку, AZ1114,**ул.Джавадхана, 32/15*

РЕЗЮМЕ

Сегментарная гетерохромия редко встречается у людей, которые составляют около 1% населения Земли. В статье представлен клинический случай с сегментарной гетерохромией радужки и гипопигментацией волосяного и кожного покрова у пациентки 58 лет. На основе клинических данных, наличия двух основных и одного второстепенного критерия, был поставлен диагноз

Синдром Ваарденбурга 2-го типа. Патогенетического лечения этого синдрома в настоящее время не существует, однако своевременное выявление заболевания на ранних стадиях позволяет с помощью симптоматического лечения облегчить адаптацию, а в ряде случаев у больных с синдромом Ваарденбурга-Шаха, имеющих признаки Болезнь Гиршпунга даже снижает смертность.

Ключевые слова: *гетерохромия радужной оболочки, гипопигментация кожи и волос, синдром Ваарденбурга*

Quliyeva-Zeynalova G.S., Ibrahimova A.A.

VAARDENBURQ SİNDROMU İLƏ ƏLAQƏDAR QÜZEHLİ QIŞANIN HETEROXROMİYASI
(KLİNİK HAL)

XÜLASƏ

Segmentar heteroxromiya insanlarda nadir rast gəlir, yer kürəsinin əhalisinin təxminən 1%-ni təşkil edir. Məqalədə 58 yaşlı xəstədə qüzehli qişanın segmentar heteroxromiyası, saç və dərinin hipopiqmentasiyası ilə müşahidə olunan kliniki hal təqdim olunub. Kliniki şəkilə, iki əsas və bir ikinci dərəcəli kriteriyanın mövcudluğuna əsasən xəstəyə Vaardenburq sindromu diaqnozu qoyulmuşdur. Hal-

hazırda bu sindromun patogenetik müalicəsi yoxdur, lakin xəstəliyin erkən mərhələlərində vaxtında aşkarlanması, simptomatik müalicənin köməyi ilə adaptasiyanı asanlaşdırmağa imkan verir, bəzi hallarda isə Vaardenburq-Şax sindromlu xəstələrdə Hirschprung xəstəliyi zamanı, hətta ölüm hallarını azaldır.

Açar sözlər: *irisin heteroxromiyası, dərinin və saçın hipopiqmentasiyası, Vaardenburq sindromu*

Guliyeva-Zeynalova G.S., Ibrahimova A.A.

HETEROCHROMIA OF THE IRIS ASSOCIATED WITH WAARDENBURG SYNDROME
(CLINICAL CASE)

SUMMARY

Segmental heterochromia is rare in humans, estimated to be about 1% of the Earth's population. The article presents a clinical case with segmental

heterochromia of the iris and hypopigmentation of the hair and skin in a 58-year-old patient. Based on clinical data, the presence of two major and one minor

criteria, a diagnosis of Waardenburg syndrome was made. There is currently no pathogenetic treatment for this syndrome, however, timely detection of the disease in the early stages allows, with the help of

symptomatic treatment, to facilitate adaptation, and in some cases, in patients with Waardenburg-Shach syndrome who have signs of Hirschprung's disease, even reduce mortality.

Key words: *heterochromia of the iris, hypopigmentation of skin and hair, Waardenburg syndrome*

Гетерохромия радужной оболочки, названная Аристотелем *heteroglaucos*, проявляется как изменением цвета так и структуры радужной оболочки [1]. Цвет радужной оболочки определяется четырьмя элементами: наследственной симпатической стимуляцией меланоцитов радужной оболочки, меланоцитарстимулирующим гормоном и биохимическими факторами метаболизма меланина [2].

Хотя множественные причины были установлены, научный консенсус заключается в том, что недостаток генетического разнообразия является основной причиной гетерохромии радужки.

Гетерохромия обычно наследуется по ауто-сомно-доминантному признаку и включает три типа. При полной гетерохромии одна радужная оболочка полностью отличается по цвету от другой. При секторальной гетерохромии области одной и той же радужки содержат два совершенно разных цвета, а при центральной гетерохромии от зрачка расходятся шипы разного цвета. На цвет радужки могут влиять старение, сидероз, метастатическая карцинома, ювенильная ксантогранулема, приобретенный синдром Горнера и гетерохромный иридоциклит Фукса в дополнение к пигментации, вызванной приемом лекарств [3]. Гетерохромия радужки также встречается при болезни Фогта-Коянаги-Харада и серповидноклеточной анемии, при которых в отличие от синдрома Ваарденбурга наблюдаются гранулематозный увеит при Фогт-Коянаги-Харада, пролиферативная и непролиферативная ретинопатия при серповидноклеточной анемии.

Впервые в 1951 году Ваарденбург опубликовал описание пациента со специфическим комплексом аномалий развития век, бровей, корня носа, радужной оболочки и волос на голове, связанного с врожденной глухотой, который называется синдромом Ваарденбурга [4]. Синдром Ваарденбурга представляет собой слухо-пигментарный синдром, вызванный отсутствием меланоцитов

во всем организме, включая волосы, радужную оболочку, пигментный эпителий сетчатки (ПЭС), кожу [5, 6].

В дальнейшем синдром Ваарденбурга подразделили на четыре типа, при этом описанный автором симптомокомплекс получил название синдрома Ваарденбурга I [7]. В первоначальном описании Ваарденбург описал изменения глаз как «гетерохромию радужной оболочки тотальную, частичную» с полным или частичным нарушением пигментации. Комментарии по поводу изменений в хориоидее были минимальными, с небольшим замечанием о том, что хориоидея «по-видимому, в незначительной степени участвует в дефекте пигмента».

Согласно диагностическим критериям консорциума по синдрому Ваарденбурга, для установления диагноза достаточно наличия двух основных или одного основного критерия и двух второстепенных критериев. Синдром Ваарденбурга, представляет собой ауто-сомно-доминантное заболевание с основными и дополнительными признаками. К основным относят аномалии пигментации радужки, белую прядь волос на лбу, нейросенсорную тугоухость, дистопию медиальных спаек век. Дополнительные признаки включают гипопигментацию кожи, сращение бровей, широкую переносицу, гипоплазию крыльев носа, раннее появление седины.

Особенности СВ1 включают телекантус; пигментные аномалии волос, кожи и глаз; и врожденная глухота. Пациенты с СВ2 аналогичны пациентам с СВ1, но у них отсутствует телекантус. Два гораздо менее распространенных типа включают СВ3 (синдром Кляйна-Ваарденбурга), который также демонстрирует признаки тяжелых аномалий конечностей и контрактур, и СВ4 (синдром Ваарденбурга-Шаха) с дополнительной болезнью Гиршпрунга. Для каждого из типов СВ определены характерные генетические дефекты. Выявленные генетические мутации в гене *PAX3* могут привести к WS1 и WS3. [8]. Мутации в *MITF* и

SNAI2 приводят к WS2. WS типа 4 связан с множественными мутациями в SOX10, EDN3 или EDNRB [9, 10].

Клинический случай. В статье мы рассматриваем случай пациента с секторальной гипопигментацией радужки. Пациентка М.Г. 58 лет, обратилась в Гарадагский Медицинский Центр с жалобами на плохое зрение обоих глаз при чтении. При наружном осмотре у пациентки были выявлены гипопигментация волосяного покрова (головы и бровей) с небольшими гипопигментированными пятнами по всему телу. Острота зрения на оба глаза составила 20/80 с коррекцией 80/80. При биомикроскопии левого глаза была выявлена односторонняя частичная гетерохромия (гипохромия) радужной оболочки (рис 2).

Правый глаз имел равномерную пигментацию, без структурных изменений. Визуализация левого глазного дна показала пигментные изменения, наблюдалась депигментация верхнего квадранта. Оптическая когерентная томография не выявила истончения фовеа обоих глаз. При сборе анамнеза, пациентка отметила раннее появление седины со школьных лет, наличие частичной гипопигментации брови, а также то, что у её матери была гетерохромия глаз. Жалобы со стороны других органов и систем, признаки какой-либо перенесенной травмы глаза или увеита отсутствовали. Пациентка отказалась пройти дополнительное обследование по поводу наличия тугоухости, объясняя свой отказ отсутствием проблем со слухом.

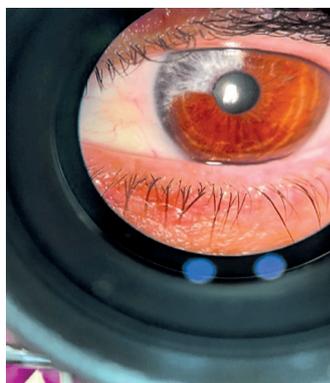


Рис.1. Левый глаз имел нормальную коричневую радужку, резко отграниченным аномальным радиальным сегментом (гипохромией) сверху

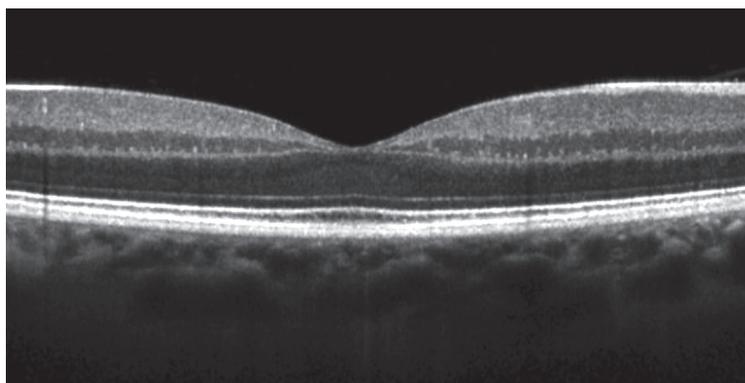


Рис.2. ОКТ макулы левого глаз

Пациентке был поставлен диагноз: OS - Синдром Ваарденбурга 2-го типа, OU – Гиперметропия слабой степени, пресбиопия.

На основе клинических данных, наличия двух основных и одного второстепенного критерия в нашем случае, пациентке был поставлен диагноз Синдром Ваарденбурга 2-го типа. СВ2 представляет собой аутосомно-доминантный слухо-пиг-

ментарный синдром с различной пенетрантностью и экспрессивностью, характеризующийся пигментными аномалиями, отсутствием широко расставленного внутреннего угла глазной щели, то есть канторной дистопии (часто наблюдаемой при СВ1) [3]. Частичная гетерохромия обнаруживается у 27,5% пациентов с СВ2 [5].

Обсуждение

Сегментарная гетерохромия радужки редко встречается у людей, по оценкам это около 1% населения Земли. Частичная гетерохромия радужки является одним из основных признаков при Синдроме Ваарденбурга. Частота встречаемости Синдром Ваарденбурга составляет 1 случай на 42000 людей. Обобщая свои данные по 7 пациентам с гипопигментацией радужки, С. Shields и соавторы в 9 глазах выявили секторные, а в 6 глазах диффузные нарушения пигментации хориоидеи [11]. В 1971 г. S. Arias выделил подобный симптомокомплекс, но без дистопии медиальных спаек век, который назвал синдромом Ваарденбурга 2-го типа [12]. Позже признаки синдрома Ваарденбурга 1-го типа в сочетании со скелетно-мышечными нарушениями были названы синдромом Ваарденбурга 3-го типа (или синдромом Кляйна-Ваарденбурга) [13]. Затем К. Shah и соавт. (1981) описали сочетание признаков болезни Гиршпрунга и синдрома Ваарденбурга, получившее название синдрома Шаха-Ваарденбурга, или синдрома Ваарденбурга 4-го типа [14]. Спектр и

выраженность клинических проявлений Синдрома Ваарденбурга могут быть разными: от нарушений слуха, пигментации радужки, волос и кожи до аномалий строения скелета, деформаций черепа, грудной клетки, верхних конечностей и врожденных аномалий строения толстой кишки. Патогенетического лечения этого синдрома в настоящее время не существует, однако своевременное выявление заболевания на ранних этапах позволяет с помощью симптоматического лечения облегчить адаптацию, а в ряде случаев у пациентов с синдромом Ваарденбурга-Шаха, имеющих признаки болезни Гиршпрунга, даже снизить летальность. При болезни Гиршпрунга требуется хирургическое лечение. Слуховые аппараты рекомендуются для компенсации нарушения слуха, а также для улучшения языковых, коммуникативных и когнитивных навыков. Сопутствующие проявления корректируются симптоматически, например, косметика для устранения дефектов пигментации, солнцезащитные крем и очки для предохранения кожи и глаз от солнца [15].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Reddy, S.T., Kalamangalam G.P. Focal cortical dysplasia and heterochromia of the iris // *Postgrad Med. J.*, – 2016. 92, – p.422.
2. Wielgus, A.R., Sarna T. Melanin in human irides of different color and age of donors // *Pigment Cell. Res.*, – 2005. 18, – p.454-464.
3. Ur Rehman, H. Heterochromia // *CMA.*, – 2008. 179, – p.447-448.
4. Waardenburg, P.J. A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair and with congenital deafness // *Am. J. Hum. Genet.*, – 1951. 3(3), – p.195-253.
5. Grønskov, K. Oculocutaneous albinism / K.Grønskov, J.Ek, K.Brøndum-Nielsen // *Orphanet. J. Rare Dis.*, – 2007. 2, – p.43.
6. Oetting, W.S., King R.A. Molecular basis of albinism: Mutations and polymorphisms of pigmentation genes associated with albinism // *Hum. Mutat. Internet*, – 1999. 13, – p.99-115.
7. Arias, S. Genetic heterogeneity in the Waardenburg syndrome // *Birth. Defects Orig. Artic. Ser.*, – 1971. 7(4), – p.87-101.
8. Farrer, L.A. Locus heterogeneity for Waardenburg syndrome is predictive of clinical subtypes / L.A.Farrer, K.S.Arnos, J.H.Asher Jr [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.*, – 1994. 55(4), – p.728-737.
9. Bondurand, N. Interaction among SOX10, PAX3 and MITF, three genes altered in Waardenburg syndrome / N.Bondurand, V.Pingault, D.E.Goerich [et al.] // *Hum. Mol. Genet.*, – 2000. 9(13), – p.1907-1917.

10. Pingault, V. Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome / V.Pingault, D.Ente, F.Dastot-Le Moal [et al.] // Hum. Mutat., – 2010. 31(4), – p.391-406.
11. Read, A.P., Newton V.E. Waardenburg syndrome // J. Med. Genet., – 1997. 34, – p.656-665.
12. Steingrímsson, E. Melanocytes and the microphthalmia transcription factor network / E.Steingrímsson, N.G.Copeland, N.A.Jenkins // Annu. Rev. Genet., – 2004. 38, – p.365-411.
13. Apaydin, F. Waardenburg syndrome. A heterogenic disorder with variable penetrance / F.Apaydin, M.Bereketoglu, O.Turan [et al.] // HNO, – 2004. Jun; 52(6): – p.533-537.
14. Shields, C.L. Waardenburg syndrome: iris and choroidal hypopigmentation: findings on anterior and posterior segment imaging / C.L.Shields, S.J.Nickerson, S.AL-Dahmash [et al.] // JAMA Ophthalmol., – 2013. 131(9), – p.1167-1173. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.4190>
15. Wallis, K.E. Bilateral Cochlear Implants: Maximizing Expected Outcomes / K.E.Wallis, N.J.Blum, S.A Waryasz. [et al.] // J. Dev. Behav. Pediatr., – 2018. Feb/Mar; 39(2), – p.177-179.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Гулиева-Зейналова Г.С., Ибрагимова А.А.

Сбор и обработка материала: Гулиева-Зейналова Г.С., Ибрагимова А.А.

Написание текста: Гулиева-Зейналова Г.С., Ибрагимова А.А.

Редактирование: Гулиева-Зейналова Г.С., Ибрагимова А.А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Для корреспонденции:**

Ибрагимова Айгюн Адалят кызы, врач-офтальмолог отделения микрохирургии глаза Национального центра Офтальмологии им. Акад. Зарифы Алиевой;

E-mail: aygun.alakbarova@bk.ru, drgunayquliyeva@gmail.com