

DOI: 10.15690/vramn834

Т.А. Васильева¹, А.А. Воскресенская², О.В. Хлебникова¹, Н.А. Поздеева²,
А.В. Марахонов^{1,3}, Р.А. Зинченко^{1,4}¹ Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация² Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова,
Чебоксары, Российская Федерация³ Московский физико-технический институт (государственный университет),
Долгопрудный, Российская Федерация⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Дифференциальная диагностика наследственных форм врожденной аниридии с позиций современной генетики

Врожденная аниридия (ВА) — наследственный аутосомно-доминантный порок развития глаз. В основе патогенеза ВА лежат гетерозиготные мутации в гене PAX6 и хромосомные перестройки, вовлекающие локус 11p13. Ключевая роль гена PAX6 в регуляции эмбриогенеза и плейотропность действия этого транскрипционного фактора объясняют возможность поражения сразу нескольких сред переднего отрезка глаз и глазного дна, структур головного мозга, а также нарушение морфогенеза и эндокринной функции поджелудочной железы, наблюдаемые при ВА. В последнее время ВА стала рассматриваться рядом исследователей как синдромальная патология. В обзоре собраны сведения о клинической характеристике, генетической основе различных форм ВА. Обсуждается проблема дискриминации клинко-генетических вариантов дисгенезии переднего отрезка глаза и дифференциальной диагностики PAX6-ассоциированной ВА с синдромом WAGR, дисгенезиями переднего отрезка глаз, другими редкими моногенными и хромосомными синдромами; подчеркивается роль молекулярной диагностики.

Ключевые слова: врожденная аниридия, WAGR-синдром, дисгенезии переднего отрезка глаза, PAX6, 11p13.

(Для цитирования: Васильева Т.А., Воскресенская А.А., Хлебникова О.В., Поздеева Н.А., Марахонов А.В., Зинченко Р.А. Дифференциальная диагностика наследственных форм врожденной аниридии с позиций современной генетики. *Вестник РАМН*. 2017;72 (4):233–241. doi: 10.15690/vramn834)

233

Актуальность

Врожденная аниридия (ВА) (номер в базе данных менделирующих заболеваний человека, Online Mendelian Inheritance in Men [1], OMIM #106210) — редкий моногенный врожденный порок развития глаза с ауто-

сомно-доминантным типом наследования, полной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью [2–4]. Заболевание клинически характеризуется полным или частичным отсутствием радужки, обычно сопровождается низкой остротой зрения, возникающей вследствие вовлеченности в данный порок нескольких структур глаза

Т.А. Vasilyeva¹, А.А. Voskresenskaya², О.В. Khlebnikova¹, Н.А. Pozdeyeva²,
А.В. Marakhonov^{1,3}, Р.А. Zinchenko^{1,4}¹ Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation² S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Cheboksary, Russian Federation³ Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Dolgoprudny, Russian Federation⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Genetic Approaches to Differential Diagnosis of Hereditary Forms of Congenital Aniridia

Congenital aniridia (AN) is a hereditary autosomal dominant developmental disorder of the eye. Heterozygous mutations in the PAX6 gene and chromosomal rearrangements involving the 11p13 locus lie behind the pathogenesis of the AN. The key role of the PAX6 gene in the regulation of embryogenesis and the pleiotropic effect of this transcription factor explain the damage of several tissues of the anterior and posterior segments of the eye, brain structures, and the disturbance of morphogenesis and endocrine function of the pancreas observed in AN. Recently AN has been considered a syndromic pathology by several researchers. The review suggests classification and summarizes information on the clinical characteristics and genetic basis of various forms of AN. The problem of discrimination of clinical-genetic variants of the dysgenesis of the anterior segment of the eye and the differential diagnosis of PAX6-associated AN with WAGR syndrome, anterior dysgenesis, other rare monogenic and chromosomal syndromes is discussed, and the role of molecular diagnostics is emphasized.

Key words: congenital aniridia, WAGR syndrome, anterior segment mesenchymal dysgenesis, PAX6 protein, deletion 11p13.

(For citation: Vasilyeva TA, Voskresenskaya AA, Khlebnikova OV, Pozdeyeva NA, Marakhonov AV, Zinchenko RA. Genetic Approaches to Differential Diagnosis of Hereditary Forms of Congenital Aniridia. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72 (4):233–241. doi: 10.15690/vramn834)

[2]. Клиническая картина заболевания очень вариабельна и может включать также поражение других органов и систем. Впервые заболевание описано С. Rush в 1926 г. [5]. Частота встречаемости составляет от 1:40 000 до 1:100 000 новорожденных [6–8]. Соотношение семейных и спорадических случаев различно по данным разных авторов: в ряде работ оно составляет 2:1 [2, 9, 10], в других — 1:2 [11, 12].

Этиопатогенез и клиническая картина врожденной аниридии

Врожденная аниридия, по классической классификации, в 3/4 случаев развивается как изолированная глазная аномалия без вовлечения других органов и систем [13], в 1/4 — как синдромальная патология. Причиной изолированной ВА в 90% являются мутации гена *PAX6* (11p13; OMIM *607108), в том числе хромосомные перестройки с вовлечением локуса гена или удаленной *cis*-регуляторной области, контролирующей его экспрессию [3], расположенные внутри соседних генов (*ELP4* и *TRIM44*). В 5% случаев ВА может быть обусловлена мутациями генов *PITX2*, *FOXC1*, *FOXE3*, *CYP11B1* и др. [2, 11]. Причина заболевания остается неидентифицированной в 5%.

Врожденная аниридия может являться составной частью синдрома WAGR (2,4–13% случаев), ассоциированного с делециями региона 11p13, которые захватывают локусы генов *PAX6* и *WT1* [2, 14]. WAGR-синдром (OMIM #194072) характеризуется четырьмя основными фенотипическими проявлениями — опухолью Вильмса (W), врожденной аниридией (A), урогенитальными нарушениями (G) и задержкой психомоторного развития (R) различной тяжести. *PAX6*-ассоциированные синдромальные формы аниридии, отличные от WAGR-синдрома, наблюдаются не менее чем в 12% случаев и обусловлены как перестройками 11p13, так и внутригенными *PAX6*-мутациями [14, 15].

Кроме того, ВА описана как симптом редких полиорганных наследственных синдромов с установленной или неустановленной генетической причиной в других генах (до 5%) [2, 10, 11, 14].

PAX6-ассоциированная аниридия

Еще недавно считалось, что большинство случаев ВА относятся к «изолированной классической аниридии» (OMIM #106210 — AN1) [16]. Совершенствование исследований в области молекулярной генетики, патофизиологии и возможностей клинического обследования пациентов показало, что помимо пороков переднего и заднего сегментов глаза при аниридии могут встречаться морфологические изменения коры больших полушарий и мозжечка; гипоплазия мозолистого тела, передней комиссуры, эпифиза и гипофиза; нарушение обоняния и слуха, неврологические и когнитивные дефекты, дисфункция мозжечка и гипоталамо-гипофизарной системы [17]. Все эти изменения, с точки зрения тератологии человека, связаны с поражением нескольких видов тканей, имеющих общие происхождение (нейроэктодермальное или мезенхимальное) и регуляцию эмбриогенеза, контролируемую геном *PAX6*. Доля встречаемости нарушений в этих тканях из-за выраженного клинического полиморфизма определена нечетко. В последнее время некоторые авторы любую форму врожденной изолированной аниридии стали считать синдромальной патологией и называть *PAX6*-синдромом [18].

Врожденная аниридия как панокулярная патология

Как упоминалось выше, при аниридии в большей или меньшей степени поражены несколько структур глаза. Врожденная и/или осложненная катаракта встречается у 50–85% пациентов [19, 20], гипоплазия центральной ямки (фовеа), по данным разных авторов, выявляется в 41–86% случаев [10, 19, 21, 22], гипоплазии зрительного нерва — в 10–23% [21]. По результатам электроретинографии у 74–100% пациентов наблюдаются те или иные признаки ретинальной дисфункции [23–26]. Частота ништагма составляет от 81 до 95% [10, 19]. Его возникновение может быть связано как с повреждением афферентной части зрительного пути (гипоплазией центральной ямки, зрительного нерва), так и с органическим поражением центральной нервной системы.

Кроме того, обнаруживаются признаки дисгенеза угла передней камеры в виде уменьшения толщины цилиарного тела и корня радужки, сохранения остатков мезодермальной ткани в трабекулярной зоне. У 6–75% пациентов в позднем детском возрасте развивается осложненная глаукома (медиана приходится на возраст 8,5 года) [10, 17, 19].

Кератопатия установлена у 45–85% больных [22]. Развитие кератопатии обычно начинается с периферического утолщения эпителия роговицы и ее васкуляризации, чаще на первом десятке лет жизни. Клинически кератопатия проявляется симптомами «сухого глаза», рецидивирующими эрозиями, светобоязнью, формированием язв и островков субэпителиального фиброза. В терминальной стадии роговица приобретает иррегулярную структуру и может полностью терять свою прозрачность [19].

Возможные системные поражения при врожденной аниридии

Ассоциированные с аниридией системные нарушения распространены гораздо шире, чем предполагалось ранее [2, 10, 14, 15]. Они обусловлены важной ролью гена *PAX6* в эмбриональном развитии центральной нервной и других систем и органов. Частота дополнительных системных нарушений определялась только в некоторых ретроспективных исследованиях. Так, Р. Netland с соавт. [10] на выборке из 83 больных приводит следующую статистику: зубные аномалии — 35%, задержка развития — 17%, нарушение тактильной чувствительности — 16%, депрессия — 12%, гипосомния — 5%, костно-мышечные аномалии — 13%, астма — 12%, нарушение фертильности — 11%, болезни желчного пузыря — 8%, гипертонзия — 8%, сахарный диабет — 7%. В работе подчеркивается, что частота указанных изменений достоверно выше популяционных.

В различных работах подтверждается частая вовлеченность в патологический процесс систем и органов, отличных от глаз, однако без оценки частоты встречаемости, тем не менее их спектр повторяется в разных работах. Помимо структурных аномалий мозга, перечисленных выше, возможны и функциональные нарушения нервной системы, такие как снижение мышечного тонуса; нарушение координации, мелкой моторики рук, походки; задержка психомоторного развития, судороги, эпилепсия, пирамидный синдром от средней до тяжелой степени выраженности, когнитивные нарушения при сохранном интеллекте; нарушения сна, поведения; снижение слуха, обоняния [2, 15, 27–32].

Считается, что умственное развитие пациентов с врожденной аниридией в целом сохранено [2, 33], однако частота задержки психомоторного развития составляет 12–17% [10, 14, 34]. Более того, при тщательном

исследовании выявлены не только морфологические, но и функциональные отличия в работе мозга пациентов с аниридией по сравнению со здоровыми индивидами из тех же семей и из контрольной выборки. Пациенты показывали изменения в нейropsихологических тестах, свидетельствующие о нарушении когнитивного контроля [34–36].

У пациентов с врожденной аниридией возможно нарушение морфогенеза и эндокринной функции поджелудочной железы, гипофиза, щитовидной железы [37, 38], эмбриональное развитие которых также регулируется *РАХ6*. Так, отмечается нарушение толерантности к глюкозе, развитие сахарного диабета 2-го типа с ранним началом и ожирение [39]. При аниридии могут встречаться нарушения роста, висцеромегалия, гигантизм. Анализ данных 155 пациентов с ВА и здоровых членов их семей показал, что во взрослом возрасте индекс массы тела и частота ожирения достоверно выше среди больных аниридией, чем среди их здоровых сибсов, а также по сравнению с популяционным контролем [10].

Костные аномалии при ВА могут включать неправильно сформированные предплечье и кисть, стопу, гипоплазию бедренной кости и диффузную остеопению, грудной, шейный и поясничный кифозы [29], а также аплазию локтевой кости и общее отставание в развитии костного скелета [13].

В табл. 1 суммируются различные ассоциированные с ВА системные поражения.

Таким образом, данные исследований, приведенные различными авторами, показывают, во-первых, значи-

тельную фенотипическую вариабельность врожденной аниридии; во-вторых, необходимость полного обследования пациентов с аниридией для выявления возможной сопутствующей патологии, прогноза течения болезни и ведения пациентов.

Изолированная врожденная аниридия, ассоциированная с другими генами

С точки зрения этиопатогенеза, ВА относится к группе мезенхимальных дисгенезий глаза (фенотипическая серия OMIM PS107250), возникающих из-за нарушения миграции мезенхимальных клеток нервного гребня и их дифференцировки в структуры глаза в период эмбрионального развития [50]. При этом аниридия, а точнее дисплазия радужки, как часть фенотипа может входить в состав других мезенхимальных дисгенезий.

В настоящее время выделяют 8 клинико-генетических типов собственно дисгенезий переднего отрезка глаза, ассоциированных с мутациями в различных генах [51, 52]. К этой группе также можно отнести и другие состояния, вызываемые мутациями в тех же генах: врожденная аниридия (OMIM #106210), аномалии группы синдрома Аксенафельда–Ригера (OMIM #602482), иридогониодисгенезии I, II типа (OMIM #601631 и OMIM #137600), аномалия Петерса (OMIM #604229) и некоторые другие [53] (табл. 2).

Клинические проявления дисгенезий могут включать гипоплазию радужки разной степени выраженности, непрозрачность роговицы, адгезии между радужкой и роговицей, роговицей и хрусталиком, аномалии дренажных структур иридокорнеального угла [54].

Таблица 1. Системные нарушения при врожденной аниридии и WAGR-синдроме

Признак	Врожденная аниридия	Синдром WAGR
Неврологические расстройства	Судороги (4/24) [30, 32], режé эпиплеcия, синдром навязчивых движений, повышенная двигательная активность, дисфункция мозжечка, аутизм [28, 29]	Синдром навязчивых движений, повышенная двигательная активность, депрессия, беспокойство, эпилепсия, судороги, мышечная гипер- или гипотония (13/19), аутизм (~20%) [40] Неврологические расстройства — у 1/3 больных [2]
Отставание в психомоторном развитии	Чаще небольшое отставание, иногда значительное снижение интеллекта [28–30, 32]	Часто (9/16) [40]. У 70% больных IQ <74 [2]
Морфологические аномалии мозга	В некоторых случаях кисты боковых желудочков, изменение морфологии коры больших полушарий (2/24), аплазия/гипоплазия эпифиза (20/24), гипоплазия или отсутствие мозолистого тела, передней комиссуры (15/24), гиппокампа (2/24), гипоплазия червя мозжечка (2/24) [32]	Часто (10/18) микроцефалия, изменение морфологии коры больших полушарий, коры мозжечка; встречаются также атрофия коры головного мозга, агенезия мозолистого тела и эпифиза [40]
Морфологические и функциональные аномалии почек	Отдельные случаи врожденных нарушений морфологии почек [40]	Нефробластома (42,5–77%) и/или нефропатия (47%); изредка (3/18) аплазия, гипоплазия почки [14, 40–42]
Аномалии половой системы	Единичные случаи: крипторхизм (3/82), гипоспадия (2/82) [40]; поликистоз яичников в 10% [10]	Чаще у мальчиков (12/18): крипторхизм (7/18; 60%), гипоспадия (1/18), гонадобластома (3/18), половые органы промежуточного типа (5/18), псевдогермафродитизм (1/18). У девочек (17%): рудиментарное влагалище и дефекты развития яичников и матки [2, 40, 42]
Развитие опухолей	В единичных случаях гемангиома и нейрофиброма [40]	Нефробластома (33–70%). В единичных случаях гонадобластома, другие опухоли (множественные гемангиомы, гамартомы, врожденная липома [14, 40, 42, 43])
Отставание в росте	Единичные случаи общего отставания в росте и развитии [13]	Часто (9/16): общее отставание в росте и развитии, в единичных случаях карликовость [40, 44]
Черепно-лицевые аномалии	В очень редких случаях краниофациальный дизостоз [40]	Встречаются (4/18) [40]

Таблица 1. Системные нарушения при врожденной аниридии и WAGR-синдроме (Окончание)

Признак	Врожденная аниридия	Синдром WAGR
Другие костные аномалии	В редких случаях агенез локтевой кости [13], гипоплазия бедренной кости и диффузная остеопения, кифозы [29]	Встречаются удвоение больших пальцев ног, отставание в костном развитии, деминерализация костей, почти всегда есть отставание в росте [40, 44–46]
Дефекты соединительной ткани	Единичные случаи паховой и пупочной грыжи [40]	Часто (6/18): паховая, пупочная, а также грыжа диафрагмы, врожденный вывих бедра, дефекты межпредсердной перегородки [40, 47]
Аномалии ушной раковины	В единичных случаях [29]	Часто (7/12) [40]
Ожирение	Индекс массы тела и частота ожирения достоверно выше среди больных аниридией, чем среди их здоровых сибсов. Встречаются висцеромегалия и гигантизм [10]	Хотя пациенты с синдромом имеют пониженный вес при рождении [41], в значительной доле случаев с возрастом развивается ожирение (18%) [2, 48], гемигипертрофия [14, 40]
Сахарный диабет с ранним началом, нарушение толерантности к глюкозе	Описаны в некоторых случаях [37–39]	Описаны в некоторых случаях (2/18) [48, 49]

Таблица 2. Сравнение наиболее распространенных дисгенезий переднего отрезка глаза по возможным клиническим проявлениям [54–57]

Дисгенезы переднего отрезка		Синдром Аксенфельда–Ригера	Аномалия Петерса	Иридо-гоно-дисгенезия	Врожденная первичная глаукома	Врожденная аниридия	ДПОГ тип 8	ДПОГ тип 7	ДПОГ тип 1
Клинические признаки	Непрозрачность роговицы		+			+		+	+
	Непрозрачность роговицы и адгезии между роговицей, хрусталиком и радужкой		+			+		+	+
	Отсутствие большей части радужки	+	+			+	+	+	+
	Гипоплазия стромы радужки	+	+	+		+			
	Эктропион радужки	+	+			+	+		
	Поликория, корэктопия	+	+			+			
	Аномалии угла с периферическими иридо-корнеальными синехиями / тяжами между радужкой и трабекулярной сетью	+	+	+	+	+		+	
Гены	<i>PITX2</i>	+	+	+		+			
	<i>FOXC1</i>	+	+	+	+	+			
	<i>PAX6</i>	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>FOXE3</i>		+						
	<i>CYP11B1</i>		+		+				
	<i>PITX3</i>								+
	<i>PXDN</i>							+	
	<i>SPAMD8</i>						+		

Примечание. ДПОГ — дисгенезия переднего отрезка глаза.

Значительное перекрытие фенотипов затрудняет диагностику дисгенезий переднего отрезка глаза. Дифференциальная диагностика аниридии особенно осложняется в случаях так называемых вариантов аниридии, когда радужка диспластична и выявляется в виде эктопии зрачка [58] или эктропион увеа [59]. Дискриминация клини-

ко-генетических вариантов в данном случае может быть основана на молекулярной диагностике [11] и на фенотипическом сочетании ВА с гипоплазией фовеа, которая в некоторых случаях отличает *PAX6*-ассоциированную ВА от других врожденных состояний, образующих данную группу.

Врожденная аниридия в составе синдрома WAGR

WAGR-синдром обусловлен делециями разной протяженности хромосомного региона 11p13 (WAGR-область), точнее, его теломерной части, захватывающей одновременно гены *PAX6* и *WT1* [3, 14, 60]. WAGR-синдром встречается в 2,5–13% случаев врожденной аниридии. До возможности использования цитогенетических методов высокого разрешения данное заболевание диагностировалось на основании снижения активности ферментов лактатдегидрогеназы А и каталазы, что обусловлено локализацией генов, ответственных за синтез данных ферментов, в области 11p13 [61]. Ген *WT1* (OMIM *607102) кодирует транскрипционный фактор, содержащий домен цинковых пальцев, действует как активатор или репрессор транскрипции в зависимости от клеточного или хромосомного контекста, выполняет функцию опухолевого супрессора и играет важнейшую роль в правильном развитии мочеполовой системы и мезотелиальных тканей [62, 63].

Ассоциация аниридии и опухоли Вильмса впервые подтверждена цитогенетическими методами в 1962 г. R. Miller с соавт. [60]. Частота WAGR-синдрома — 1:500 000–1:1 000 000. Так называемые делеции WAGR-области могут охватывать от 1,0 до 26,5 млн пар нуклеотидов (п.н.) и включать от 3 до >60 генов [64, 65].

Предполагается, что область длиной примерно в 1,5 млн пар нуклеотидов, обязательно захватывающая оба гена — *PAX6* и *WT1*, является критичной для формирования всех составляющих синдрома [45]. Синдром встречается почти исключительно в спорадических случаях (в мировой литературе описано всего 2 семейных случая) [14], однако у одного из родителей возможен гонадный мозаицизм по делеции или сбалансированная хромосомная перестройка, нарушающая сегрегацию хромосом при созревании гамет и приводящая к частичной анеуплоидии у потомков. Цитогенетическое обследование родителей и пренатальная диагностика необходимы во всех семьях, где стоит вопрос о прогнозе потомства и уже есть пациент с синдромом WAGR.

Опухоль Вильмса развивается только у 40–70% больных аниридией с хромосомной делецией области 11p13, захватывающей оба гена — *PAX6* и *WT1* [14]. У остальных больных, впрочем, как и у больных с удаленной опухолью почки, существует высокая вероятность развития тяжелой нефропатии во взрослом возрасте [41]. В исследовании монозиготных близнецов с делецией дистального региона 11p13, включающей WAGR-область, в части случаев нефробластома развивалась только у одного из сибсов [66]. Если у больного с WAGR-делецией опухоль все же развивается, то с большой вероятностью это происходит до 8 лет, медианный возраст развития WAGR-ассоциированной нефробластомы составляет примерно 2 года [67].

Отставание в психомоторном развитии, когнитивные нарушения, неврологическая симптоматика выражены у всех пациентов при WAGR-синдроме, однако в разной степени [64]. Аутичное поведение установлено у 20% пациентов [48].

Урогенитальные нарушения могут включать крипторхизм, гипоспадию, реже — формирование наружных половых органов по промежуточному типу (псевдогермафродитизм), совсем редко — полную реверсию пола, аномалии развития влагалища, матки и яичников, гонадобластому [68–70]. Общая примерная частота основных диагностических признаков при синдроме WAGR приведена в табл. 3.

Таким образом, только у 44,44% пациентов с синдромом WAGR присутствуют все четыре классических при-

Таблица 3. Классические признаки синдрома WAGR [48]

Признаки синдрома	Мальчики	Девочки	Все
Опухоль Вильмса, %	61,29	52,17	57,41
Аниридия, %	100	95,62	98,15
Аномалии развития мочеполовой системы, %	90,32	34,78	79,93
Задержка психомоторного развития, %	77,42	65,22	72,22

знака, у 25,93% — только 3 из них, а у 20,37% — лишь два [48]. Когнитивные функции снижены у 70% пациентов (IQ <74) [2, 65]. В двух случаях делеции региона 11p13 были описаны как ассоциированные с опухолью Вильмса, задержкой развития и крипторхизмом, однако без аниридии [48, 71] (сравнение частоты системных нарушений при синдроме WAGR и врожденной аниридии отражены в табл. 1).

Дополнительные соматические осложнения при синдроме WAGR весьма многочисленны [48]. Самыми частыми из них являются зубные аномалии и черепно-лицевые дисморфии, нефропатия, гломерулосклероз, артериальная гипертензия, бронхиальная астма, пневмония, синуситы, отмечена высокая частота проведения тонзилло-, аденоэктомии и тимпаностомий.

Как следует из табл. 1, дифференциальный диагноз между ВА и WAGR-синдромом на основе только клинических данных в большинстве случаев затруднителен, особенно сразу после рождения, поэтому обязательно требуется лабораторное подтверждение диагноза. У девочек наружные половые органы могут быть абсолютно нормальными при рождении. В течение первых месяцев жизни остается незаметным отставание в развитии, и нефробластома может развиваться в более позднем возрасте [14].

Таким образом, учитывая, что при WAGR-синдроме редко выявляются основные характерные для синдрома признаки, всех детей со спорадической ВА до 8 лет жизни необходимо 3–4 раза в год обследовать на возможное появление опухоли Вильмса.

В немногочисленных литературных источниках субфенотип синдрома WAGR, ассоциированный с делециями региона 11p12–11p14 и характеризующийся дополнительным признаком — ожирением (WAGR + O — obesity), выделяют в самостоятельную нозологическую форму WAGRO (OMIM #612469) [48, 72].

Варианты сочетания WAGR с другими синдромами

Варианты и сочетания синдрома WAGR встречаются довольно редко (<1% случаев врожденной аниридии) и в сумме составляют небольшой процент среди пациентов с этим синдромом [14]. Обычно определяемые WAGR-делеции локализованы внутри участка 11p12–11p14 [14]. При расширении границ делеции в более теломерную область, захватывающую сегмент 11p15.5, в клинической картине аниридия сочетается с гемигипертрофией и другими нарушениями роста [60, 73, 74]. Это связано с локализацией в регионе 11p15.5 локуса контроля импринтинга (imprinting control region, ICR) генов *IGF2/KCNQ10T* и *CDKN1C/H19*. Нарушения эпигенетического состояния в ICR как вследствие однородительской дисомии, так и делеций ведут к дисрегуляции моноаллельной экспрессии в локусе, что проявляется в виде двух синдромов с противоположными нарушениями роста — Беквита–Видемана (BWS; OMIM #130650) и Рассела–Сильвера (SRS, OMIM #180860) [75].

При делециях, захватывающих более центромерную область вплоть до 11p11, развивается сочетание син-

дромов WAGR и Поттоцкого–Шаффер (ОМIM #601224) [76, 77].

Врожденная аниридия в комбинации с известными синдромами и в составе некоторых множественных пороков развития

Врожденная аниридия описана в составе синдрома Гиллеспи (ОМIM #206700), который характеризуется двусторонней частичной аниридией/гипоплазией радужки, отставанием в психомоторном развитии, гипоплазией мозжечка и атаксией. С 1965 г., когда синдром был впервые описан, зарегистрирован 21 больной [78]. Только в трех случаях выявлена ассоциация с локусом 11p13 [30, 78]. Ранее считалось, что синдром Гиллеспи представляет генетически гетерогенную группу синдромов с широкой клинической вариабельностью, при котором целесообразно проводить скрининг на мутации в гене *PAX6* [29]. В 2016 г. обнаружена генетическая причина аутодоминантного синдрома Гиллеспи — это ген *ITPRI*, локализованный в регионе 3p26.1 (ОМIM *147265) [79, 80].

Врожденная аниридия описана в единичных случаях при известных синдромах и множественных пороках развития моногенной и хромосомной этиологии:

- синдроме летальной скелетной дисплазии с грацильными костями (ОМIM #602361), обусловленном гетерозиготными мутациями в гене *FAM11A* (регион 11q12.1) [81];
- синдроме Барде–Бидля 1-го типа (ОМIM #209900), вызываемом гомозиготными и компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *BBS1*, регион 11q13.2 [82];
- синдроме кошачьего глаза (ОМIM #115470), хромосомный синдром 22q11 [83];
- кольцевой хромосомы 6 [84] и некоторых других [85, 86].

Очень редко описывают состояния, вызываемые двумя независимыми мутациями в разных генах, в связи с чем возникает сложная комбинация фенотипов, характерных для каждой нозологии [40, 87–89].

Врожденная аниридия и синдромы неизвестной этиологии

Для большинства синдромов этой группы характерна клиническая картина ВА в сочетании с другими аномалиями развития, для которых установлено отсутствие ассоциаций с локусом 11p13, молекулярная природа заболеваний пока не определена.

Неизвестной остается молекулярная причина сочетания ВА и микрокорнеа со спонтанной резорбцией ката-

ракты (ОМIM 106230) [90], вторичной «аниридии» при синдроме Франк–Каменецкого (ОМIM 308500), Халлермана–Штрайфа (ОМIM %234100) [91, 92], комбинации ВА с гипо- или аплазией надколенника (ОМIM 106220) [93].

Описан также синдром задержки роста и психомоторного развития с различными аномалиями глаз, включающими ВА (ОМIM 156190) [94].

Заключение

Таким образом, дифференциальная диагностика врожденной аниридии определяется рядом особенностей. Зачастую клинические проявления ВА у разных больных могут быть очень гетерогенны. Это связано как с плейотропностью действия гена *PAX6*, вовлеченного в эмбриональное развитие многих систем и органов, так и с различными механизмами повреждения функции этого гена при разных типах мутаций, что дает основание ряду исследователей использовать термин «*PAX6*-синдром» применительно к врожденной аниридии. При этом специфичность спектра клинических проявлений *PAX6*-синдрома достаточно четко дифференцирует его с другими редкими синдромальными состояниями, изредка включающими дисплазию радужки. Тем не менее в ряде случаев существует значительное перекрытие клинической картины между врожденной аниридией и другими дисгенезиями переднего отрезка глаза, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику и выбор клинко-генетического варианта. Ведущую роль в решении этой проблемы играет ДНК-диагностика, которая позволяет верифицировать диагноз, уточнить методы лечения, реабилитации и прогноза дальнейшего клинического течения заболевания.

Источник финансирования

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №17-15-01051).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. omim.org [Internet]. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick–Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University [cited 2017 Jun 9]. Available from: <https://omim.org/>.
2. Hingorani M, Moore A. Aniridia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*®. Seattle, WA: University of Washington; 1993.
3. Crolla JA, van Heyningen V. Frequent chromosome aberrations revealed by molecular cytogenetic studies in patients with aniridia. *Am J Hum Genet.* 2002;71(5):1138–1149. doi: 10.1086/344396.
4. Gramer E, Reiter C, Gramer G. Glaucoma and frequency of ocular and general diseases in 30 patients with aniridia: a clinical study. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(1):104–110. doi: 10.5301/Ejo.2011.8318.
5. Cvekl A, Callaerts P. PAX6: 25th anniversary and more to learn. *Exp Eye Res.* 2017;156:10–21. doi: 10.1016/j.exer.2016.04.017.
6. Gronskov K, Olsen JH, Sand A, et al. Population-based risk estimates of Wilms tumor in sporadic aniridia — a comprehensive mutation screening procedure of PAX6 identifies 80% of mutations in aniridia. *Hum Genet.* 2001;109(1):11–18. doi: 10.1007/s004390100529.
7. Blanco-Kelly F, Villaverde-Montero C, Lorda-Sanchez I, et al. Guidelines for genetic study of aniridia. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2013;88(4):145–152. doi: 10.1016/j.oftal.2012.07.006.
8. Edén U, Beijar C, Riise R, Tornqvist K. Aniridia among children and teenagers in Sweden and Norway. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(7):730–734. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01310.x
9. Chien YH, Huang HP, Hwu WL, et al. Eye anomalies and neurological manifestations in patients with PAX6 mutations. *Mol Vis.* 2009;15:2139–2145.

10. Netland PA, Scott ML, Boyle JW, Lauderdale JD. Ocular and systemic findings in a survey of aniridia subjects. *J AAPOS*. 2011;15(6):562–566. doi: 10.1016/j.jaaapos.2011.07.009.
11. Kokotas H, Petersen MB. Clinical and molecular aspects of aniridia. *Clin Genet*. 2010;77(5):409–420. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01372.x.
12. Park SH, Park YG, Lee MY, Kim MS. Clinical features of Korean patients with congenital aniridia. *Korean J Ophthalmol*. 2010;24(5):291–296. doi: 10.3341/kjo.2010.24.5.291.
13. Chen P, Zang X, Sun D, et al. Mutation analysis of paired box 6 gene in inherited aniridia in northern China. *Mol Vis*. 2013;19:1169–1177.
14. Robinson DO, Howarth RJ, Williamson KA, et al. Genetic analysis of chromosome 11p13 and the PAX6 gene in a series of 125 cases referred with aniridia. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(5):558–569. doi: 10.1002/ajmg.a.32209.
15. Dansault A, David G, Schwartz C, et al. Three new PAX6 mutations including one causing an unusual ophthalmic phenotype associated with neurodevelopmental abnormalities. *Mol Vis*. 2007;13:511–523.
16. Taylor D, Hoyt CS. *Practical paediatric ophthalmology*. Cambridge, USA: Wiley; 1997.
17. Lee H, Khan R, O’Keefe M. Aniridia: current pathology and management. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(7):708–715. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01427.x.
18. Kasmann-Kellner B, Seitz B. [Aniridia syndrome: clinical findings, problematic courses and suggestions for optimization of care («aniridia guide»)]. (In German.) *Ophthalmologe*. 2014;111(12):1145–1156. doi: 10.1007/s00347-014-3060-x.
19. Schanilec P, Biernacki R. Aniridia: a comparative overview. *Am Orthopt J*. 2014;64:98–104. doi: 10.3368/aoj.64.1.98.
20. Hingorani M, Hanson I, van Heyningen V. Aniridia. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(10):1011–1017. doi: 10.1038/ejhg.2012.100.
21. Hingorani M, Williamson KA, Moore AT, van Heyningen V. Detailed ophthalmologic evaluation of 43 individuals with PAX6 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(6):2581–2590. doi: 10.1167/iovs.08-2827.
22. Lee NY, Lee YE, Mok J, et al. Three cases with unusual ophthalmic phenotypes of congenital aniridia. *Can J Ophthalmol*. 2013;48(4):340–342. doi: 10.1016/j.cjco.2013.02.009.
23. Elsas FJ, Maumenee IH, Kenyon KR, Yoder F. Familial aniridia with preserved ocular function. *Am J Ophthalmol*. 1977;83(5):718–724. doi: 10.1016/0002-9394(77)90139-8.
24. Hittner HM, Riccardi VM, Ferrell RE, et al. Variable expressivity in autosomal dominant aniridia by clinical, electrophysiologic, and angiographic criteria. *Am J Ophthalmol*. 1980;89(4):531–539. doi: 10.1016/0002-9394(80)90062-8.
25. Tremblay F, Gupta SK, De Becker I, et al. Effects of PAX6 mutations on retinal function: an electroretinographic study. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(2):211–218. doi: 10.1016/S0002-9394(98)00190-1.
26. Hood MP, Kerr NC, Smaoui N, Iannaccone A. Abnormal cone ERGs in a family with congenital nystagmus and photophobia harboring a p.X423Lfs mutation in the PAX6 gene. *Doc Ophthalmol*. 2015;130(2):157–164. doi: 10.1007/s10633-014-9477-3.
27. Bamiou DE, Free SL, Sisodiya SM, et al. Auditory interhemispheric transfer deficits, hearing difficulties, and brain magnetic resonance imaging abnormalities in children with congenital aniridia due to PAX6 mutations. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(5):463–469. doi: 10.1001/archpedi.161.5.463.
28. Davis LK, Meyer KJ, Rudd DS, et al. Pax6 3’ deletion results in aniridia, autism and mental retardation. *Hum Genet*. 2008;123(4):371–378. doi: 10.1007/s00439-008-0484-x.
29. Malandrini A, Mari F, Palmeri S, et al. PAX6 mutation in a family with aniridia, congenital ptosis, and mental retardation. *Clin Genet*. 2001;60(2):151–154. doi: 10.1034/j.1399-0004.2001.600210.x.
30. Graziano C, D’Elia AV, Mazzanti L, et al. A de novo nonsense mutation of PAX6 gene in a patient with aniridia, ataxia, and mental retardation. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(15):1802–1805. doi: 10.1002/ajmg.a.31808.
31. Hanish AE, Butman JA, Thomas F, et al. Pineal hypoplasia, reduced melatonin and sleep disturbance in patients with PAX6 haploinsufficiency. *J Sleep Res*. 2016;25(1):16–22. doi: 10.1111/jsr.12345.
32. Mitchell TN, Free SL, Williamson KA, et al. Polymicrogyria and absence of pineal gland due to PAX6 mutation. *Ann Neurol*. 2003;53(5):658–663. doi: 10.1002/ana.10576.
33. Thompson PJ, Mitchell TN, Free SL, et al. Cognitive functioning in humans with mutations of the PAX6 gene. *Neurology*. 2004;62(7):1216–1218. doi: 10.1212/01.wnl.0000118298.81140.62.
34. Yogarajah M, Matarin M, Vollmar C, et al. PAX6, brain structure and function in human adults: advanced MRI in aniridia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3(5):314–330. doi: 10.1002/acn3.297.
35. Heyman I, Frampton I, van Heyningen V, et al. Psychiatric disorder and cognitive function in a family with an inherited novel mutation of the developmental control gene PAX6. *Psychiatr Genet*. 1999;9(2):85–90. doi: 10.1097/00041444-199906000-00006.
36. Ellison-Wright Z, Heyman I, Frampton I, et al. Heterozygous PAX6 mutation, adult brain structure and fronto-striato-thalamic function in a human family. *Eur J Neurosci*. 2004;19(6):1505–1512. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03236.x.
37. Yasuda T, Kajimoto Y, Fujitani Y, et al. PAX6 mutation as a genetic factor common to aniridia and glucose intolerance. *Diabetes*. 2002;51(1):224–230. doi: 10.2337/diabetes.51.1.224.
38. Shimo N, Yasuda T, Kitamura T, et al. Aniridia with a heterozygous PAX6 mutation in which the pituitary function was partially impaired. *Intern Med*. 2014;53(1):39–42. doi: 10.2169/internalmedicine.53.1184.
39. Nishi M, Sasahara M, Shono T, et al. A case of novel de novo paired box gene 6 (PAX6) mutation with early-onset diabetes mellitus and aniridia. *Diabet Med*. 2005;22(5):641–644. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01469.x.
40. Fraumeni JF Jr, Glass AG. Wilms’ tumor and congenital aniridia. *JAMA*. 1968;206(4):825–828. doi: 10.1001/jama.1968.03150040037007.
41. Breslow NE, Norris R, Norkool PA, et al. Characteristics and outcomes of children with the Wilms Tumor-Aniridia syndrome: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4579–4585. doi: 10.1200/Jco.2003.06.096.
42. Clericuzio C, Hingorani M, Crolla JA, et al. Clinical utility gene card for: WAGR syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(4). doi: 10.1038/ejhg.2010.220.
43. Haicken BN, Miller DR. Simultaneous occurrence of congenital aniridia, hamartoma, and Wilms’ tumor. *J Pediatr*. 1971;78(3):497–502. doi: 10.1016/s0022-3476(71)80233-0.
44. *Тератология человека. Руководство для врачей / Под ред. Лазюка Г.И. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина; 1991. — 480 с. [Teratologiya cheloveka. Rukovodstvo dlya vrachei. Ed by Lazyuk GI. 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: Meditsina; 1991. 480 p. (In Russ.)]*
45. Yamamoto T, Togawa M, Shimada S, et al. Narrowing of the responsible region for severe developmental delay and autistic behaviors in WAGR syndrome down to 1.6 Mb including PAX6, WT1, and PRRG4. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(3):634–638. doi: 10.1002/ajmg.a.36325.
46. Bremond-Gignac D, Gerard-Blanluet M, Copin H, et al. Three patients with hallucal polydactyly and WAGR syndrome, including discordant expression of Wilms tumor in MZ twins. *Am J Med Genet A*. 2005;134(4):422–425. doi: 10.1002/ajmg.a.30646.
47. Scott DA, Cooper ML, Stankiewicz P, et al. Congenital diaphragmatic hernia in WAGR syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;134(4):430–433. doi: 10.1002/ajmg.a.30654.
48. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, et al. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics*. 2005;116(4):984–988. doi: 10.1542/peds.2004-0467.

49. Miura R, Yokoyama Y, Shigeto T, et al. Dysgerminoma developing from an ectopic ovary in a patient with WAGR syndrome: a case report. *Mol Clin Oncol*. 2016;5(5):503–506. doi: 10.3892/mco.2016.1004.
50. Churchill A, Booth A. Genetics of aniridia and anterior segment dysgenesis. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(7):669–673. doi: 10.1136/bjo.80.7.669.
51. Cheong SS, Hentschel L, Davidson AE, et al. Mutations in CPAMD8 cause a unique form of autosomal-recessive anterior segment dysgenesis. *Am J Hum Genet*. 2016;99(6):1338–1352. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.09.022.
52. Choi A, Lao R, Ling-Fung Tang P, et al. Novel mutations in PXDN cause microphthalmia and anterior segment dysgenesis. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(3):337–341. doi: 10.1038/ejhg.2014.119.
53. Gould DB, John SW. Anterior segment dysgenesis and the developmental glaucomas are complex traits. *Hum Mol Genet*. 2002;11(10):1185–1193. doi: 10.1093/hmg/11.10.1185.
54. Sowden JC. Molecular and developmental mechanisms of anterior segment dysgenesis. *Eye (Lond)*. 2007;21(10):1310–1318. doi: 10.1038/sj.eye.6702852.
55. Nanjo Y, Kawasaki S, Mori K, et al. A novel mutation in the alternative splice region of the PAX6 gene in a patient with Peters' anomaly. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(5):720–721.
56. Hanson IM, Fletcher JM, Jordan T, et al. Mutations at the PAX6 locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peters' anomaly. *Nat Genet*. 1994;6(2):168–173. doi: 10.1038/ng0294-168.
57. Riise R, Storhaug K, Brondum-Nielsen K. Rieger syndrome is associated with PAX6 deletion. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(2):201–203. doi: 10.1034/j.1600-0420.2001.079002201.x.
58. Hanson I, Churchill A, Love J, et al. Missense mutations in the most ancient residues of the PAX6 paired domain underlie a spectrum of human congenital eye malformations. *Hum Mol Genet*. 1999;8(2):165–172. doi: 10.1093/hmg/8.2.165.
59. Willcock C, Grigg J, Wilson M, et al. Congenital iris ectropion as an indicator of variant aniridia. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(5):658–659. doi: 10.1136/bjo.2005.089698.
60. Miller RW, Fraumeni JF Jr, Manning MD. Association of Wilms' tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. *N Engl J Med*. 1964;270:922–927. doi: 10.1056/NEJM196404302701802.
61. Gessler M, Bruns GA. A physical map around the WAGR complex on the short arm of chromosome 11. *Genomics*. 1989;5(1):43–55. doi: 10.1016/0888-7543(89)90084-0.
62. Hossain A, Saunders GF. The human sex-determining gene SRY is a direct target of WT1. *J Biol Chem*. 2001;276(20):16817–16823. doi: 10.1074/jbc.M009056200.
63. Wagner KD, Wagner N, Schley G, et al. The Wilms' tumor suppressor Wt1 encodes a transcriptional activator of the class IV POU-domain factor Pou4f2 (Brn-3b). *Gene*. 2003;305(2):217–223. doi: 10.1016/S0378-1119(02)01231-3.
64. Han JC, Thurm A, Golden Williams C, et al. Association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) haploinsufficiency with lower adaptive behaviour and reduced cognitive functioning in WAGR/11p13 deletion syndrome. *Cortex*. 2013;49(10):2700–2710. doi: 10.1016/j.cortex.2013.02.009.
65. Xu S, Han JC, Morales A, et al. Characterization of 11p14-p12 deletion in WAGR syndrome by array CGH for identifying genes contributing to mental retardation and autism. *Cytogenet Genome Res*. 2008;122(2):181–187. doi: 10.1159/000172086.
66. Franke U, Riccardi VM, Hittner HM, Borges W. Interstitial del(11p) as a cause of the aniridia-Wilms tumor association: band localization and a heritable basis. (Abstract) *Am J Hum Genet*. 1978;30(6):A81.
67. Beckwith JB. Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: developmental and clinical considerations. *Am J Med Genet*. 1998;79(4):268–273. doi: 10.1002/(Sici)1096-8628(19981002)79:4<268::Aid-Ajmg7>3.0.Co;2-I.
68. Turleau C, de Grouchy J, Dufier JL, et al. Aniridia, male pseudohermaphroditism, gonadoblastoma, mental retardation, and del 11p13. *Hum Genet*. 1981;57(3):300–306. doi: 10.1007/BF00278949.
69. Junien C, Turleau C, Grouchy JD, et al. Regional assignment of catalase (CAT) gene to band 11p13. Association with the aniridia-Wilms' tumor-Gonadoblastoma (WAGR) complex. *Ann Genet*. 1980;23(3):165–168.
70. Le Caignec C, Delnatte C, Vermeesch JR, et al. Complete sex reversal in a WAGR syndrome patient. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(22):2692–2695. doi: 10.1002/ajmg.a.31997.
71. Turleau C, de Grouchy J, Nihoul-Fékété C, et al. Del11p13/nephroblastoma without aniridia. *Hum Genet*. 1984;67(4):455–456. doi: 10.1007/Bf00291410.
72. Han JC, Liu QR, Jones M, et al. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *N Engl J Med*. 2008;359(9):918–927. doi: 10.1056/NEJMoa0801119.
73. Gilgenkrantz S, Vigneron C, Gregoire MJ, et al. Association of del(11)(p15.1p12), aniridia, catalase deficiency, and cardiomyopathy. *Am J Med Genet*. 1982;13(1):39–49. doi: 10.1002/ajmg.1320130108.
74. Maurer HS, Pendergrass TW, Borges W, Honig GR. The role of genetic factors in the etiology of Wilms' tumor: two pairs of monozygous twins with congenital abnormalities (aniridia; hemihypertrophy) and discordance for Wilms' tumor. *Cancer*. 1979;43(1):205–208. doi: 10.1002/1097-0142(197901)43:1<205::AID-CNCR2820430130>3.0.CO;2-7
75. Bartholdi D, Krajewska-Walasek M, Ounap K, et al. Epigenetic mutations of the imprinted IGF2-H19 domain in Silver-Russell syndrome (SRS): results from a large cohort of patients with SRS and SRS-like phenotypes. *J Med Genet*. 2009;46(3):192–197. doi: 10.1136/jmg.2008.061820.
76. McGaughan JM, Ward HB, Evans DG. WAGR syndrome and multiple exostoses in a patient with del(11)(p11.2p14.2). *J Med Genet*. 1995;32(10):823–824. doi: 10.1136/jmg.32.10.823.
77. Bremond-Gignac D, Crolla JA, Copin H, et al. Combination of WAGR and Potocki-Shaffer contiguous deletion syndromes in a patient with an 11p11.2-p14 deletion. *Eur J Hum Genet*. 2005;13(4):409–413. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201358.
78. Ticho BH, Hilchie-Schmidt C, Egel RT, et al. Ocular findings in Gillespie-like syndrome: association with a new PAX6 mutation. *Ophthalmic Genet*. 2006;27(4):145–149. doi: 10.1080/13816810600976897.
79. McEntagart M, Williamson KA, Rainger JK, et al. A restricted repertoire of de novo mutations in ITPR1 cause Gillespie syndrome with evidence for dominant-negative effect. *Am J Hum Genet*. 2016;98(5):981–992. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.03.018.
80. Gerber S, Alzayady KJ, Burglen L, et al. Recessive and dominant de novo ITPR1 mutations cause Gillespie syndrome. *Am J Hum Genet*. 2016;98(5):971–980. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.03.004.
81. Verloes A, Nancy F, Grattagliano B, et al. Osteocraniostenosis. *J Med Genet*. 1994;31(10):772–778. doi: 10.1136/jmg.31.10.772.
82. Verloes A, Temple IK, Bonnet S, Bottani A. Coloboma, mental retardation, hypogonadism, and obesity: Critical review of the so-called Biemond syndrome type 2, updated nosology, and delineation of three "new" syndromes. *Am J Med Genet*. 1997;69(4):370–379. doi: 10.1002/(Sici)1096-8628(19970414)69:4<370::Aid-Ajmg7>3.0.Co;2-P.
83. Weber FM, Dooley RR, Sparkes RS. Anal atresia, eye anomalies, and an additional small abnormal acrocentric chromosome (47,XX,mar+): report of a case. *J Pediatr*. 1970;76(4):594–597. doi: 10.1016/s0022-3476(70)80410-3.
84. Chitayat D, Hahm SY, Iqbal MA, Nitowsky HM. Ring chromosome 6: report of a patient and literature review. *Am J Med Genet*. 1987;26(1):145–151. doi: 10.1002/ajmg.1320260122.
85. Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, et al. Aniridia. A review. *Surv Ophthalmol*. 1984;28(6):621–642. doi: 10.1016/0039-6257(84)90184-x.

86. Sachdev MS, Sood NN, Kumar H, Ghose S. Bilateral aniridia with Marfan's syndrome and dental anomalies — a new association. *Jpn J Ophthalmol.* 1986;30(4):360–366.
87. Sheehan WJ, Delmonte OM, Miller DT, et al. Novel presentation of Omenn syndrome in association with aniridia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):966–969. doi: 10.1016/j.jaci.2008.12.007.
88. Ohno F, Yamano T, Kataoka K. A case of congenital aniridia and familial pheochromocytoma with special reference to aniridia-Wilms' tumor syndrome. *Jinrui Idengaku Zasshi.* 1982;27(4):335–340. doi: 10.1007/bf01900445.
89. Castori M, Barboni L, Duncan PJ, et al. Darier disease, multiple bone cysts, and aniridia due to double de novo heterozygous mutations in ATP2A2 and PAX6. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(8):1768–1772. doi: 10.1002/ajmg.a.32960.
90. Yamamoto Y, Hayasaka S, Setogawa T. Family with aniridia, microcornea, and spontaneously reabsorbed cataract. *Arch Ophthalmol.* 1988;106(4):502–504. doi: 10.1001/archophth.1988.01060130548033.
91. Vadiakas G, Oulis C, Tsianos E, Mavridou S. A typical Hallermann-Streiff syndrome in a 3 year old child. *J Clin Pediatr Dent.* 1995;20(1):63–68.
92. Schanzlin DJ, Goldberg DB, Brown SI. Hallermann-Streiff syndrome associated with sclerocornea, aniridia, and a chromosomal abnormality. *Am J Ophthalmol.* 1980;90(3):411–415. doi: 10.1016/s0002-9394(14)74926-8.
93. Mirkinson AE, Mirkinson NK. A familial syndrome of aniridia and absence of the patella. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975;11(5):129–131.
94. Sato H, Takaya K, Nihira S, Fujita H. Familial mental retardation associated with balanced chromosome rearrangement rcp t(8;11)(q24.3;p15.1). *J Med Genet.* 1989;26(10):642–644. doi: 10.1136/jmg.26.10.642.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Васильева Татьяна Алексеевна, научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ»
 Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1, тел.: +7 (499) 320-60-90, e-mail: vasilyeva_debrie@mail.ru,
 SPIN-код: 7759-9570, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6744-0567>

Воскресенская Анна Александровна, врач-офтальмолог отделения амбулаторной хирургии и консервативных методов лечения Чебоксарского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Адрес: 428028, Чебоксары, пр. Тракторостроителей, д. 10, тел.: +7 (8352) 30-50-00, e-mail: vsolaris@mail.ru,
 SPIN-код: 8117-8135, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4213-4923>

Хлебникова Ольга Вадимовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отдела ФГБНУ «МГНЦ»

Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1, e-mail: khlebnikova@med-gen.ru, SPIN-код: 1452-8249,
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4947-4314>

Поздеева Надежда Александровна, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Чебоксарского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Адрес: 428028, Чебоксары, пр. Тракторостроителей, д. 10, тел.: +7 (8352) 30-50-81, e-mail: npozdeeva@mail.ru,
 SPIN-код: 2878-7280, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

Марахонов Андрей Владимирович, старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ», старший научный сотрудник лаборатории функционального анализа генома Московского физико-технического института

Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1, e-mail: marakhonov@generesearch.ru, SPIN-код: 6803-9072,
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0972-5118>

Зинченко Рена Абульфазовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ», профессор кафедры молекулярной и клеточной генетики МБФ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1, тел.: +7 (499) 324-12-24, e-mail: renazinchenko@mail.ru,
 SPIN-код: 7273-4358, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3586-3458>