Проблемы репродукции
2021, Т. 27, №1, с. 67-70
https://doi.org/10.17116/repro20212701167

Russian Journal of Human Reproduction =
Problemy Reproduktsii 2021, vol. 27, no.1, pp. 67-70
https://doi.org/10.17116/repro20212701167

Блефарофимоз-птоз-эпикантус-синдром в практике врача-акушера-гинеколога клиники репродукции

© К.Ю. ТИХАЕВА, Л.В. ТКАЧЕНКО, Л.Н. РОГОВА

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Блефарофимоз-птоз-эпикантус-синдром (blepharophimosis-ptosis-epicanthus syndrome — BPES) — редкий (1:50 000 родов) генетический аутосомно-доминантный синдром, основными проявлениями которого являются блефарофимоз, птоз, эпикантус. Известно два клинических варианта BPES: с нарушением функции яичников, которое проявляется их преждевременным истощением, бесплодием, гипергонадотропной аменореей, и без нарушения функции яичников. Молекулярно-генетической основой синдрома является полиморфизм гена *FOXL2*, локализованного в длинном плече 3-й хромосомы. Мутация гена *FOXL2* описана как одна из генетических форм преждевременной недостаточности яичников. В статье представлено два клинических варианта BPES у молодых женщин, обратившихся в клинику репродукции по поводу планирования беременности. Приведены анамнезы, результаты лабораторных и инструментальных исследований пациенток, а также рассмотрены факторы, затрудняющие диагностику синдрома.

Ключевые слова: *клинический случай, FOXL2, BPES, преждевременное истощение яичников, блефарофимоз, птоз, эпикантус.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Тихаева К.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-1956-6448; eLibrary SPIN: 2124-9536
Ткаченко Л.В. — https://orcid.org/0000-0002-1935-4277; eLibrary SPIN: 3932-9839
Рогова Л.Н. — https://orcid.org/0000-0003-1046-0329; eLibrary SPIN: 9332-3713
Автор, ответственный за переписку: Тихаева К.Ю. — e-mail: tikhaeva34@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Тихаева К.Ю., Ткаченко Л.В., Рогова Л.Н. Блефарофимоз-птоз-эпикантус-синдром в практике врача-акушера-гинеколога клиники репродукции. *Проблемы репродукции*. 2021;27(1):67–70. https://doi.org/10.17116/repro20212701167

Blefarophymosis-ptosis-epicantus syndrome in reproductive practice

© K.YU. TIKHAEVA, L.V. TKACHENKO, L.N. ROGOVA

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

ABSTRACT

Blepharophimosis-ptosis-epicanthus syndrome (BPES) is rare (1:50,000 genera) genetic autosomal dominant syndrome, the main manifestations of which are blepharophimosis, ptosis, epicanthus. Two clinical variants of BPES are known: without impaired ovarian function and with impaired ovarian function, which is manifested by their premature depletion, infertility, hypergonadotropic amenorrhea. The molecular genetic basis of the syndrome is the polymorphism of the *FOXL2* gene localized in the long arm of chromosome 3. Mutation of the *FOXL2* gene is described as one of the genetic forms of premature ovarian failure. The article describes two different clinical options for BPES in young women who came to the reproduction clinic for pregnancy planning. The history, the results of laboratory and instrumental studies of patients are described, as well as factors that complicate the diagnosis of the syndrome are considered.

Keywords: *case report, premature ovarian insufficiency, BPES, FOXL2 gene, blepharophimosis, ptosis, epicanthus.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Tikhaeva K.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-1956-6448; eLibrary SPIN: 2124-9536
Tkachenko L.V. — https://orcid.org/0000-0002-1935-4277; eLibrary SPIN: 3932-9839
Rogova L.N. — https://orcid.org/0000-0003-1046-0329; eLibrary SPIN: 9332-3713
Corresponding author: Tikhaeva K.Yu. — e-mail: tikhaeva34@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Tikhaeva KYu, Tkachenko LV, Rogova LN. Blefarophymosis-ptosis-epicantus syndrome in reproductive practice. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2021;27(1):67–70. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro20212701167

Блефарофимоз-птоз-эпикантус-синдром (blepharophimosis-ptosis-epicanthus syndrome — BPES) — генетическое заболевание, которое встречается реже чем 1 случай на 50 000 родов. В связи с этим четкие данные о распространенности синдрома в мире неизвестны. Впервые синдром описал Friedrich August von Ammon (1841 г.) и затем более детально Vignes (1889 г.). BPES характеризуется в первую очередь комплексом офтальмологических симптомов, таких как блефарофимоз, птоз, обратный эпикантус, телекантус. BPES наследуется как аутосомно-доминантное состояние, таким образом, каждый ребенок пациента с BPES имеет 50%-й шанс развития этого заболевания. В 50% случаев BPES носит спорадический характер. Описан единственный случай аутосомно-рецессивной передачи этого синдрома в семье кровных родственников [1—3].

Четыре ведущих симптома у пациента с синдромом BPES определяются уже при рождении: это сужение глазной щели (блефарофимоз), широко расположенные глаза (телекантус), нависшие или опущенные верхние веки (птоз), восходящая складка кожи с внутренней стороны нижних век (эпикантус). Помимо «больших» офтальмологических проявлений BPES могут наблюдаться «минорные» симптомы, такие как «ленивый глаз» (амблиопия), косоглазие, низко расположенные уши, короткое расстояние между верхней губой и носом [4]. Офтальмологические симптомы в зависимости от степени их выраженности влияют на качество зрения. Именно комплекс офтальмологических проявлений и косметические дефекты являются основной причиной обращения пациентов или их родителей к специалистам еще в детском возрасте.

Известны два генетических варианта BPES: BPES I, который встречается чаще, передается мужчиной, а при передаче женщине помимо офтальмологических симптомов приводит к первичной или вторичной аменорее и бесплодию, связанным с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) и гипергонадотропным гипогонадизмом, и BPES II, который передается потомству и от мужчины, и от женщины и проявляется комплексом офтальмологических и фациальных симптомов без ПНЯ у женщин [2, 5].

Молекулярно-генетической основой синдрома является полиморфизм гена *FOXL2*. *FOXL2* — это ген, локализованный на длинном плече 3-й хромосомы в позиции 22.3. (Gene ID: 668, updated on 21-Jan-2020). Известен также под названиями *BPES*, *PFRK*, *POF3*, *BPES1*, *PINTO*. Описано более 130 полиморфизмов гена *FOXL2,* связанных с BPES. Продуктом экспрессии этого гена является белок — транскрипционный фактор — Forkhead Box. Изучена регулирующая роль этого фактора в пролиферации и дифференцировке различных тканей, в том числе мышц века и клеток гранулезы яичника. Помимо полиморфизма непосредственно гена *FOXL2* описаны хромосомные мутации 3-й хромосомы, которые затрагивают ген *FOXL2* и поэтому могут проявляться другими симптомами кроме тех, что типичны для BPES [2, 4—7].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

В период с 2013 по 2020 г. в клинике, специализирующейся на лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), наблюдались две пациентки.

Пациентка *L*. На момент обращения в 2014 г. возраст 26 лет, в браке, планирует беременность методами ВРТ, в момент обращения использует барьерную контрацепцию. Нежелание беременеть самостоятельно объясняет тем, что у самой пациентки и в ее семье наблюдается комплекс «косметических» глазных дефектов, которые, как она считает, имеют наследственный характер. Иных жалоб не предъявляет.

Анамнез заболевания: «косметический» дефект наблюдался еще при рождении, обращалась в специализированные офтальмологические клиники, лечение и коррекцию дефекта не предлагали, с 12 лет коррекция зрения — очки, миопия не прогрессирует. Обращалась за генетической консультацией перед началом половой жизни с целью получить информацию о возможности рождения здорового ребенка. Проведено исследование кариотипа — 12 метафаз, 46 XX. Заключение по результатам медико-генетической консультации: «...беременность не противопоказана. Комплекс офтальмологических симптомов носит случайный характер».

Семейный анамнез: со слов пациентки, аналогичные «косметические» дефекты наблюдаются у ее матери и у деда по материнской линии.

Из анамнеза жизни: физическое и интеллектуальное развитие в соответствии с возрастом, начало первой менструации в 13 лет, менструации регулярные, по 5—6 дней, через 28—30 дней.

При общем осмотре обращает на себя внимание резкое сужение глазной щели, нависание верхнего века, необычно широко расположенные глаза. При общении пациентка отклоняет голову назад, чтобы лучше видеть собеседника. Носит корректирующие очки с 12 лет (VD=VS= –2,50) без прогрессирования миопии по настоящий момент (февраль 2020 г.). Индекс массы тела нормальный, телосложение обычное, кожный покров и развитие подкожной жировой клетчатки обычные, соответствуют полу. При гинекологическом осмотре в зеркалах и бимануально — без особенностей.

Данные ультразвукового исследования органов малого таза на 8-й день цикла (основные сведения): матка — 50×37×48 мм, миометрий без особенностей, шейка матки — 28 мм. М-эхо — 6 мм, соответствует дню цикла. Яичник справа — 25×20×19 мм, визуализируется около 8 фолликулов диаметром от 2 до 9 мм, яичник слева — 25×20×16 мм, визуализируется около 8 фолликулов диаметром от 2 до 7 мм.

Результаты лабораторного обследования в 2014 г.: антимюллеров гормон (АМГ) — 3,4 нг/мл, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — 6,3 мМЕ/мл, лютеинизирующий гормон (ЛГ) — 7,4 мМЕ/мл, эстрадиол — 130 пмоль/л, пролактин — 340 мМЕ/л.

Проведено лечение бесплодия с использованием донорских ооцитов и сперматозоидов мужа. С 2015 по 2018 г. проведено три переноса размороженных эмбрионов в полость матки. В 2015 г. и 2018 г. наступала беременность, но в сроке 7—8 нед диагностирована неразвивающаяся беременность по типу анэмбриония. Выполнено медикаментозное прерывание беременности. В 2016 г. результат переноса отрицательный.

Пациентка прекратила лечение и вновь обратилась в декабре 2019 г. На момент обращения уровень АМГ — 2,7 нг/мл, уровни ФСГ, ЛГ в пределах референсных значений, уровень ФСГ без тенденции к росту.

Пациентка *А*. На момент обращения в 2019 г. возраст 28 лет, в браке, планирует беременность. Жалобы на нерегулярные менструации, бесплодие в течение 5 лет.

Анамнез заболевания: менструации нерегулярные с 22 лет, задержки по 3—4 мес. После назначения и последующей отмены комбинированных оральных контрацептивов менструации приходят, проба с гестагенами положительная. За последние 5 лет у пациентки 7 раз диагностирована биохимическая беременность. В связи с задержкой менструаций самостоятельно сдавала кровь на исследование содержания хорионического гонадотропина человека бета (β-ХГЧ). Результаты в пределах 18—77 мМЕ/мл (подтверждены документально). Затем при задержке не более 10 дней от ожидаемого срока менструаций спонтанно начиналось кровотечение обычной обильности и продолжительности. В период повышения уровня β-ХГЧ самостоятельно обращалась с целью выполнения ультразвукового исследования. Плодное яйцо в полости матки ни разу не визуализировалось. В связи с жалобами обращалась в женскую консультацию по месту жительства. Из архива результатов обследования пациентки в 2017 г. (возраст 26 лет): уровень АМГ — 0,9 нг/мл, уровень ФСГ — 11,3 мМЕ/мл. По данным ультразвукового исследования — мультифолликулярные яичники. Остальные результаты лабораторных и инструментальных исследований без особенностей. Несмотря на низкий уровень АМГ, пациентке проведено оперативное лечение по поводу синдрома поликистозных яичников. Выполнены лапароскопия, дриллинг яичников. Спустя 4 мес после оперативного лечения уровень АМГ составил 0,4 нг/мл. В период после оперативного лечения дважды наступала биохимическая беременность. С 2018 г. сохраняется нерегулярный характер менструаций.

Из анамнеза жизни: развивалась в соответствии с возрастом, начало первой менструации в 13 лет, менструации нерегулярные и скудные с 19 лет, через 3—4 мес. Помимо этого, в возрасте 5 лет проведено оперативное лечение по поводу блефарофимоза, эпикантуса и птоза. Подобных офтальмологических и фациальных симптомов у других членов семьи не было.

При общем осмотре: пациентка использует бесконтактную коррекцию зрения (очки), обращает на себя внимание сужение глазной щели, умеренное нависание верхнего века. Индекс массы тела нормальный, телосложение, кожный покров и развитие подкожной жировой клетчатки обычные и соответствуют полу.

При гинекологическом осмотре в зеркалах и бимануально — без особенностей. Данные ультразвукового исследования органов малого таза на 5-й день цикла (основные сведения): матка — 52×36×44 мм, миометрий без особенностей, шейка матки — 30 мм, М-эхо — 3 мм, соответствует дню цикла. Яичник справа — 36×36×31 мм, визуализируется более 20 фолликулов диаметром от 2 до 9 мм, яичник слева — 35×37×29 мм, визуализируется более 20 фолликулов диаметром от 2 до 7 мм. Обращает на себя внимание несоответствие уровня АМГ ультразвуковой картине яичников.

Результаты лабораторного обследования в 2019 г. (после менструальноподобной реакции на отмену приема гестагенов): содержание АМГ — 0,1 нг/мл, ФСГ — 30,2 мМЕ/мл, ЛГ — 10,4 мМЕ/мл, эстрадиол — 32 пмоль/л, пролактин — 435 мМЕ/л. Пациентке проведено цитогенетическое исследование — вариант 46, XX, 22 pstk+[15], интерпретирован как вариант нормы.

После консультации пациентка продолжает попытки забеременеть самостоятельно, а при неудаче собирается прибегнуть к ВРТ с использованием донорских ооцитов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка *L*., очевидно, относится к клиническому типу BPES II [2], поскольку в данном случае не наблюдается клинических, лабораторных или инструментальных признаков снижения овариального резерва. Пациентка *А*. — это пример варианта BPES I, при котором наряду с комплексом офтальмологических и фациальных симптомов наблюдаются признаки снижения овариального резерва — снижение уровня АМГ менее 1 нг/мл, повышение уровня ФСГ более 30 мМЕ/мл. В случае с пациенткой А. помимо генетической причины снижения овариального резерва имело место ятрогенное вмешательство. Наличие ультразвуковой картины, напоминающей мультифолликулярную структуру яичников, нарушение менструального цикла и бесплодие, по-видимому, заставили принять решение о проведении оперативного лечения в объеме дриллинга яичников. Интересным является тот факт, что при ультразвуковом исследовании в 2020 г. на фоне уровня АМГ 0,1 нг/мл в яичнике действительно визуализируется большое количество фолликулов (более 20). Это ввело в заблуждение в отношении высокого овариального резерва. Един-

ственное, что обращает на себя внимание, — неправильность формы этих фолликулов.

Среди пациентов с BPES (с наличием или отсутствием преждевременного истощения яичников) описаны различные варианты полиморфизма гена *FOXL2,* в том числе BPES без полиморфизма гена *FOXL2*, а также полиморфизм гена *FOXL2* без развития BPES [7, 8].

Необходимо понимать, что ценность цитогенетического исследования в диагностике и подтверждении BPES очень ограниченна, за исключением редчайших случаев, когда ген *FOXL2* оказывается вовлечен в хромосомную патологию всей третьей пары хромосом.

Отдельный интерес представляет цитогенетическая особенность, выявленная у пациентки *А.*, а именно вариант 46, XX, 22 pstk+. Увеличение длины спутничных нитей является нередкой разновидностью хромосомного полимофризма. Молекулярной основой хромосомного полиморфизма является изменение содержания в хромосоме дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) с многократно повторяющимися нуклеотидными последовательностями. В случае пациентки *А.* обнаружен хромосомный полиморфизм в виде увеличения длины спутничных нитей 22-й хромосомы. Изучив литературу, мы обнаружили противоречивые данные о значении этого вида полиморфизма в реализации репродуктивной функции и эффективности ВРТ [9—12]. По-видимому, увеличение длины спутничных нитей 22-й хромосомы является дополнительной особенностью пациентки, никак не связанной с наличием у нее BPES.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женщин с комплексом офтальмологических и фациальных симптомов, специфических для блефарофимоз-птоз-эпикантус-синдрома, следует относить к группе риска по преждевременному истощению яичников. Тактику консультирования таких пациенток следует выбирать, исходя из возможного сокращения репродуктивного периода жизни этих женщин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Johnson CC. Surgical repair of the syndrome of epicanthus inversus, blepharophimosis and ptosis. *Archives of Ophthalmology*. 1964; 71:510-516. https://doi.org/10.1001/archopht.1964.00970010526015
2. Zlotogora J, Sagi M, Cohen T. The blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome: delineation of two types. *American Journal of Human Genetics*. 1983;35(5):1020-1027.
3. Shi F, Ding S, Zhao S, Han M, Zhuang Y, Xu T, Wu, X. A piggyBac insertion disrupts Foxl2 expression that mimics BPES syndrome in mice. *Human Molecular Genetics*. 2014;23(14):3792-3800. https://doi.org/10.1093/hmg/ddu092
4. Щагина О.А., Демина Н.А., Бессонова Л.А., Бескоровайная Т.С., Поляков А.В. Мутации гена *FOXL2* при синдроме «Блефарофимоз-птоз-обратный эпикант». *Медицинская генетика*. 2019;18(8):17-20.
Shchagina OA, Demina NA, Bessonova LA, Beskorovaynaya TS, Polyakov AV. *FOXL2* mutations in Blepharophimosis-Ptosis-Epicanthus inversus syndrome. *Meditsinskaya genetika*. 2019;18(8):17-20. (In Russ.).
https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.08.17-20
5. Smith A, Fraser IS, Shearman RP, Russell P. Blepharophimosis plus ovarian failure: a likely candidate for a contiguous gene syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 1989;26(7):434-438. https://doi.org/10.1136/jmg.26.7.434
6. Jiao X, Qin C, Li J, Qin Y, Gao X, Zhang B, Zhen X, Feng Y, Simpson JL, Chen ZJ. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Human Reproduction*. 2012;27(7):2201-2207. https://doi.org/10.1093/humrep/des1042012;27(7):2201-2207
7. Xue M, Zheng J, Zhou Q, Hejtmancik JF, Wang Y, Li S. Novel *FOXL2* mutations in two Chinese families with blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome. *BMC Medical Genetics*. 2015; 16:73. https://doi.org/10.1186/s12881-015-0217-7
8. Yang Y, Yang C, Zhu Y, Chen H, Zhao R, He X, Tao L, Wang P, Zhou L, Zhao L, Tu M, Dong Z, Chen H, Xie Z. Intragenic and extragenic disruptions of *FOXL2* mapped by whole genome low-coverage sequencing in two BPES families with chromosome reciprocal translocation. *Genomics*. 2014;104(3):170-176. https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2014.07.010
9. Hughes SE, Gilliland WD, Cotitta JL, Takeo S, Collins KA, Hawley RS. Heterochromatic threads connect oscillating chromosomes during prometaphase I in Drosophila oocytes. *PLoS Genetics*. 2009;5(1):e1000348. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000348
10. Radford SJ, Nguyen AL, Schindler K, McKim KS. The chromosomal basis of meiotic acentrosomal spindle assembly and function in oocytes. *Chromosoma*. 2017;126(3):351-364. https://doi.org/10.1007/s00412-016-0618-1
11. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Берешева А.К., Демидова И.А., Колотий А.Д., Кравец В.С., Юров Ю.Б. Исследование вариаций гетерохроматиновых районов хромосом у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции: применение молекулярно-цитогенетических технологий. *Фундаментальные исследования*. 2012;9-4:801-806.
Vorsanova SG, Yurov IYu, Beresheva AK, Demidova IA, Kolotiy AD, Kravets VS, Yurov YuB. Investigation of variations of heterochromatic regions of chromosomes in married couples with reproductive disorders: application of molecular cytogenetic technologies. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;9-4:801-806. (In Russ.).
12. Sheth FJ, Liehr T, Kumari P, Akinde R, Sheth HJ, Sheth JJ. Chromosomal abnormalities in couples with repeated fetal loss: an Indian retrospective study. *Indian Journal of Human Genetics*. 2013;19(4): 415-422. https://doi.org/10.4103/0971-6866.124369

Поступила 12.05.2020
Received 12.05.2020
Принята к печати 03.08.2020
Accepted 03.08.2020