

个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001824

# 无扁平角膜的遗传性单独晶状体异位 1 例报道

曹雨杭<sup>1</sup>, 汪杨淞<sup>2</sup>, 王晶<sup>3</sup>, 胡建达<sup>1</sup>, 黄秀蓉<sup>3</sup>

(1. 成都中医药大学眼科学院, 成都 610075; 2. 福建医科大学药学院, 福州 350108;  
3. 成都中医药大学附属医院眼科, 成都 610075)

**【摘要】目的:**描述由 FBN1 基因的 p.Arg974Cys 突变引起的遗传性双侧晶状体异位。**方法:**记录患病男童的临床数据和家族史。对被调查患者进行眼科和家庭基因检测。详细的眼科检查包括视力、裂隙灯检查晶状体位置、验光、角膜中央厚度、角膜曲率、眼底检查、眼轴长度、眼部 B 超、眼压检查。基因检查使用安捷伦外显子芯片捕获+高通量测序。**结果:**在母子患者中发现了 FBN1 的一个杂合突变 C2920C>T(p.Arg974Cys)。但在未受影响的父亲中未发现。在患者疾病的临床表现研究中,本研究得到了一系列新的临床表现,包括正常的角膜曲率伴随着弱视。**结论:**单独的晶状体异位(ectopia lentis, EL)与马方综合征有很强的关联性。潜在的主动脉夹层或 FBN1 突变导致的主动脉瘤都可能使其未来转变为马方综合征。最好在患者成年后进行人工晶体植入术。

**【关键词】**晶状体异位; FBN1 基因; 正常眼底; 显性遗传病

**【中图分类号】**R776.2

**【文献标志码】**B

**【收稿日期】**2018-03-29

## Inherited isolated ectopia lentis without flat cornea: a case report

Cao Yuhang<sup>1</sup>, Wang Yangsong<sup>2</sup>, Wang Jing<sup>3</sup>, Hu Jianda<sup>1</sup>, Huang Xiurong<sup>3</sup>

(1. Department of Ophthalmology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine;  
2. Department of Medicine, University of Fujian Medicine; 3. Department of Ophthalmology,  
the Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine)

**【Abstract】Objective:** To describe inherited bilateral ectopia lentis caused by p.Arg974Cys mutation in the FBN1 gene. **Methods:** The boy's clinical data and family history were recorded. Ophthalmic examination and family gene detection were performed for the boy. Detailed ophthalmic examination included vision, lens position by slit-lamp examination, optometry, central corneal thickness, corneal curvature, fundus examination, axial length, ophthalmic ultrasound, and intraocular pressure measurement. Agilent exon array microprocessor capture and high-throughput sequencing were used for gene detection. **Results:** A heterozygous mutation, C2920C>T(p.Arg974Cys), of the FBN1 gene was found in the affected mother and the son, while it was not found in the father who was unaffected. The study on the clinical manifestation of this disease revealed several new clinical manifestations, including normal corneal curvature accompanied by amblyopia. **Conclusion:** Isolated ectopia lentis is closely associated with Marfan syndrome. Potential aortic dissection or aortic aneurysm caused by FBN1 mutation may turn isolated ectopia lentis into Marfan syndrome. Intraocular lens implantation is recommended for such patients after they become adults.

**【Key words】**ectopia lentis; FBN1 gene; normal fundus; dominant hereditary disease

FBN1 基因编码名为原纤维蛋白-1 的糖蛋白。这种糖蛋白构成的微纤维广泛分布在弹性或非弹性组织,包括皮肤、主动脉,以及骨膜和睫状小带。特别是原纤维蛋白-1 作为睫状小带的关键组成部分,参与其形态和生理上的功能活动。有学说表明

FBN1 杂合突变导致糖蛋白在上述组织中的表达含量不足<sup>[1]</sup>。FBN1 突变引起平滑肌细胞收缩功能障碍<sup>[2]</sup>,而睫状肌内有平滑肌,所以 FBN1 杂合突变引起的晶状体的异位病例并不意外。

Chandra 等<sup>[3]</sup>指出由 FBN1 突变引起的晶状体异位实际上是马方综合征谱系的一部分。在欧洲 FBN1 突变导致的马方综合征是常见的,平均发病率为 15/十万<sup>[4]</sup>。而有报道说先天性单独的双侧晶状体半脱位的发病率为 6/十万。马方综合征的现诊断标

作者介绍:曹雨杭, Email: 457121864@qq.com,

研究方向:晶状体疾病的诊断和治疗。

通信作者:黄秀蓉, Email: hxr0651@sohu.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180711.0915.002.html>

(2018-07-11)

准是修订版 Ghent 标准,包括心血管表现、基因突变、眼部表现和家族史。其中心血管表现是必要条件。马方综合征服用  $\beta$  受体阻滞剂来增加主动脉搏的顺应性的治疗方案是有效的<sup>[2]</sup>。当主动脉最大直径为 5 cm 时,TAAA 修复术是该疾病目前最佳的手术选择<sup>[5]</sup>。而孤立性的先天晶状体半脱位的治疗与马方综合征的眼科治疗相同,最好等患者成年后进行人工晶体植入术<sup>[6]</sup>。

晶状体脱位可能是由于外伤、遗传性眼部疾病或部分全身性疾病,如马方综合征和高胱氨酸尿症等导致。晶状体异位(ectopia lentis, EL)是以晶状体脱位为特征的遗传性结缔性疾病,与马方综合征有很强的关联性。通常表现包括晶状体异位、虹膜震颤、虹膜前粘连、视网膜脱离、异位瞳孔和青光眼。先天性晶状体异位是一种呈对称的、缓慢的、进展性的疾病。杂合性 FBN1 基因突变可能是导致明显孤立的晶状体半脱位最常见的原因<sup>[7]</sup>。

患者进行了详细的眼科和家庭基因检测。详细的眼科检查包括视力、裂隙灯检查晶状体位置、验光、角膜中央厚度、角膜曲率、裂隙灯检查、眼底检查、眼轴长度、眼部 B 超、眼压检查,还包括形态学检查(颅骨、面部、牙齿、手掌、胸骨、脊柱和皮肤)。

## 1 材料与方法

### 1.1 DNA 提取和突变分析

1.1.1 试验材料 本研究在经过患儿监护人同意后,入院 3 h 时抽取患儿外周血约 2 mL,置于乙二胺四乙酸抗凝管中,样品送至武汉康圣达医学检验有限公司检测,通过高通量测序(Illumina Hiseq)技术进行遗传代谢疾病筛查。采用基因检测智能操作系统进行注释,在线人类孟德尔遗传和人类基因突变数据库(HGMD 等查找变异位点的收录情况)。

1.1.2 试验方法 引物设计与 PCR 扩增根据高通量测序的分析结果,使用 Primer5.0 软件设计 OTC 基因 2 号外显子的扩增引物,以家族成员 DNA 为模板,使用 TaqDNA 聚合酶扩增。10 g/L 琼脂糖凝胶电泳检测 PCR 产物,PCR 产物经胶纯化后待用。

## 2 结果

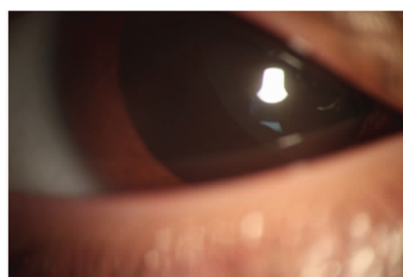
### 2.1 眼科临床表现

来自中国西南的一个 7 岁男童自 3 岁起就出现双眼远视力下降。通过裂隙灯检查发现双眼晶状体异位,就诊于中国人民解放军第 452 医院。双眼裸眼视力为 VOD:0.25; VOS:0.015,经散瞳后医学验光双眼:od:-3.00D/os:-1.50D,角

膜(-)结膜(-)无虹膜震颤。无扁平角膜,无异常的眼压和青光眼,眼轴长度正常。见表 1。母子眼底均无特殊异常。如图 1 所示。

表 1 患儿详细的眼科检查

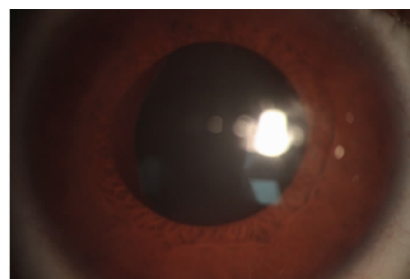
男童	右眼	左眼
裸眼视力	0.25	0.015
眼压(mmHg)	18	18
裂隙灯	晶状体半脱位	晶状体半脱位
医学验光	-3.00DS	-1.50DS
视觉电生理	LP:104 AP:12.39	LP:98 AP:16.09
角膜地形图	SAI:0.69	SAI:0.23
角膜厚度( $\mu\text{m}$ )	633	626
眼轴长度(mm)	23.71	22.91



A. 通过眼前节照相患儿右眼晶状体半脱位



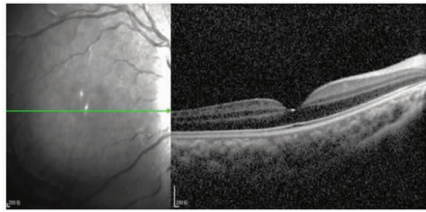
B. 通过眼前节照相患儿左眼晶状体半脱位



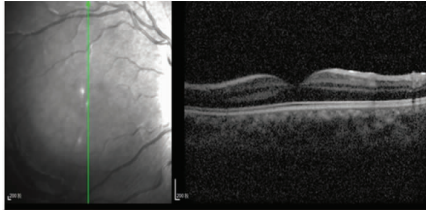
C. 通过眼前节照相患母右眼晶状体异位



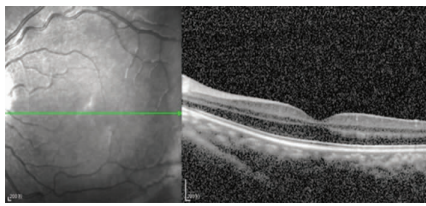
D. 通过眼前节照相患母左眼晶状体异位



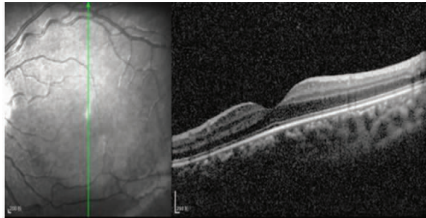
E. OCT 示患儿右眼横切面无特殊异常



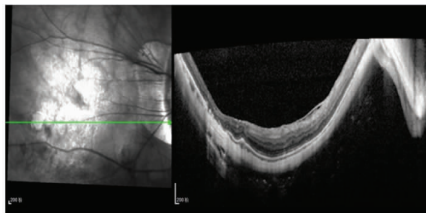
F. OCT 示患儿右眼纵切面无特殊异常



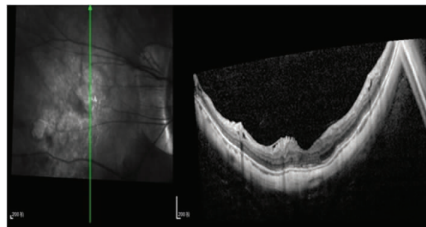
G. OCT 示患儿左眼横切面无特殊异常



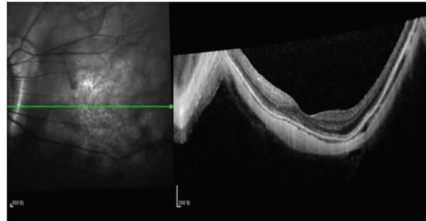
H. OCT 示患儿左眼纵切面无特殊异常



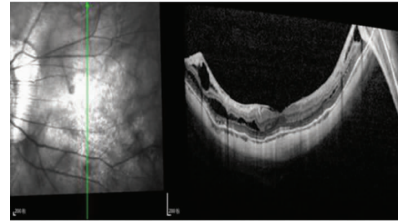
I. OCT 示患母右眼横切面为高度近视



J. OCT 示患母右眼纵切面为高度近视



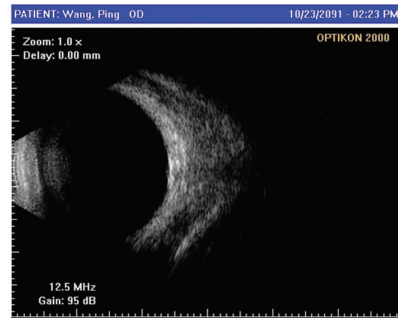
K. OCT 示患母左眼横切面为高度近视



L. OCT 示患母左眼纵切面为高度近视



M. 患儿的右眼 B 超



N. 患母的右眼 B 超

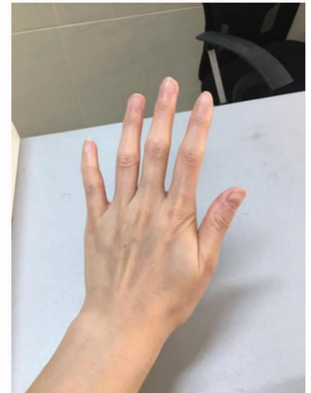
图 1 患儿和患母双眼前节照相及眼底检查

### 2.2 全身检查

患儿无智力发育迟滞障碍或颜面部畸形、牙齿拥挤。母亲也无特殊骨骼改变特点(图 2)。



A. 患儿全身照



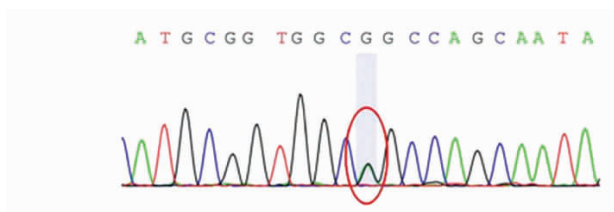
B. 患母的手掌

图 2 患儿和患母的骨骼检查

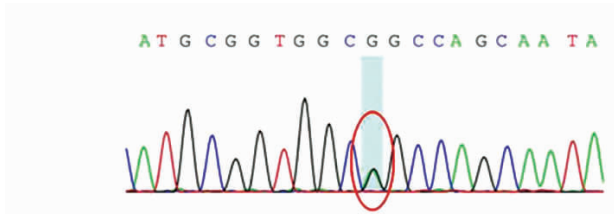
### 2.3 基因分型结果

一个错义突变。FBN1 中的突变鉴定出脱氧核糖核苷酸位置 c.2920 处的 C>T 转换。这种核苷酸变化导致在密码子 974(p.R974C)处半胱氨酸取代高度保守的精氨酸(图 3)。

A chr15:48782210 存在 c.2920C>T 的杂合突变



A 之母,chr15:48782210 存在 c.2920C>T 的杂合突变



A 之父,chr15:48782210 无突变



图 3 突变点位示意图

### 3 讨论

本研究报告了 FBN1 基因外显子 25 中一种错义突变(c.2920C>T),从而引起了一个中国家庭的晶状体异位。研究筛查了基因 COL2A1、ADAMTS17、ADAMTS10、PORCN、COL5A1、B3GALT6、COL5A2、HSPG2、COL18A1、GNA11、CPAMD8、CYSLTR2、PAX2、LTBP2、COL11A1、NDP(4693)、GNAQ、FBN2、SALL2、SF3B1、C12ORF57、BCOR、SUOX、TAP1、TAP2、ADAMTSL4、CBS、TAPBP、AASS、P3H2、MOCS1、MOCS2、BAP1、ASPH、COL1A1,均为阴性。有统计学表明,伴有半胱氨酸取代的 FBN1 突变通常与单独的晶状体半脱位有关。在已经确定的 1 200 多个 FBN1 突变中,错义突变所占比例最大(60%)<sup>[8]</sup>,单独的晶状体半脱位与睫状小带和睫状肌的功能异常有关。

在过去 FBN1 基因突变导致的晶状体异位的报道中,有 1 例 FBN1 外显子 3 的杂合突变 c.305G>A,伴虹膜发育不全。还有 1 例 FBN1 外显子 2 的杂合突变 c.184C>T,也有瞳孔异常、青光眼和渐进性

近视。更重要的是,有报道在一个家庭的基因检测中,FBN1 基因的密码子 974 处高度保守的精氨酸被半胱氨酸取代(p.R974C),且也有晶状体异位。可见正确的半胱氨酸定位和二硫键结合在睫状小带的结构完整性中起重要作用<sup>[7]</sup>。

原纤维蛋白-1 被认为对于弹性纤维的弹性和体内弹性纤维的平衡是重要的。睫状肌上的一个重要结构是 Zonular filament(ZF)。它保持了晶状体的自然位置。ZF 最大的分子组分是原纤维蛋白<sup>[9]</sup>。原纤维蛋白-1 是原纤维蛋白中的一种原纤维蛋白。原纤维蛋白-1 是 10~12 nm 细胞外基质微原纤维的主要成分<sup>[10]</sup>。在之前的实验中,研究人员发现原纤维蛋白-1 不仅是细胞外基质的结构成分,而且是转化生长因子- $\beta$  信号通路的分子介质<sup>[11-12]</sup>,影响转化生长因子- $\beta$  信号通路的突变将造成严重的多重缺陷<sup>[13]</sup>。所以,一旦编码原纤维蛋白-1 的 FBN1 基因突变,晶状体偏离其自然位置的危险性就增大了。

晶状体异位是一种显性遗传病。经修订后,Loeys 等<sup>[15]</sup>建议对一部分先天性晶状体异位患者采用 ELS 来诊断。这部分患者是大于 20 周岁的 FBN1 突变患者并且不伴发主动脉扩张或主动脉夹层,因为 20 岁之前的小孩心血管系统发育尚不完全。使用 ELS 这个短语能说明在诊断或随访期间也可能涉及其他系统。一旦伴发主动脉扩张或主动脉夹层,ELS 患者将会被归类为马方综合征。通过检测,母亲可符合这一诊断标准,而男童只能诊断为与马方综合征相关疾病。此外,被诊断为马方综合征的患者中,晶状体异位更可能是半脱位。只有 2%~3% 的患者中出现完全脱位的晶状体现象<sup>[15]</sup>。该男童有晶状体半脱位。

该男童一直接受长期的弱视治疗。一般来说,手术后的无晶状体眼视力恢复更佳。并且晶状体摘除或巩膜固定人工晶状体植入手术的临床效果较为满意,在屈光不正的病例以及弱视是一个不变的威胁的情况下,巩膜固定的人工晶状体植入术是更佳选择<sup>[16-17]</sup>。

原纤维蛋白病的表型不仅高度特异,并且随着时间的推移病情有所变化。由于血管平滑肌细胞是升主动脉的主要细胞类型,可以通过血管壁收缩和舒张来调节血流量和压力<sup>[18]</sup>。最近发现,FBN1 突变患者升主动脉壁中的平滑肌细胞分化较差,其导致的未成熟的血管壁易于形成动脉瘤<sup>[19]</sup>。FBN1 突变通

过增加血管紧张素 II 受体(AT2 受体)信号传导导致平滑肌细胞凋亡<sup>[20]</sup>,这可能会导致主动脉内膜明显变薄,增加主动脉夹层的风险。结合 UMD-FBN1 突变数据库<sup>[21]</sup>,那些 FBN1 突变的患者看似只有单独的晶状体异位其实都携带着巨大的主动脉扩张或夹层的风险<sup>[3]</sup>。据马方综合症的诊断标准,有主动脉扩张或夹层合并 EL 即可诊断<sup>[4]</sup>。所以此 2 名患者无论暂时是否有心血管表现,超声心动图和主动脉夹层 CT 监测都是至关重要的。所以在此建议长期心内科随访。潜在的主动脉夹层或 FBN1 突变导致的主动脉瘤都可能使其未来转变为马方综合征<sup>[22]</sup>。目前来说,手术治疗和非手术治疗都是可以选择的。在患儿做人工晶状体植入术之前,应避免剧烈运动。

### 参 考 文 献

- [1] Chandra A,Charteris D. Molecular pathogenesis and management strategies of ectopia lentis[J]. *Eye(Lond)*,2014,28(2):162-168.
- [2] Bin Mahmood SU,Velasquez CA,Zafar MA,et al. Medical management of aortic disease in Marfan syndrome [J]. *Ann Cardiothorac Surg*,2017,6(6):654-661.
- [3] Chandra A,Patel D,Aragon-Martin JA,et al. The revised ghent nosology;reclassifying isolated ectopia lentis[J]. *Clin Genet*,2015,87(3):284-287.
- [4] Groth KA,Hove H,Kyhl K,et al. Prevalence,incidence,and age at diagnosis in Marfan syndrome[J]. *Orphanet J Rare Dis*,2015,10:153.
- [5] Afifi RO,Tanaka A,Yazji I,et al. Thoracoabdominal aortic aneurysm repair in Marfan syndrome;how we do it[J]. *Ann Cardiothorac Surg*,2017,6(6):709-711.
- [6] Dietz H. Marfan syndrome[M]//Adam MP,Ardinger HH,Pagon RA,et al. *GeneReviews*. Seattle(WA):University of Washington,2001.
- [7] Khan AO,Aldahmesh MA,Alsharif H,et al. Recessive mutations in LEPREL1 underlie a recognizable lens subluxation phenotype[J]. *Ophthalmic Genet*,2015,36(1):58-63.
- [8] Adès LC,Holman KJ,Brett MS,et al. Ectopia lentis phenotypes and the FBN1 gene[J]. *Am J Med Genet A*,2004,126A(3):284-289.
- [9] Robinson PN,Booms P,Katzke S,et al. Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies[J]. *Hum Mutat*,2002,20(3):153-161.
- [10] Zhao JH,Jin TB,Liu QB,et al. Ophthalmic findings in a family with early-onset isolated ectopia lentis and the p.Arg62Cys mutation of the fibrillin-1 gene(FBN1)[J]. *Ophthalmic Genet*,2013,34(1-2):21-26.
- [11] Li H,Qu W,Meng B,et al. Identification and study of a FBN1 gene mutation in a Chinese family with ectopia lentis[J]. *Mol Vis*,2012,18:504-511.
- [12] Neptune ER,Frischmeyer PA,Arking DE,et al. Dysregulation of TGF- $\beta$  activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome[J]. *Nat Genet*,2003,33(3):407-411.
- [13] Chaudhry SS,Cain SA,Morgan A,et al. Fibrillin-1 regulates the bioavailability of TGF $\beta$ 1[J]. *J Cell Biol*,2007,176(3):355-367.
- [14] Mizuguchi T,Colod-Beroud G,Akiyama T,et al. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome[J]. *Nat Genet*,2004,36(8):855-860.
- [15] Loeys BL,Dietz HC,Braverman AC,et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome[J]. *J Med Genet*,2010,47(7):476-485.
- [16] Cross HE,Jensen AD. Ocular manifestations in the Marfan syndrome and homocystinuria[J]. *Am J Ophthalmol*,1973,75(3):405-420.
- [17] Hsu HY,Edelstein SL,Lind JT. Surgical management of non-traumatic pediatric ectopia lentis;a case series and review of the literature[J]. *Saudi J Ophthalmol*,2012,26(3):315-321.
- [18] Owens GK,Kumar M,Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease[J]. *Physiol Rev*,2004,84(3):767-801.
- [19] Grewal N,Franken R,Mulder BJ,et al. Histopathology of aortic complications in bicuspid aortic valve versus Marfan syndrome;relevance for therapy?[J]. *Heart Vessels*,2016,31(5):795-806.
- [20] Grewal N,Gittenberger-de Groot AC. Pathogenesis of aortic wall complications in Marfan syndrome[J]. *Cardiovasc Pathol*,2018,33:62-69.
- [21] Colod-Bérout G,Le Bourdelles S,Ades L,et al. Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database[J]. *Hum Mutat*,2003,22(3):199-208.
- [22] Zhai Y,Wang W,Zhu YN,et al. A novel FBN1 missense mutation(p.C102Y) associated with ectopia lentis syndrome in a Chinese family[J]. *Int J Ophthalmol*,2015,8(5):855-859.

(责任编辑:张辉洁)