

· 临床研究 ·

一个汉族 Leber 先天性黑矇家系 *CRBI* 基因的复合杂合突变的全外显子组测序

曹迎杰 肖小强 陈少婉 郑玉倩 陈浩宇

515041 汕头, 汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心

通信作者: 陈浩宇, Email: drchenhaoyu@gmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.07.008

【摘要】 目的 鉴定一个汉族 Leber 先天性黑矇(LCA)家系的致病突变基因。**方法** 2011 年 8 月在汕头国际眼科中心收集一个中国潮汕地区汉族 LCA 家系,对家系成员进行病史采集,绘制家系图,测定最佳矫正视力并行眼压测量和眼底检查。采集家系成员的外周静脉血 5 ml,提取 DNA,对先证者进行全外显子组测序,对测序结果进行逐步筛选,在家系内进行 Sanger 测序验证。**结果** 该家系共 3 代 11 名成员,Ⅱ 2 和 Ⅱ 4 为 LCA 患者,为同胞姐妹,患者父母(Ⅰ-1 和 Ⅰ-2)及患者子女(Ⅲ-1, Ⅲ-2, Ⅲ-3 和 Ⅲ-4)表型均正常,符合常染色体隐性遗传模式特征。患者均为幼年期发病,视力分别是手动和光感,视网膜呈椒盐状色素沉着。先证者外显子组测序逐步筛选结果显示,在 *CRBI* 基因上存在 2 个复合杂合突变位点,即 c.2234C>T, p.T745M 和 c.3488G>T, p.C1163F。Sanger 测序验证后证实,2 例患者(Ⅱ-2 和 Ⅲ-4)均携带该 2 个复合杂合突变。父亲和母亲分别携带其中 1 个突变,其他 3 名表型正常家系成员携带其中 1 个突变或者 2 个突变均为阴性。**结论** 本研究采用全外显子组测序的方法在一个中国汉族 LCA 家系中鉴定出 *CRBI* 基因的 2 个复合杂合突变。

【关键词】 Leber 先天性黑矇; 全外显子组测序; 复合杂合突变; *CRBI* 基因; 家系

基金项目: 国家自然科学基金项目(81170853); 广东省特支计划资助项目(25012603、41367083)

Compound heterozygous mutations of *CRBI* gene in a Chinese family with Leber congenital amaurosis by whole exome sequencing Cao Yingjie, Xiao Xiaoqiang, Chen Shaowan, Zheng Yuqian, Chen Haoyu

Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and The Chinese University of Hong Kong, Shantou 515041, China

Corresponding author: Chen Haoyu, Email: drchenhaoyu@gmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the disease-causing mutation in a family with Leber congenital amaurosis (LCA). **Methods** A Chinese Han pedigree with LCA from Chaoshan area was recruited in Shantou International Eye Center in August 2011. The clinical features of the families were evaluated, including medical history, best corrected visual acuity, intraocular pressure and fundus photography. The peripheral blood sample of 5 ml was collected from each of the family members for the extraction of genomic DNA. DNA of the proband was investigated by whole exome sequencing (WES) and was filtered for function of variants and inheritance pattern. Then, Sanger sequencing was performed to confirm the WES result on all the participating subjects in the pedigree.

Results There were 11 families of 3 generations in this pedigree, and 2 female LCA patients were found (Ⅱ 2 and Ⅱ 4) who were sisters. The parents (Ⅰ-1 and Ⅰ-2) and children (Ⅲ-1, Ⅲ-2, Ⅲ-3 and Ⅲ-4) of the patients showed normal phenotype, suggesting an autosomal recessive pattern. The patients appeared severe visual impairment during early childhood. Ophthalmic examination showed diffuse pigmentation on the retina and attenuation of retinal artery in both patients. WES of proband revealed two compound heterozygous mutations (c.2234C>T, p.T745M; c.3488G>T, p.C1163F) of the *CRBI* gene. Sanger sequencing confirmed the mutations in both patients (Ⅱ-2 and Ⅲ-4), and the parents of the patients were found to carry one mutations respectively and the other subjects with normal phenotype had neither none or only one mutation. **Conclusions** The compound heterozygous mutation of c.2234C>T, p.T745M and c.3488G>T, p.C1163F in *CRBI* is responsible for LCA pathogenesis this Chinese Han pedigree.

【Key words】 Leber congenital amaurosis; Whole exome sequencing; Compound heterozygous mutation; *CRBI* gene; Pedigree

Fund program: National Nature Science Foundation of China (81170853); TeZhi Program of Guangdong Province (25012603, 41367083)

Leber 先天性黑矇 (Leber congenital amaurosis, LCA) 是一种婴幼儿期发病的遗传性视网膜病变, 1869

年由德国眼科医生 Theodor Leber 首先报道, 约占先天性视网膜病变的 5%^[1]。LCA 的临床特征为视力严重

受损、畏光、固视障碍、眼球震颤、指压眼球^[2], 早期眼底多正常, 晚期可出现脉络膜萎缩、视网膜血管变细、骨细胞样色素沉积和椒盐样色素沉着等^[3]。大部分 LCA 患者的遗传方式为常染色体隐性遗传, 少部分为常染色体显性遗传。根据 RetNet 数据库上的记录, 迄今已有 24 个基因与 LCA 相关 (RetNet: <https://sph.uth.edu/Retnet/home.htm>), 然而这些基因仅能解释 70% ~ 80% 的 LCA 的病因, 仍有 20% ~ 30% 的患者致病基因不详^[4], 且每个基因有多个不同的变异, 有些可引起 LCA, 而有些只是无关变异。目前, 仍然没有有效的方法治愈 LCA。近年来, LCA 的基因治疗研究取得突破性进展, 文献报道 *RPE65* 基因引起的 LCA 基因治疗后视力有了不同程度的提高^[5]。LCA 基因治疗的前提是致病基因及致病突变的鉴定。本研究采用全外显子组测序 (whole exome sequencing, WES) 技术对一个中国汉族 LCA 家系进行基因筛查和遗传学分析, 对致病基因及其突变进行鉴定。

1 资料与方法

1.1 一般资料

于 2011 年 8 月在汕头国际眼科中心收集一个来自中国潮汕地区的汉族 LCA 家系共 3 代 11 人。本研究方案经汕头国际眼科中心伦理委员会批准 [EC20110310(2)-P02], 并取得患者及其家属签署的知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床检查 详细询问和记录该家系家族史, 并进行详细的眼科专科检查, 包括裂隙灯显微镜检查、眼压测量、最佳矫正视力测定和彩色眼底照相。

1.2.2 样本采集及 DNA 提取 抽取家系中 2 例 LCA 患者和 5 位表型正常者的外周静脉血 5 ml, 置于 EDTA 抗凝管中, 采用 DNA 提取试剂盒 (德国 Qiagen 公司), 按照说明书提取基因组 DNA。采用 nanodrop1 000 (美国 Thermo 公司) 对提取的 DNA 的浓度和纯度进行测定, -20 °C 分装保存。

1.2.3 WES 取先证者 DNA 样本 2 μg, 用 Agilent SureSelect Human All Exon 试剂盒 (美国 Agilent 公司) 进行文库构建和捕获实验。文库构建完成后基于 HiSeq 4 000 测序平台 (美国 Illumina 公司), 利用双末端测序法对 DNA 进行测序。

1.2.4 原始数据分析 将测得的原始数据经过数据质控得到有效数据, 用比对软件 BWA 把有效数据比对到参考基因组 (hg19), 然后经过 samtools、bcftools 软件检出单核苷酸多态性 (single nucleotide

polymorphism, SNP) 和插入/缺失 (insertion/deletion, InDel) 变异, 最后用 annovar 软件基于 RefSeqGene 数据库、dbSNP 数据库、千人基因数据库、ExAC 数据库 (外显子组联合数据库)、Lj26 数据库 (变异有害性数据库) 对检出的 SNP、InDel 变异对基因定义、变异频率、变异的有害性进行一一注释。

1.2.5 基因变异筛选 将注释后的变异数据按步骤进行筛选。(1) 保留外显子区域以及剪切位点变异; (2) 剔除同义变异; (3) 保留 ExAC 数据库中较少等位基因频率 (minor allele frequency, MAF) < 1% 或不存在于 ExAC 数据库中的变异; (4) 与已报道的 24 个 LCA 致病基因进行比对筛选, 筛选出候选致病基因突变位点; (5) 通过 SIFT (变异有害性预测)、Polyphen2、MutationTaster 软件进行有害性筛选, 保留有害性基因突变; (6) 结合本家系常染色体隐性遗传模式筛选出致病基因突变位点。

1.2.6 Sanger 测序验证和共分离验证 经过分析筛选得到的候选致病基因突变, PCR 扩增后进行 Sanger 测序验证。PCR 引物用 primer3 在线设计, 由广州艾基生物公司合成引物。引物序列: T745M-F: 5'-TCTCCTCCTCCTCTATTTTGACA-3', T745M-R: 5'-TCCCTTTTCGATTTTCCACGT-3', C1163F-F: 5'-CTGCAAGGGTGTCTAAGTACAAT-3', C1163F-R: 5'-CCACTTCACAGTTCACACCA-3'。受检者 DNA 样本经过 PCR 扩增后在 ABI 3700 测序仪 (美国赛默飞世尔科技公司) 上进行 Sanger 测序。使用 Novosnp 软件将测序结果与参考基因序进行比较。

1.2.7 氨基酸保守性分析及蛋白质三维结构分析 通过 NCBI 网站 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/homologene>) 在人、黑猩猩、猕猴、犬、牛、家鼠、鸡、爪蟾、斑马鱼物种间对 *CRB1* 基因编码蛋白序列做氨基酸保守性比对。用分子三维结构显示软件 PyMol (<http://www.pymol.org/>) 对 Crb 蛋白野生型和突变型三维结构进行比对。

2 结果

2.1 LCA 家系临床特征

该家系共 3 代 11 名成员, 其中 LCA 患者 2 例 (Ⅱ2 和 Ⅱ4), 患者的父母及所有子女均无 LCA 的典型临床特征, 符合常染色体隐性遗传模式 (图 1)。先证者 (Ⅱ2) 自幼视力即严重下降, 有夜盲症状, 就诊时双眼视力均为眼前手动; 彩色眼底照相显示视网膜周边部和黄斑区均有椒盐样色素沉着, 视网膜血管变细, 视盘呈蜡黄样改变 (图 2)。先证者胞妹 (Ⅱ4) 与 Ⅱ2 临床特征类似。该家系成员的临床表现见表 1。

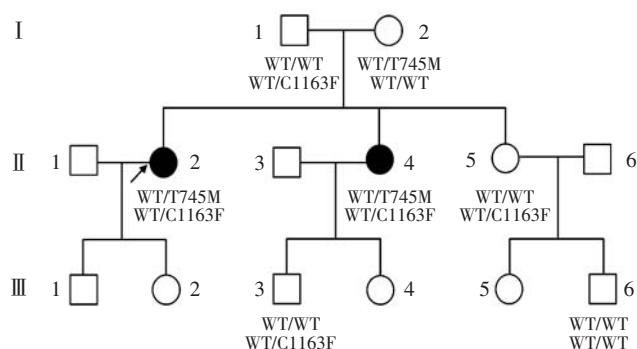


图1 LCA 家系图 *CRBI* 基因突变位点 p. T745M 和 p. C1163F 在家系中患者和正常表型成员之间共分离 WT:野生型 □正常男性 ●患病女性 ○正常女性 /先证者

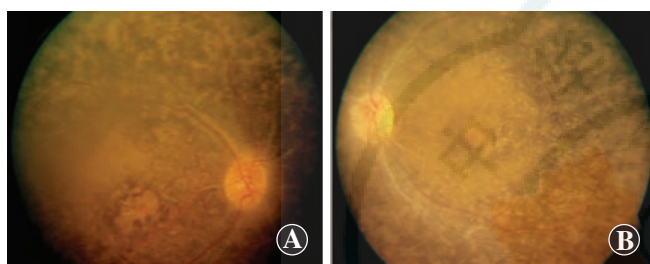


图2 先证者彩色眼底照片 视网膜椒盐样色素沉着、血管变细及视盘蜡黄 A:右眼 B:左眼

表1 家系成员临床表现及 *CRBI* 基因突变位点

编号	年龄 (岁)	性别	发病年龄	裸眼视力 (OD/OS)	眼底检查	c.2234C>T p. T745M	c.3488G>T p. C1163F
I 1	72	男	NA	1.0/0.9	正常	-	+
I 2	69	女	NA	1.0/1.0	正常	+	-
II 2	43	女	2	HM/HM	视网膜椒盐样色素沉着	+	+
II 4	39	女	2	LP/LP	视网膜椒盐样色素沉着	+	+
II 5	38	女	NA	1.0/1.0	正常	-	+
III 3	9	男	NA	1.0/1.0	正常	-	+
III 6	11	男	NA	0.8/0.9	正常	-	-

注:HM:手动;LP:光感;NA:不适用;OD:右眼;OS:左眼;+:突变位点检测阳性;-:突变位点检测阴性

2.2 外显子序列变化及数据分析

II 2 全外显子平均测序深度为 49.62, 平均覆盖率 99.24%。共检测到总突变数 101 643 个, 逐步筛选并与已报道的 LCA 致病基因比对后保留 2 个突变位点 (表 2, 图 3)。通过 SIFT、Polyphen2、MutationTaster 进行有害性检测并通过家系遗传模式筛选出 *CRBI* 基因上 2 个复合杂合突变, 即 c. 2234C>T, p. T745M; c. 3488G>T, p. C1163F。

表2 筛选得到的致病基因突变位点

基因	遗传模式	碱基改变	氨基酸改变	突变类型	ExAC 频率	SIFT	Polyphen2	Mutation Taster	是否报道
<i>CRBI</i>	隐性	c. 2234C>T	p. T745M	杂合子	8.26E-05	T	D ¹	A	是 ^[6]
<i>CRBI</i>	隐性	c. 3488G>T	p. C1163F	杂合子	1.66E-05	D ²	D ¹	D ³	是 ^[7]

注:T:可忍受的;D¹:很可能损害的;A:必然致病的;D²:有害的;D³:致病的

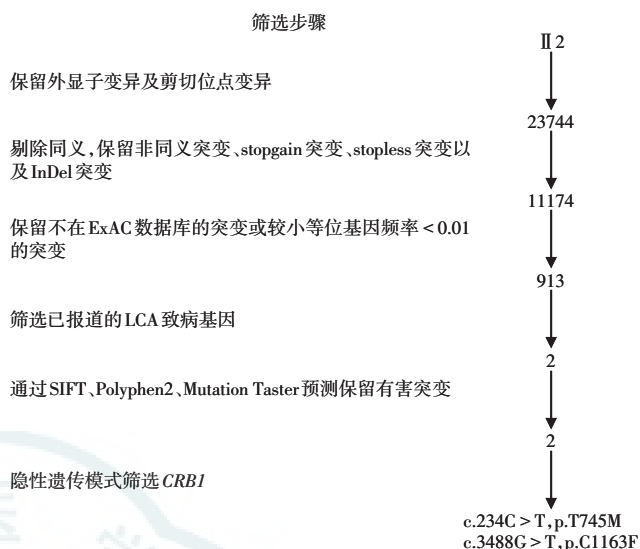


图3 LCA 家系先证者 (II-2) 外显子分析数据筛选步骤和结果

InDel:插入删除;ExAC:外显子组联合数据库;SIFT:有害性筛选

2.3 家系内 *CRBI* 基因致病突变的验证结果

Sanger 测序验证证实 II 2 及 II 4 存在 c. 2234C>T, p. T745M; c. 3488G>T, p. C1163F 复合杂合突变, I 1 和 I 2 DNA 样本测序表明, *CRBI* 基因的杂合突变 c. 2234C>T, p. T745M 遗传自母亲 (I-2), 杂合突变 c. 3488G>T, p. C1163F 遗传自父亲 (I-1) (图 4)。家系中表型正常成员 II 5 和 III 3 仅存在杂合突变 c. 3488G>T, p. C1163F, III 6 成员 2 个杂合突变都不存在。复合杂合突变与疾病共分离, 验证结果符合隐性遗传规律 (图 1)。

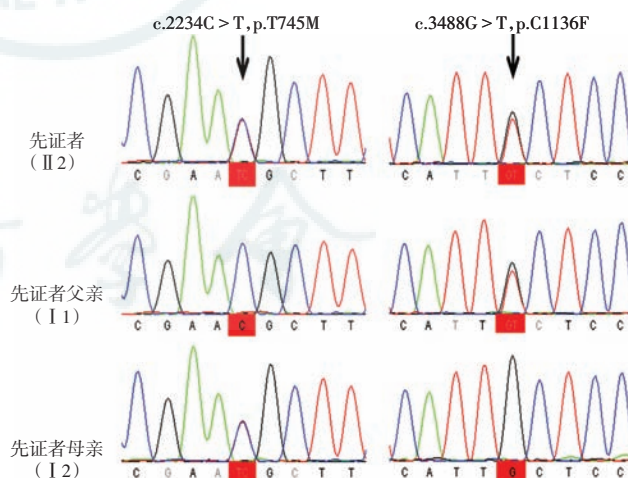


图4 *CRBI* 基因突变位点 T745M 和 C1163F 在 LCA 家系 II 2 存在 c. 2234C>T, p. T745M 和 c. 3488G>T, p. C1163F 复合杂合突变 (箭头)、先证者父母分别存在上述杂合突变之一

2.4 氨基酸保守性分析蛋白质三维结构分析

氨基酸保守性分析发现 *CRB1* 基因翻译的氨基酸序列第 745 位苏氨酸 (Thr, T)、第 1163 位半胱氨酸 (Cys, C) 在人、黑猩猩、猕猴、犬、牛、家鼠、鸡、爪蟾、斑马鱼中高度保守 (图 5), 该 2 个位点的氨基酸对蛋白质结构和功能有着重要作用。Crb 蛋白三维分子结构分析发现第 1163 位极性亲水氨基酸半胱氨酸突变为非极性疏水氨基酸苯丙氨酸 (Phe, F), 第 745 位极性亲水氨基酸苏氨酸突变为非极性疏水氨基酸甲硫氨酸 (Met, M), 在蛋白质的空间结构上产生较大改变 (图 6)。

	p.T745	p.C1163
人	QPSGLLLALENSTYQYIRVWLEHGR...VCNSNPCLHGGNCEDIYSSYHCSC	QPSGLLLALENSTYQYIRVWLEHGR...VCNSNPCLHGGNCEDIYSSYHCSC
黑猩猩	QPSGLLLALENSTYQYIRVWLEHGR...VCNSNPCLHGGNCEDIYSSYHCSC	QPSGLLLALENSTYQYIRVWLEHGR...VCNSNPCLHGGNCEDIYSSYHCSC
猕猴	QPSGLLLALENSTYQYIRVWLEHGR...VCNSNPCLHGGNCEDIYSSYHCSC	QPSGLLLALENSTYQYIRVWLEHGR...VCNSNPCLHGGNCEDIYSSYHCSC
犬	RPSGLLLALENSTYQYICVWLEHGR...ACNSSPCLHGGNCEDIYSSYHCSC	RPSGLLLALENSTYQYICVWLEHGR...ACNSSPCLHGGNCEDIYSSYHCSC
牛	RPTGLLLALNGTYQYIRVWLEHGR...ACRSGPCLHGGNCEDIYSSYHCSC	RPTGLLLALNGTYQYIRVWLEHGR...ACRSGPCLHGGNCEDIYSSYHCSC
家鼠	QPLGFLTLGNSTYQYVWLEHGR...ACHSSPCLHGGNCEDIYSSYHCSC	QPLGFLTLGNSTYQYVWLEHGR...ACHSSPCLHGGNCEDIYSSYHCSC
鸡	KSSGLLLALRNSTSLYVRVLEGGK...ACSEPCMHGGNCEDIYSSYHCSC	KSSGLLLALRNSTSLYVRVLEGGK...ACSEPCMHGGNCEDIYSSYHCSC
爪蟾	KDSGLLVLLANSTSDYLQMWLEHGR...VCEPNCPLHGGNCEDIYSSYHCSC	KDSGLLVLLANSTSDYLQMWLEHGR...VCEPNCPLHGGNCEDIYSSYHCSC
斑马鱼	HRSGLLLSLGNSTNYHSVISLDGGI...SCVSQHCMHGGNCEDIYSSYHCSC	HRSGLLLSLGNSTNYHSVISLDGGI...SCVSQHCMHGGNCEDIYSSYHCSC

图 5 不同物种中 *CRB1* 基因的氨基酸位点 p. T745 和 p. C1163 的保守性

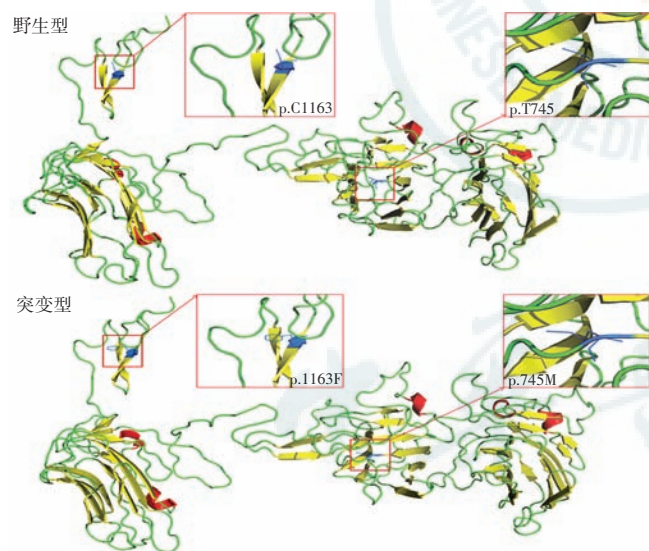


图 6 Crb 蛋白野生型和突变型三维结构图 p. C1163 和 p. T745 是野生型位点, p. 1163F 和 p. 745M 是突变型位点

3 讨论

本研究采用 WES 对一个 LCA 家系先证者外周血样本进行测序, 对得到的庞大数据使用 BWA、samtools、bcftools 和 annovar 等生物信息软件进行分析, 并结合本家系常染色体隐性遗传特性进行逐步筛选, 排除无意义的基因突变位点, 筛选出先证者 DNA 中 *CRB1* 基因 2 个复合杂合突变位点 c. 2234C>T, p.

T745M 和 c. 3488G>T, p. C1163F, 通过蛋白质危害性预测、氨基酸保守性分析、蛋白质三维结构分析, 发现这 2 个突变位点很有可能影响蛋白质功能。Sanger 测序验证发现此 2 个位点呈阳性结果且分别遗传自父母, 并在患者和家系表型正常成员之间共分离, 符合隐性遗传病的规律。因此 *CRB1* 基因 c. 2234C>T, p. T745M 和 c. 3488G>T, p. C1163F 是该家系的致病突变位点, 可为该家系今后的基因治疗提供参考。

LCA 是一种严重的遗传性致盲眼病, 其发病率为 1/81 000 ~ 30 000^[3]。在已发现的 LCA 致病基因中, 有 21 个常染色体隐性遗传致病基因、2 个常染色体显性遗传致病基因及 1 个 *CRX* 基因既可表现为常染色体隐性遗传, 又可表现为常染色体显性遗传。如果采用传统 Sanger 测序方法在 24 个致病基因中寻找致病突变需要花费大量的时间、人力、物力和费用。WES 具有高效、快捷的优点, 近年来测序费用正逐步降低, 且可实现目标区域的高覆盖度。鉴于大多数的致病性变异主要位于编码区或剪切位点区域, WES 已广泛用于遗传性疾病的研究, 大大地提升了变异基因的检测效率。本研究采用 WES 的方法, 快速地确定了该家系患者的致病突变, 节省了时间、人力、物力和经费。

本研究中所涉及的 2 个突变位点虽然均为已知致病突变^[6-7], 但就目前据我们所知, 在一个 LCA 家系中同时发现位点 c. 2234C>T, p. T745M 和 c. 3488G>T, p. C1163F 的复合杂合致病是首次报道。LCA 在不同种族之间存在较大的遗传异质性, 相同的疾病表型在不同种族的致病基因和突变也可能不同, 既往关于 c. 2234C>T, p. T745M 突变的报道限于白种人群, 而本研究中的 LCA 家系为中国汉族人, 表明 c. 2234C>T, p. T745M 突变也是中国汉族人 LCA 的致病突变。

CRB1 基因位于 1 号染色体长臂 31 区 (1q31.3), 有 12 个外显子, 编码 1 个人和果蝇同源的跨膜蛋白 Crb, 目前已发现 *CRB1* 基因与多种视网膜疾病相关, 如视网膜色素变性、LCA 和色素性脉络膜静脉萎缩。本研究中的患者婴幼儿期发病, 5 ~ 6 岁视力仅为手动或光感, 眼底呈椒盐样色素沉着, 为典型 LCA 表现。Crb 蛋白优先在哺乳动物光感受器内节段表达, 其次在大脑中也有表达, 主要作用是控制细胞间黏附、稳定细胞极性及光感受器细胞的形态等^[6,8-9]。Crb 蛋白有 3 个结构域组成, 包括胞外区域、跨膜区域以及胞内区域^[6,8,10]。本研究中突变 p. T745M 和 p. C1163F 都位于胞外结构域, Crb 蛋白胞外结构域可能通过影响钙离子黏连和蛋白折叠^[11-12]而影响光感受器细胞的发育。本家系中 *CRB1* 基因复合杂合突变 p. T745M 和

p. C1163F 可能对 Crb 蛋白胞外结构域的功能产生影响, 在患者婴幼儿期影响光感受器的发育, 最终导致 LCA。

综上所述, 本研究采用全外显子组测序在一个中国汉族 LCA 家系中鉴定出 *CRB1* 基因的 2 个复合杂合突变。本研究证实 WES 能快速找到 LCA 的致病突变, 同时证实 *CRB1* 基因突变也是汉族 LCA 的致病突变。

参考文献

- [1] Cremers FP, van den Hurk JA, den Hollander AI. Molecular genetics of Leber congenital amaurosis [J]. Hum Mol Genet, 2002, 11 (10): 1169-1176.
- [2] 单海冬, 赵培泉. Leber 先天性黑矇基因研究进展 [J]. 国际眼科纵览, 2005, 29 (2): 113-116.
- [3] Koenekoop RK. An overview of Leber congenital amaurosis: a model to understand human retinal development [J]. Surv Ophthalmol, 2004, 49 (4): 379-398. DOI: 10.1016/j.survophthal.2004.04.003.
- [4] Koenekoop RK, Wang H, Majewski J, et al. Mutations in NMNAT1 cause Leber congenital amaurosis and identify a new disease pathway for retinal degeneration [J]. Nat Genet, 2012, 44 (9): 1035-1039. DOI: 10.1038/ng.2356.
- [5] 李文生, 王宁利. 正确认识并客观评价 Leber 先天性黑矇基因治疗临床试验的效果 [J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31 (9): 809-812. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.09.001.
- Li WS, Wang NL. Correct interpretation and evaluation of the results of clinical trials of gene therapy for Leber congenital amaurosis [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31 (9): 809-812. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.09.001.
- [6] den Hollander AI, ten BJB, de Kok YJ, et al. Mutations in a human homologue of Drosophila crumbs cause retinitis pigmentosa (RP12) [J]. Nat Genet, 1999, 23 (2): 217-221. DOI: 10.1038/13848.
- [7] Li S, Shen T, Xiao X, et al. Detection of CRB1 mutations in families with retinal dystrophy through phenotype-oriented mutational screening [J]. Int J Mol Med, 2014, 33 (4): 913-918. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1655.
- [8] Richard M, Roepman R, Aartsen WM, et al. Towards understanding CRUMBS function in retinal dystrophies [J]. Hum Mol Genet, 2006, 15 Spec No 2: R235-243. DOI: 10.1093/hmg/ddl195.
- [9] Chartier FJ, Hardy ÉJ, Laprise P. Crumbs limits oxidase-dependent signaling to maintain epithelial integrity and prevent photoreceptor cell death [J]. J Cell Biol, 2012, 198 (6): 991-998. DOI: 10.1083/jcb.201203083.
- [10] Cooke RM, Wilkinson AJ, Baron M, et al. The solution structure of human epidermal growth factor [J]. Nature, 1987, 327 (6120): 339-341. DOI: 10.1038/327339a0.
- [11] Gossens I, den Hollander AI, Cremers FP, et al. Composition and function of the Crumbs protein complex in the mammalian retina [J]. Exp Eye Res, 2008, 86 (5): 713-726. DOI: 10.1016/j.exer.2008.02.005.
- [12] Davis JA, Handford PA, Redfield C. The N1317H substitution associated with Leber congenital amaurosis results in impaired interdomain packing in human CRB1 epidermal growth factor-like (EGF) domains [J]. J Biol Chem, 2007, 282 (39): 28807-28814. DOI: 10.1074/jbc.M704015200.

(收稿日期: 2017-09-21 修回日期: 2018-06-02)

(本文编辑: 杜娟)

· 病例报告 ·

双侧眼眶霍奇金淋巴瘤一例

刘怡 刘夫玲 秦蕾蕾 周占宇

116044 大连医科大学(刘怡); 266001 青岛市市立医院眼科(刘夫玲、秦蕾蕾、周占宇)

通信作者: 刘夫玲, Email: 18561857212@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.07.009

患者, 女, 33 岁, 2015 年 2 月偶然发现双眼眶部肿物, 如黄豆粒大小, 质地中等, 活动度差, 无皮肤破溃和流脓。2016 年 2 月外院诊断为 Mikulicz 病, 于风湿免疫科接受治疗。患者自诉双侧下颌部扪及直径约 1 cm 肿物, 无压痛。自 2016 年 4 月起患者自觉肿物逐渐增大, 右眼明显, 期间自行口服中药治疗, 症状无好转。2016 年 8 月患者至青岛市市立医院眼科就诊, 眼眶 CT 检查示双侧眼眶内肌锥外上间隙长椭圆形软组织密度影, 与外直肌、上直肌分界不清, 右侧约 1.9 cm × 3.8 cm, 左侧约 1.7 cm × 3.3 cm, CT 值约 50 HU, 边界清, 邻近骨质结构正常, 右侧视神经略受压; 双侧眼球结构完整, 晶状体在位, 双侧眼眶骨质结构完整(图 1)。既往体健, 无任何眼部病史。全身查体: 双侧颈部可触及淋巴结肿大。眼科检查: 视力: 右眼 0.5, +1.50 DC × 20° = 1.0; 左眼 1.0。眼压: 右眼 18 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 左眼 19 mmHg。右眼睑皮肤肿胀, 无充血。眼眶上方可触及肿物, 大小约 2 cm × 3 cm, 质

硬, 边界清, 活动度差。左眼睑皮肤肿胀无充血, 眼眶上方可触及肿物, 大小约 2 cm × 4 cm, 质硬, 边界清, 活动度差。双眼眼位正, 下方转动灵活, 其他各方向活动受限。眼部 B 型超声检查示右眼球后占位性病变; 眼眶 MRI 示双侧眼球外直肌肌腹及肌腱明显增粗, 呈椭圆形软组织肿块影, 右侧最大截面约 3.6 cm × 2.0 cm, 左侧约 3.1 cm × 1.8 cm, 边缘清楚, 呈稍长 T1、FS-T₂WI 高信号, 信号欠均匀, 边界欠清, 邻近视神经向鼻侧推移, 双侧眼球前突。双侧眶壁骨质未见异常, 双侧筛窦及额窦黏膜增厚, 呈长 T2 信号(图 2)。腮腺 CT 示双侧腮腺大小正常, 腮腺内均见结节状软组织影, 右侧最大一个约 9.0 cm × 7.0 cm, 左侧 10.0 cm × 7.0 cm; 左侧前下缘软组织密度增高。双侧颌下腺较大, 密度均匀。双侧颌下、颈前部均见结节状团块组织影。肝功能和肾功能均未见明显异常, 甲状腺功能检查未见异常。入院诊断: (1) 双眼眼眶肿物; (2) 双下颌肿物。