

# 中国一先天性无虹膜家系 *PAX6* 基因新致病突变位点的筛查及验证

刘宇莹 刘琼 万文萃 杨鸽 夏昆 金学民

450052 郑州大学第一附属医院眼科

通信作者:金学民, Email:2740913223@qq.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.07.006

**【摘要】** **背景** 先天性无虹膜是临床上罕见的先天性遗传性眼病。研究显示,配对盒转录因子 6 基因 (*PAX6*)与先天性无虹膜症密切相关,但不同患者中 *PAX6* 基因的突变位点不同。 **目的** 对中国一常染色体显性遗传先天性无虹膜家系进行 *PAX6* 基因突变位点分析。 **方法** 于 2014 年 8 月在郑州大学第一附属医院收集一汉族先天性无虹膜家系,采集该家系 9 名成员及同期 100 名健康体检者的外周静脉血 10 ml,采用标准酚-氯仿提取法提取基因组 DNA,对 PCR 扩增产物进行测序、对比及突变分析。采用实时荧光定量 PCR 法验证和比较该家系中患者与该家系表型正常者和健康对照者淋巴细胞中 *PAX6* mRNA 的相对含量。 **结果** 该家系共 3 代 9 名成员,遗传方式符合常染色体显性遗传。家系中共 5 例患病者,成年患病者均表现为虹膜缺失和白内障,儿童患病者表现为无虹膜;其他 4 名家系成员表型正常。测序结果显示,家系患者均存在 11 号染色体 *PAX6* 基因 10 号外显子的移码突变,第 796 位核糖核苷酸 G 缺失 (c.796 del G),产生提前终止密码子,而家系正常成员及 100 名对照者均无此突变。实时荧光定量 PCR 结果显示,家系中患者淋巴细胞中 *PAX6* mRNA 表达水平比家系中正常成员约低 50%,差异有统计学意义 ( $Z = -2.449, P = 0.016$ )。 **结论** *PAX6* 基因 c.796 del G 为此先天性无虹膜家系的致病突变位点,扩增了 *PAX6* 基因突变谱。

**【关键词】** 先天性无虹膜/遗传性; 人类第 11 号染色体/基因; 配对盒转录因子/基因; 碱基序列; 移码突变; 家系; 中国人/基因

**A novel *PAX6* mutation in a Chinese family with congenital aniridia** Liu Yuying, Liu Qiong, Wan Wencui, Yang Ge, Xia Kun, Jin Xuemin

Department of Ophthalmology, Affiliated First Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Jin Xuemin, Email:2740913223@qq.com

**【Abstract】** **Background** Aniridia is a rare congenital hereditary eye disease. Studies determined that *PAX6* gene mutation is closely associated with congenital aniridia, but the mutation locus are varied. **Objective** This study was to identify virulence mutation locus of *PAX6* gene of a Chinese family pedigree with autosomal dominant aniridia. **Methods** A Chinese family affected with autosomal dominant aniridia was collected and examined in Affiliated First Hospital of Zhengzhou University in August 2014. Periphery blood of 10 ml was collected from all the families and 100 unrelated health controls. The genomic DNA was extracted by standardized phenol-chloroform method, and all exons and splicing junctions of *PAX6* were amplified by PCR. Real-time fluorescence quantitative PCR was performed to examine the relative expression of *PAX6* mRNA in patients and normal phenotype families and health controls. This study protocol was approved by Ethic Committee of Affiliated First Hospital of Zhengzhou University and complied with Helsinki Declaration. Written informed consent was obtained from subjects or custodian before any medical examination. **Results** This Chinese family included 3 generations and 9 members, with a classic autosomal dominant inheritance mode. Five patients were found, showing the absence of iris and cataract in 3 adult patients and only absence of the iris in 2 children, and other 4 members showed the normal phenotype. A novel heterozygous *PAX6* deletion mutation c.796 del G (p. A266 fs) (GenBank ID: KP255960) in exon 10 was exclusively found in all affected individuals but not in any of the unaffected families or unrelated health controls. *PAX6* mRNA level in lymphocytes was about 50% lower in aniridia patients than in unaffected family members, indicating that this mutation caused nonsense-mediated mRNA decay. **Conclusions** A novel deletion mutation in *PAX6* gene results in an abnormal *PAX6* COOH-terminal extension in the Chinese aniridia family. This finding expands the mutation spectrum of *PAX6* gene.

[Key words] Aniridia/genetics; Chromosomes, human, pair 11/genetics; Paired box transcription factors/genetics; Base sequence; Frameshift mutation; Pedigree; Chinese/genetics

先天性无虹膜是临床上较为罕见的先天性遗传性眼部疾病<sup>[1]</sup>,主要表现为双眼虹膜组织发育不良或正常虹膜组织缺如,部分患者伴随黄斑及视神经发育不良、白内障、青光眼、眼球震颤、弱视、斜视、屈光不正等眼部疾病。全球范围内先天性无虹膜的发病率为 1/64 000 ~ 1/96 000,其发病率无地区、种族和性别的差异,其中约 2/3 的患者有家族史,约 1/3 为散发患者<sup>[2-3]</sup>。先天性无虹膜患者中约 85% 为常染色体显性遗传,约 13% 伴发 WAGR 综合征,常染色体隐性遗传者约 2%<sup>[1]</sup>。研究显示,配对盒转录因子 6 (paired box transcription factors, *PAX6*) 基因异常与先天性无虹膜有关,故本研究中对一常染色体显性遗传的先天性无虹膜家系 *PAX6* 基因进行筛查。

1 资料与方法

1.1 一般资料

于 2014 年 8 月在郑州大学第一附属医院收集一先天性无虹膜汉族家系,该家系共 3 代,家系成员 9 名,其中患病者 5 例,正常家系成员 4 名。5 例患者中男 2 例,女 3 例;年龄 2.5 ~ 55 岁(图 1)。同期收集 100 名与本案系无关的正常健康体检者的数据作为对照。本研究方案经郑州大学第一附属医院伦理委员会审查批准(2014 年科研第 45 号),严格遵循赫尔辛基宣言,所有参与者或其监护人均签署知情同意书。

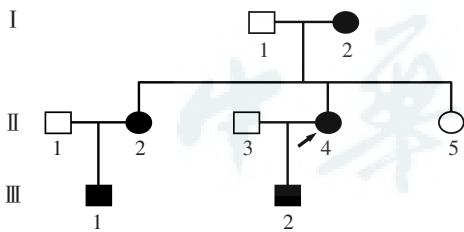


图 1 先天性无虹膜家系图 □:正常男性;○:正常女性;■:患病男性;●:患病女性;↗:先证者

1.2 方法

1.2.1 一般检查 所有成员均行双眼眼部检查,包括裸眼视力及最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼位、眼球运动、眼压、裂隙灯显微镜检查、扩瞳后间接检眼镜检查等。

1.2.2 受检者 DNA 的纯化、提取及测序 采集该家系 9 名家系成员外周静脉血 10 ml,采用标准酚-氯仿提取法逐步进行白细胞重悬、裂解、分离蛋白质及提取

基因组 DNA,用 DU-640 紫外分光光度计(美国 Beckman 公司)进行定量分析。应用 Primer3 软件针对 *PAX6* 基因序列中 14 个外显子设计引物(表 1)。

表 1 *PAX6* 基因引物序列

外显子	引物序列	产物大小(bp)	退火温度(℃)
1	上游 5'-CGGAGCCGAAAACAAGTG-3'	388	57
	下游 5'-GAGTGTGGGTGAGGGAAGTG-3'		
2	上游 5'-CCACTTCCTCACCACAC-3'	422	60
	下游 5'-CTCCTCGGTGAAACTTCTC-3'		
3	上游 5'-AAGTGGGATCCGAACCTGCG-3'	349	57
	下游 5'-CAGCCACCACAGAACTTGC-3'		
4	上游 5'-CAAGCCCCAAGGGTAGATT-3'	286	57
	下游 5'-CGAAGTCCAGAAAAGACCAG-3'		
5	上游 5'-GGCTGGTGTCTCTGTTCTCTT-3'	441	51
	下游 5'-GAGGGCGTTGAGAGTGGAG-3'		
6+7	上游 5'-AAGCAAGGTCAGCACAAAAATAAATT-3'	648	64
	下游 5'-GGAGGAGTAAAGAGGAGAGCATT-3'		
8	上游 5'-TAAGGTTGTGGGTGAGCTGAGATG-3'	315	66
	下游 5'-GGGAGTAGGGGACAGCCAAAGG-3'		
9	上游 5'-TTTGCTGAGGCTGTCCGGATATAAT-3'	415	58
	下游 5'-TGCCCAGAGAAATAAAAAGACAGAAA-3'		
10	上游 5'-TTGCTGGAGGTAATGGGAGTGG-3'	334	61
	下游 5'-TGGCAGCAGAGCATTAGCAGAC-3'		
11+12	上游 5'-GGGGCTGGGCTCGACGTAG-3'	438	62
	下游 5'-GCCACCACCAGCCGCACTTA-3'		
13	上游 5'-GGGGCTGTGGCTGTGTGATGT-3'	333	61
	下游 5'-CCCCAGGACAAGGAAAAGCAA-3'		
14	上游 5'-CCAAACATGCAAAACAAACAGAGGA-3'	570	52
	下游 5'-TTCCAACATGATATCGTGCCTTCTG-3'		

注:PAX:配对盒转录因子

1.2.3 PCR 法检测家系成员及正常受检者的 DNA 扩增体系 25.0 μl,包括 10 倍 PCR 缓冲液 2.5 μl、2 mmol/L 脱氧核糖核苷酸 1.0 μl、10 μmol/L 的正反引物各 1.0 μl、2 U/μl(商品单位)Taq 聚合酶 0.5 μl(加拿大 Fermentas 公司)、50 mg/L 基因组 DNA 1.0 μl。PCR 反应条件:95℃ 预变性 5 min;95℃ 变性 45 s,66℃ 退火 45 s,之后每个循环降低 0.5℃,72℃ 延伸 25 s,共 40 个循环;最后 72℃ 延伸 10 min。PCR 扩增产物经质量分数 1.0% 琼脂糖凝胶电泳分离并切胶,采用 QIAquick Gel Extraction Kit(德国 Qiagen 公司)纯化目的条带,纯化产物采用相应的 PCR 扩增引物在 ABI 3100/3130 自动测序仪(美国 Perkin Elmer 公司)上行 DNA 测序。

1.2.4 实时荧光定量 PCR 法检测家系成员及正常受检者淋巴细胞中 *PAX6* mRNA 的表达 采用 Gene JET

RNA 纯化试剂盒(加拿大 Fermentas 公司)提取血样淋巴细胞中的 RNA, 逆转录成 cDNA。利用 Maxima SYBR Green qPCR 检测试剂盒(美国 Thermo Fisher 公司)进行实时荧光定量 PCR 检测。*PAX6* 基因突变位点上游引物:5'-CCAAGCGTGTCATCAATAAA-3', 下游引物:5'-GAAGTCCCCGGATACCAAC-3'。使用  $\beta$ -肌动蛋白基因作为参照, 上游引物:5'-CACGATGGAGGGCCGGACTCATC-3', 下游引物:5'-TAAAGACCTCTATGCCAACACAGT-3'。配制相应体系, 用 Mx3000P 实时荧光定量 PCR 仪(美国 Stratagene 公司)进行检测。

### 1.3 统计学方法

利用 MxPro-Mx 3000P 软件、Excel 及 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析。本研究中检测指标的数据资料经 Kolmogorov-Smirnov 检验不符合正态分布, 以

$M(Q_1, Q_3)$  表示。家系中正常成员与患病者间淋巴细胞中 *PAX6* mRNA 相对表达量的差异比较采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 家系成员的眼部表现

该家系每代均有患病者, 男女患者患病率接近, 符合常染色体显性遗传方式。患病者均双眼发病, 其中 I 2、II 2、II 4、III 1 和 III 2 的眼部临床表现和体征相似, 包括先天性无虹膜、畏光和眼球钟摆样水平震颤, 其中 3 例成年患者(I 2、II 2、II 4)均罹患白内障, 2 例患儿(III 1、III 2)未患白内障。先证者(II 4)已于 2013 年因右眼视网膜脱离、右眼白内障行手术治疗。家系中其他成员表型正常(图 2)。

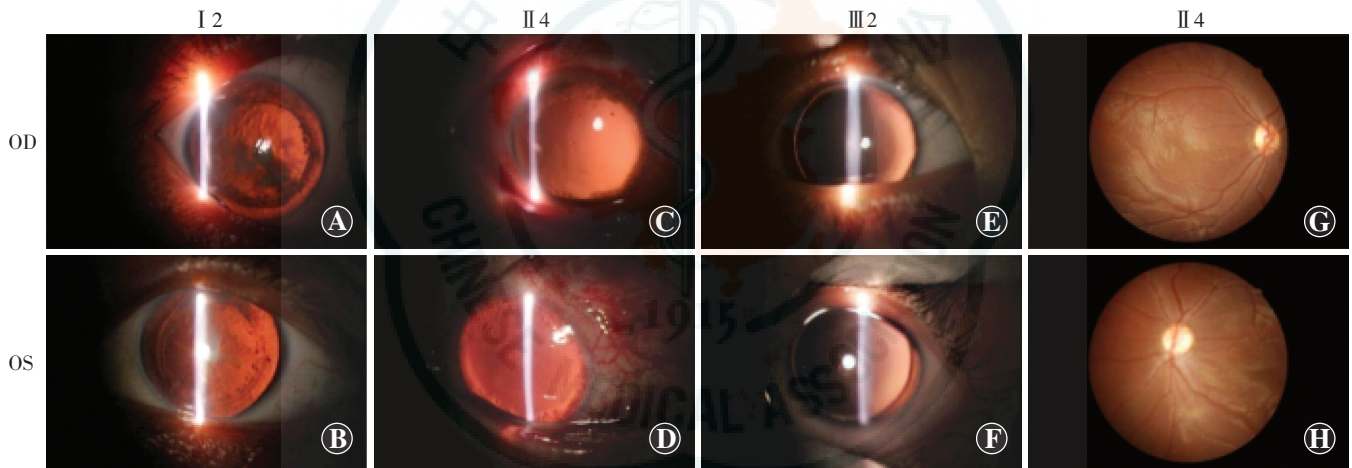


图 2 家系中患病者裂隙灯显微镜下眼部表现 A: I 2 患者左右眼可见虹膜缺如和晶状体混浊 B: I 2 患者的左眼表现与右眼相似 C: II 4 患者右眼虹膜缺如和晶状体混浊 D: II 4 患者左眼像与其右眼相似 E: III 2 患者右眼无虹膜, 晶状体透明 F: III 2 患者左眼像与其右眼相似 G: II 4 患者右眼彩色眼底照相 H: II 4 患者左眼底像与其右眼相似 OD: 右眼; OS: 左眼

### 2.2 PCR 扩增产物比较

PCR 扩增产物条带清晰、明亮, 均为单条带, 扩增的 DNA 片段长度与预期相一致, 确定所得的 PCR 扩增产物为特异性 DNA 条带。

### 2.3 该家系成员 DNA 测序

对家系成员 PCR 扩增产物行直接双向测序, 发现该家系中所有患者的 *PAX6* 基因 10 号外显子发生移码突变, 第 796 位核糖核苷酸 G 缺失(c. 796 del G), 导致产生提前终止密码子, 但家系正常成员及 100 名对照者均不存在此突变。查找 dbSNP、1000 Genomes、NCBI SNP 资料, 均未显示有此突变记录(图 3)。

### 2.4 该家系中表型正常者与患病者外周血淋巴细胞中 *PAX6* mRNA 表达量的比较

家系中 I 1、II 1、II 3、II 5 为正常人, 平均 *PAX6* mRNA 相对表达量为 1.028, 5 例患病者 I 2、II 2、II 4、

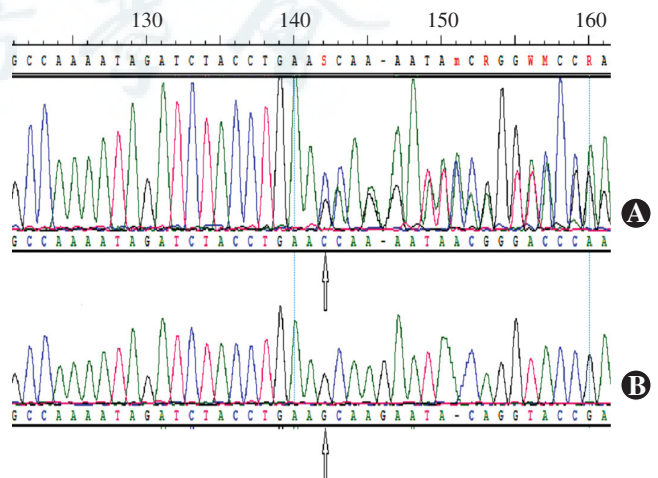


图 3 该家系成员 PCR 测序结果 该家系患者 11 号染色体上 *PAX6* 基因存在移码突变(箭头) A: 患者 *PAX6* 基因 10 号外显子测序结果 B: 正常对照者的相应测序结果



Ⅲ1、Ⅲ2 的平均 PAX6 mRNA 相对表达量为 0.578, 患者 PAX6 mRNA 的表达水平较该家系中表型正常者 PAX6 mRNA 的水平降低约 50%, 差异有统计学意义 ( $Z = -2.449, P = 0.016$ ) (表 2)。

表 2 先天性无虹膜家系中正常人  
与患者 PAX6 mRNA 相对表达量  $M(Q_1, Q_3)$

组别	例数	PAX6 mRNA 相对表达量
正常表型者	4	1.028 (0.972, 1.248)
患者	5	0.578 (0.435, 0.678)
Z		-2.449
P		0.016

注: PAX: 配对盒转录因子 (Mann-Whitney U 检验)

### 3 讨论

先天性无虹膜是 PAX6 基因杂合突变导致的先天性疾病。PAX6 是一个高度保守的转录因子, 位于人类第 11 号染色体长臂 13p(11p13), 长约 33 kb, 有 14 个外显子, 在眼部发育过程中发挥重要作用<sup>[4-6]</sup>。dbSNP、1000 Genomes、NCBI SNP 等 PAX6 基因数据库中已收录了 300 个以上该基因的突变方式, 主要是无义突变、移码突变和剪切突变, 分别占 38.00%、25.23% 和 15.30%, 导致患者典型的无虹膜表型; 错义突变导致的无虹膜者较少且其临床表型较轻, 占 PAX6 基因突变的 10.30%; 框内移码突变和连缀突变最少, 均约占 5.00%<sup>[6-8]</sup>。PAX6 基因可编码一个由 436 个氨基酸构成的蛋白, 该蛋白含有 3 个功能结构域, 即配对结构域 (paired domain, PD)、同源结构域 (homeodomain, HD) 和富含脯氨酸-丝氨酸-苏氨酸的结构域 (proline-serine-threonine rich domain, PST)。PD 与 HD 之间通过富含甘氨酸的链状结构分离, 构成 PAX6 基因蛋白结合活性的结构基础<sup>[5,9-11]</sup>。

本研究中对一先天性无虹膜家系的 PAX6 基因进行筛查, 发现其 10 号外显子发生了移码突变, 第 796 位核糖核苷酸 G 缺失 (c.796 del G, p.A266fs), 编码 HD 基因序列中出现提前终止密码子, 导致 PST 缺失。PAX6 基因 DNA 序列分析显示, PST 在不同物种间具有高度保守性, 推测其在眼部及神经发育过程中发挥重要作用<sup>[12-16]</sup>。本研究中发现, 突变的 PAX6 基因导致其转录产生的 mRNA 比正常人少近 50%, 与基因型-表型相关的分析一致。因此本研究认为该移码突变是该家系的致病原因, 而 PAX6 基因单倍剂量不足可能是先天性无虹膜的表型基础, 验证了此前关于先天性无虹膜 PAX6 基因部分缺失的研究报道<sup>[17-20]</sup>。

查找 PAX6 等位基因变异数据库发现, 超过 3/4

的先天性无虹膜病例 PAX6 开放阅读框内出现 PST。PAX6 基因突变中超过 1/3 是源于自身突变, 部分研究表示存在双亲来源的突变<sup>[21-22]</sup>。本研究中结果提示, 该家系中的 PAX6 基因突变来源于先证者的母亲, 通过常染色体显性遗传方式致后代患病。经检索和分析发现, 本研究发现了 PAX6 基因中的一个新的突变位点 (c.796 del G), 不仅扩增了 PAX6 基因的突变谱, 进一步验证了 PAX6 基因在眼球发育过程中的重要作用, 同时也为先天性无虹膜的分子生物学研究、基因咨询、产前诊断等提供了参考依据。

### 参考文献

- [1] Hingorani M, Hanson I, van Heyningen V. Aniridia [J]. Eur J Hum Genet, 2012, 20(10): 1011-1017. DOI: 10.1038/ejhg.2012.100.
- [2] Yuan H, Kang Y, Shao Z, et al. Two novel PAX6 mutations identified in northeastern Chinese patients with aniridia [J]. Mol Vis, 2007, 13: 1555-1561. DOI: 10.1038/ejhg.2012.100.
- [3] Jordan T, Hanson I, Zaletayev D, et al. The human PAX6 gene is mutated in two patients with aniridia [J]. Nat Genet, 1992, 1(5): 328-332. DOI: 10.1038/ng0892-328.
- [4] Ton CC, Hirvonen H, Miwa H, et al. Positional cloning and characterization of a paired box-and homeobox-containing gene from the aniridia region [J]. Cell, 1991, 67(6): 1059-1074. DOI: 10.1016/0092-8674(91)90284-6.
- [5] 李志清, 黄悦, 孙慧敏. PAX6 基因在眼发育中的调控作用 [J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(4): 685-687. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.04.12.
- [6] Li ZQ, Huang Y, Sun HM. Regulation role of PAX6 gene in the eye development [J]. Int Eye Sci, 2013, 13(4): 685-687. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.04.12.
- [7] Kokotas H, Petersen MB. Clinical and molecular aspects of aniridia [J]. Clinical Genetics, 2010, 77(5): 409-420. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01372.x.
- [8] Fantes J, Redeker B, Breen M, et al. Aniridia-associated cytogenetic rearrangements suggest that a position effect may cause the mutant phenotype [J]. Hum Mol Genet, 1995, 4(3): 415-422. DOI: 10.1093/hmg/4.3.415.
- [9] Chien YH, Huang HP, Hwu WL, et al. Eye anomalies and neurological manifestations in patients with PAX6 mutations [J/OL]. Mol Vis, 2009, 15: 2139-2145 [2015-10-02]. <http://www.molvis.org/molvis/v15/a230/>.
- [10] Glaser T, Walton DS, Maas RL. Genomic structure, evolutionary conservation and aniridia mutations in the human PAX6 gene [J]. Nat Genet, 1992, 2(3): 232-239. DOI: 10.1038/ng1192-232.
- [11] Mishra R, Gorlov IP, Chao LY, et al. PAX6, paired domain influences sequence recognition by the homeodomain [J]. J Biol Chem, 2002, 277(51): 49488-49494. DOI: 10.1074/jbc.M206478200.
- [12] Tzoulaki I, White IM, Hanson IM. PAX6 mutations: genotype-phenotype correlations [J/OL]. BMC Genet, 2005, 6: 27 [2015-10-20]. <http://bmcgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2156-6-27>. DOI: 10.1186/1471-2156-6-27.
- [13] Singh S, Tang HK, Lee JY, et al. Truncation mutations in the transactivation region of PAX6 result in dominant-negative mutants [J]. J Biol Chem, 1998, 273(34): 21531-21541. DOI: 10.1074/jbc.273.34.21531.
- [14] Singh S, Chao LY, Mishra R, et al. Missense mutation at the C-terminus of PAX6 negatively modulates homeodomain function [J]. Hum Mol Genet, 2001, 10(9): 911-918. DOI: 10.1093/hmg/10.9.911.
- [15] Tang HK, Singh S, Saunders GF. Dissection of the transactivation function of the transcription factor encoded by the eye developmental gene PAX6 [J]. J Biol Chem, 1998, 273(13): 7210-7221. DOI: 10.1074/jbc.273.13.7210.
- [16] Chow RL, Altmann CR, Lang RA, et al. PAX6 induces ectopic eyes in a vertebrate [J]. Development, 1999, 126(19): 4213-4222.
- [17] Chen JH, Lin W, Sun G, et al. A novel PAX6 deletion in a Chinese family with congenital aniridia [J/OL]. Mol Vis, 2012, 18: 989-995 [2015-09-21]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3339035/>.
- [18] Cai F, Zhu J, Chen W, et al. A novel PAX6 mutation in a large Chinese family with aniridia and congenital cataract [J/OL]. Mol Vis, 2010, 16: 1141-1145 [2015-10-03]. <http://www.molvis.org/molvis/v16/a126/>.



[18] Zhang X, Tong Y, Xu W, et al. Two novel mutations of the PAX6 gene causing different phenotype in a cohort of Chinese patients [J]. Eye (Lond), 2011, 25 (12): 1581-1589. DOI:10.1038/eye.2011.215.

[19] Chen P, Zang X, Sun D, et al. Mutation analysis of paired box 6 gene in inherited aniridia in northern China [J/OL]. Mol Vis, 2013, 19: 1169-1177 [2015-10-04]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3669533/.

[20] Park SH, Kim MS, Chae H, et al. Molecular analysis of the PAX6 gene for congenital aniridia in the Korean population: identification of four novel mutations [J/OL]. Mol Vis, 2012, 18: 488-494 [2015-10-02]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3291524/.

[21] Chao LY, Huff V, Strong LC, et al. Mutation in the PAX6 gene in twenty patients with aniridia [J]. Hum Mutat, 2000, 15 (4): 332-339.

[22] Bandah D, Rosenmann A, Blumenfeld A, et al. A novel de novo PAX6 mutation in an Ashkenazi-Jewish family with aniridia [J/OL]. Mol Vis, 2008, 14: 142-145 [2015-10-03]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2255027/.

(收稿日期:2015-10-22)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

· 病例报告 ·

### 儿童 Wyburn-Mason 综合征一例

覃冬 杨俊峰 廖志强 刘中男

610031 成都市第三人民医院眼科

通信作者:覃冬, Email: vickyqin84@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.07.007

患儿,女,9岁,因右眼视力差 2013 年 7 月 14 日于成都市第三人民医院眼科就诊。患儿平素健康状况较差,5 年前检查示多种维生素缺乏;1 年前患儿自感右眼视物不见,未诊治。面部皮肤明显粗糙,毛细血管扩张(图 1)。眼科检查:右眼无光感,瞳孔间接对光反射存在,直接对光反射弱,直径约为 4 mm,眼压正常,裂隙灯显微镜检查眼前节正常,彩色眼底照相检查示视盘形态不清,视网膜血管明显迂曲、扩张,动静脉血管异常不伴有出血及异常色素沉着(图 2);荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)显动静脉血管充盈,无荧光素渗漏(图 3)。OCT 示视网膜血管扩张,视盘隆起(图 4)。左眼未见异常。头部 MRI 平扫及脑血管磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)平扫提示右基底节区异常信号影,考虑为血管畸形(图 5)。父母及姐弟检查未见异常,否认家族中有相似病例者。诊断:Wyburn-Mason 综合征。

**讨论:**视网膜蔓状血管瘤是一种先天性视网膜动静脉的直接吻合,动静脉均极度扩张、迂曲,形成血管瘤样畸形,血管异常可局限于视网膜,视力正常或受一定影响<sup>[1]</sup>。这种病例在临床上较为少见,如果同时伴有同侧眼眶、面部及中枢神经系统的动静脉吻合,称为 Wyburn-Mason 综合征,则更少见。同时发生在颅内和视网膜的动静脉畸形患者占总动静脉畸形患者的 30%,其中只有 8%的颅内动静脉畸形患者伴随视网膜动静脉畸形。

Wyburn-Mason 综合征包括了眼部血管基底的异常以及大脑内的动静脉血管的病变,并于 1943 年首次报道<sup>[2]</sup>。Théron 等<sup>[3]</sup>通过血管造影技术检测 25 例 Wyburn-Mason 综合征患者,证实了该病变是由原始中胚层发育来的胚胎前部网状脉管系统发育不全造成的。视网膜动静脉畸形发生在儿童的报道极少,本例患儿目前右眼已盲,结合脑外科的诊断及治疗建议,希望尽可能地预防并发症的发生。

Wyburn-Mason 综合征是一种非遗传性、散发的病变,除视网膜和颅内的损害,其他组织,如面部、肾脏、肌肉以及胃肠道等也可能被侵犯<sup>[3]</sup>。动静脉畸形是由于动静脉不通过毛细血管网直接吻合造成的。在大量的尸检报告中发现,动静脉畸

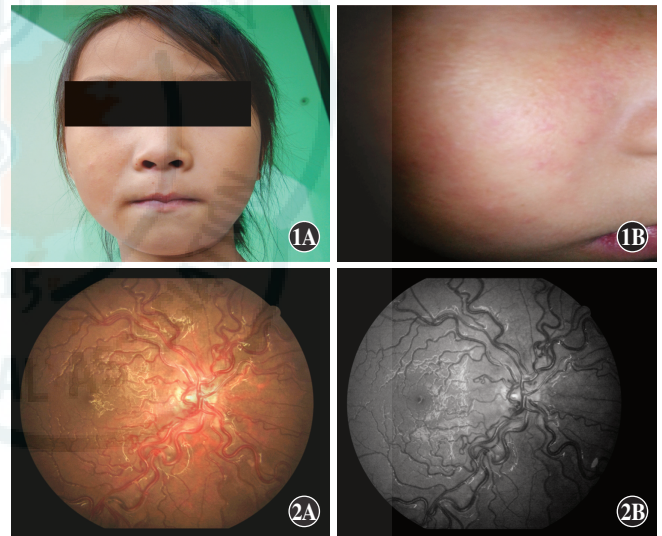


图 1 患儿面部毛细血管扩张 A:右侧面部皮肤粗糙,有典型的皮肤凸起 B:颊部毛细血管扩张 图 2 患儿右眼眼底照相 视网膜异常扩张、血管扭曲,动静脉色相近,无法区分 A:右眼彩色眼底照相 B:右眼眼底无赤光照相

形的发生率为 0.04% ~ 0.52%<sup>[4]</sup>,视神经及视交叉均受累,神经可能完全被扩张的血管系统所替代<sup>[3]</sup>。一般来说,动静脉畸形是无症状的,但是有发生蛛网膜下及颅内出血的可能,未经治疗的动静脉畸形患者每年发生出血的概率是 2% ~ 4%,每年的发病率约为 3%;另一种常见的并发症是癫痫,发生率约为 40%,但是 90%的动静脉畸形患者无癫痫病史,一般 20 ~ 30 岁发病,也有发生在儿童的病例报道<sup>[5]</sup>。妊娠期间的有害影响、剖宫产和绝育术也可能导致动静脉畸形的发生<sup>[6]</sup>。

Wyburn-Mason 综合征典型的眼部表现多发生于青年,常单眼发病,主要为视网膜蔓状血管瘤,中脑、丘脑动静脉瘤和皮肤血管瘤的表现,面部神经系统、智力的改变、惊厥或抽搐。患者视网膜及视盘受累,病变血管扩张弯曲,病变血管数目比正常血管多,动静脉颜色相近,不易区分,正常毛细血管缺损,血管