

[24] Liu H, Liu W, Zhou X, et al. Protective effect of lutein on ARPE-19 cells upon H₂O₂-induced G2/M arrest[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(2): 2069-2074. DOI: 10. 3892/mmr. 2017. 6838.

(收稿日期:2024-01-23 修回日期:2024-08-11)

(本文编辑:张宇 骆世平)

· 病例报告 ·

SOX2 基因突变 (c. 70_86del) 导致先天性无眼症合并智力障碍一例

袁均¹ 李艳² 孙荣¹ 李欣¹ 张勇¹

¹湖北医药学院附属十堰市太和医院眼科中心, 十堰 442000; ²十堰市太和医院生殖医学中心, 十堰 442000

通信作者:张勇, Email: inforzy@163. com

基金项目:湖北省十堰市科技局指导项目(18Y32);太和医院院级项目(2019JJXM004)

Congenital anophthalmia with mental retardation due to SOX2 mutation (c. 70_86del): a case report

Yuan Jun¹, Li Yan², Sun Rong¹, Li Xin¹, Zhang Yong¹

¹Department of Ophthalmology Center, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China;

²Taihe Hospital Reproductive Medicine Center, Shiyan 442000, China

Corresponding author: Zhang Yong, Email: inforzy@163. com

Fund program: Guidance Project of Shiyan Science and Technology Bureau (18Y32);

College-level Project of Taihe Hospital (2019JJXM004)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20210909-00505

患儿,女,3岁。因出生后双眼无眼裂于2019年10月26日来十堰市太和医院就诊。患儿为足月顺产第1胎,出生时身高50 cm,体质量为3 180 g,母亲孕早期无感冒,无用药及疾病史,无放射性及毒物接触史,优生优育五项检测(TORCH)阴性,父母非近亲结婚,否认家族史。患儿目前身高为95 cm,属正常范围,双下肢肌张力减低,无法正常行走,语言障碍,韦氏幼儿智力量表得分为58分,提示智力落后。幼女外生殖器发育正常,平时饮食及泌尿系统正常,未出现癫痫症状,生长激素(GH)峰值为15 ng/ml,心电图未见异常,骨骼系统未做过检测。眼部检查:双眼窝轻度内陷,双眼眼裂小,睁开困难,弹足2次皱眉,双眼上下睑缘存在,可分开,睑缘睫毛整齐排列。眼部触诊显示眼窝柔软,双眼未触及眼球及硬结组织。上下眼睑正常、上下泪小点在位,双眼眼窝可见、结膜囊内结膜覆盖、未见角膜及巩膜等眼球形态(图1)。眼部B型超声检查结果显示双眼未探及正常眼球组织(图2)。眼眶核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)检查结果显示双侧眼球缺失,双侧视神经萎缩、变细,考虑先天发育异常(图3)。颅脑MRI、CT、脑电图检查均未见明显异常,全外显子组测序和Sanger测序发现患者的SOX2基因杂合突变c. 70_86del(p. Asn24GlyfsTer66),患儿父母及正常对照均未检测到该突变(图4),诊断如下:(1)先天性眼球缺如;(2)先天性视神经缺如;(3)基因自发突变。患儿父母为备孕第2胎,查明原因后将进行产前诊断。本研究通过十堰市太和医院伦理委员会审核批准(批文号:2020KS045),并征求患者家属知情同意。

讨论:先天性无眼症是一种罕见且非常严重的先天缺陷,指出生时眼眶内没有眼组织,可单侧或双侧发病,其发病率约为0.3/10 000,可以单独发生或者合并心脏、骨骼系统及中枢神经系统的异常^[1-2]。该病的发病机制仍存在争议,主要包括

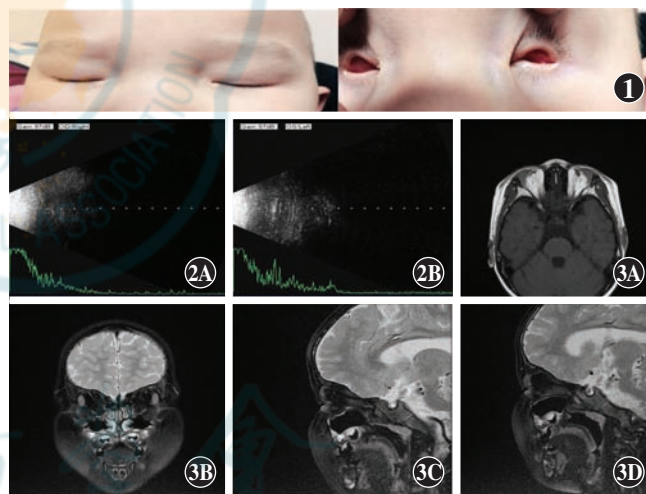


图1 患儿眼部外观图像 双眼上下眼睑正常,眼窝可见,未见角膜及巩膜等眼球形态 图2 双眼B型超声图像 A:右眼 B:左眼 未发现正常眼球组织 图3 患儿眼眶MRI图像 A:横切面 B:冠状位(压脂序列) C:右眼矢状位(压脂序列) D:左眼矢状位(压脂序列) 双侧眼眶内未见眼球及视神经

遗传缺陷和遗传性因素(孕早期环境、病毒及药物影响),遗传方式包括常染色体显性、常染色体隐性及X连锁遗传^[3]。余洪华等^[4]曾报道2例先天性无眼球病例,认为发病原因可能是孕早期母体感染病毒和服用某些药物所致。潘开明等^[5]报道了1个家系中出现4例常染色体隐性遗传的先天性无眼球患者。无眼症和小眼症属于同一临床谱系,具有高度的遗传异质性,目前已报道出有90多个关联基因,但主要与3q26(SOX2)缺失、3q29重复、11p13(PAX6)重复和17q11.2(NFI)突变、SALL2突变有关^[6-7],而关键转录因子SOX2的突变占人类无眼症和小眼症的20%,被确定为主要的致病基因^[8],SOX2

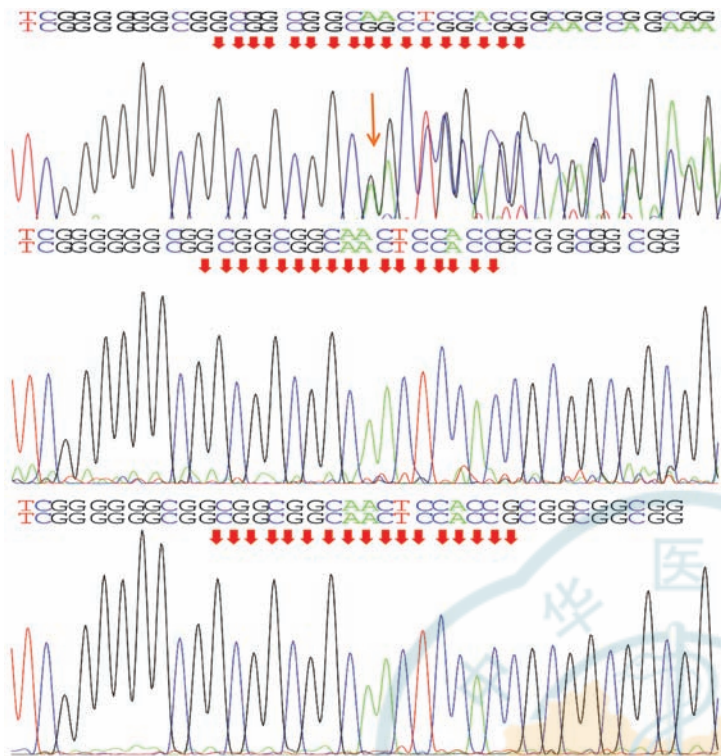


图 4 患儿及父母 *SOX2* 基因的 Sanger 测序图 患儿为 c.70_86del 新发突变(箭头),其父母均无该突变 A:患儿 B:患儿父亲 C:患儿母亲

基因位于 3q26.3-q27, 大小为 2 520 bp, 由一个外显子组成, 其突变类型有全基因的缺失、无义突变、移码突变、错义突变及 3' 非翻译区的突变^[9]。*SOX2* 基因的突变与小眼畸形综合征和视神经发育不全和中枢神经系统异常有关, 可出现眼球缺如、小眼畸形等, 与 *SOX2* 单倍剂量不足有关^[10]。有研究表明 *SOX2* 基因杂合子移位突变 (c.905delC) 与先天性双侧无眼、促性腺功能减退和生长激素缺乏相关^[11]; Pedace 等^[12] 发现 *SOX2* 基因的一个新突变 (c.59_60insGC) 引起了无眼/小眼症伴生殖器异常。还有研究表明 *SOX2* 基因突变除了与无眼症有关外, 还与肌张力障碍状态、高热和急性肾损伤, 听力异常等有关^[13-14]。本例患儿 *SOX2* 基因 c.70_86del 突变, 虽不来源于父母的外周血 DNA, 但由于人类 3 个胚层的基因可能存在不一致, 因此该患者的基因突变也可能是由于母体生殖细胞嵌合引起^[15], 建议再次妊娠行羊水穿刺产前诊断或行第 3 代辅助生殖技术助孕, 排除下一胎患同样单基因可能。本研究中患者不仅患有先天性无眼症, 同时智力低下, 但患者的头颅核磁、CT、脑电图均未见明显异常, 提示临床上无眼症可能伴有智力低下, 并可能与 *SOX2* 基因突变存在一定的相关性, 这为临床眼科医师诊疗提供了新的思路。对于伴有智力及其他结构功能异常的无眼症患者, 需保持高度的警惕, 结合 *SOX2* 基因诊断有助于为患儿的临床诊断、家庭孕前咨询及产前诊断提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Chambers TM, Agopian AJ, Lewis RA, et al. Epidemiology of anophthalmia and microphthalmia; Prevalence and patterns in Texas, 1999–2009 [J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176 (9) : 1810–1818. DOI:10.1002/ajmg.a.40352.

[2] Jing Z, Wu XM. 关注和跟踪表观遗传研究在眼科疾病诊治中的应用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(8) : 673–677. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.08.001.

Jing Z, Wu XM. Epigenetics, diseases and therapy in ophthalmology [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(8) : 673–677. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.08.001.

[3] Schilter KF, Reis LM, Schneider A, et al. Whole-genome copy number variation analysis in anophthalmia and microphthalmia [J]. *Clin Genet*, 2013, 84 (5) : 473–481. DOI:10.1111/cge.12202.

[4] 余洪华, 郑鲜娜. 先天性无眼球二例 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2004, 22 (3) : 285. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2004.03.043.

[5] 潘开明, 冯佩诗. 先天性遗传性无眼球一家系四例 [J]. *中华实验眼科杂志*, 1988, (2) : 124.

[6] ALSomiry AS, Gregory-Evans CY, Gregory-Evans K. An update on the genetics of ocular coloboma [J]. *Hum Genet*, 2019, 138 (8–9) : 865–880. DOI: 10.1007/s00439-019-02019-3.

[7] Heavner WE, Andoniadou CL, Pevny LH. Establishment of the neurogenic boundary of the mouse retina requires cooperation of *SOX2* and *WNT* signaling [J/OL]. *Neural Dev*, 2014, 9 : 27 [2013–12–26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488119>. DOI:10.1186/1749-8104-9-27.

[8] 叶福相, 范先群. *SOX2* 基因缺陷与先天性小眼球和无眼球 [J]. *中华眼科杂志*, 2012, 48 (11) : 1049–1052. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2012.11.025.

Ye FX, Fan XQ. *SOX2* defect and anophthalmia and microphthalmia [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2012, 48 (11) : 1049–1052. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2012.11.025.

[9] Dash S, Brastrom LK, Patel SD, et al. The master transcription factor *SOX2*, mutated in anophthalmia/microphthalmia, is post-transcriptionally regulated by the conserved RNA-binding protein *RBM24* in vertebrate eye development [J]. *Hum Mol Genet*, 2020, 29 (4) : 591–604. DOI:10.1093/hmg/ddz278.

[10] Moreno-Cugnon L, Anasagasti A, Ezquerro-Inchausti M, et al. *SOX2* haploinsufficiency promotes impaired vision at advanced age [J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9 (94) : 36684–36692 [2013–12–26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30613351>. DOI: 10.18632/oncotarget.26393.

[11] Reis LM, Semina EV. Conserved genetic pathways associated with microphthalmia, anophthalmia, and coloboma [J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2015, 105 (2) : 96–113. DOI:10.1002/bdrc.21097.

[12] Macchiaroli A, Kelberman D, Auriemma RS, et al. A novel heterozygous *SOX2* mutation causing congenital bilateral anophthalmia, hypogonadotropic hypogonadism and growth hormone deficiency [J]. *Gene*, 2014, 534 (2) : 282–285. DOI:10.1016/j.gene.2013.10.043.

[13] Pedace L, Castori M, Binni F, et al. A novel heterozygous *SOX2* mutation causing anophthalmia/microphthalmia with genital anomalies [J]. *Eur J Med Genet*, 2009, 52 (4) : 273–276. DOI: 10.1016/j.ejmg.2009.02.007.

[14] Martinez E, Madsen EC. Status dystonicus, hyperpyrexia, and acute kidney injury in a patient with *SOX2*-anophthalmia syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179 (7) : 1395–1397. DOI: 10.1002/ajmg.a.61144.

[15] Chassaing N, Gilbert-Dussardier B, Nicot F, et al. Germinal mosaicism and familial recurrence of a *SOX2* mutation with highly variable phenotypic expression extending from AEG syndrome to absence of ocular involvement [J]. *Am J Med Genet A*, 2007, 143A (3) : 289–291. DOI: 10.1002/ajmg.a.31524.

(收稿日期: 2024-01-30 修回日期: 2024-08-21)

(本文编辑: 张宇 骆世平)