

· 临床研究 ·

后节小眼畸形-视网膜劈裂-视网膜玻璃膜疣综合征一家系临床表型和基因型分析

谢婷¹ 陈青山² 梁佳² 方冬² 陈璐² 张少冲²¹贵州医科大学临床医学院, 贵阳 550004; ²深圳市眼科医院 暨南大学附属深圳眼科医院
深圳市眼病防治研究所, 深圳 518000

通信作者: 张少冲; Email: shaochongzhang@outlook.com

【摘要】 目的 分析后节小眼畸形-视网膜劈裂-视网膜玻璃膜疣综合征一家系的临床表型和基因型。方法 采用家系调查研究方法, 收集 2021 年 7 月于深圳市眼科医院就诊的来自中国惠州地区汉族后节小眼畸形综合征一家系共 2 代 4 人的临床资料, 对各家系成员进行详细的眼科检查, 包括最佳矫正视力、眼压、裂隙灯显微镜、彩色眼底照相、光学相干断层扫描(OCT)、眼前节 OCT、荧光素眼底血管造影(FFA)和视野检查。采集该家系成员外周静脉血, 进行全外显子组测序和数据分析, 应用 ACMG 指南对新发现的变异位点进行致病性分析。结果 先证者女, 14 岁, 自幼高度远视, 视力右眼 +9.75 DS-0.75 DC×150°=0.9, 左眼 +11.75 DS-1.25 DC×30°=0.7。角膜横径分别为 12.1 和 12.2 mm, 前房深度分别为 2.56 和 2.92 mm, 晶状体厚度分别为 3.92 和 3.94 mm, 眼轴长度分别为 17.47 和 17.01 mm。彩色眼底照相显示中周部视网膜弥漫性分布边界不清的黄白色玻璃膜疣样病灶; OCT 显示视网膜内核层劈裂, 视网膜色素上皮下多个均质土堆状隆起和高反射致密点; FFA 显示双眼中周部视网膜弥漫性斑点状透见荧光; 视野检查显示双眼视觉灵敏度总体降低。先证者胞弟 8 岁, 体征与其相似。父母近亲结婚, 表型正常。全外显子测序结果显示, 先证者及其胞弟膜型卷曲相关蛋白(MFRP)基因第 5、10 外显子上分别有 c.1150_1151insC(p. His384Profs*8)和 c.498_499insC(p. Asn167Glnfs*34) 2 个复合杂合变异, 先证者父亲携带 c.498_499insC, 母亲携带 c.1150_1151insC。两者均为移码变异, 均可导致基因功能的改变。该家系确定的 2 个变异位点在 ESP 数据库、千人数据库(Phase3)、ExAC 数据库中未见报道, 为新发变异, 变异与疾病共分离。根据 ACMG 指南, 以上 2 个位点的变异均被判断为致病变异。根据临床表型和基因型结果, 该家系符合常染色体隐性遗传方式, 诊断为后节小眼畸形-视网膜劈裂-视网膜玻璃膜疣综合征。结论 MFRP 基因 c.1150_1151insC 和 c.498_499insC 为该后节小眼畸形-视网膜劈裂-视网膜玻璃膜疣综合征家系的致病变异位点, 该复合杂合变异为首次报道。

【关键词】 小眼畸形; 家系; 遗传学分析; 膜型卷曲相关蛋白基因; 后节小眼畸形; 视网膜劈裂; 玻璃膜疣

基金项目: 国家自然科学基金(82271102); 深圳市科技计划(KCXFZ20211020163813019)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230626-00023

Genetic analysis of a family with posterior segment microphthalmia-retinoschisis and drusen syndrome

Xie Ting¹, Chen Qingshan², Liang Jia², Fang Dong², Chen Lu², Zhang Shaochong²¹School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; ²Shenzhen Eye Hospital, Jinan University, Shenzhen Eye Institute, Shenzhen 518000, China

Corresponding author: Zhang Shaochong, Email: shaochongzhang@outlook.com

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical phenotypes and genotypes of a family with posterior segment microphthalmia-retinoschisis and drusen syndrome. **Methods** A pedigree investigation study was conducted. A family with four members across two generations treated at Shenzhen Eye Hospital in July 2021 was enrolled. Detailed ophthalmic examinations, including best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure, slit-lamp microscopy, color fundus photography, optical coherence tomography (OCT), anterior segment OCT, fundus fluorescein angiography (FFA), and visual field tests were performed in the four members. Peripheral venous blood samples were collected from members for whole exome sequencing and data analysis. The pathogenicity of novel variant sites was assessed according to the ACMG guidelines. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Shenzhen Eye Hospital (No. 22KYPJ018). Written informed consent was obtained from each subject or the guardian. **Results** The proband is a 14-year-old female with high hyperopia since childhood, BCVA of +9.75 DS-0.75 DC×150°=0.9 and +11.75 DS-1.25 DC×30°=0.7, corneal transverse diameters of 12.1 and 12.2 mm, anterior chamber depths of 2.56 and 2.92 mm, lens thicknesses of 3.92 and

3.94 mm, and axial lengths of 17.47 and 17.01 mm in the right and left eyes, respectively. Fundus photography revealed diffuse yellow-white drusen-like lesions with unclear borders in the mid-peripheral retina, while OCT showed retinoschisis in the inner nuclear layer and homogeneous mound-like elevations with hyperreflective dense spots under the retinal pigment epithelium. FFA demonstrated diffuse punctate transillumination of the mid-peripheral retina in both eyes, and visual field tests revealed a general decrease in visual acuity. The proband's 8-year-old brother exhibited similar signs to the proband. The consanguineously married parents were phenotypically normal. Whole exome sequencing identified compound heterozygous mutations in the membrane frizzled-related protein (*MFRP*) gene in the proband and her brother, c. 1150_1151insC (p. His384Profs * 8) in exon 5 and c. 498_499insC (p. Asn167Glnfs * 34) in exon 10. The father carried the c. 498_499insC mutation, while the mother carried the c. 1150_1151insC mutation. Both were frameshift mutations predicted to alter gene function. These novel mutations had not been reported in the ESP, 1 000 Genomes (Phase 3), or ExAC databases, indicating they are novel variants. The variants co-segregated with the disease and both were classified as pathogenic according to ACMG guidelines. Based on the clinical and genetic findings, the family was diagnosed with posterior segment microphthalmia-retinoschisis and drusen syndrome, inherited in an autosomal recessive manner. **Conclusions** The *MFRP* gene mutations c. 1150_1151insC and c. 498_499insC are the pathogenic variants for the posterior segment microphthalmia-retinoschisis and drusen syndrome in this family, and these compound heterozygous mutations are reported for the first time.

[Key words] Microphthalmos; Pedigree; Genetic analysis; Membrane frizzled-related protein gene; Posterior microphthalmos; Retinoschisis; Drusen

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82271102); Shenzhen Science and Technology Program (KCXFZ20211020163813019)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230626-00023

先天性小眼球普遍意义上是指眼球先天发育异常,眼轴低于平均 2 个标准差或小于 20.5 mm 的一类疾病,其特征是高度远视、脉络膜和巩膜增厚、短眼轴,眼前节和后节均异常。真性小眼球和后节小眼畸形是先天性小眼球的 2 种亚型。对于仅有短眼轴合并小角膜、浅房角等眼前节异常,而无其他严重畸形者,临床称之为真性小眼球(nanophthalmos, NNO);对于眼前节正常,但总眼轴短且眼后节异常者,临床称之为后节小眼畸形^[1]。据报道,全球每年的新生儿先天性小眼球患病率约为 0.66/10 000,而中国先天性小眼球患病率约为 0.3/10 000^[2-3]。对中国后节小眼畸形人群的研究对于了解亚洲人群短眼轴的发生和发展具有重要意义。此外,研究与后节小眼畸形有关的眼轴调节机制也可能有助于对近视的研究,因为短眼轴可能与长眼轴有共同机制通路。目前,已经发现膜型卷曲相关蛋白(membrane frizzled related protein, *MFRP*)、丝氨酸蛋白酶 56 和常染色体显性遗传基因跨膜蛋白 98 (transmembrane protein 98, *TMEM98*)、髓调节因子等多个基因与先天性小眼球的发生有关^[4]。其中, *MFRP* 多表现为常染色体隐性遗传, *MFRP* 基因位于 11q23 染色体并编码一种膜型卷曲蛋白,表达于睫状体上皮和视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)。在人类中, *MFRP* 对成人的视网膜维持和儿童时期的正常眼生长发育均十分重要。当该基因发生变异时,不仅与 NNO 有关,还可表现为后节小眼畸形、黄斑劈裂、视盘玻璃膜疣等^[5]。不同位点的 *MFRP* 基因

变异导致的临床表型以及疾病的严重程度不同,这为临床医生的鉴别诊断带来极大挑战,因此补充并完善 *MFRP* 基因变异的变异频谱十分重要。本研究对后节小眼畸形-视网膜劈裂-视网膜玻璃膜疣一家系进行了全外显子测序,分析该家系的临床表型及确定致病基因,并总结该家系基因型和表型的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用家系调查研究方法,收集 2021 年 7 月于深圳市眼科医院就诊的来自中国惠州地区的汉族后节小眼畸形综合征一家系共 2 代 4 人的临床资料。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经深圳市眼科医院医学伦理委员会批准(批文号:22KYPJ018),患者及其家属均对本研究目的知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 病史采集 对家系成员进行基本信息登记,包括姓名、性别、出生日期、与先证者关系、居住地、联系方式、家系成员既往眼部健康状况及全身健康状况、眼部及全身手术史或外伤史等。

1.2.2 家系成员临床检查 完善先证者及其父母的相关临床检查,包括最佳矫正视力、气动眼压、裂隙灯显微镜、彩色眼底照相、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT) (HD-OCT4000, 美国 Carl Zeiss 公司)、眼前节 OCT(美国 Carl Zeiss 公司)、荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)

(德国海德堡公司)、自动视野计(MD-820A, 美国 Carl Zeiss)检查。

1.2.3 样本采集及 DNA 提取 采集该家系成员外周静脉血各 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, 采用紫外分光光度计进行定量和纯度检测。

1.2.4 全外显子组测序和数据分析 先证者及其父母同时进行全外显子组检测(Trio 全外显子组测序模式), 由深圳华大基因检测中心进行。将提取的 DNA 作为检测材料, 将 DNA 打断并制备文库, 通过 Roche KAPA HyperExome 芯片对目标基因外显子及临近剪切区的 DNA 进行捕获和富集, 使用 MGISEQ-2000 测序平台进行变异检测。测序数据质控指标为: 目标区域平均测序深度 $\geq 180X$, 其中目标区平均深度 $>20X$ 的位点所占比例 $>95\%$ 。测序片段通过 BWA 与 UCSC hg19 人类参考基因组进行比对, 去除重复。使用 GATK 进行碱基质量值校正 SNV、INDEL 和基因型检测。使用 ExomeDepth 进行外显子水平的拷贝数变异检测。

1.2.5 致病性分析 基因命名遵循人类基因组组织基因命名委员会(HGNC)标准, 变异命名依据人类基因组变异学会(HGVS)规范。通过基因组测序筛选变异并注释其类型, 结合临床信息, 千人基因组、ExAc、GnomAD 等人群数据库, ClinVar、Secondary Finding_Var、dbSNP 等疾病数据库和 VniProt、MutationTaster、Polyphen_2 等生物信息工具预测变异对蛋白质功能的影响, 并进行致病性评估; 通过文献查阅及家系共分离分析验证变异与疾病表型的关联。最终, 依据 ACMG 和 AMP 指南, 将变异进行致病、可能致病或意义不明等致病性分级。

2 结果

2.1 家系患者临床表现

先证者女, 14 岁, 自幼高度远视, 因双眼视力下降、眼前闪光、固定黑影遮挡 3 个月余就诊。右眼裸眼视力 0.1, $+9.75 DS - 0.75 DC \times 150^\circ = 0.9$; 左眼裸眼视力 0.1, $+11.75 DS - 1.25 DC \times 30^\circ = 0.7$ 。右眼、左眼眼压分别为 14.5 和 16.7 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 角膜横径分别为 12.1 和 12.2 mm, 前房深度分别为 2.56 和 2.92 mm, 晶状体厚度分别为 3.92 和 3.94 mm, 眼轴长度分别为 17.47 和 17.01 mm, 眼前节结构正常(图 1)。彩色眼底照相显示中周部视网膜弥漫性分布边界不清的黄白色玻璃膜疣样病灶; OCT 显示视网膜内核层劈裂, RPE 下多个均质土堆状隆起和高反射致

密点; FFA 显示双眼中周部视网膜弥漫性斑点状透见荧光; 视野检查显示双眼视觉灵敏度总体降低, 但未见管状视野改变(图 2~5)。先证者胞弟 8 岁, 通过多模态影像检查发现其与先证者有相同体征, 视网膜表型几乎相同(图 2~4)。先证者父母近亲结婚, 其父母表型正常, 视功能和眼部体征均未见明显异常。根据先证者的临床表型, 初步诊断为后节小眼畸形-视网膜劈裂-视网膜玻璃膜疣综合征。

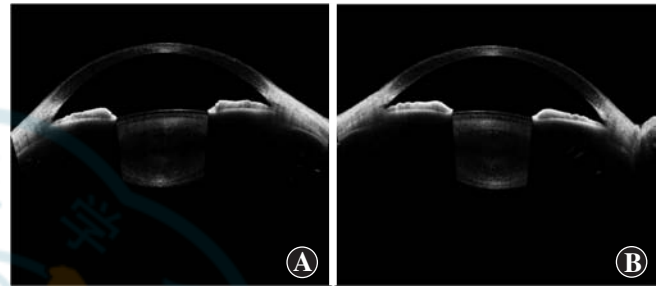


图 1 先证者眼前节 OCT 照片 双眼前房深度正常, 房角开放 A: 右眼 B: 左眼

Figure 1 Anterior segment OCT of the proband The anterior chamber depth of both eyes was normal and the angle was open A: Right eye B: Left eye

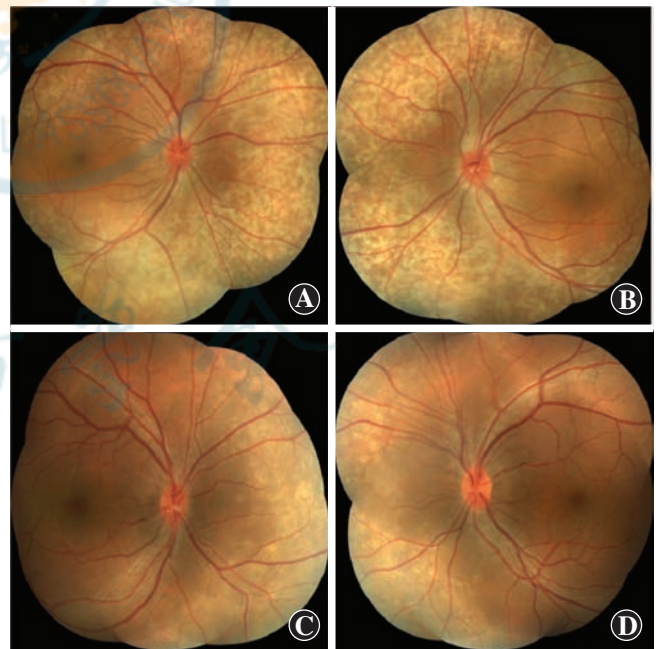


图 2 先证者及其胞弟彩色眼底照片 先证者双眼可见视网膜弥漫性分布黄白色玻璃膜疣样及弥漫性 RPE 萎缩病灶。先证者胞弟双眼可见弥漫分布的视网膜玻璃膜疣 A: 先证者右眼 B: 先证者左眼 C: 先证者胞弟右眼 D: 先证者胞弟左眼

Figure 2 Color fundus images of the proband and her younger brother Diffuse distribution of yellow white retinal drusen and diffuse retinal pigment epithelial atrophy were seen in both eyes of the proband. The proband's younger brother had diffuse retinal drusen in both eyes A: Right eye of the proband B: Left eye of the proband C: Right eye of proband's younger brother D: Left eye of proband's younger brother

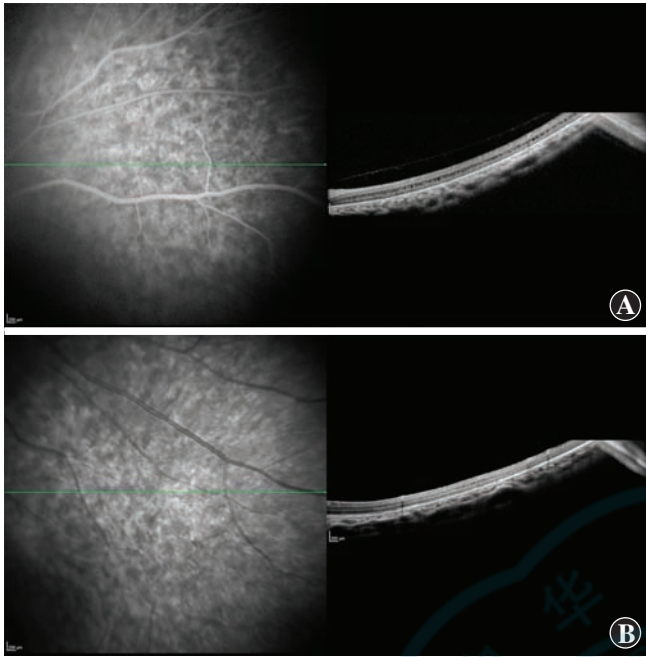


图 3 先证者及其胞弟 OCT 图像 先证者及其胞弟左眼均可见视网膜内核层劈裂, RPE 下多个均质土堆状隆起和高反射致密点
A: 先证者 B: 先证者胞弟
Figure 3 OCT images of the proband and her younger brother Retinoschisis in the inner nuclear layer and homogeneous mound-like elevations with hyperreflective dense spots under the RPE were seen in the left eyes of both the proband and her younger brother A: Proband B: Proband's younger brother

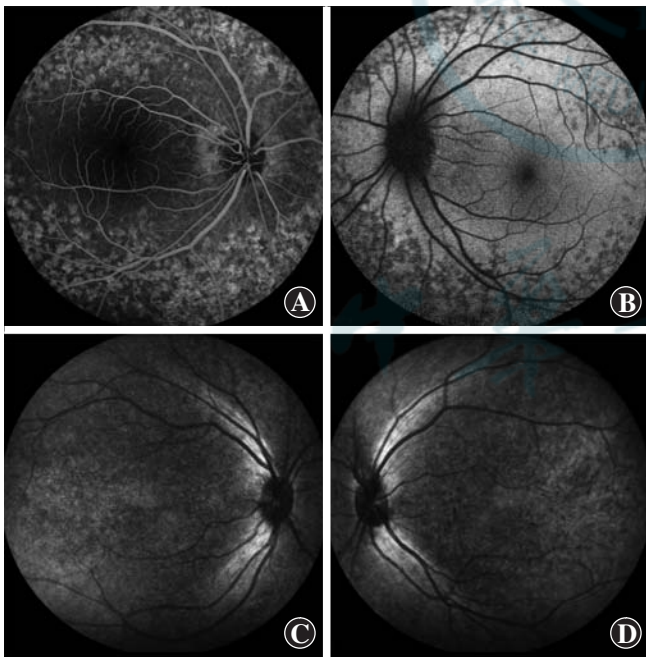


图 4 先证者及其胞弟 FFA 图像 先证者及其胞弟双眼可见视网膜弥漫性斑点状透见荧光(黄斑区除外)及由视盘玻璃膜疣形成的自发荧光
A: 先证者右眼 B: 先证者左眼 C: 先证者胞弟右眼 D: 先证者胞弟左眼
Figure 4 FFA images of the proband and her younger brother Both the proband and her younger brother showed diffuse punctate transillumination of the retina (except for macula) and autofluorescence due to optic disc drusen in both eyes A: Right eye of the proband B: Left eye of the proband C: Right eye of proband's younger brother D: Left eye of proband's younger brother

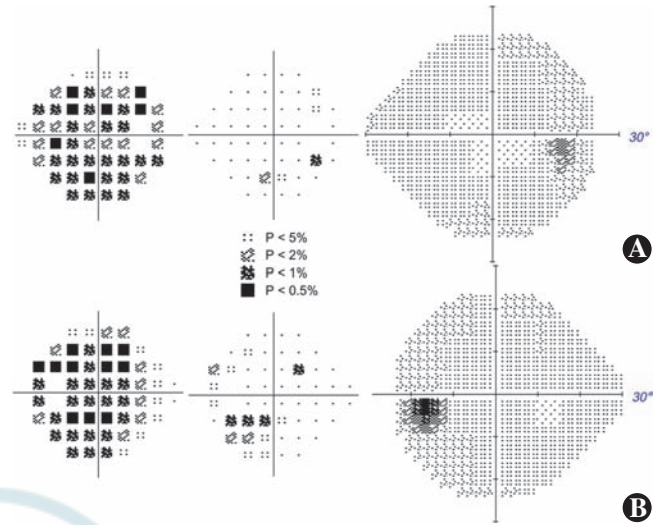


图 5 先证者视野图像 双眼平均视觉灵敏度降低 A: 右眼 B: 左眼
Figure 5 Visual field examination of the proband The proband had decreased mean visual acuity in both eyes A: Right eye B: Left eye

2.2 全外显子测序及生物信息学分析

全外显子测序结果显示,先证者 *MFRP* 基因存在 2 个复合杂合变异,分别为第 5 外显子 c. 498_499insC (p. Asn167Glnfs * 34),该变异导致开放阅读框架的移位,并导致第 167 位氨基酸由天冬酰胺变为谷氨酰胺;以及第 10 外显子 c. 1150_1151insC (p. His384Profs * 8),对该区域编码的 mRNA 和蛋白质序列的分析表明,该变异影响了 *MFRP* 蛋白第 384 密码子组氨酸,该组氨酸被转化为脯氨酸。2 个变异位点均为移码变异,通过使用生物信息学工具预测变异对蛋白质结构和功能的影响,认为这 2 个位点产生的变异蛋白可能改变了 *MFRP* 的部分重要功能,该位点可能对调节眼轴长度、促进视网膜正常结构发育和维持光感受器功能有重要作用。先证者胞弟也携带同样 2 个位点的变异。临床表型正常的父母分别携带 1 个杂合变异,先证者父亲携带致病变异位点 c. 498_499insC,母亲携带致病变异位点 c. 1150_1151insC (图 6)。该家系符合常染色体隐性遗传方式(图 7)。该家系确定的 2 个变异位点在 ESP 数据库、千人数据库(Phase3)、ExAC 数据库中均未见报道,为新发变异,变异与疾病共分离。根据 ACMG 指南对变异进行综合评分,2 个变异位点均致病。

3 讨论

后节小眼畸形是由于胚胎发育早期眼发育障碍而发生的遗传性眼病,患者通常会出现短眼轴、高度远视、黄斑皱褶和视网膜色素变性等改变,是导致儿童不可矫正的高度远视的主要原因。本研究通过对 2 例后

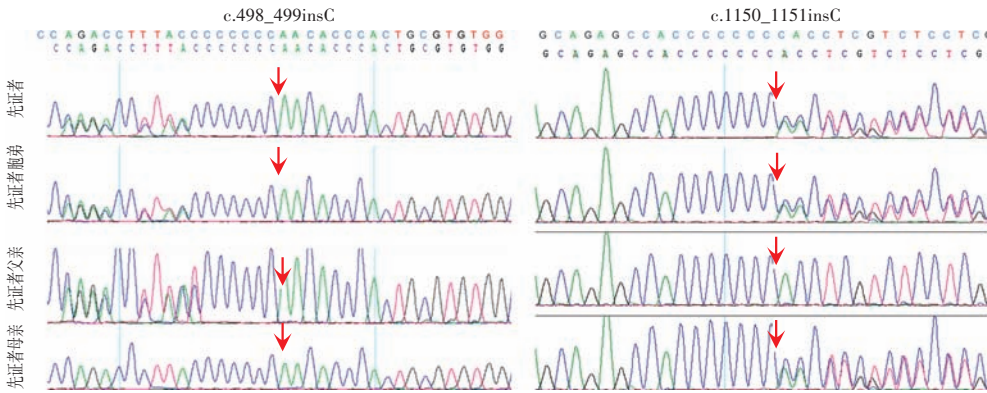


图 6 该家系 MFRP 基因测序图谱 先证者及其胞弟携带 MFRP 基因 c. 498_499insC (p. Asn167Glnfs * 34) 和 c. 1150_1151insC (p. His384Profs * 8) 复合杂合变异, 先证者父亲和母亲分别携带 c. 498_499insC 和 c. 1150_1151insC。箭头所示为变异位点

Figure 6 Sequencing analysis of MFRP gene in this family The proband and her brother carried two compound heterozygous mutations of c. 498_499insC (p. Asn167Glnfs * 34) and c. 1150_1151insC (p. His384Profs * 8) in MFRP gene. The proband's father and mother carried c. 498_499insC and c. 1150_1151insC, respectively. The arrows showed the variant sites

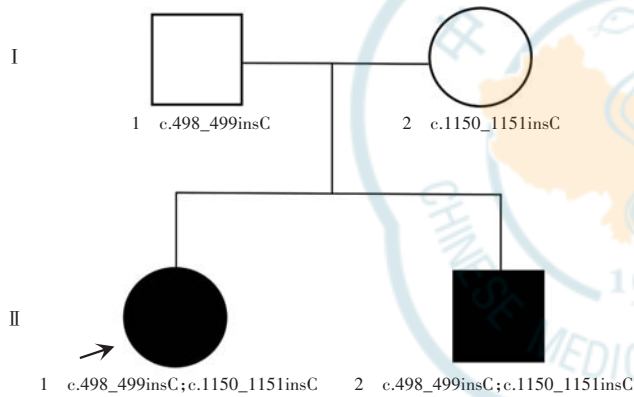


图 7 后节小眼畸形-视网膜劈裂-视网膜玻璃膜疣一家系图谱

□: 正常男性; ○: 正常女性; ■: 男性患者; ●: 女性患者; ↗: 先证者
Figure 7 A family with posterior microphthalmos-foveoschisis-retinal drusen □: normal male; ○: normal female; ■: affected male; ●: affected female; ↗: proband

节小眼畸形-视网膜劈裂-视网膜玻璃膜疣患者进行多模态影像检查确诊, 并进行基因分析, 结果显示该家系 MFRP 基因有 2 个致病性变异位点, 表现为常染色体隐性遗传。本研究认为这是一种新的眼科遗传综合征, 既往未见类似表型被报道。

后节小眼畸形在已报道的家系中表现为常染色体显性遗传和隐性遗传^[6-7], MFRP、TMEM98、CRB1、VMD2/bestin1 等基因被证实与其有关, 其中 MFRP 基因变异较为多见^[8]。MFRP 具有细胞外卷曲相关的半胱氨酸富集区, 其 C 末端结构域与卷曲 (frizzled, FZ) 家族的 Wnt 结合域有关, 作为一种受体通过 Wnt 信号通路参与调节发育过程中的生长、分化和细胞极性^[9-10]。Wnt/FZ 信号通路在视网膜发育过程中起着至关重要的作用^[11], WNTs 是一个细胞-细胞信号分子家族, 对细

胞生长发育有决定性作用^[10], 其影响 MFRP 在 RPE 和睫状体中的表达, 不仅在眼的发育和正视化方面发挥着重要作用, 还在维持 RPE 功能方面发挥作用^[12-14]。RPE 支持光感受器功能, MFRP 基因缺乏小鼠模型, 如 RD6 (Mfrprd6) 和 RDX (Mfrp174delG) 小鼠, 会出现视网膜疾病和光感受器退化, 支持了该基因对调控视网膜和 RPE 生长和发育的重要性^[15-17], 这也解释了既往研究报道 MFRP 基因变异时会出现视网膜色素变性表型的原因^[18]。

对于 MFRP 基因变异造成的后节小眼畸形, 通常不伴房角闭合, 但可并发视网膜结构异常, 如视盘玻璃膜疣、黄斑劈裂、视网膜色素变性、视盘拥挤、脉络膜视网膜皱褶和视网膜囊肿、中心凹下脉络膜增厚等多种临床表型^[19-21], 这体现了 MFRP 变异具有广泛的临床变异频谱, 其可能是由于早期基因表达的差异和塑造眼发育的环境因素不同。

大多文献报道的 MFRP 基因变异中错义变异较少, 移码和无义变异占据 MFRP 变异谱的大部分^[12], 大多移码变异会造成 MFRP 单倍体剂量不足, 该变异可导致翻译提前终止, 产生截断蛋白, 降低转录因子活性, 且变异主要位于 CUB 功能区^[16]。在 Wasmann 等^[22]的报道中, MFRP 变异位点 c. 498_499insC 位于 CUB 区域, 该区域变异可导致基因功能显著丧失, 使另一等位基因能正常表达的蛋白质不足以维持细胞正常的生理功能从而导致单倍体剂量不足。由此, 我们猜想本家系中的 2 个移码变异位点导致单倍体剂量不足, 使患者出现临床表型。

此外, 缺失变异 c. 498delC (p. Asn167ThrfsX25) 和插入变异 c. 491_492insT (p. Asn167Glnfs * 34) 均已在 2 例患者中被报道^[23], 重复变异 c. 1066dup p. (Gln356Profs * 152) 已在 5 例患者中被报道^[24], 这些变异位点导致的临床表型均为后节小眼畸形, 但视网膜体征均有很大差异。在 Ayala-Ramirez 等^[18]报道了 1 个家系中 MFRP 基因外显子 5 上的 c. 498_499insC 发生变异, 患者表现为后节小眼畸形、视网膜色素变性和视盘玻璃膜疣。Zacharias 等^[19]的研究报

道了 *MFRP* 基因外显子 10 的 c. 1150_1151insC 发生变异,引起患者出现短眼轴、黄斑积液、视网膜增厚的临床表型。这些研究均有与此家系相同的位点变异,但临床表型与本家系中观察到的表型有很大差异。本研究中先证者父亲 c. 498_499insC 位点存在变异,母亲 c. 1150_1151insC 位点存在变异,但二者均未出现任何眼部异常体征和症状,分析可能的原因:根据 Neveling 等^[23]的报道,遗传病表型通常由基因型和环境共同决定,不同疾病受到这 2 种因素影响的程度不同;Almoallem 等^[12]对 8 个 *MFRP* 变异家系的表型研究后发现,*MFRP* 变异没有明确的基因型-表型相关性。此外,本研究中患者表现为视网膜劈裂和视网膜玻璃膜疣,但并未出现视网膜色素变性表现,推测可能是本家系患者同时发生 2 个位点变异,导致综合致病性作用不同,对功能蛋白的改变和影响也不同。此外,该家系中先证者及其胞弟均有相同基因变异位点,且二者的临床症状和体征十分相似,但先证者症状与胞弟相比明显较重,这表明 *MFRP* 变异造成的临床表型可能具有进展性特点。

研究发现,*MFRP* 变异的患者会在年轻时表现出夜盲,或在晚年表现出光感受器功能障碍和视网膜营养不良的迹象,表明 *MFRP* 在维持光感受器功能方面也发挥重要作用,这与小鼠模型观察到的情况一致^[17]。该家系患儿未能配合进行 ERG 检查,但其父母诉患儿有轻度夜间视力下降的夜盲迹象,提示患儿已出现视杆细胞功能损害。

综上,本研究在 2 例后节小眼畸形-视网膜劈裂-视网膜玻璃膜疣综合征患者中发现了 2 个 *MFRP* 复合杂合变异位点 c. 498_499insC 和 c. 1150_1151insC,该复合杂合变异位点为首次报道。*MFRP* 在眼发育中不仅起到调节眼轴长度的作用,还可能对视网膜正常结构的发育和光感受器功能的维持有重要作用。本研究为 *MFRP* 相关眼病综合症的典型病例,增加了对 *MFRP* 基因型和变异频谱的认识。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 谢婷:试验设计、论文起草及修改;陈青山:论文修改;梁佳:遗传学检测结果分析;方冬、陈璐:临床资料收集及分析;张少冲:对文章知识性内容的审阅和智力性内容的修改及定稿

参考文献

[1] Crespi J, Buil JA, Bassaganyas F, et al. A novel mutation confirms *MFRP* as the gene causing the syndrome of nanophthalmos-retinitis pigmentosa-foveoschisis-optic disk drusen [J]. *Am J Ophthalmol*, 2008, 146(2): 323-328. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.04.029.

[2] Shah SP, Taylor AE, Sowden JC, et al. Anophthalmos, microphthalmos, and typical coloboma in the United Kingdom: a prospective study of incidence and risk [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(1):

558-564. DOI: 10.1167/iovs.10-5263.

- [3] Hu Z, Yu C, Li J, et al. A novel locus for congenital simple microphthalmia family mapping to 17p12-q12 [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6): 3425-3429. DOI: 10.1167/iovs.10-6747.
- [4] Prasov L, Guan B, Ullah E, et al. Novel *TMEM98*, *MFRP*, *PRSS56* variants in a large United States high hyperopia and nanophthalmos cohort [J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19986 [2024-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33203948/>. DOI: 10.1038/s41598-020-76725-8.
- [5] Carricondo PC, Andrade T, Prasov L, et al. Nanophthalmos; a review of the clinical spectrum and genetics [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2018, 2018: 2735465 [2024-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29862063/>. DOI: 10.1155/2018/2735465.
- [6] Awadalla MS, Burdon KP, Souzeau E, et al. Mutation in *TMEM98* in a large white kindred with autosomal dominant nanophthalmos linked to 17p12-q12 [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(8): 970-977. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.946.
- [7] Marques JP. *MFRP*-related nanophthalmos-retinitis pigmentosa-foveoschisis-optic disc drusen syndrome [J/OL]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2021, 52(2): 110 [2024-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33626173/>. DOI: 10.3928/23258160-20210201-09.
- [8] Sundin OH, Leppert GS, Silva ED, et al. Extreme hyperopia is the result of null mutations in *MFRP*, which encodes a frizzled-related protein [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(27): 9553-9558. DOI: 10.1073/pnas.0501451102.
- [9] Koli S, Labelle-Dumais C, Zhao Y, et al. Identification of *MFRP* and the secreted serine proteases *PRSS56* and *ADAMTS19* as part of a molecular network involved in ocular growth regulation [J/OL]. *PLoS Genet*, 2021, 17(3): e1009458 [2024-05-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33755662/>. DOI: 10.1371/journal.pgen.1009458.
- [10] Lang E, Koller S, Atac D, et al. Genotype-phenotype spectrum in isolated and syndromic nanophthalmos [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2021, 99(4): e594-e607 [2024-05-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32996714/>. DOI: 10.1111/aos.14615.
- [11] Van Raay TJ, Vetter ML. Wnt/frizzled signaling during vertebrate retinal development [J]. *Dev Neurosci*, 2004, 26(5-6): 352-358. DOI: 10.1159/000082277.
- [12] Almoallem B, Arno G, De Zaeytjij J, et al. The majority of autosomal recessive nanophthalmos and posterior microphthalmia can be attributed to biallelic sequence and structural variants in *MFRP* and *PRSS56* [J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1289 [2024-05-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992737/>. DOI: 10.1038/s41598-019-57338-2.
- [13] Sundin OH, Dharmaraj S, Bhutto IA, et al. Developmental basis of nanophthalmos: *MFRP* is required for both prenatal ocular growth and postnatal emmetropization [J]. *Ophthalmic Genet*, 2008, 29(1): 1-9. DOI: 10.1080/13816810701651241.
- [14] Mameesh M, Ganesh A, Harikrishna B, et al. Co-inheritance of the membrane frizzled-related protein ocular phenotype and glycogen storage disease type Ib [J]. *Ophthalmic Genet*, 2017, 38(6): 544-548. DOI: 10.1080/13816810.2017.1323340.
- [15] Fogerty J, Besharse JC. 174delG mutation in mouse *MFRP* causes photoreceptor degeneration and RPE atrophy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(10): 7256-7266. DOI: 10.1167/iovs.11-8112.
- [16] Källén B, Tornqvist K. The epidemiology of anophthalmia and microphthalmia in Sweden [J]. *Eur J Epidemiol*, 2005, 20(4): 345-350. DOI: 10.1007/s10654-004-6880-1.
- [17] Ren X, Gao Y, Lin Y, et al. A novel mutation in the membrane frizzled-related protein gene for posterior microphthalmia, non-pigmented retinitis pigmentosa, optic nerve drusen, and retinoschisis in a consanguineous family [J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 835621 [2024-05-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35402469/>. DOI: 10.3389/fmed.2022.835621.
- [18] Ayala-Ramirez R, Graue-Wiechers F, Robredo V, et al. A new autosomal recessive syndrome consisting of posterior microphthalmos, retinitis pigmentosa, foveoschisis, and optic disc drusen is caused by a *MFRP* gene mutation [J]. *Mol Vis*, 2006, 12: 1483-1489.
- [19] Zacharias LC, Susanna R Jr, Sundin O, et al. Efficacy of topical dorzolamide therapy for cystoid macular edema in a patient with *MFRP*-related nanophthalmos-retinitis pigmentosa-foveoschisis-optic disk drusen syndrome [J]. *Retin Cases Brief Rep*, 2015, 9(1): 61-63. DOI: 10.1097/ICB.000000000000088.

- [20] Kautzmann MI, Gordon WC, Jun B, et al. Membrane-type frizzled-related protein regulates lipidome and transcription for photoreceptor function[J]. FASEB J, 2020, 34 (1): 912-929. DOI: 10.1096/fj.201902359R.
- [21] Demircan A, Altan C, Osmanbasoglu OA, et al. Subfoveal choroidal thickness measurements with enhanced depth imaging optical coherence tomography in patients with nanophthalmos[J]. Br J Ophthalmol, 2014, 98 (3): 345-349. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303465.
- [22] Wasmann RA, Wassink-Ruiter JS, Sundin OH, et al. Novel membrane frizzled-related protein gene mutation as cause of posterior microphthalmia resulting in high hyperopia with macular folds[J]. Acta Ophthalmol, 2014, 92 (3): 276-281. DOI: 10.1111/aos.12105.
- [23] Neveling K, den Hollander AI, Cremers FP, et al. Identification and analysis of inherited retinal disease genes[J]. Methods Mol Biol, 2013, 935: 3-23. DOI: 10.1007/978-1-62703-080-9_1.
- [24] Gal A, Rau I, El Matri L, et al. Autosomal-recessive posterior microphthalmos is caused by mutations in PRSS56, a gene encoding a trypsin-like serine protease[J]. Am J Hum Genet, 2011, 88 (3): 382-390. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.02.006.

(收稿日期:2024-05-25 修回日期:2024-08-15)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

· 病例报告 ·

木糖氧化无色杆菌致碱烧伤患者角膜溃疡穿孔诊疗 1 例

刘嫣 肖格格 彭荣梅 洪晶

北京大学第三医院 北京大学眼科中心,北京 100191

通信作者:洪晶,Email:hongjing1964@sina.com

Diagnosis and treatment of corneal ulcer perforation in a patient with alkali burn caused by

Achromobacter xylosoxidans; a case report

Liu Yan, Xiao Gege, Peng Rongmei, Hong Jing

Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Peking University Eye Center, Beijing 100191, China

Corresponding author: Hong Jing, Email: hongjing1964@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201218-00850

患者男,46岁,2020年6月10日在工作时被NaOH溶液烧伤眼部及头面部。近3个月来,患者因双眼角膜碱烧伤多次行双眼羊膜覆盖术(右眼4次,左眼3次),局部给予妥布霉素滴眼液、氧氟沙星眼膏、妥布霉素地塞米松滴眼液、环孢素滴眼液、小牛血去蛋白眼用凝胶、人工泪液等药物治疗,视力逐渐好转。矫正视力右眼0.2,左眼0.25。近1周突发双眼视物不清,伴大量黄白色分泌物,近2d左眼视物不清加重。外院治疗效果欠佳转入北京大学第三医院眼科诊治。入院时眼部情况:视力右眼手动/30cm,左眼手动/15cm;眼压右眼6mmHg(1mmHg=0.133kPa),左眼3mmHg;裂隙灯显微镜检查示左眼结膜囊内大量脓性分泌物,结膜混合充血,角膜表面覆盖脓痂,角膜基质黄白色浸润,颞上方近角膜缘处角膜穿孔,虹膜组织脱出、嵌顿,余结构窥不清;右眼上睑部分倒睫,结膜混合充血,角膜上方血管翳长入,角膜基质黄白色浸润混浊,余结构窥不清(图1)。患者取双眼结膜囊分泌物给予细菌+真菌培养,结果显示左眼结膜囊细菌培养阳性,VITEK2 compact型全自动微生物分析系统(美国bioMerieux公司)鉴定菌种为木糖氧化无色杆菌。药敏试验结果显示,头孢曲松、氧氟沙星、左氧氟沙星抑菌圈直径分别为10、11、17mm,妥布霉素、红霉素、万古霉素、利福平均未出现抑菌圈,显示耐药。根据药敏试验结果调整抗生素用药方案为:头孢他啶滴眼液1次/h,左氧氟沙星滴眼液1次/h,加替沙星眼用凝胶每天6次。于2020年9月15日急诊行左眼穿透角膜移植+角膜缘干细胞移植术,术中测量病灶横径为9.5mm,纵径为8.5mm,植床10mm,植片11mm,术后感染得到控制,视力逐渐提高。右眼经头孢他啶、左氧氟沙星滴眼液、加替沙星凝胶、妥布霉素地塞米松眼膏治疗后感

染控制,于2个月后行右眼穿透角膜移植+羊膜覆盖术,术后视力提高。此次术后1周随访,视力右眼0.12,左眼0.2;眼压右眼15mmHg,左眼12mmHg。裂隙灯显微镜检查示左眼结膜无明显充血,角膜植片基本透明,缝线在位,前房中深,下方局部虹膜萎缩,瞳孔竖椭圆形,晶状体轻度混浊;右眼结膜混合充血,羊膜植片部分脱落,角膜植片轻度水肿、缝线在位,前房中深,房水闪辉(+),瞳孔圆,晶状体轻度混浊(图2)。术后1个月复查,视力右眼0.1,左眼0.12。双眼角膜植片基本透明,缝线在位,余眼前节情况大致同前。

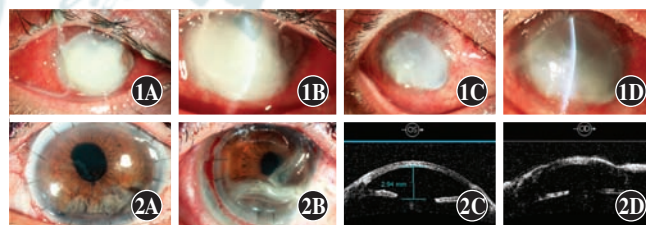


图1 入院时患者双眼前节情况 左眼结膜混合充血,角膜表面覆盖脓痂,角膜基质黄白色浸润,颞上方近角膜缘处角膜穿孔,虹膜组织脱出、嵌顿;右眼上睑部分倒睫,结膜混合充血,角膜上方血管翳长入,角膜基质黄白色浸润混浊,余结构窥不清 A:左眼前节整体图像 B:左眼前节裂隙图像 C:右眼前节整体图像 D:右眼前节裂隙图像 图2 2个月后双眼前节情况 A:左眼前节整体图像 角膜植片基本透明,缝线在位,前房中深,下方局部虹膜萎缩,瞳孔竖椭圆形 B:右眼前节整体图像 羊膜植片部分脱落,角膜植片轻度水肿、缝线在位,前房中深,房水闪辉(+),瞳孔圆 C:左眼前节OCT图像 角膜植片在位 D:右眼前节OCT图像 羊膜覆盖,角膜植片轻度水肿