

· 临床研究 ·

4q25 微缺失致 Axenfeld-Rieger 综合征一家系遗传学特征分析

郭浩轶 蒋永强 李晓华 李杰 郭思贝 宋宗明

河南省人民医院眼科 河南省立眼科医院, 郑州 450003

通信作者: 宋宗明, Email: szmeyes@126.com

【摘要】 目的 研究中国汉族 Axenfeld-Rieger 综合征 (ARS) 一家系临床表现及其基因特征。 **方法** 采用家系调查研究方法, 纳入 2024 年 1 月于河南省立眼科医院就诊的中国汉族 ARS 一家系 3 人, 其中患者 1 例。收集先证者及其父母的临床资料, 进行全面的眼科检查及全身一般检查。采集家系成员的外周血并提取 DNA, 对先证者进行全外显子组测序, 采用实时荧光定量 PCR 验证家系成员 *ZBED1P1*、*ENPEP*、*PITX2*、*FAM241A* 基因的拷贝数。以“Axenfeld-Rieger 综合征”、“Axenfeld-Rieger syndrome”和“*PITX2*”为主题词, 检索 OMIM、ClinVar、PubMed、中国知网、万方数据、维普网、DECIPHER、Google Scholar 数据库, 总结中国人群 *PITX2* 微缺失相关 ARS 文献中不同患者的临床表现及微缺失类型, 分析基因型和临床表型的关系。 **结果** 先证者女, 25 岁, 临床表现为双眼小角膜, 多瞳孔, 瞳孔变形、移位, 面中部扁平, 上颌骨发育不良, 牙齿缺失, 脐部突出等; 其父母表型正常。DNA 测序显示先证者携带 1 个 4q25 上 1.06 Mb 微缺失。实时荧光定量 PCR 验证该 4q25 微缺失包含 *PITX2* 和 *ENPEP* 基因, 且先证者父母均无该缺失; ClinGen CNV 致病性评级显示该包含 *PITX2* 基因缺失为新发致病性拷贝数变异 (CNV)。共检索出 5 篇 4q25 微缺失相关中国 ARS 文献, 对所述的 13 例患者临床特征进行总结发现, 有角膜疾病占 100%、表现出脐疝和牙齿异常占 92%、眼压异常占 62%、虹膜萎缩占 46%、角膜后胚胎环占 31%。 **结论** 在中国汉族 ARS 一家系中, 先证者具有含 *PITX2* 基因在内的新发致病性 4q25 微缺失变异, 表现出小角膜、先天性虹膜发育不良、多瞳症、牙齿缺失、脐部皮肤突出等典型表型。

【关键词】 Axenfeld-Rieger 综合征; 4q25; 微缺失; *PITX2* 基因

基金项目: 中原科技领军人才 (224200510013); 河南省重大科技专项 (221100310200); 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20230658)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240519-00131

Genetic characteristics of a family with Axenfeld-Rieger syndrome caused by 4q25 microdeletion

Guo Haoyi, Jiang Yongqiang, Li Xiaohua, Li Jie, Guo Sibe, Song Zongming

Department of Ophthalmology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Song Zongming, Email: szmeyes@126.com

[Abstract] Objective To investigate the clinical manifestations and genetic characteristics of a Chinese Han family with Axenfeld-Rieger syndrome (ARS). **Methods** A pedigree study was conducted. Three people from a Chinese Han family with ARS who visited Henan Eye Hospital in January 2024 were included, including 1 patient. Clinical data of the proband and her parents were collected. Comprehensive ophthalmic examination and general physical examination were performed on the proband and her parents. Peripheral blood samples were obtained from family members for DNA extraction. Whole exome sequencing was performed on the proband, and the copy number of the *ZBED1P1*, *ENPEP*, *PITX2*, and *FAM241A* genes in family members were validated using the real-time fluorescent quantitative PCR. Axenfeld-Rieger syndrome, Axenfeld-Rieger Syndrome, and *PITX2* were used as keywords to search across databases such as OMIM, ClinVar, PubMed, CNKI, Wanfang, VIP, DECIPHER, and Google Scholar. The clinical manifestations and microdeletion types of different patients in ARS literature related to *PITX2* microdeletions in China population were summarized, and the relationship between genotype and clinical phenotype was analyzed. The study followed the Declaration of Helsinki, and the study protocol was approved by the Ethics Committee of Henan Eye Hospital (No. HNEEC-2024[34]). All subjects understood the purpose of the study and voluntarily signed the informed consent form. **Results** The proband was a 25-year-old female, exhibiting diminutive cornea in both eyes, polycoria, deformation and displacement of pupils, a flat mid-face, maxillary dysplasia, tooth loss, and a protruding umbilicus, among other symptoms. Parents of the proband were phenotypically normal. DNA sequencing identified a

1.06 MB microdeletion on chromosome 4q25 in the proband. Real-time quantitative PCR confirmed that this microdeletion encompassed the *PITX2* and *ENPEP* genes, and it was absent in the proband's parents. The ClinGen CNV pathogenicity scoring indicated that the deletion involving the *PITX2* gene represented a novel pathogenic copy number variation (CNV). Five studies related to 4q25 microdeletion in Chinese families with Axenfeld-Rieger syndrome was screened, including 13 patients. Clinical manifestations of the 13 patients included corneal disorders (accounting for 100%), umbilical hernia and dental anomalies (accounting for 92%), irregular intraocular pressure (accounting for 62%), iris atrophy (accounting for 46%), and posterior corneal embryotoxon (accounting for 31%). **Conclusions** For this Chinese family diagnosed with ARS, a novel pathogenic 4q25 microdeletion variant encompassing the *PITX2* gene was found in the proband, which is associated with characteristic phenotypes including microcornea, congenital iris dysplasia, polycoria, tooth loss, and a protruding umbilicus.

[Key words] Axenfeld-Rieger syndrome; 4q25; Microdeletion; *PITX2* gene

Fund program: Leading Talents of Zhongyuan Science and Technology (224200510013); Henan Province Major Science and Technology Project (221100310200); Joint project of Henan Medical Science and Technology Project (LHGJ20230658)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240519-00131

Axenfeld-Rieger 综合征 (Axenfeld-Rieger syndrome, ARS) 是一种具有临床和遗传异质性的常染色体显性遗传病, 发病率为 1/100 000~1/50 000, 典型的症状主要有虹膜发育异常、角膜后胚胎环和前粘连或多瞳孔, 多数伴有青光眼^[1-3]。ARS 患者中 *PITX2* 和 *FOXC1* 基因变异者占 40%~70%^[4-5]。*PITX2* 基因位于 4q25, 由 3 个外显子组成, 共 6 种转录本, 其编码成对同源域转录因子 2, 主要参与调控眼、牙齿、面部和肠道器官发育^[6-8]。因此携带 *PITX2* 基因变异的 ARS 患者也可能伴有全身异常, 如颅面畸形、听力损害、牙齿异常、脐带皮肤缺陷和心脏缺陷等^[9-10]。但因发育异常涉及的部位和严重程度不同, ARS 患者临床表现差异很大, 极易被误诊或漏诊, 为其临床诊断及致病机制的研究带来极大困难。明确 ARS 的基因诊断对于认识可能发生的全身改变及预后有很大的帮助。本研究拟对 ARS 一家系新的 *PITX2* 基因变异进行致病性分析, 并结合文献, 进一步认识 *PITX2* 基因临床表型和基因型关联。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用家系调查研究方法, 纳入 2024 年 1 月在河南省立眼科医院门诊就诊的中国河南地区汉族 ARS 一家系, 收集该家系成员 2 代 3 人的临床资料。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 研究方案经河南省立眼科医院伦理委员会批准[批文号: HNEEC-2024(34)号], 所有受检者均了解本研究目的并自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床检查 详细询问先证者及其家系成员病史, 并对家系成员进行全面眼科检查。采用对数视力表测定裸眼视力和最佳矫正视力; 采用裂隙灯显微镜

检查眼前节; 采用眼科 A/B 型超声诊断仪 (天津迈达医学科技股份有限公司) 测量眼轴长度, 并观察玻璃体腔情况; 采用眼科超声生物显微镜 (MD-300L, 天津迈达医学科技股份有限公司) 进行房角检查及晶状体厚度测量; 采用非接触式眼压计 (TX-20, 日本 Topcon 公司) 测量眼压; 采用光学相干断层扫描仪 (SPECTRALIS, 德国海德堡公司) 行黄斑区视网膜层间结构及盘周神经纤维层厚度检查; 采用超广角眼底照相机 (Panoramic 200 Non-Mydriatic, 英国欧堡公司) 观察视网膜情况。对该家系成员进行面部、牙齿、腹部、听力和心脏等全身系统检查, 以完善全身情况。

1.2.2 基因检测及数据分析 抽取先证者及父母各 2 ml 外周血, 提取 DNA, 质检合格后采用破碎仪 (美国 Covaris 公司) 将患者 DNA 随机打断成 250~300 bp 的片段, 采用 IDT xGen Exome Research Panel v1.0 外显子捕获试剂盒 (美国 IDT 公司) 对外显子区域进行富集, 采用 NEBNext Ultra II DNA Library Prep Kit (E7645L, 美国 NEB 公司) 进行文库构建, 采用 Illumina NovaseqX plus (美国 Illumina 公司) 平台进行 PE150bp 测序, 测序深度大于 100×, 采用 Burrows-WheelerAligner (BWA, v0.7.17) 软件进行数据清除, 与人参考基因组 (GRCh37/HG19) 进行比对, 采用 Genome Analysis Toolkit (v4.1.1.0) 中 Mutect2 软件进行单核苷酸多态性和小片段插入/缺失检测, 对于得到的 VCF 文件使用 Annovar (v201804) 软件进行注释; 并使用 CNVkit (v0.9.6) 软件进行拷贝数变异 (copy number variation, CNV) 检测, 对检出的 CNV 使用 AnnotSV (v3.4) 进行注释。将所发现的单核苷酸多态性或 CNV 与已知或疑似致病突变的数据库 [人类基因突变数据库 (Human Gene Mutation Database, HGMD)、

ClinVar、OMIM、DECIPHER、ClinGen、DGV 比对,并基于美国医学遗传学与基因组学学会发布的《序列变异解读标准和指南》^[11]和染色体 CNV 解读和报告的技术标准 2.0 进行变异分类^[12]。

1.2.3 实时荧光定量 PCR 验证 使用 AceQ™ qPCR SYBR Green Master Mix(南京诺唯赞生物科技股份有限公司)和 ABI 7500 实时荧光定量 PCR 系统(美国应用生物系统公司),设计 *ZBED1P1*、*ENPEP*、*PITX2*、*FAM241A* 基因的引物(表 1)。以 4 μl 的 DNA 为模板,以 10 μl 的 PCR 反应体系检测相关基因的拷贝数。反应条件:95 ℃ 预变性 10 min;95 ℃ 变性 15 s,60 ℃ 退火及延伸 60 s,40 个循环。以 *GAPDH* 作为内参,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算目的基因 *ZBED1P1*、*ENPEP*、*PITX2*、*FAM241A* 基因的拷贝数。实验重复 3 次。

表 1 实时荧光定量 PCR 引物序列 Table 1 Primer sets used for realtime fluorescent quantitative PCR analysis	
基因	引物序列(5'-3')
<i>ZBED1P1</i>	正向:AGGGGTGGCTTACTTCTACTTG
	反向:GGCAGATGGGACAAACG
<i>ENPEP</i>	正向:CCCCACATGCCAGCACTAA
	反向:CAGAACACCTCCAGCATCGT
<i>PITX2</i>	正向:GAAGGGCACTAGAGGATCGC
	反向:AACGAGCTGACGAAGAGGTG
<i>FAM241A</i>	正向:ACATGGGCTTCACAAGGATG
	反向:CAAGGCCAAAGAACGCAACTA
<i>GAPDH</i>	正向:TGCCTTCTTGCTCTTGTCT
	反向:TCACCATGTAGCACTCACCA

注:PCR:聚合酶链式反应;GAPDH:甘油醛-3-磷酸脱氢酶
Note:PCR:polymerase chain reaction;GAPDH:glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

1.2.4 文献检索及分析 以“Axenfeld-Rieger 综合征”、“Axenfeld-Rieger syndrome”和“*PITX2*”作为检索词,检索 OMIM、ClinVar、PubMed、中国知网、万方数据、维普网、DECIPHER、Google Scholar 等数据库中中国人群 *PITX2* 微缺失致 ARS 相关文献,检索时间 2024 年 5 月 6 日。总结文献中不同 ARS 患者的临床表现及微缺失类型,分析其基因型-表型的关联。

2 结果

2.1 该家系临床表型

先证者女,25 岁,足月产,母孕产史无特殊事件,围生期体健。先证者自幼双眼视力差,右眼裸眼视力 0.3,矫正视力+2.5 DS/-2.25 DC×10°=0.4,左眼裸眼视力 0.2,矫正视力+4.5 DS/-1.25 DC×120°=0.3;右眼眼压为 15.8 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),左眼

为 15.2 mmHg;双眼角膜小,右眼角膜横径为 8.9 mm,左眼为 8.6 mm;双眼前房浅,右眼中央前房深度为 1.86 mm,左眼为 1.76 mm;双眼虹膜-晶状体隔前移,虹膜基质层萎缩,形成多个瞳孔,瞳孔明显变形、移位、不规则,周边前房浅,部分虹膜根部前粘连,角膜缘可见白色角膜后胚胎环(图 1)。双眼晶状体透明,眼底视盘边界清,视网膜平伏(图 2)。超声生物显微镜检查显示双眼虹膜晶状体隔前移,睫状体偏小,部分虹膜连续性中断、缺损,虹膜根部大部分前粘连,房角狭窄(图 3)。B 型超声检测右眼轴长度为 22.03 mm,左眼为 22.24 mm。光学相干断层扫描检测显示双眼黄斑结构正常,视盘周围神经纤维层厚度在正常范围内。双眼静态阈值视野检查正常。全身情况:面中部扁平,上颌骨发育不良,下颌前突,牙齿部分缺失,仅有下颌 6 颗牙齿,肚脐部突出(图 4)。先证者临床特征符合 Axenfeld-Rieger 综合征。先证者父亲 52 岁,母亲 50 岁,均表型正常。

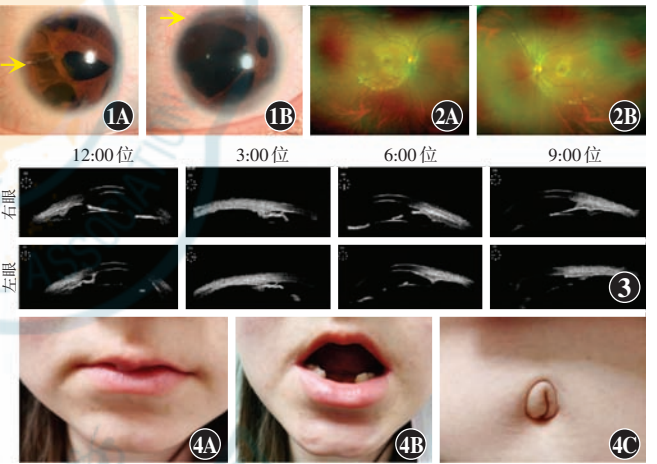


图 1 先证者眼前节照相 可见双眼角膜小,虹膜基质层萎缩,形成多个瞳孔,瞳孔明显变形、移位、不规则,周边前房浅,部分虹膜根部前粘连,角膜缘可见白色角膜后胚胎环(箭头) A:右眼 B:左眼 **图 2** 先证者全景彩色眼底照相 可见双眼视盘边界清,视网膜平伏 A:右眼 B:左眼 **图 3** 先证者 UBM 检查 可见双眼睫状体小,部分虹膜连续性中断、缺损,虹膜根部大部分前粘连,房角狭窄 **图 4** 先证者全身检查 可见患者牙齿部分缺失,仅有下颌 6 颗牙齿,肚脐部突出 A:上颌骨发育不良 B:牙齿缺失 C:肚脐部突出
Figure 1 Color imaging of the anterior segment of both eyes of the proband Small corneas, atrophy of the iris stroma layer, formation of multiple pupils, obvious deformation, displacement and irregularity of the pupils, shallow peripheral anterior chamber, partial anterior adhesion of the iris roots, and a visible white posterior embryotoxon (arrows) at the corneal edge were seen A: Right eye B: Left eye **Figure 2** Panoramic fundus color imaging of both eyes of the proband Clear boundaries of the optic discs in both eyes and flat retina were seen A: Right eye B: Left eye **Figure 3** Ultrabiomicroscopy examination of both eyes of the proband Consistent interruptions and defects in the iris of both eyes, anterior adhesion of the majority of iris roots, and narrowed angle of the anterior chamber were seen **Figure 4** Comprehensive physical examination of both eyes of the proband Tooth loss partially, with only 6 lower teeth and a protruding umbilicus were seen A: Maxillary dysplasia B: Loss of teeth C: Protruding umbilicus

2.2 基因变异分析

全外显子测序结果显示,先证者染色体 4q25 上存在 1.06 Mb 的缺失(chr4:g. 111397570 112465250),该染色体区间涵盖了 *PITX2* 和 *ENPEP* 基因(图 5)。

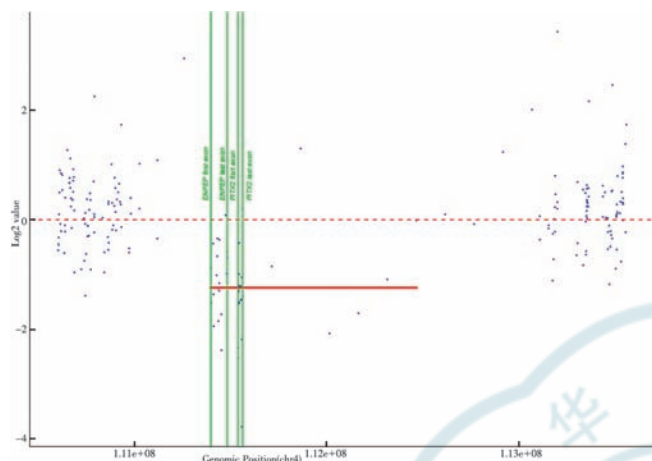


图 5 先证者 4 号染色体基因拷贝数变异检测结果

Figure 5 Test results of gene copy number variation on chromosome 4 of the proband

通过 DECIPHER 数据库对小于 5 Mb 的 4q25 微缺失进行检索发现,包含 *PITX2* 和 *ENPEP* 基因缺失的病例有 DECIPHER 472468 和 DECIPHER 265977,其均存在眼部病变、牙齿缺损和脐部突出等临床表型。DGV 数据库中未报道该变异,ClinGen 数据库单倍剂量不足敏感性评分为 3 分,pLI 得分为 0.98(https://gnomad.broadinstitute.org/gene/ENSG00000164093?dataset=gnomad_r2_1)。根据 ClinGen CNV 评分体系得分 ≥ 0.99 分,该微缺失为致病变异。

2.3 实时荧光定量 PCR 验证

先证者父亲 *ZBED1P1*、*ENPEP*、*PITX2*、*FAM241A* 拷贝数分别为 2.08、2.21、2.00、2.22,先证者母亲 *ZBED1P1*、*ENPEP*、*PITX2*、*FAM241A* 拷贝数分别为 1.86、2.13、1.80、1.93;先证者父母 *PITX2*、*ENPEP*、*ZBED1P1*、*FAM241A* 表达正常,先证者 *PITX2* 和 *ENPEP* 基因表达存在拷贝数缺失(图 6)。

2.4 文献回顾分析

共检索出 1 725 篇文献,其中 OMIM 数据库 40 篇、ClinVar 数据库 135 篇、PubMed 数据库 135 篇、中国知网 87 篇、万方数据 95 篇、维普网 188 篇、DECIPHER 124 篇、Google Scholar 921 篇;在上述文献中筛选报道 4q25 缺失变异的中国人,共筛选出 5 篇文献,其中中国知网、万方数据、维普网、PubMed 和 Google Scholar 均有收录^[13-17],ClinVar、HGMD 和 DECIPHER 检出 2 篇文献^[13-14],OMIM 暂未收录;在这

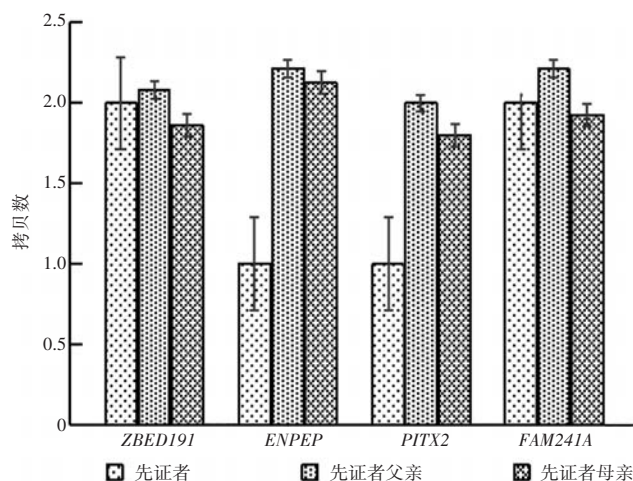


图 6 实时荧光定量 PCR 验证各基因拷贝数

Figure 6 Realtime fluorescent quantitative PCR validation of gene copy numbers

5 篇相关文献中共报道 13 例 ARS 患者,所有患者均有角膜相关损伤,脐疝和牙齿异常者 12 例(占 92%),眼压异常者 8 例(占 62%),虹膜萎缩者 6 例(占 46%);此外,存在角膜后胚胎环者 4 例(占 31%)、周边虹膜前粘连 4 例(占 31%)、颅面异常 4 例(占 31%)、多瞳症 4 例(占 31%)、青光眼 4 例(占 31%),角膜硬化 1 例(占 8%)、小角膜 1 例(占 8%)和心血管异常 1 例(占 8%)(表 2)。

3 讨论

ARS 是一种多系统发育异常综合征,与神经嵴细胞在胚胎时期异常迁移和分化缺陷有关,导致各种眼部、口腔颌面部和腹部先天性缺陷^[18-19]。ARS 的临床特征因不同基因变异而异,如 *PITX2* 基因变异相关 ARS 患者易出现牙齿、脐部和面部异常^[20]; *FOXC1* 基因变异患者常表现双眼间距大等孤立的眼部异常、听力缺陷、髋关节畸形和心脏异常等症状^[21-22]。

研究发现,约有 1/4 的 ARS 患者由基因大片的缺失所致^[15]。在许多情况下,*PITX2* 或 *FOXC1* 的部分基因缺失可能是 ARS 的致病缺陷。小鼠 *Pitx2* 基因完全缺失会导致胚胎致死和多器官畸形,包括 ARS 相关异常和心脏缺陷^[23];杂合子 *pitx2*^{M64*} 斑马鱼表现出 ARS 眼部特征和面部异常^[24]。

本研究中发现一个新发的含 *PITX2* 和 *ENPEP* 基因在内的 4q25 致病性微缺失变异,会导致 *PITX2* 基因和 *ENPEP* 基因功能缺陷,出现单倍体剂量不足效应,主要临床表现为小角膜、先天性虹膜发育不良、多瞳症、角膜后胚胎环、牙齿缺失、脐部突出,与 *PITX2* 基因变异导致的单倍体功能不全相关的经典 ARS 表型

表 2 中国 4q25 微缺失及 ARS 的临床特征
Table 2 4q25 microdeletion and clinical characteristics of ARS in Chinese families

编号	文献	基因	基因变异	性别	眼压 (右/左, mmHg)	主要临床特征
1	Yang 等 ^[13]	<i>PITX2</i> 、 <i>ENPEP</i>	c. [0. 47 Mb deletion including <i>PITX2</i> and <i>ENPEP</i>]; [=]	女	未查	角膜缺损、青光眼、瞳孔异位、多瞳症、颅面异常、脐疝、牙齿异常
2	Yang 等 ^[13]	<i>PITX2</i>	c. [0. 216 Mb deletion including <i>PITX2</i> and <i>ENPEP</i>]; [=]	女	24. 1/34. 8	青光眼、周边虹膜前粘连、内眦距过宽、颅面异常、脐疝、牙齿异常
3	Fan 等 ^[14]	<i>PITX2</i>	c. [0. 43 Mb deletion including <i>PITX2</i>]; [=]	女	未查	角膜混浊、周边虹膜前粘连、颅面异常、脐疝、牙齿异常
4	Qin 等 ^[15]	<i>PITX2</i>	c. [1. 6 Mb deletion including <i>PITX2</i>]; [=]	男	未查	中央角膜瘢痕、虹膜萎缩、脐疝、牙齿异常
5	Qin 等 ^[15]	<i>PITX2</i>	c. [53 kb incl. entire gene+ex. 1 of <i>PANCR</i>]; [=]	男	13/15	小角膜、角膜后胚胎环、多瞳症、脐疝、牙齿异常
6	Qin 等 ^[15]	<i>PITX2</i>	c. [53 kb incl. entire gene+ex. 1 of <i>PANCR</i>]; [=]	女	27/27	内皮密度降低、虹膜萎缩、脐疝、牙齿异常、眼球运动受限
7	Qin 等 ^[15]	<i>PITX2</i>	c. [53 kb incl. entire gene+ex. 1 of <i>PANCR</i>]; [=]	女	30/31	内皮密度降低、虹膜萎缩、脐疝、牙齿异常、眼球运动受限
8	Qin 等 ^[15]	<i>PITX2</i>	c. [53 kb incl. entire gene+ex. 1 of <i>PANCR</i>]; [=]	女	16/15	内皮营养不良、角膜后胚胎环、虹膜萎缩、多瞳症、脐疝、牙齿异常
9	Qin 等 ^[15]	<i>PITX2</i>	c. [53 kb incl. entire gene+ex. 1 of <i>PANCR</i>]; [=]	女	正常/正常	白内障、中央角膜瘢痕、多瞳症、脐疝、牙齿异常
10	Qin 等 ^[15]	<i>PITX2</i>	c. [53 kb incl. entire gene+ex. 1 of <i>PANCR</i>]; [=]	男	正常/正常	白内障、中央角膜瘢痕、虹膜萎缩、脐疝、牙齿异常
11	Qin 等 ^[15]	<i>PITX2</i>	c. [53 kb including <i>PITX2</i> and exon 1 of <i>PANCR</i>]; [=]	女	未查	白内障、角膜硬化、角膜后胚胎环、虹膜萎缩、脐疝、牙齿异常
12	Zhang 等 ^[16]	<i>PITX2</i>	c. [1. 95 Mb deletion including entire gene & others]; [=]	男	未查	青光眼、周边虹膜前粘连、角膜后胚胎环、心血管异常
13	Zhou 等 ^[17]	<i>PITX2</i>	c. [0. 701 Mb deletion including <i>PITX2</i>]; [=]	女	52. 4/39. 8	角膜混浊、青光眼、周边虹膜前粘连、瞳孔异位、颅面异常、脐疝、牙齿异常
14	本研究	<i>PITX2</i>	c. [1. 06 Mb deletion including <i>PITX2</i>]; [=]	女	15. 8/15. 2	小角膜、先天性虹膜发育不良、多瞳症、牙齿缺失、脐疝

注: [=] 表示该等位基因无变异 1 mmHg=0. 133 kPa
Note: [=] indicated that there was no variation in the allele 1 mmHg=0. 133 kPa

相吻合。单倍体剂量不足在 ARS 相关 *PITX2* 基因变异中很常见,其不同程度上削弱了 *PITX2* 蛋白与 DNA 的结合能力、转录激活能力,使得基因调控网络失去平衡,造成发育异常。通过文献回顾性分析中国 *PITX2* 微缺失相关 ARS 文献,发现大部分患者表现出角膜疾病、虹膜发育不全、脐疝和牙齿异常等典型 ARS 症状,与本研究患者的表型高度吻合;此外,由于 *PITX2* 编码蛋白是眼外肌发育和维持所必需的^[25],其表达失调或许可以解释文献中 2 例患者眼球运动受限的原因。

由于 ARS 的罕见性,对其全身和眼部表现的认识尚不足。青光眼是 ARS 发病的主要表现,通常需要手术才能控制眼压^[26]。在患有 ARS 的儿童中,需要及时解决屈光不正、弱视和斜视以优化视觉。因此,进行

ARS 基因检测对于指导受影响个体的临床管理至关重要。对于 *PITX2* 相关的 ARS,除了进行青光眼监测外,还需要关注脐部畸形、牙齿缺失/畸形问题及其他生长发育缺陷。ARS 临床表现复杂,具有表型异质性和遗传异质性,给疾病的深入认知与精准干预带来了挑战,因此有必要进一步研究其功能变化机制。本研究报道的新发含 *PITX2* 基因的 4q25 微缺失变异中国一家系,表现为小角膜、先天性虹膜发育不良、多瞳症、牙齿缺失、脐部突出等典型的 ARS 症状,丰富了 *PITX2* 基因的突变基因谱系,有助于 ARS 的精准诊断。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 郭浩轶:酝酿和设计试验、实施研究、分析数据、起草及修改文章;蒋永强:实施研究、收集数据、绘制图片;李晓华:采集数据;

李杰:分析数据、修改文章;郭思贝:分析数据、数据库检索分析;
宋宗明:酝酿和设计试验、对文章的知识性内容作批评性审阅及定稿

参考文献

- [1] Seifi M, Walter MA. Axenfeld-Rieger syndrome[J]. Clin Genet, 2018, 93(6): 1123–1130. DOI:10.1111/cge.13148.
- [2] Untaroiu A, Reis LM, Higgins BP, et al. *In vivo* assessment of retinal phenotypes in Axenfeld-Rieger syndrome[J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024, 65(4): 20[2024-09-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38587439>. DOI:10.1167/iovs.65.4.20.
- [3] Michels K, Bohnsack BL. Ophthalmological manifestations of Axenfeld-Rieger syndrome: current perspectives[J]. Clin Ophthalmol, 2023, 17: 819–828. DOI:10.2147/OPTH.S379853.
- [4] Kawanami Y, Horinouchi T, morisada N, et al. 4q25 microdeletion with Axenfeld-Rieger syndrome and developmental delay[J/OL]. Case Rep Genet, 2023, 2023: 4592114[2024-09-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36816813>. DOI:10.1155/2023/4592114.
- [5] Wang X, Liu X, Huang L, et al. Mutation survey of candidate genes and genotype-phenotype analysis in 20 southeastern Chinese patients with Axenfeld-Rieger syndrome[J]. Curr Eye Res, 2018, 43(11): 1334–1341. DOI:10.1080/02713683.2018.1493129.
- [6] Tran TQ, Kioussi C. Pitx genes in development and disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(11): 4921–4938. DOI:10.1007/s00018-021-03833-7.
- [7] Hendee KE, Sorokina EA, Muheisen SS, et al. PITX2 deficiency and associated human disease: insights from the zebrafish model[J]. Hum Mol Genet, 2018, 27(10): 1675–1695. DOI:10.1093/hmg/ddy074.
- [8] Yang Y, Zhu J, Chiba Y, et al. Enamel defects of Axenfeld-Rieger syndrome and the role of PITX2 in its pathogenesis[J]. Oral Dis, 2023, 29(8): 3654–3664. DOI:10.1111/odi.14315.
- [9] Reis LM, Maheshwari M, Capasso J, et al. Axenfeld-Rieger syndrome: more than meets the eye[J]. J Med Genet, 2023, 60(4): 368–379. DOI:10.1136/jmg-2022-108646.
- [10] 王琦, 刘鑫娜, 邵正波, 等. 基于外显子组测序的 Axenfeld-Rieger 综合征致病突变筛查[J]. 中华实验眼科杂志, 2022, 40(10): 929–934. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200802-00555.
Wang Q, Liu XN, Shao ZB, et al. Screening of pathogenic mutation in afamily with Axenfeld-Rieger syndrome by whole exome sequencing[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2022, 40(10): 929–934. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200802-00555.
- [11] Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)[J]. Genet Med, 2020, 22(2): 245–257. DOI:10.1038/s41436-019-0686-8.
- [12] Cai M, Que Y, Chen X, et al. 16p13.11 microdeletion/microduplication in fetuses: investigation of associated ultrasound phenotypes, genetic anomalies, and pregnancy outcome follow-up[J/OL]. BMC Pregnancy Childbirth, 2022, 22(1): 913[2024-09-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36476185>. DOI:10.1186/s12884-022-05267-w.
- [13] Yang Y, Wang X, Zhao Y, et al. A novel 4q25 microdeletion encompassing PITX2 associated with Rieger syndrome[J]. Oral Dis, 2018, 24(7): 1247–1254. DOI:10.1111/odi.12894.
- [14] Fan Z, Sun S, Liu H, et al. Novel PITX2 mutations identified in Axenfeld-Rieger syndrome and the pattern of PITX2-related tooth agenesis[J]. Oral Dis, 2019, 25(8): 2010–2019. DOI:10.1111/odi.13196.
- [15] Qin Y, Gao P, Yu S, et al. A large deletion spanning PITX2 and PANCX in a Chinese family with Axenfeld-Rieger syndrome[J]. Mol Vis, 2020, 26: 670–678.
- [16] Zhang Y, Chen X, Wang L, et al. Heterogeneity of Axenfeld-Rieger syndrome: molecular and clinical findings in Chinese patients[J/OL]. Front Genet, 2021, 12: 732170[2024-09-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34745210>. DOI:10.3389/fgene.2021.732170.
- [17] Zhou L, Wang X, An J, et al. Genotype-phenotype association of PITX2 and FOXC1 in Axenfeld-Rieger syndrome[J/OL]. Exp Eye Res, 2023, 226: 109307[2024-09-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36442680>. DOI:10.1016/j.exer.2022.109307.
- [18] Higgins RC, Bingcang CM, Dowdall JR. Axenfeld-Rieger syndrome and possible airway complications[J/OL]. Ear Nose Throat J, 2024: 1455613241229955[2024-09-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38321760>. DOI:10.1177/01455613241229955.
- [19] Zamora EA, Tripathy K, Salini B. Axenfeld-Rieger syndrome[M/OL]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019[2024-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538504/>.
- [20] Fournier BP, Bruneau MH, Toupénay S, et al. Patterns of dental agenesis highlight the nature of the causative mutated genes[J]. J Dent Res, 2018, 97(12): 1306–1316. DOI:10.1177/0022034518777460.
- [21] Souzeau E, Siggs OM, Pasutto F, et al. Gene-specific facial dysmorphism in Axenfeld-Rieger syndrome caused by FOXC1 and PITX2 variants[J]. Am J Med Genet A, 2021, 185(2): 434–439. DOI:10.1002/ajmg.a.61982.
- [22] Tümer Z, Bach-Holm D. Axenfeld-Rieger syndrome and spectrum of PITX2 and FOXC1 mutations[J]. Eur J Hum Genet, 2009, 17(12): 1527–1539. DOI:10.1038/ejhg.2009.93.
- [23] Chrystal PW, Walter MA. Aniridia and Axenfeld-Rieger syndrome: clinical presentations, molecular genetics and current/emerging therapies[J/OL]. Exp Eye Res, 2019, 189: 107815[2024-09-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31560925>. DOI:10.1016/j.exer.2019.107815.
- [24] Hendee KE, Sorokina EA, Muheisen SS, et al. PITX2 deficiency and associated human disease: insights from the zebrafish model[J]. Hum Mol Genet, 2018, 27(10): 1675–1695. DOI:10.1093/hmg/ddy074.
- [25] Diehl AG, Zarepari S, Qian M, et al. Extraocular muscle morphogenesis and gene expression are regulated by Pitx2 gene dose[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(5): 1785–1793. DOI:10.1167/iovs.05-1424.
- [26] Zepeda EM, Branham K, Moroi SE, et al. Surgical outcomes of glaucoma associated with Axenfeld-Rieger syndrome[J/OL]. BMC Ophthalmol, 2020, 20(1): 172[2024-09-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32357855>. DOI:10.1186/s12886-020-01417-w.

(收稿日期:2024-11-13 修回日期:2025-05-30)

(本文编辑:张宇 骆世平)

