

- DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.05.014.
- Wu B, Wu D, Zhou Z, et al. The accuracy and clinical significance of ultrasound biomicroscopy observing zonule situation [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2017, 35(5): 453-457. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.05.014.
- [12] Ma J, Jiang N, Jiang Z, et al. Ultrasound biomicroscopy observation of suspicious primary angle closure combined with the relaxation of zonule [J]. J Ophthalmol, 2022, 2022: 1614678. DOI: 10.1155/2022/1614678.
- [13] 裴雪婷, 范志刚, 卿国平, 等. 白内障手术中发现悬韧带异常的原发性闭角型青光眼患者的眼生物测量特征分析[J]. 眼科, 2021, 30(4): 264-269. DOI: 10.13281/j.cnki.issn.1004-4469.2021.04.003.
- Pei XT, Fan ZG, Qing GP, et al. Biometric characteristics of primary angle closure glaucoma with zonular abnormality found during cataract surgery[J]. Ophthalmol CHN, 2021, 30(4): 264-269. DOI: 10.13281/j.cnki.issn.1004-4469.2021.04.003.
- [14] Janssens R, van Rijn LJ, Eggink CA, et al. Ultrasound biomicroscopy of the anterior segment in patients with primary congenital glaucoma: a review of the literature [J]. Acta Ophthalmol, 2022, 100(6): 605-613. DOI: 10.1111/aos.15082.
- [15] Kwon J, Sung KR. Factors associated with zonular instability during cataract surgery in eyes with acute angle closure attack [J]. Am J Ophthalmol, 2017, 183: 118-124. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.09.003.
- [16] Zhang Y, Zhang H, Song X, et al. Proportion and risk factors of zonulopathy in patients with age-related cataract [J/OL]. Heliyon, 2024, 10(7): e28644 [2025-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38586387/>. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e28644.
- [17] Huang J, Huang C. Zonulopathy and its relation to primary angle closure disease: a review [J]. J Glaucoma, 2024, 33(12): 931-939. DOI: 10.1097/IJG.0000000000002385.
- [18] Ozaki M, Nongpiur ME, Aung T, et al. Increased lens vault as a risk factor for angle closure: confirmation in a Japanese population [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2012, 250(12): 1863-1868. DOI: 10.1007/s00417-012-2011-y.
- [19] European Glaucoma Society terminology and guidelines for glaucoma, 5th edition [J]. Br J Ophthalmol, 2021, 105(Suppl 1): 1-169. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines.
- (收稿日期:2025-08-20 修回日期:2025-12-23)
- (本文编辑:施晓萌)

· 病例报告 ·

眼皮肤白化病 6 型合并晶状体异位 1 例

安玮玮 秦勤 解正高

南京医科大学附属鼓楼临床医学院眼科, 南京 210008

通信作者: 解正高, Email: zgxie87@163.com

基金项目: 江苏省卫生健康委重点项目(ZD2022022); 南京市卫生科技发展专项重点项目(ZKX-210-18)

Oculocutaneous albinism type 6 combined with ectopia lentis: a case report

An Weiwei, Qin Qin, Xie Zhenggao

Department of Ophthalmology, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Xie Zhenggao, Email: zgxie87@163.com

Fund program: Key Project of Jiangsu Provincial Health Commission (ZD2022022);
Nanjing Health Science and Technology Development Special Key Project (ZKX-210-18)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250219-00043

患者男, 60 岁, 汉族, 因右眼红痛伴视力下降 2 d 于 2024 年 9 月 18 日就诊于南京医科大学附属鼓楼临床医学院眼科。既往史: 否认糖尿病、高血压、心脏病等慢性疾病史。6 年前左眼因晶状体脱位行左眼白内障摘除+前部玻璃体切割+人工晶状体悬吊术。家族史: 父母系近亲婚配, 均已故, 在世时均体健; 患者有胞兄 2 人, 胞妹 1 人, 均有不同程度与患者相似的全身及眼部表现, 患者及胞兄妹的子代均体健(图 1)。全身检查: 全身毛发呈浅棕色、皮肤呈轻度淡粉色(图 2)。眼部查体: 右眼裸眼视力数指/20 cm, 左眼裸眼视力 0.25; 主觉验光右眼 -5.0 DS= 0.05, 左眼 +3.75 DC× 175° = 0.5。眼压: 右眼 12 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 左眼 13 mmHg。裂隙灯显微镜检查: 右眼球结膜混合充血, 鼻下方角膜可见约 3 mm×3 mm 片状全层角膜水肿及后弹力层皱褶, 余角膜尚透明, 晶状体完全脱位于前房, 脱位晶状体前表面局部与角膜内皮紧贴, 虹膜

震颤, 局部虹膜脱色素, 余眼内组织窥不清; 左眼结膜轻度充血, 角膜透明, 虹膜呈淡棕色, 虹膜鼻上及颞上象限 2 处扇形脱色素改变、周边隐窝及皱褶处脱色素改变, 虹膜震颤, 瞳孔斜椭圆形, 对光反射存在, 人工晶状体在位, 后囊膜缺失(图 3); 眼底视盘边界清, 色泽可, 后极部视网膜平伏, 黄斑中心凹反光未见, 中周部视网膜脱色素改变, 显现脉络膜大血管(图 4)。A 型超声检查示右眼眼轴长度 25.51 mm, 左眼 21.62 mm。全身血液生化检查无明显异常, 胸部 X 线及心电图检查无明显异常。临床诊断: 眼皮肤白化病(oculocutaneous albinism, OCA); 右眼晶状体异位(ectopia lentis, EL); 右眼并发性白内障; 左眼人工晶状体植入状态。综合评估后给予患者局部麻醉下行“右眼白内障摘除+前部玻璃体切割+人工晶状体悬吊术”, 术后 1 周内右眼角膜水肿、眼压高, 临时予布林佐胺噻吗洛尔滴眼液降眼压治疗。术后第 20 天随访观察, 右眼角膜水肿消退, 裸眼

视力 0.1, 主觉验光 +3.50 DC×10° = 0.1, 右眼眼压 14 mmHg。广角彩色眼底照相显示右眼底可见黄斑区约 6 PD 大小视网膜脉络膜萎缩灶, 萎缩区内可见色素增生及残余血管, 黄斑区颞下方约 2 PD 大小视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 萎缩, 中周部视网膜色素改变, 显现脉络膜大血管 (图 4)。眼底自发荧光图像显示右眼后极部视网膜呈稍高自发荧光改变, 黄斑区及黄斑区颞下方 2 处不等大椭圆形低自发荧光改变; 左眼黄斑区颞下方视网膜稍高自发荧光改变, 黄斑区呈低自发荧光改变 (图 5)。眼底光学相干断层扫描结果显示右眼黄斑区视网膜脉络膜萎缩变薄, 其下方巩膜反射增强; 左眼黄斑中心凹发育不良 (图 6)。结合患者全身毛发呈浅棕色、皮肤呈轻度淡粉色, 怀疑其患有 OCA, 但晶状体脱位于前房, 长眼轴体征不符合 OCA 临床特征, 为进一步明确诊断, 对患者进行全外显子组检测 (患者父母已故, 胞兄妹因路途遥远未送检)。测序结果显示, 先证者携带 *SLC24A5* 基因 c. 605T>A (p. Leu202Ter) 纯合无义变异 (图 7), 该变异位点未被 ClinVar 和 HGMD 数据库收录, 暂无相关文献报道; 采用 PROVEAN 软件对其引起的氨基酸改变进行功能影响预测, 被判定为具有潜在致病性影响; 采用 AlphaFold 软件构建野生型及突变型蛋白质结构模型进行比对, 该位点变异导致蛋白质结构仅保留了前 4 个跨膜 α 螺旋 (分别位于 67-87、112-132、137-157 和 170-190), 影响第 5 个跨膜 α 螺旋 (位于 196-216) 的正常形成 (图 8); 依据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 标准, 判定该变异位点为疑似致病性变异。先证者同时携带 *ADAMTSL4* 基因 c. 2917C>T (p. Arg973Ter) 纯合无义变异 (图 7), 该变异位点已被 ClinVar 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) 收录, 临床意义注释为致病性, 未被 HGMD 数据库收录; 采用 PROVEAN 软件对其引起的氨基酸改变进行功能影响预测, 被判定为具有潜在致病性影响; 采用 AlphaFold 软件构建野生型及突变型蛋白质结构模型进行比对, 该位点变异破坏蛋白 TSP type-1 和 PLAC 结构域功能 (图 9); 根据 ACMG 指南, 该变异位点具有致病性。患者最终诊断: OCA6 型; 右眼 EL; 右眼并发性白内障; 右眼黄斑萎缩; 左眼人工晶状体植入状态。

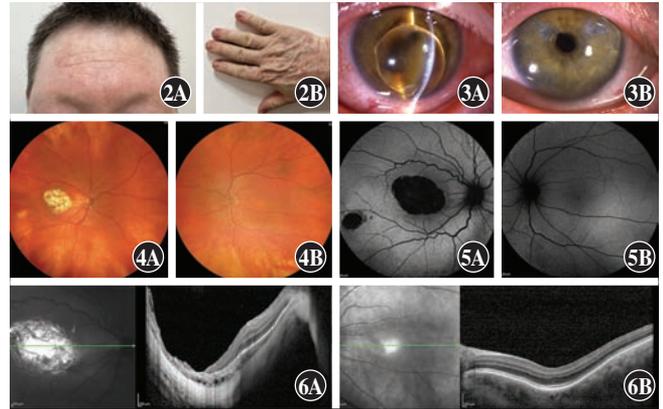


图 2 全身检查 A: 毛发呈浅棕色 B: 皮肤呈轻度淡粉色 图 3 双眼裂隙灯显微镜图像 A: 右眼球结膜混合充血, 鼻下方角膜见约 3 mm×3 mm 片状全层角膜水肿及后弹力层皱褶, 晶状体完全脱位于前房, 脱位晶状体前表面局部与角膜内皮紧贴, 局部虹膜脱色素 B: 左眼结膜轻度充血, 角膜透明, 虹膜呈淡棕色, 虹膜鼻上及颞上象限 2 处扇形脱色素改变、周边隐窝及皱褶处脱色素改变, 瞳孔斜椭圆, 对光反射存在, 人工晶状体在位, 后囊膜缺失 图 4 双眼广角彩色眼底照相图像 A: 右眼底可见黄斑区约 6 PD 大小视网膜脉络膜萎缩灶, 黄斑区颞下方约 2 PD 大小视网膜色素上皮萎缩, 中周部视网膜色素改变, 显现脉络膜大血管 B: 左眼视盘边界清, 色泽可, 黄斑中心凹反光未见, 中周部视网膜色素改变, 显现脉络膜大血管 图 5 双眼底自发荧光图像 A: 右眼黄斑区及黄斑区颞下方 2 处不等大椭圆形低自发荧光改变 B: 左眼黄斑区颞下方视网膜稍高自发荧光改变, 黄斑区呈低自发荧光改变 图 6 双眼光学相干断层扫描图像 A: 右眼黄斑区视网膜脉络膜萎缩变薄, 其下方巩膜反射增强 B: 左眼黄斑中心凹发育不良

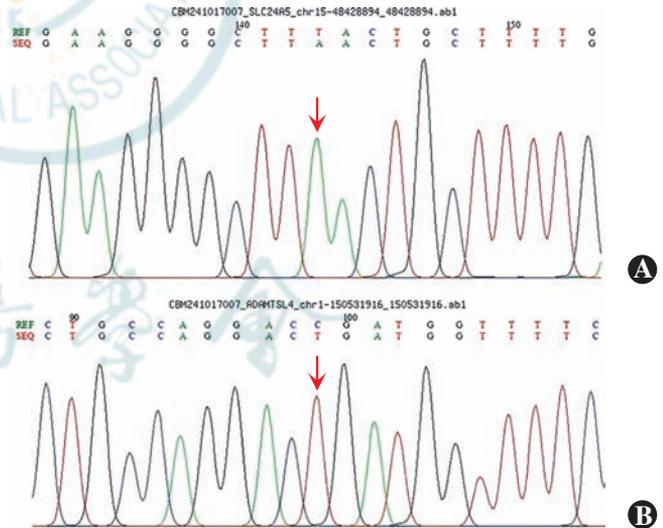


图 7 先证者基因检测结果 A: 先证者携带 *SLC24A5* 基因 c. 605T>A (p. Leu202Ter) 纯合变异 (箭头) B: 先证者携带 *ADAMTSL4* 基因 c. 2917C>T (p. Arg973Ter) 纯合变异 (箭头)

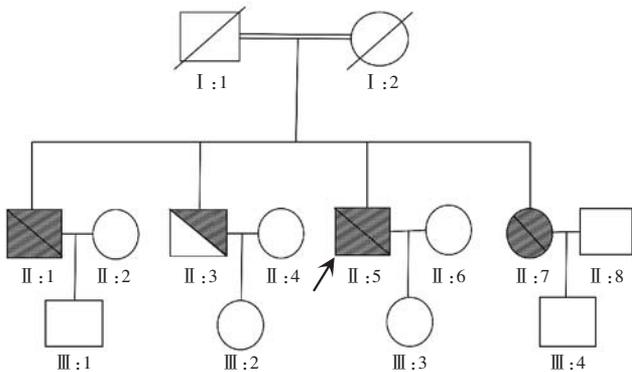


图 1 家系图 □: 正常男性; ○: 正常女性; ■: OCA 和 EL 男性患者; ●: OCA 和 EL 女性患者; ▨: OCA 男性患者; ▩: 先证者; ⊠: 已故男性; ⊡: 已故女性; =: 近亲婚配

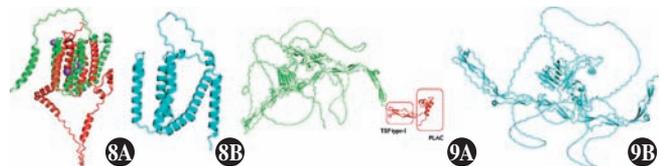


图 8 *SLC24A5* 蛋白质三维结构预测模型图 A: 野生型 红色高亮标注为由于突变导致的结构缺失或变化部分, 圆球为离子 B: 突变型 图 9 *ADAMTSL4* 蛋白质三维结构预测模型图 A: 野生型 红色高亮标注为由于突变导致的结构缺失或变化部分 B: 突变型

讨论:OCA 是一组异质性高的常染色体隐性遗传病,全球发病率约为 1:17 000,其特征是眼、皮肤和头发的黑色素减少或缺失,常伴有畏光、斜视、视力低下、眼球震颤、虹膜透光、视网膜色素减退、黄斑中心凹发育不良和视交叉异常表现^[1]。目前已知 OCA 分为 8 型,分别为与 8 个基因相关,OCA1 型、2 型、3 型、4 型、6 型的致病基因分别为 *TYR* 基因、*OCA2* 基因、*TYRP1* 基因、*SLC45A2* 基因和 *SLC24A5* 基因;OCA5 型变异位点在 4 号染色体 q24 区上的遗传定位及功能身份尚不清楚;OCA7 型 (*LRMDA* 基因)确切的病理生理机制尚不明确,目前认为可能与减少前黑色素小体蛋白(PMEL)加工和降低黑色素体内 pH 值来调节色素沉着有关;新发现的 OCA8 型 (*DCT* 基因)中 *DCT* 基因在黑素细胞和 RPE 细胞中功能丧失引起色素减退^[2-6]。迄今为止,在中国人群中描述了 3 例 OCA6 型患者^[7],这表明 OCA6 型在中国的患病率较低,提示 OCA6 型是 OCA 一种罕见的分型。本例患者通过全外显子组检测,发现其为 *SLC24A5* 基因 c. 605T>A (p. Leu202Ter) 纯合变异,该变异可造成蛋白质翻译提前终止,未被 ClinVar 和 HGMD 数据库收录,同时无相关文献报道。*SLC24A5* 基因位于 15 号染色体 q21.1 区域,编码 NCKX5 蛋白,这是一种钾依赖性交换体,其结构由 11 个跨膜 α 螺旋和多个胞外及胞质拓扑结构域组成,这些结构共同作用以维持细胞内外 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+} 的浓度平衡,对黑素体成熟及成熟黑素体中色素的生成至关重要^[4]。该变异破坏了 *SLC24A5* 形成有效转运通道的能力,从而干扰其正常的离子转运功能,导致细胞内外离子稳态失衡。

EL 与 *FBN1* 或 *ADAMTSL4* 基因变异有关,表现为晶状体脱位和结缔组织缺陷^[8],*ADAMTSL4* 基因变异引起的 EL 呈常染色体隐性遗传^[9]。*ADAMTSL4* 基因属于 ADAMTSL 蛋白酶家族,广泛表达于眼前房,在小鼠胚胎发育和成年过程中始终表达于晶状体赤道的晶状体上皮,*ADAMTSL4* 基因变异可导致悬韧带功能异常,从而发生 EL^[10]。Collin 等^[11]发现,纯合子 *ADAMTSL4*^{ivrm267} 小鼠模型中 RPE 缺失,携带 *ADAMTSL4*^{ivrm267} 纯合突变的小鼠最终至少在一侧眼中表现出 RPE 缺失表型,并且观察到不同眼之间以及纯合突变体之间的严重程度存在差异;同时发现 RPE 缺失表型的严重程度与眼轴长度增加相关。至今在 *ADAMTSL4*^{ivrm267} 突变体中观察到的 RPE 缺失表型尚未在携带 *ADAMTSL4* 基因突变的人类中报道。本例患者右眼眼轴长,术后发现右眼黄斑区视网膜脉络膜萎缩及黄斑区颞下方小片状 RPE 缺失,基因检测显示 *ADAMTSL4* 基因 c. 2917C>T (p. Arg973Ter) 纯合变异,与 Collin 等^[11]报道的纯合子 *ADAMTSL4*^{ivrm267} 小鼠模型的 RPE 缺失表型相似。c. 2917C>T (p. Arg973Ter) 纯合变异可引起蛋白质翻译提前终止,导致细胞外基质稳定性失衡,进而引发眼部病变等病理状态。*ADAMTSL4* 基因编码蛋白为细胞外基质蛋白且在 RPE 细胞中表达^[11-12],结合既往小鼠模型中 RPE 缺失表型及此先证者眼轴增长和 RPE 缺失表型,提示 *ADAMTSL4* 基因突变可能对人类 EL 合并 RPE 缺失表型的机制研究具有一定价值。

综上,本病例通过全外显子组测序发现 OCA6 型中 *SLC24A5* 基因新的变异位点以及 *ADAMTSL4* 基因与人类 RPE

缺失表型的首次关联,这些发现对遗传性疾病风险预测及研究具有一定价值。既往关于 *ADAMTSL4* 基因变异导致 RPE 缺失表型的相关研究较少,未来需进一步完善 *ADAMTSL4* 基因变异导致 RPE 缺失表型的动物模型构建并深入探讨其相关分子机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism[J]. Orphanet J Rare Dis, 2007, 2:43. DOI: 10.1186/1750-1172-2-43.
- [2] Bin BH, Bhin J, Yang SH, et al. Membrane-associated transporter protein (MATP) regulates melanosomal pH and influences tyrosinase activity[J/OL]. PLoS One, 2015, 10(6): e0129273[2025-07-20]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26057890/. DOI: 10.1371/journal.pone.0129273.
- [3] Kausar T, Bhatti MA, Ali M, et al. OCA5, a novel locus for non-syndromic oculocutaneous albinism, maps to chromosome 4q24 [J]. Clin Genet, 2013, 84(1): 91-93. DOI: 10.1111/cge.12019.
- [4] Wei AH, Zang DJ, Zhang Z, et al. Exome sequencing identifies *SLC24A5* as a candidate gene for nonsyndromic oculocutaneous albinism [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(7): 1834-1840. DOI: 10.1038/jid.2013.49.
- [5] Beyers WC, Detry AM, Di Pietro SM. OCA7 is a melanosome membrane protein that defines pigmentation by regulating early stages of melanosome biogenesis[J]. J Biol Chem, 2022, 298(12): 102669. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.102669.
- [6] Pennamen P, Tingaud-Sequeira A, Gazova I, et al. Dopachrome tautomerase variants in patients with oculocutaneous albinism[J]. Genet Med, 2021, 23(3): 479-487. DOI: 10.1038/s41436-020-00997-8.
- [7] Zhang Y, Zhang Y, Liu T, et al. Identification of two Chinese oculocutaneous albinism type 6 patients and mutation updates of the *SLC24A5* gene [J]. J Dermatol, 2019, 46(11): 1027-1030. DOI: 10.1111/1346-8138.15065.
- [8] Guo D, Li S, Xiao X, et al. Clinical and genetic landscape of ectopia lentis based on a cohort of patients from 156 families [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024, 65(1): 20. DOI: 10.1167/iovs.65.1.20.
- [9] Arnaud P, Mougain Z, Boileau C, et al. Cooperative mechanism of ADAMTS/ADAMTSL and fibrillin-1 in the Marfan syndrome and acromelic dysplasias [J]. Front Genet, 2021, 12: 734718. DOI: 10.3389/fgene.2021.734718.
- [10] Chen TH, Chen ZX, Zhang M, et al. Combination of panel-based next-generation sequencing and clinical findings in congenital ectopia lentis diagnosed in Chinese patients [J]. Am J Ophthalmol, 2022, 237: 278-289. DOI: 10.1016/j.ajo.2021.11.014.
- [11] Collin GB, Hubmacher D, Charette JR, et al. Disruption of murine *Adamts4* results in zonular fiber detachment from the lens and in retinal pigment epithelium dedifferentiation [J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(24): 6958-6974. DOI: 10.1093/hmg/ddv399.
- [12] Gabriel LA, Wang LW, Bader H, et al. *ADAMTSL4*, a secreted glycoprotein widely distributed in the eye, binds fibrillin-1 microfibrils and accelerates microfibril biogenesis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(1): 461-469. DOI: 10.1167/iovs.10-5955.

(收稿日期:2025-08-25 修回日期:2026-02-05)

(本文编辑:施晓萌)