

板层鱼鳞病患者的眼部改变 1 例

谢 娇

作者单位:(430050)中国湖北省武汉市第五医院眼科
作者简介:谢娇,女,硕士,住院医师,研究方向:青光眼和白内障。
通讯作者:谢娇. cxj2769@yahoo. com. cn
收稿日期:2011-06-08 修回日期:2011-08-23

谢娇. 板层鱼鳞病患者的眼部改变 1 例. 国际眼科杂志 2011;11(10):1858-1859

0 引言

板层状鱼鳞病(lamellar ichthyosis, LI)是一种常染色体隐性遗传性皮肤病,临床上以广泛的鳞屑和角化过度为特征。典型皮损为大的板层状、棕褐色、中央附着、边缘高起的鳞屑,可伴有眼睑外翻、瘢痕性脱发及掌跖角化。组织病理可表现为显著的角化过度,伴有轻至中度的棘层肥厚^[1]。我科于2008年治疗LI患者1例,现报告如下。

1 病例报告

患者,男,14岁。出生后全身皮肤粗糙且干燥,未见水疱,未发现任何眼部症状。随后全身皮肤开始脱屑,肢体屈侧干裂、糜烂、渗出,全身鳞屑逐渐加重。患者从4岁起,无明显诱因自觉右眼视力逐渐下降,偶尔伴有眼部酸胀感,未曾进行任何处理。入院前1mo,患者睡醒后自觉右眼胀痛无比,伴有头痛,右眼完全看不见。在当地医院检查,眼压40mmHg,行降眼压治疗无效,遂来我院。就诊时,全身大片褐色鳞屑,以躯干部为甚,口唇及鼻黏膜也受

影响。入院体检:除皮肤和眼部外,患者一般情况尚可,智力正常,心、肺、腹无异常。眼科检查:右眼:视力无光感,右侧上下眼睑正常,结膜混合性充血,角膜中央3mm×3mm白斑,角膜周边雾状水肿,房水浑浊,虹膜色素脱失,瞳孔中等散大约5mm,晶状体白色,均匀混浊,眼底不可见,眼压38mmHg;左眼:视力1.2,眼压14mmHg,余未见明显异常。眼部B超:右眼晶状体混浊,视网膜脱离;左眼无明显异常。家族史:仅其父因患同样的皮肤疾病,并于2岁左右不明原因右眼剧痛后失明。眼部检查:右眼:视力无光感,右角膜中央2mm×3mm白斑,房水清,瞳孔圆,直径3mm,晶状体不均匀混浊,眼底不可见,眼压8mmHg;左眼:视力1.5,眼压13mmHg,未见明显异常。现其他家庭成员(母亲、哥哥、妹妹)均无皮肤及眼部病征。经患儿父亲同意后行眼内容物剔除术,收集患者角膜、小梁网和晶状体组织,不包括视网膜组织,然后进行免疫组织化学染色。主要试剂包括鼠抗人角化细胞谷氨酰胺转移酶(TG1)单抗、鼠抗人组织型谷氨酰胺转移酶(TG2)单抗、鼠抗人纤维连接蛋白(Fn)单抗。将剪除的角膜、角巩缘组织和晶状体立即固定于100mL/L福尔马林溶液中20~24h,石蜡包埋后连续切片,常规脱蜡、水化,柠檬酸盐缓冲液修复抗原,非免疫动物血清封闭非特异性抗原,滴加一抗(鼠抗人TG1单抗、鼠抗人TG2单抗、鼠抗人Fn单抗)50μL孵育1h后洗片,滴加生物素标记的羊抗鼠兔多克隆抗体50μL孵育10min后洗片,每张切片滴加链霉菌抗生素-过氧化物酶溶液50μL,孵育10min后洗片,DAB显色后中性树脂封片,光镜下观察(×400)。结果显示:角膜上皮细胞层均有TG1、TG2和Fn的表达,基质及内皮上述蛋白表达不明显;小梁网中上述蛋白均有表达;晶状体核和皮层TG1表达较少,晶状体核TG2和Fn表达较皮质明显(图1)。

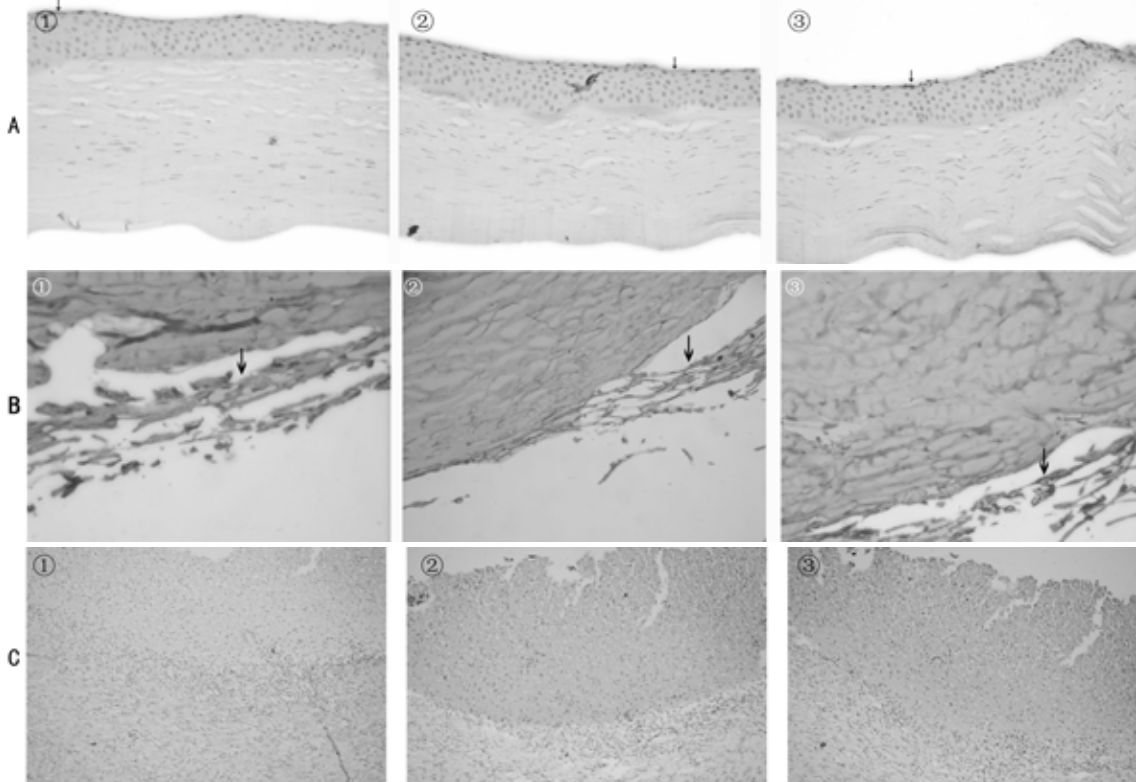


图1 LI患者眼内TG/Fn的表达(SP×400) A:角膜上皮细胞①TG1;②TG2;③Fn;B:小梁网①TG1;②TG2;③Fn;C:晶状体①TG1;②TG2;③Fn。

2 讨论

本病例有以下特点:(1)男性患者;(2)最初发病年龄 2~4 岁,青春期 13 岁左右失明;(3)有明确的 LI 家族史;(4)无明确外因;(5)眼科检查:眼部多处异常;(6)常规化验无明显异常。

本病例有明确的家族性,无明显外因,所以考虑应与遗传因素有关。LI 是已经证实的一种常染色体隐性遗传性皮肤病,主要和 TG1 基因的突变有关。TG 是一种钙离子依赖性蛋白酶,可通过催化赖氨酸残基 ϵ -NH₂ 与谷氨酸残基 γ -酰胺间异肽键的形成来进行蛋白质翻译后的修饰。1995 年,Huber 等^[2]发现 LI 患者存在 TG1 基因的突变。TG1 基因位于人染色体 14q11,其编码的 TG1 是参与形成并维持角质包膜的关键酶。患者皮肤的角化过度是为了适应环境而出现的一种物理性代偿措施。杨勇等^[3]发现 LI 家系中 TG1 基因的无义突变,突变使编码的 TG1 缺失了 C-端的 615 个氨基酸致使活性完全缺失。推测在角质形成细胞终末分化阶段,患者 TG1 不能催化细胞蛋白交联形成正常的角质包膜,进而出现严重的角化过度。阐明角质包膜形成中 TG1 的关键作用和 LI 的发病机制具有重要的意义。近年来,多项研究证实在小梁网细胞和晶状体上皮细胞中均有不同程度的 TG2 通过催化 Fn 等蛋白质分子的交联形成不溶性物质导致疾病的发生。

目前已有几篇关于 LI 患者 TG1 活性改变引起眼部疾病的研究,最早报道^[4]一个患有 LI 的女婴(年龄 16mo)有单侧眼巨大角膜。随后 Cruz 等^[5]报道 10 名 LI 患者都发生了睑内翻和由睑内翻引起的角膜损伤甚至视力丧失,但

其中也有部分患者发生角膜损伤与睑内翻无关。之后 Ena 等^[6]报道了 1 例 42 岁典型的 LI 患者的眼部改变和第五及第三右手指假阿洪病,眼部的异常情况包括双眼下睑外翻、慢性睑缘炎和核性白内障。这些研究都是从 TG 的基因水平上探讨了 LI 和眼部疾病可能有关,本实验也通过免疫组织化学方法证实此 LI 患者的眼部各组织有较高水平的 TG1、TG2 以及 Fn 的表达,只是在晶状体核中只发现 TG2 和 Fn 水平的升高,而未发现明显 TG1 的表达。本实验通过对已经发生 LI 患者眼部的研究,希望为功能不同的 TG 同工酶参与不同的生理病理过程,其结构和功能中存在的关系,以及 TG 参与的病理过程中提供一点思路。

参考文献

- 1 Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, *et al.* Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill 1999: 587
- 2 Huber M, Rettler I, Bernasconi K, *et al.* Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. *Science* 1995; 267(5197): 525-528
- 3 杨勇,马铁牛,杨海珍,等. 板层状鱼鳞病患者转谷氨酰胺酶 1 活性缺失及其基因突变. *中华皮肤科杂志* 2003; 36(9):487-489
- 4 Mansour AM, Traboulsi EI, Frangieh GT, *et al.* Unilateral megalocornea in lamellar ichthyosis. *Ann Ophthalmol* 1985;17(8):466-468,470
- 5 Cruz AA, Menezes FA, Chaves R, *et al.* Eyelid abnormalities in lamellar ichthyoses. *Ophthalmology* 2000;107(10): 1895-1898
- 6 Ena P, Pinna A. Lamellar ichthyosis associated with pseudoainhum of the toes and eye changes. *Clin Exp Dermatol* 2003;28(5):493-495