

# 基于 MRI 的眼运动神经和眼外肌影像学改变: *KIF21A* 基因突变的先天性眼外肌纤维化

焦永红<sup>1</sup>, 吴绍芹<sup>2</sup>, 满凤媛<sup>3</sup>, 贾红艳<sup>1</sup>, 刘刚<sup>1</sup>, 林楠<sup>1</sup>

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81070762)

作者单位:<sup>1</sup>(100730) 中国北京市, 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室;<sup>2</sup>(100029) 中国北京市, 首都医科大学附属北京安贞医院医学影像科;<sup>3</sup>(100730) 中国北京市, 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁影像中心

作者简介: 焦永红, 毕业于天津医科大学, 眼科学博士, 副主任医师, 副教授, 研究方向: 小儿眼科、斜视。

通讯作者: 焦永红. yhjiao2001@aliyun.com

收稿日期: 2014-05-27 修回日期: 2014-07-14

## MRI demonstrates abnormalities of motor nerves and extraocular muscles in congenital fibrosis syndrome due to mutations in *KIF21A*

Yong-Hong Jiao<sup>1</sup>, Shao-Qin Wu<sup>2</sup>, Feng-Yuan Man<sup>3</sup>, Hong-Yan Jia<sup>1</sup>, Gang Liu<sup>1</sup>, Nan Lin<sup>1</sup>

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81070762)

<sup>1</sup>Beijing Tongren Eye Centre, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing keynote Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Beijing 100730, China; <sup>2</sup>Department of Medical Imaging, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; <sup>3</sup>Medical Imaging Centre, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Correspondence to: Yong-Hong Jiao. Beijing Tongren Eye Centre, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing keynote Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Beijing 100730, China. yhjiao2001@aliyun.com

Received: 2014-05-27 Accepted: 2014-07-14

### Abstract

• AIM: To observe the structural basis of ocular motility abnormalities in patients with congenital fibrosis of the extraocular muscles type I (CFEOM I) due to missense mutations in the developmental kinesin *KIF21A* using high-resolution magnetic resonance imaging (MRI).

• METHODS: Totally 11 affected individuals reported *KIF21A* mutations were correlated with MRI studies demonstrating extraocular muscles (EOMs) size, location, contractility, and innervation. EOMs and the motor nerve in the orbits were imaged with T1 weighted in a triplanar scan using a dual-phased coils with 2.0mm thick. Motor nerves were imaged at the brainstem using

head coils and 3D-FIESTA with 0.6-mm thick.

• RESULTS: Patients with CFEOM I exhibited different degrees of hypoplasia of oculomotor nerve, the abducens nerve and the trochlear nerve were also affected, of which 8 cases of orbital section could see the signal of abnormal nerve dominated by oculomotor nerve to lateral rectus. The both sides of six EOMS in all patients exhibited variable atrophy and abnormal bright internal signal on T1 imaging, particularly severe for the superior rectus and levator muscles.

• CONCLUSION: High-resolution MRI can directly demonstrate pathology of motor nerves, affected EOMs, and 'Pulley' hypoplasia caused by CFEOM I due to mutations in *KIF21A*, and these findings suggest that the neuronal hypoplasia is the etiological factor of CFEOM.

• KEYWORDS: congenital fibrosis of the extraocular muscles type I; magnetic resonance imaging; oculomotor nerve; extraocular muscles; hypoplasia

Citation: Jiao YH, Wu SQ, Man FY, et al. MRI demonstrates abnormalities of motor nerves and extraocular muscles in congenital fibrosis syndrome due to mutations in *KIF21A*. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(8):1426-1429

### 摘要

目的: 利用高分辨 MRI 观察 *KIF21A* 基因突变的先天性眼外肌纤维化 I 型的眼运动神经和眼外肌的影像特征。

方法: 对 11 例 *KIF21A* 基因 R954W 突变的先天性眼外肌纤维化综合征 I 型患者行 MRI 扫描。眼外肌和眼运动神经的眶内段采用二元-相位线圈, 2-mm 层厚 T1 加权像扫描; 眼运动神经的脑池段采用头线圈, 0.6-mm 层厚 3D-FIESTA 序列扫描。

结果: 先天性眼外肌纤维化 I 型患者的动眼神经、外展神经及滑车神经的眶内段和脑池段都表现出不同程度的发育不良, 其中 8 例的眶内段见可疑由动眼神经向外直肌发出的异常神经支配。全部患者双侧六条眼外肌不同程度的萎缩, 以上直肌和提上睑肌最为严重。

结论: 高分辨 MRI 显示 *KIF21A* 基因突变的先天性眼外肌纤维化 I 型患者眼运动神经和眼外肌及 'Pulley' 结构发育不良, 提示先天性眼外肌纤维化的原发病变是运动神经发育缺陷。

关键词: 先天性眼外肌纤维化 I 型; 核磁共振; 眼球运动神经; 眼外肌; 发育不良

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.08.15

引用: 焦永红, 吴绍芹, 满凤媛, 等. 基于 MRI 的眼运动神经和眼外肌影像学改变: *KIF21A* 基因突变的先天性眼外肌纤维化. 国际眼科杂志 2014;14(8):1426-1429

## 0 引言

先天性眼外肌纤维化 (congenital fibrosis of the extraocular muscles, CFEOM) 是以先天性上睑下垂、非进行性限制性眼外肌麻痹为特征的一种家族性疾病,可伴有全身其他系统异常。临床上首次对这种疾病描述是在十九世纪后期,但直至 1956 年在手术切除的眼外肌标本中观察到纤维化改变,才由 Laughlin 首先明确提出 CFEOM 的病名<sup>[1]</sup>,发病率约 1:230000<sup>[2]</sup>。二十世纪八九十年代,越来越多的证据表明动眼神经的不发育或发育不良是导致相关眼外肌纤维化改变和异常神经支配的根源,其他诸如:Duane 氏综合征 (DRS)、Moebius 综合征、水平注视麻痹伴进行性脊柱侧凸 (HGPPS) 等疾病的研究也显示类似的发病机制<sup>[3,4]</sup>。

CFEOM 分三型 CFEOM I, CFEOM II 和 CFEOM III 型。其中 CFEOM I 型最常见,表现为先天性非进展性双侧眼外肌麻痹及上睑下垂,双眼下斜视,上转不过中线,水平运动可以正常或严重受限,是完全外显的常染色体显性遗传。由于眼球运动受限、上睑下垂等原因,大部分患者视力低下,即使屈光矫正后也不能达到正常。另外由于斜视及眼球运动受限,部分患儿采取下颌上抬、侧倾等代偿头位,导致颈部肌肉挛缩、脊柱病理性弯曲及面部发育不对称,严重影响患者的身体及心理健康。

本文对 11 例 *KIF21A* 基因 R954W 突变的 CFEOM I 型患者行眼眶、眼运动神经及常规颅脑 MRI 检查,对临床症状相关的眼外肌及其支配神经进行重点观察,提出眼球运动神经及眼外肌的解剖学异常,为病因学的研究提供依据。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 起自 2012-06 的研究,对象是一组临床初步诊断为 CFEOM I 型的患者,所有患者均携带 *KIF21A* 基因突变热点 R954W,目前累计 11 例,其中男 3 例,女 8 例,年龄 15~51 岁。包括 4 个家系和 1 例散发表(表 1)。实验过程经过同仁医院伦理委员会同意,所有受试者均签署知情同意书。

**1.2 方法** (1)记录患者的性别、初诊年龄、主诉症状、检查眼前、后节和眼肌的情况,采用国际标准视力表检查视力,对九眼位和眼球运动情况进行拍照和录像。(2)由一位视轴矫正师和眼肌专科医师对患者进行双眼视觉、斜视度、眼球运动检查。包括:同视机检测双眼视觉三级功能,颜氏立体图检测近立体视。三棱镜遮盖法测量第一眼位 6m 及 33cm 斜视度,并测量 9 个注视眼位的斜视度。眼球运动限制记录为 0~-4。(3)全身情况的询问,必要时全身查体。(4)对每位患者进行遗传学调查,有家族史则采用孟德尔遗传规则分析家系的遗传特征。(5)MRI 扫描:a.全脑平扫:相控阵头线圈,头颅-横断面,FSE/T2WI,层厚 6.0mm,层间距 1.0mm。b.脑干段:相控阵头线圈,对每位受检者均在常规 MR 扫描后(注:MR 增强扫描时,扫描顺序是眼眶、全脑、脑干)行 3D-FIESTA 序列扫描。平扫:头颅-横断面,FSE/T2WI,层厚 6.0mm,层间距 1.0mm,3D-FIESTA 序列扫描参数:轴位扫描,TR = 5.3ms,TE = 1.6ms,FA = 60,FOV = 13×18/Z, Matrix = 256×256,层厚 0.8mm 或 0.6mm,重叠 0.4mm, NEX = 4。扫描结束后,将图像传至 hp-xw-8000-AW 4.2 工作站上进行图像后处理,采用多平面重建 (MPR)、结合轴位原始图像,重点观察动眼神经、滑车神经和外展神

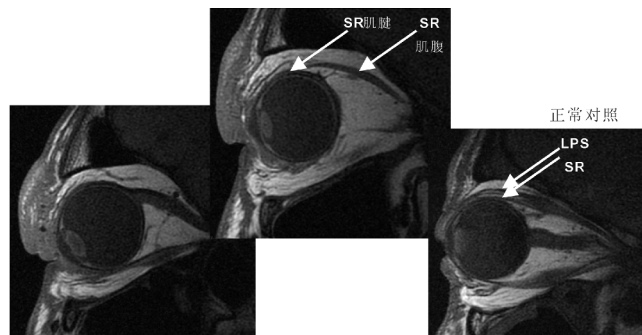


图 1 斜矢状面与正常对照,显示 CFEOM I 家系患者上直肌和提上睑肌严重的发育不良。SR:上直肌,LPS:提上睑肌。

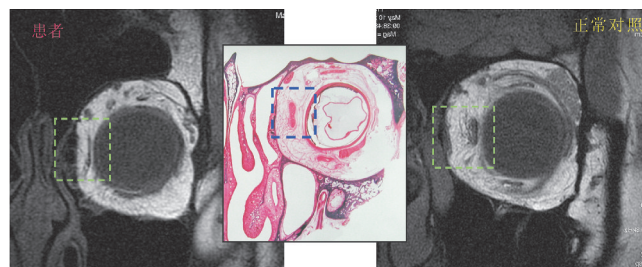


图 2 斜冠状面与组织切片和正常人眼眶对照显示 CFEOM I 家系患者内、外直肌变薄,在赤道后约 4.6mm 附近(近 Pulley 结构)与眼眶间距增宽。

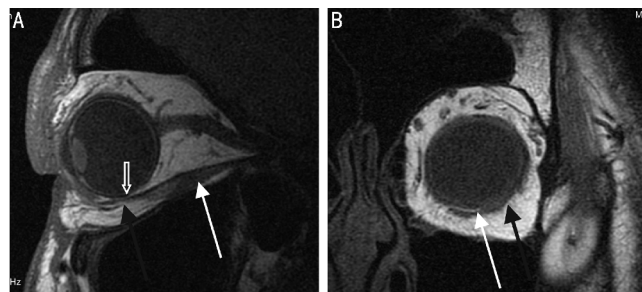


图 3 CFEOM I 家系患者 A:斜矢状面显示 CFEOM I 家系患者下直肌肌腱薄(空心箭头),肌腹尚正常(白色箭头),下斜肌全程细(黑色箭头)与下直肌分界清;B:斜冠状面显示下直肌肌腱薄(白色),下斜肌细(黑色箭头)。

经的脑干段结构和相应的毗邻关系。(6)眼眶:表面线圈,横断面+冠状面+矢状面,FSE/T1WI,层厚 2.0mm,层间距 0.3mm,扫描参数:FOV = 10×10/Z, Matrix = 288×224/2.00 NEX。

### 2 结果

**2.1 眼外肌** 全部患者双眼眼外肌均表现不同程度发育不良,以上直肌和提上睑肌最为严重(图 1)。上直肌群全程薄,赤道部二个点状低信号附于眼球壁,肌腹信号稍低,正常分支走行处未见提上睑肌;内直肌肌腱薄,赤道后 4.6mm 与眶内壁间距加大(图 2);下直肌肌腱薄,肌腹正常;下斜肌全程细,以赤道部更显著,赤道部几乎不见肌腱信号,肌腹信号偏低,呈哑铃形,与下直肌肌腱分界清晰(图 3);外直肌肌腱薄,赤道后 4.6mm 与眶外壁间距加大,肌腹正常;上斜肌通过滑车的转角边缘锐利。(图 4)。

#### 2.2 眼球运动神经

**2.2.1 脑池段** 双侧动眼神经,斜矢状面纤细,走行正常进入海绵窦(图 5);外展神经,8 例 11 例外展神经纤细或缺如(图 6)。

**2.2.2 眶内段** 在总腱环起始处动眼神经下支细小,下

表1 CFEOM I型患者11例临床和影像学特征

患者	年龄(岁)	性别	氨基酸改变	眼外直肌	动眼神经	外展神经	眶内异常神经支配
1	26	M	R954W	多条眼外肌异常,右侧上直肌提上睑肌著	双侧细,双侧上干未见	左外展缺如	有
2	24	F	R954W	多条眼外肌异常,双侧上直肌、提上睑肌细索条样	双侧细,双侧上干未见	正常	有
3	18	F	R954W	多条眼外肌异常,左侧上直肌、提上睑肌细	双侧细	正常	有
4	18	F	R954W	多条眼外肌异常,右侧上直肌、提上睑肌细,左侧呈细索条样	双侧细	右外展缺如	有
5	22	F	R954W	多条眼外肌异常,右侧上直肌、提上睑肌细	双侧细,双侧上干未见	左外展缺如	有
6	23	F	R954W	多条眼外肌异常,双侧上直肌、提上睑肌细索条样	双侧细,双侧上干未见	双外展缺如	有
7	49	F	R954W	多条眼外肌异常,右侧上直肌、提上睑肌细	双侧细,右侧上干未见	右外展缺如	未见
8	24	F	R954W	多条眼外肌异常,双侧上直肌、提上睑肌细	双侧细,双侧上干未见	双外展缺如	有
9	15	F	R954W	多条眼外肌异常,双侧上直肌、提上睑肌细	双侧细	正常	未见
10	51	M	R954W	多条眼外肌异常,双侧上直肌、提上睑肌细索样,双侧内直下斜明显纤细	双侧细,双侧上干未见	双外展缺如	有
11	29	M	R954W	多条眼外肌异常,双侧上直肌、提上睑肌细索样,双侧内直下斜明显纤细	双侧细,双侧上干未见	左侧外展缺如	未见

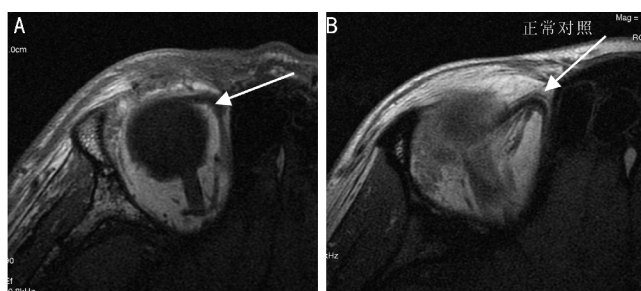


图4 横断面显示CFEOM I家系患者上斜肌通过滑轮处,边缘锐利,走行僵直 A:CFEOM I家系患者;B:正常对照。

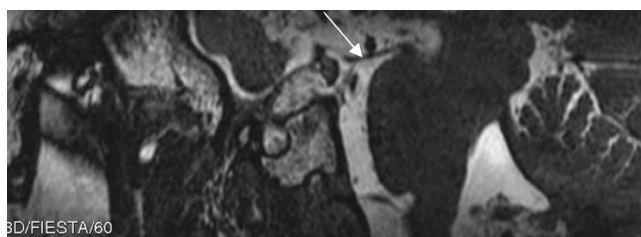


图5 斜矢状面显示CFEOM I家系患者脑池段动眼神经纤细(白色箭头)。



图6 斜矢状面显示CFEOM I家系患者脑池段外展神经纤细,起始段较正常高,未见进入Dorello管 A:患者4;B:患者5;C:正常对照。

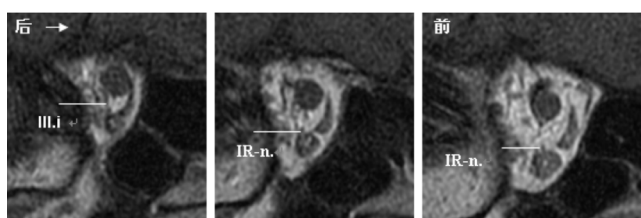


图7 散发CFEOM I患者,眼眶连续冠状面,动眼神经下支细小,可见下直肌分支汇入下直肌,未见内直肌分支。III.i:动眼神经下干;IR-n.:下直肌支。

直肌和下斜肌支连续可见,部分患者眶内未见明确内直肌

支(图7)。8例眶内外直肌鼻侧见神经分支,疑由动眼神经下支发出。

### 3 讨论

先天性眼外肌纤维化是由一组以先天性、非进行性眼外肌病变为特征的疾病,其特点为先天性限制性眼球运动障碍,眼位偏斜,可伴有上睑下垂及全身其他系统的异常<sup>[1]</sup>。早期基于有限的眼外肌病理认为该病由眼外肌原发性纤维化所致<sup>[3-5]</sup>,但部分学者认为病理结果与取材部位偏前,混杂部分肌腱及筋膜组织,因此对此肌源性提出异议。Engle等<sup>[6]</sup>对1例CFEOM I患者尸检显示动眼神经核 $\alpha$ 运动神经元缺如或明显减少,动眼神经上干缺如,其支配的提上睑肌、上直肌萎缩,结构成分异常。分子遗传学研究显示CFEOM I病变位于12号染色体的着丝粒,由KIF21A基因突变所致,为常染色体显性遗传<sup>[7]</sup>。KIF21A与动眼神经、滑车神经和外展神经及其核团运动神经元的早期发育有关<sup>[8,9]</sup>。神经影像学发现CFEOM患者不仅眼外肌异常,并且支配眼外肌的动眼神经、外展神经存在相应的异常,如纤细、缺如,部分患者合并眶内异常神经支配现象<sup>[10-12]</sup>。本组CFEOM I患者双眼完全上睑下垂,眼球运动严重受限,部分水平运动自如,企图上转时双眼会聚,下转时双眼分开。眼眶及眼运动神经MRI显示所有患者的眼外肌均存在不同程度异常,表现为眼外肌发育异常,纤细、或索条样结构,以上直肌及提上睑肌为主,同时可伴有其他眼外肌不同程度的发育不良。与眼外肌相对应,先天性纤维化患者的眼运动神经存在不同程度发育异常,动眼神经脑池段可见,但较正常纤细。8例11侧外展神经纤细或缺如。动眼神经上干多未见显示。全部患者颅脑未见明显其他异常改变。

临床上,先天性麻痹性斜视有时不易与先天性眼外肌纤维化鉴别,但其MRI表现不同,虽然可伴有麻痹肌的萎缩、收缩最大断面直径减少,但其眼球运动神经未见明显异常<sup>[13,14]</sup>。本组眼眶及眼运动神经MRI检查显示11例患者双侧均存在不同程度的眼外肌发育不良,以上直肌及提上睑肌为著。与此相对应,眼运动神经存在广泛发育异常,动眼神经纤细,外展神经部分缺如,眶内广泛存在异常神经支配现象。其影像表现与国内外其他学者研究一

致<sup>[10-12, 15, 16]</sup>,结合临床表现,均支持其 CFEOM 的诊断,除  
外其他眼球运动障碍性疾病。

高分辨率 MRI 在活体上、非侵入性的直接显示眼球  
运动神经、眼外肌及周围组织结构的解剖细节,不仅有助  
于复杂斜视的临床诊断和治疗,也为更好的理解正常运动  
神经元发育以及特殊类型性斜视中眼运动神经的特征  
性改变创造了的条件。

#### 参考文献

- 1 Laughlin RC. Congenital fibrosis of the extraocular muscles. A report of six cases. *Am J Ophthalmol* 1956;41(3):432-438
- 2 Reck AC, Manners R, Hatchwell E. Phenotypic heterogeneity may occur in congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(6):676-679
- 3 Graeber CP, Hunter DG, Engle EC. The genetic basis of incomitant strabismus: consolidation of the current knowledge of the genetic foundations of disease. *Semin Ophthalmol* 2013; 28(5-6):427-437
- 4 Harley RD, Rodrigues MM, Crawford JS. Congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1978;76:197-226
- 5 Crawford JS. Congenital fibrosis syndrome. *Can J Ophthalmol* 1970;5 (4):331-336
- 6 Engle E, Goumnerov B, McKeown C, et al. Oculomotor nerve and muscle abnormalities in congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Ann Neurol* 1997;41(3):314-325
- 7 Yamada K, Andrews C, Chan WM, et al. Heterozygous mutations of the kinesin KIF21A in congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1 (CFEOM1). *Nat Genet* 2003;35(4):318-321

- 8 Coppola E, d'Autréaux F, Rijli FM, et al. Ongoing roles of Phox2 homeodomain transcription factors during neuronal differentiation. *Development* 2010; 137(24):4211-4220
- 9 Oystreck DT, Engle EC, Bosley TM. Recent progress in understanding congenital cranial dysinnervation disorders. *J Neuroophthalmol* 2011;31 (1):69-77
- 10 Lim KH, Engle E, Demer JL. Abnormalities of the oculomotor nerve in congenital fibrosis of the extraocular muscles and congenital oculomotor palsy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(4):1601-1606
- 11 Demer JL, Clark RA, Engle EC. Magnetic resonance imaging evidence for widespread orbital dysinnervation in congenital fibrosis of extraocular muscles due to mutations in KIF21A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46 (2):530-539
- 12 Demer JL, Ortube MC, Engle EC, et al. High-resolution magnetic resonance imaging demonstrates abnormalities of motor nerves and extraocular muscles in patients with neuropathic strabismus. *J AAPOS* 2006;10(2):135-142
- 13 Demer JL, Miller JM, Koo EY, et al. Quantitative magnetic resonance morphometry of extraocular muscles: a new diagnostic tool in paralytic strabismus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994;31(3):177-188
- 14 LaRoche GR. Paralytic strabismus. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10 (5):310-313
- 15 Kim JH, Hwang JM. Hypoplastic oculomotor nerve and absent abducens nerve in congenital fibrosis syndrome and synergistic divergence with magnetic resonance imaging. *Ophthalmology* 2005;112(4):728-732
- 16 Bosley TM, Abu-Amero KK, Oystreck DT. Congenital cranial dysinnervation disorders: a concept in evolution. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(5):398-406