

先天性无虹膜二家系报道并文献复习

刘 琦, 向浩天, 黄永志, 周久模, 刘旭阳, 蔡素萍

作者单位:(610041)中国四川省成都市,四川大学华西医院眼科
作者简介:刘琦,女,本科,研究方向:青光眼。
通讯作者:蔡素萍,助理研究员,研究方向:青光眼。SupingCai@126.com
收稿日期:2010-10-18 修回日期:2010-11-25

Report of two families with inborn aniridia and literature review

Qi Liu, Hao-Tian Xiang, Yong-Zhi Huang, Jiu-Mo Zhou, Xu-Yang Liu, Su-Ping Cai

Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Su-Ping Cai. Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. SupingCai@126.com

Received: 2010-10-18 Accepted: 2010-11-25

Abstract

• The inborn aniridia, which is characterized by its hypoplasia of iris, is a rare and severe disease in ophthalmology. It usually accompanies other abnormalities, such as corneal opacity, cataract, glaucoma, anopsia and so on. And it is usually a hereditary disorder of chromosomal abnormality. In this article, we report two families with inborn aniridia, and review the etiological factor, clinical manifestation, therapy and prophylaxis of the aniridia.

• KEYWORDS: inborn aniridia; family; *Pax6* gene

Liu Q, Xiang HT, Huang YZ, et al. Report of two families with inborn aniridia and literature review. *Guji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(1):154-157

摘要

先天性无虹膜为一罕见而严重的眼科疾病,以虹膜发育不良为最显著特征,并多伴发角膜混浊、白内障、青光眼、斜视等异常,通常为常染色体异常的遗传性疾病。我们将对在四川大学华西医院眼科门诊中发现的2个先天性无虹膜家系进行报告,并对其病因、临床表现、治疗与预防作一复习及总结。

关键词:先天性无虹膜;家系; *Pax6* 基因

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2011.01.056

刘琦,向浩天,黄永志,等.先天性无虹膜二家系报道并文献复习.国际眼科杂志 2011;11(1):154-157

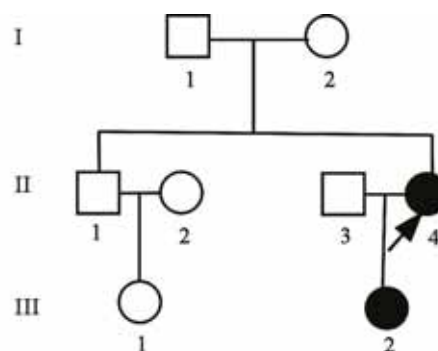
0 引言

作为一种较为少见的先天性眼部综合征,先天性无虹膜通常表现为虹膜组织高度发育不良,并伴随眼部的其他

病变如青光眼、白内障等。我们将于四川大学华西医院眼科门诊中发现的2个先天性无虹膜家系进行报告,并对其进行综述。

1 病例报告

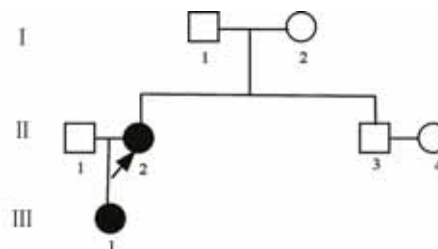
家系一(系谱图见下):



先证者:女,34岁。自幼双眼视力差,畏光。无眼红、眼痛、眼胀,无夜盲。5a前于四川省绵阳中心医院行“左眼白内障摘除术”,未装人工晶状体。育1女,同样患病;其余直系亲属无类似病例。眼科检查:Vod:0.06, Vos:数指/10cm。双眼眼位正常,各方向运动自如。双眼角膜透明,前房深度可。双眼全周虹膜缺如,右眼晶状体混浊,左眼无晶状体,周边前囊膜与后囊膜相贴,形成环形后发性白内障遮光区(图1)。双眼眼底未见异常。眼压:右眼:17.0mmHg,左眼:19.8mmHg。

女,10岁,为病例1之女。自幼双眼畏光、视力差。无眼红、眼痛、眼胀,无夜盲。眼科检查:Vod:0.05, Vos:0.05。双眼眼位正常,各方向运动自如。双眼角膜透明。双眼虹膜大部缺如。双晶状体略混。双眼眼底未见异常。眼压:右眼:28.6mmHg,左眼:34.3mmHg。予降眼压、对症处理,门诊随访。

家系二(系谱图见下):



先证者:女,32岁。自幼双眼视力差,无眼红、眼痛、夜盲等。育1女,同样患病;其余直系亲属无同样病例。眼科检查:Vod:0.04, Vos:手动/眼前。双眼球水平震颤。双眼角膜透明,全周虹膜缺如,晶状体混浊,可见悬韧带(图2)。双眼直接检眼镜窥不进。眼压:右眼:16.1mmHg,左眼:17.0mmHg。双眼角膜厚度:右眼633μm,左眼640μm。双眼B超:双眼玻璃体暗区少量点状弱回声,

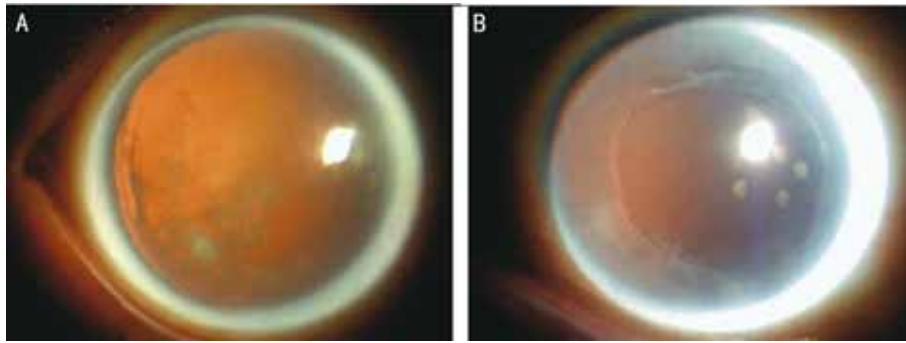


图1 病例1,前节照相 A:右眼;B:左眼。

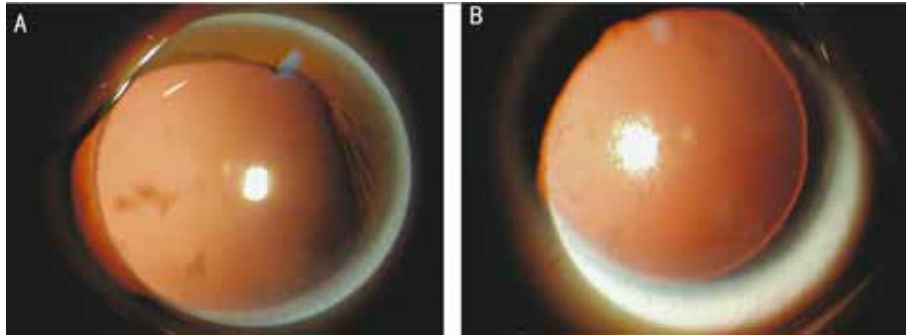


图2 病例2,前节照相 A:右眼;B:左眼。

后运动实验(+);左眼玻璃体暗区前见晶状体后囊回声增强。

2 讨论

先天性无虹膜最早于1819年由Barrata首先报告,为一种罕见而严重的先天性畸形,群体发病率约为1/50000~1/100000^[1],其最明显的临床特征是虹膜组织的退化,一般在前房角镜下可见残存的虹膜根部,多数的病例最多可见到根部一边缘很窄的虹膜组织。临床表现为极度散大的瞳孔区,范围包括整个角膜,可见眼内晶状体的赤道边缘甚至悬韧带。凡肉眼在前房能看到部分虹膜组织者称为部分性无虹膜,如果需用房角镜检查才能看到少数虹膜残端者则称为无虹膜^[2]。多为双眼发病,亦偶有单眼发病者。病变不仅涉及虹膜,还包括眼睑、角膜、晶状体、视网膜及视神经,如上睑下垂、角膜混浊、小角膜、蓝巩膜、前房异常和晶状体移位、青光眼、白内障、黄斑和视神经发育不良、巨大视网膜裂孔、视网膜脱离、眼球震颤、斜视、Reiger综合征等^[3,4]。虽然其最明显的特征是虹膜发育不良,但角膜混浊、白内障、青光眼、黄斑及视神经发育不良等才是影响视力的主要因素。

先天性无虹膜由于虹膜的发育异常,致使房角结构发生变化,睫状突、虹膜突位于虹膜基质的部分移位,因虹膜后突与睫状突相连,支持着虹膜根部,容易使前房变浅,最终可能导致房角狭窄或关闭,青光眼发生,并产生相应青光眼的视网膜、视神经损害。另有研究表明,临床上大约10%无虹膜患者伴有视神经发育不全,并且可与中心凹发育不全相关或独立发生^[4]。

50%~80%先天性无虹膜患者伴发白内障,并有进展倾向^[5]。其伴发白内障发生于出生时常表现为前极、后极晶状体混浊;皮质、皮下和板层白内障则多发生于20岁以前。另外由于悬韧带的节段性缺失,还可能产生晶状体异位^[6-8]。同时,国内外手术、研究中均发现先天性无虹膜合并白内障患者晶状体前囊膜极其脆弱,在白内障手术连续

环形撕囊中极易破裂^[7,9-11];病理学检查则提示其晶状体前囊膜厚薄不均,以变薄为主,尤其以中心为重;光镜检查示变薄的区域上皮细胞扁平,上皮细胞变性明显,线粒体空泡变性及粗面内质网扩张,溶酶体增多;细胞间隙有增宽,细胞连接有破坏^[12]。故此,其白内障手术后较正常人更易出现并发症,这也为选择人工晶状体类型以及手术操作方式增加了难度。

先天性无虹膜患者还常伴有角膜病变,并具有进行性发展的倾向,最终可能导致视功能丧失。其角膜病变通常始于10岁前,最初表现为周边角膜浅层混浊伴放射状血管翳,角膜上皮不规则增厚,Vogt栅栏完全或部分缺如,印迹细胞学显示周边角膜及结膜杯状细胞密度明显升高,表明其角膜缘干细胞缺损。病变区角膜易出现反复的上皮糜烂及溃疡。病变随年龄增长而呈向心性发展,逐渐累及全角膜,最终形成基质瘢痕,严重影响视功能^[13-15]。其发病机制涉及多个方面,如角膜缘干细胞缺乏或功能不良^[14,16],明胶酶B的表达缺陷^[17,18]以及细胞间连接的异常^[19,20]等。另外,先天性无虹膜患者常合并青光眼,长期高血压致使角膜水肿,也可能是导致角膜变性的因素之一。

先天性无虹膜还可合并其它全身异常,如Wilms瘤和/或泌尿生殖器异常、智力低下(WAGR综合征),发育迟缓,红细胞裂解能力低下等^[21],另外,丛日昌等^[22]通过对国内一庞大的先天性无虹膜家系的调查研究,发现先天性无虹膜患者还可能合并糖耐量异常乃至糖尿病、鼻窦发育异常、脑结构异常等全身疾病,并认为先天性无虹膜症并非一种独立的眼科疾病,而是包含了眼、鼻、脑、内分泌等全身各系统疾病的一种综合征。

先天性无虹膜是一种遗传病,约1/3患者为散发病例(其中部分病例为WAGR综合征患者,由11p13染色体区域缺失引起),60%散发病例可以遗传;另2/3患者有家族史,表现为常染色体显性遗传方式。Pax6基因是其致病

基因^[23]。

人类 Pax6 基因是一种转录因子,因 128 个编码氨基酸的成对结构域而得名^[24]。它位于 11q13~14,其编码蛋白 Pax 6 从 N-末端到富含脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸的 C-末端由 DNA 结合域和转录激活域组成^[25]。它编码 1 个含 422 个氨基酸的蛋白质,可通过 DNA 结合域识别目标基因,并且通过转录激活域激活下游基因的表达。Pax6 基因是眼球发育的主要控制基因^[26],是导致先天性无虹膜的遗传学基础。其变异引起疾病是由于剂量效应即 Pax 6 单倍不足(即由单一拷贝正常基因翻译的蛋白质,不能确保正常的功能)效应机制引起,继而导致功能性 Pax 6 蛋白水平的降低^[26-29]。在眼球的发育过程中,各种组织包括视盘、视泡、视网膜、晶状体及角膜均具有 Pax6 基因的表达^[30], Pax6 基因是晶状体形成的主导基因,其因结合的启动子为晶状体的特定表达所必需,故其缺陷或表达改变将直接影响晶状体的正常功能^[31]。

对先天性无虹膜的治疗,目前尚缺乏积极有效的方法,只能作对症治疗,如戴有色角膜接触镜或有色框架眼镜改善畏光症状。如伴有青光眼,对于幼年儿童,一般建议行前房角切开术;对于年龄较大的儿童,应首先药物控制眼压,因为任何手术都有损伤晶状体和晶状体悬韧带的危险,滤过性手术又有玻璃体嵌顿的危险,如果药物控制效果不理想,可考虑其他手术方式^[32]。对于合并白内障者,由于多数患者角膜透明度下降,虹膜的支撑又不够,以及晶状体悬韧带比较脆弱和不完整,且其前囊膜极其脆弱,所以行白内障囊外摘除的手术难度较大,也增加了植入人工晶状体的难度。因此应于术前进行充分准备,针对其病情特点进行调整,如使用高保持性的黏弹剂,使用吲哚青绿或台盼蓝来染囊膜,撕囊要略小,避免器械与前囊膜的接触等^[32]。人工晶状体的选择也应仔细斟酌,全虹膜隔单片式人工晶状体可改善畏光症状,且价格较低,但其要求手术切口大,眼内出血危险增多,有可能加重原发青光眼;全虹膜囊袋张力环联合折叠式人工晶状体切口小,且人工晶状体和张力环位于囊袋内,更接近于生理状态,但在植入张力环时有撑破囊袋的危险,且其价格较高^[11]。故术前应充分考虑到患者的各种情况进行选择。对于合并进行性角膜病变的患者,早期阶段可使用绷带式角膜接触镜缓解症状,羊膜移植减轻炎症,促进眼表愈合,但它们均不能解决先天性无虹膜患者的根本问题^[33]。目前较为有效的治疗方法为尸眼角膜缘移植,其取材来自尸眼的环形角膜缘移植,以获得稳定的眼表,基质严重混浊的患者可随后施行板层角膜移植或穿透性角膜移植术^[34]。

由于先天性无虹膜的遗传方式为常染色体显性遗传,在家系后代中的发病率为 50%,所以进行产前基因诊断,预防患者后代中再次出现该病的发生具有相当重要的意义。另外,散发无虹膜患者患 Wilms 肿瘤的风险约为 18%^[35,36],因此,在作遗传咨询工作时,尤其是对于散发病例,还需考虑患 Wilms 肿瘤的风险。

参考文献

- 1 Song SJ, Liu YZ, Cong RC, et al. Mutation analysis of PaxX gene in a large Chinese family with aniridia. *Chin Med J(Engl)* 2005;118(4):302-306
- 2 刘家琦,李凤鸣.实用眼科学.北京:人民卫生出版社 1999;380
- 3 李凤鸣.中华眼科学.北京:人民卫生出版社 2005;1913
- 4 McCulley TJ, Mayer K, Dahr SS, et al. Aniridia and optic nerve

- hypoplasia. *Eye* 2005;19(7):762-764
- 5 Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, et al. Aniridia. A review. *Surv Ophthalmol* 1984;28(6):621-642
- 6 Jordan T, Hanson I, Zaletayev D, et al. The human Pax6 gene is mutated in two patients with aniridia. *Nat Genet* 1992;1(5):328-332
- 7 Schneider S, Osher RH, Burk SE, et al. Thinning of the anterior capsule associated with congenital aniridia. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(3):523-525
- 8 Shaw MW, Falls HF, Neel JV. Congenital Aniridia. *Am J Hum Genet* 1960;12(4 pt 1):389-415
- 9 Burk SE, DaMata AP, Snyder ME, et al. Prosthetic iris implantation for congenital, traumatic, or functional iris deficiencies. *J Cataract Refract Surg* 2001;27(11):1732-1740
- 10 Osher RH, Burk SE. Cataract surgery combined with implantation of an artificial iris. *J Cataract Refract Surg* 1999;25(11):1540-1547
- 11 杨国渊,刘谊,万新娟.先天性无虹膜合并先天性白内障 1 例.国际眼科杂志 2009;9(9):1840
- 12 侯志强,郝燕生,王薇,等.家族性先天性无虹膜合并白内障患者晶状体前囊膜异常的临床病理学研究.北京大学学报(医学版) 2005;37(5):494-497
- 13 Mackman G, Brightbill FS, Optiz JM. Corneal changes in aniridia. *Am J Ophthalmol* 1979;87(4):497-502
- 14 Nishida K, Kinoshita S, Ohashi Y, et al. Ocular surface abnormalities in aniridia. *Am J Ophthalmol* 1995;120(3):368-375
- 15 Jastaneiah S, Al-Rajhi AA. Association of aniridia and dry eye. *Ophthalmology* 2005;112(9):1535-1540
- 16 Puangsricharern V, Tseng SC. Cytologic evidence of corneal diseases with limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 1995;102(10):1476-1485
- 17 Mohan R, Chintala SK, Jung JC, et al. Matrix metalloproteinase gelatinase B(MMP-9) coordinates and effects epithelial regeneration. *J Biol Chem* 2002;277(3):2065-2072
- 18 Sivak JM, Mohan R, Rinehart WB, et al. Pax-6 expression and activity are induced in the reepithelializing cornea and control activity of the transcriptional promoter for matrix metalloproteinase gelatinase B. *Dev Biol* 2000;222(1):41-54
- 19 Tseng SC, Li DQ. Comparison of protein kinase C subtype expression between normal and aniridic human ocular surfaces: implications for limbal stem cell dysfunction in aniridia. *Cornea* 1996;15(2):168-178
- 20 Davis J, Duncan MK, Robison WG, et al. Requirement for Pax6 in corneal morphogenesis: a role in adhesion. *J Cell Sci* 2003;116(pt 11):2157-2167
- 21 Barletta C, Castello MA, Ferrante E, et al. 11p13 deletion and reduced RBC catalase in a patient with aniridia, glaucoma and bilateral Wilms' tumor. *Tumor* 1985;71(2):119-121
- 22 丛日昌,韩丽川,宋书娟. PAX6 基因突变至先天性无虹膜一家系的临床相关性研究.眼科新进展 2008;28(11):829-831,849
- 23 Glaser T, Walton DS, Maas RL. Genomic structure, evolutionary conservation and aniridia mutations in the human Pax6 gene. *Nat Genet* 1992;2(3):232-239
- 24 Martha A, Ferrell RE, Minta-Hittner H, et al. Paired box mutations in familial and sporadic aniridia predicts truncated aniridia proteins. *Am J Hum Genet* 1994;54(5):801-811
- 25 Mishra R, Gorlov IP, Chao LY, et al. PAX6, paired domain influence sequence recognition by the homeodomain. *J Biol Chem* 2002;277(51):49488-49494
- 26 Glaser T, Jepeal L, Edwards JG, et al. Pax6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, an ophthalmia and central nervous system defects. *Nat Genet* 1994;7(4):463-471
- 27 Quiring R, Walldorf U, Kloter U, et al. Homology of the eyeless gene of Drosophila to the small eye gene in mice and aniridia in humans. *Science* 1994;265(5173):785-789

- 28 Crolla JA, Van Heyningen V. Frequent chromosome aberrations revealed by molecular cytogenetic studies in patients with aniridia. *Am J Hum Genet* 2002;71(5):1138-1149
- 29 Vincent MC, Pujo AL, Olivier D, et al. Screening for Pax6 gene mutations is consistent with haplo insufficiency as the main mechanism leading to various ocular defects. *Eur J Hum Genet* 2003;11(2):163-169
- 30 Azuma N, Nishina S, Okuyama T, et al. Pax6 missense mutation in isolated foveal hypoplasia. *Nat Genet* 1996;13(2):141-142
- 31 Tassabehji M, Read AP, Newton VE, et al. Mutations in the Pax-3 gene causing Waardenburg's Syndrome type 1 and type 2. *Nat Genet* 1993;3(1):26-30
- 32 李蓉,邓应平. 先天性无虹膜1例. *眼科新进展* 2007;27(5):348
- 33 Tseng SCG, Prabhasawat P, Barton K, et al. Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. *Arch Ophthalmol* 1998;116(4):431-441
- 34 Holland EJ, Djalilian AR, Schwartz GS. Management of aniridic keratopathy with keratolimbal allograft;a limbal stem cell transplantation technique. *Ophthalmology* 2003;110(1):125-130
- 35 Gronskov K, Olsen JH, Sand A, et al. Population-based risk estimates of Wilms tumor in sporadic aniridia. A comprehensive mutation screening procedure of PAX6 identifies 80% of mutations in aniridia. *Hum Genet* 2001;109(1):11-18
- 36 Muto R, Yamamori S, Ohashi H, et al. Prediction by FISH analysis of the occurrence of Wilms tumor in aniridia patients. *Am J Med Genet* 2002;108(4):285-289