

非共同性斜视遗传学机制研究

秦 曼¹, 胡 敏²

(1.昆明医科大学, 云南 昆明 650000;

2.云南大学附属医院/云南省第二人民医院, 云南 昆明 650000)

摘要:斜视是指两眼不能同时注视目标,属眼外肌疾病,可分为共同性斜视和非共同性斜视两大类。非共同性斜视是指双眼出现眼位偏斜且同时伴有不同程度的眼球运动障碍的一类疾病。研究发现一些非共同性斜视表现出很强的家族性,先天性颅神经支配异常性疾病(CCDDS)和非共同性斜视紧密相关,并用来解释共同性斜视的遗传学机制,该病是由先天性颅神经核及其各自的颅神经发育异常引起的一组疾病,临床表现为相关肌肉运动或联动异常。本文就近年来对先天性颅神经支配异常性疾病的遗传学研究作一综述。

关键词:非共同性斜视;先天性颅神经支配异常性疾病;先天性眼外肌纤维化;Duane 眼球后退综合征;Mobius 综合征

中图分类号:R3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.04.013

文章编号:1006-1959(2021)04-0049-04

Study on Genetic Mechanism of Nonconcomitant Strabismus

QIN Man¹, HU Min²

(1.Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan, China;

2.Affiliated Hospital of Yunnan University/the Second People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650000, Yunnan, China)

Abstract:Strabismus refers to the inability of both eyes to look at the target at the same time. It is an extraocular muscle disease and can be divided into two categories: concomitant strabismus and nonconcomitant strabismus. Nonconcomitant strabismus refers to a type of disease in which both eyes appear to be deviated and accompanied by varying degrees of eye movement disorders. Studies have found that some nonconcomitant strabismus show a strong familial nature, and congenital cranial nerve innervation abnormalities (CCDDS) are closely related to nonconcomitant strabismus, and used to explain the genetic mechanism of concomitant strabismus. The disease is a group of diseases caused by congenital cranial nerve nuclei and their respective cranial nerve development abnormalities. The clinical manifestation is abnormal muscle movement or linkage. This article reviews the genetic studies of congenital cranial nerve innervation disorders in recent years.

Key words:Nonconcomitant strabismus; Congenital cranial nerve innervation abnormalities; Congenital extraocular muscle fibrosis; Duane's eyeball syndrome; Mobius syndrome

斜视(strabismus)是一种因为眼外肌不平衡,而引起一只眼睛不能同另一只眼睛取得双眼视觉的疾病,是较常见的一类眼科疾病,对儿童视觉发育、双眼视功能影响极大,同时影响眼外观,对患儿心理健康造成危害,也是导致儿童盲的主要原因之一^[1]。目前我国青少年斜视患病率已超过 1%,已经成为与近视和弱视等眼病一样威胁青少年健康的一大疾病。非共同性斜视是指双眼出现眼位偏斜且同时伴有不同程度的眼球运动障碍,也被称作麻痹性或复杂性斜视。其发病机制是神经、肌肉或神经核自身病变引起的单条或多条眼外肌部分或完全麻痹导致。目前常用先天性颅神经支配异常性疾病(CCDDS)来阐述非共同性斜视的遗传学机制。CCDDS 与非共同性斜视相关的主要有先天性眼外肌纤维化(CFEOM)、Duane 眼球后退综合征(DRS)、Mobius 综合征(MS)、水平注视麻痹伴进行性脊柱侧凸(HGPPS)^[2]4 类,是一种复杂的斜视疾病,手术治疗困难,潜在的基因诊断知识可能有助于指导外科

治疗方法^[3]。本文对 CCDDS 不同分型的基因突变位点进行总结,旨在为其基因诊治提供参考。

1 先天性眼外肌纤维化

CFEOM 曾经被认为是作为眼部病理学的源头,早在 19 世纪末就有学者首次对这种疾病表现进行了描述,但直到 1956 年劳克林才首次用 CFEOM 这个词命名了这一类疾病。患有 CFEOM 的患者可能出现下巴向上的头部姿势、上睑下垂,严重的眼外肌运动受限,高度屈光不正,尤其是散光,而且弱视在这类患者中很常见,大多数患者缺少双眼单视,也有交替性低斜视和假性上睑下垂^[4]、马库斯下巴-眨眼联动^[5]、视网膜营养不良^[6]、Kallmann 综合征^[7]等罕见表现。CFEOM 的遗传方式既有常染色体显性遗传,也有常染色体隐性遗传。目前已知的知道先天性眼外肌纤维化有 3 种不同遗传学类型:CFEOM1, CFEOM2 和 CFEOM3^[8]。

1.1 CFEOM1 CFEOM1 是一种先天性、非进展性、限制性斜视综合征,是 CFEOM 中最常见的一种类型,常表现为双侧上睑下垂,双眼运动异常,眼球固定于下转位至少 10°且上转不能过中线,被动牵拉试验阳性,不同程度的水平运动受限,异常头位表现为下颌抬高,向上注视时急动性集合运动。CFEOM1 的遗传方式为常染色体显性遗传,最常见的原因是定位于染色体 12q12 的 FEOM1 位点上的 KIF21A 基因的突变, KIF21A 基因编码一个运动蛋白,该运动蛋白是微

基金项目:1. 云南省科技厅——昆明医科大学应用基础研究联合专项面上项目[编号:2019FE001(-095)];2. 昆明医科大学研究生创新基金(编号:2020S227)

作者简介:秦曼(1995.9-),女,云南昆明人,硕士研究生,主要从事眼视光、小儿眼病及斜弱视的诊疗研究

通讯作者:胡敏(1974.9-),男,云南昆明人,博士,主任医师,主要从事眼视光、小儿眼病及斜弱视的诊疗研究

管依赖的分子马达蛋白质超家族的成员之一,负责运输细胞内的货物,例如 mRNA、蛋白质、囊泡和细胞器等^[9]。KIF21A 突变会引起轴突的停滞和异常的神经支配,从而导致肌肉纤维化发生斜视^[9]。Ramahi M 等^[11]、Chen H 等^[12]分别在伊朗和我国的 CFEOM1 患者家系中发现 KIF21A 基因致病性变异体,突变位点为 c.2860C>T。而 Khan AO 等^[13]对沙特阿拉伯家系 CFEOM1 患者进行了研究,并未发现 KIF21A 基因的突变,还需更多的科学研究来进行考证。除此之外,也有研究发现有很少一部分患者是由于定位于染色体 16q24 的 FEOM3 位点上的 TUBB 3 基因突变所导致的 CFEOM1^[14]。Abu-Amero KK 等^[15]对来自两个不同家庭的 CFEOM1 患病儿童进行了候选基因分析(KIF21A, TUBB3, SALL4, CHN1, HOXA1)和高分辨率阵列比较基因组杂交,发现了 GRHL2 的缺失。GRHL2 是果蝇蛋白粒状头(GRH)的哺乳动物同源物,是颗粒状上皮形态发生过程中转录因子家族的一部分^[16]。随着 CFEOM1 疾病谱不断增加,以上几个遗传突变位点将会得到更有力的验证。

1.2 CFEOM2 CFEOM2 的个体特征表现为明显的双眼上睑下垂、双眼固定为外展位,内转、上转、下转运动缺如,被动牵拉试验阳性,异常头位表现为向注视眼反方向转头,且伴有轻度下颌抬高和不规则瞳孔缩小。该表现型与 CFEOM1 类似,但 CFEOM2 是常染色体隐性遗传。Nakano M 等^[17]研究发现该表现是定位于染色体 11q13 的 FEOM2 位点上的 PHOX2A 基因突变产生的。Dong JM 等^[18]在我国患病家庭中也发现了 PHOX2A 基因突变是导致 2 型眼外肌先天性纤维化发作的原因。PHOX2A 编码同源异构域转录因子,已有关于大鼠和河豚鱼研究证明这种转录因子在动眼神经和外展神经运动 α 神经元的发育中具有重要作用,其突变导致多条颅神经缺如或发育异常,使得眼部肌肉发生纤维化病变产生斜视^[19]。目前对 CFEOM2 的遗传学研究较少,可能与该患病率低,患病家系信息较难收集,暂未发现新的突变位点有关,仍有待进一步研究。

1.3 CFEOM3 CFEOM3 临床表现多种多样,包括不同程度的上睑下垂和眼肌麻痹,从轻度到重度不等。重度患者临床表现与 CFEOM1 类似,但中度患者眼位正常,垂直方向注视时眼球运动轻度受限,这与 CFEOM1 及 CFEOM2 都有所不同。该表现型的遗传方式为常染色体显性遗传,但是具有可变的外显性,大多数 CFEOM3 型病变是由于位于 16q24 FEOM3 位点的 TUBB3 错义突变造成的。TUBB3 基因编码具有神经元特异性的微管蛋白,该微管蛋白是哺乳动物中至今发现的 6 种 β-微管蛋白之一,是轴突导向和维护所必需的蛋白,因此该基因突变也会导致眼部肌肉纤维化,从而导致斜弱视^[14]。Smith SC 等^[20]研

究显示,虽然 TUBB3 中的错义突变与 CFEOM3 相关,但相同的 TUBB3 突变也可以产生其他的表型,比如弱视、散光、视盘苍白和视神经发展的延迟等综合征,这说明 TUBB3 同一位点的突变所导致的表现是不同的,也可能是同时发生的,意味着该基因功能错综复杂,有待进一步研究。而其他基因的突变,比如 COL25A1 突变,也可能间接导致 TUBB3 水平发生改变,从而患上 CFEOM3^[21]。除此之外,Chen J 等^[22]还认为,对于我国的 CFEOM3 患者,KIF21A 基因可能是主要的致病基因,不过只是少数病例的研究中发现,有待更多病例的验证。Aubourg P 等^[23]在 2005 年发现了一个新的突变位点——FEOM4,是 2 号染色体和 13 号染色体的平衡易位,这是已知首次在 CFEOM3 人群中验证到该突变位点。除了已知的 CFEOM3 典型症状外,还有一部分患者伴有双手少指或并指畸形,后被称为 TUKEL 综合征^[24],遗传方式也为常染色体隐性遗传,但这一类病例非常罕见。

2 Duane 眼球后退综合征

DRS 是 CCDDs 中最为常见的类型,约占斜视病例的 1%~4%。DRS 的特征是眼球外转受限,不同程度的内转受限,内转时眼球后退同时向内上或者向内下偏斜。通常散发,但也可作为显性或隐性性状且常与其它先天异常伴发。根据目前对 DRS 遗传学的了解,至少有 6 个基因,包括 SALL4、CHN1、HOXA1、MAFB、KIF21A 和 TUBB3,已被确定与 DRS 具有相关性^[25,26]。CHN 1 功能突变会破坏大脑轴突的生长或引导,而这些轴突对发育中的眼外肌进行神经支配^[27]。在以往的研究中,曾将此病的致病基因定位于染色体 20q13,在染色体的这个位置有 SALL4 基因的截短性突变,但新的研究发现仅在 DS 合并桡骨发育不良(可伴有耳聋和躯体发育异常)时才存在 SALL4 突变,而单纯 DS 病变未发现 SALL4 突变^[25]。HOXA1 是同源异形盒转录因子,对于脑和头部的发育有重要作用,但 Tischfield MA 等^[28]对单纯性 DS 患者进行研究未发现 HOXA1 任何突变。这两个研究表明 SALL4 和 HOXA1 突变并不是引起 DS 的主要原因。近期有不少学者发现转录因子 MAFB 的突变会导致或许与 Duane 综合征,不过他们的研究对象并不是单纯的 Duane 综合征,有的合并局灶性节段性肾小球肾炎^[29],有的合并内耳缺陷^[26],是否 MAFB 的突变能直接导致 Duane 综合征还尚未可知。

3 Mobius 综合征

MS 表现为第六颅神经麻痹引起的眼球不能外展,常为双侧性,伴有不同程度的内转障碍,且双侧遗传性面神经麻痹,常为双侧不对称性。此外,可同时伴颅面畸形、肌肉畸形、四肢骨骼肌畸形和智力发育迟缓等表现^[30]。MS 患者有常染色体 1P22、13q12.2-13 相互易位,且已发现了一些与发病有关

的基因,如 PLXND1 和 REV3L,染色体 10 q 等^[31],最近也有学者在 MS 患者中发现了 CFEOM3A 和 TUBB3 突变,表明其他基因的新突变可能与 MS 患者有关^[32],但都还需要更多且更具体的研究来证明。

4 水平注视麻痹伴进行性脊柱侧凸

水平注视麻痹伴进行性脊柱侧凸(HGPPS)是一种罕见的常染色体隐性遗传病,主要表现为侧视受限和早发且严重的脊柱侧凸,与具有常染色体隐性遗传模式的近亲家系中的 ROBO3 突变有关,而该基因是脑神经轴突跨中线所必需的,其基因突变使神经元轴突生长功能受损,从而导致神经纤维在中枢交叉功能受损而发生病变^[33]。Rousan LA 等^[34]研究在 2 个约旦家族的有 6 个 HGPPS 个体中发现了 2 个新的 ROBO3 基因突变。Bouchoucha S 等^[35]对来自 6 个无亲属血缘家族的 13 例突尼斯 HGPPS 患者进行了遗传调查,使用经典 Sanger 和整个外显子组测序搜索了 HGPPS 的致病突变基因,在 ROBO3 基因中鉴定出 4 个不同的纯合突变。而 Xiu Y 等^[36]的研究获得了 2 例我国 HGPPS 患者的资料,兄弟俩具有 ROBO3 基因的复合杂合突变 c.3165G>A (p.W1055X)和 c.955G>A (p.E319K)。c.3165G>A 突变是一种新的无意义突变,该研究报告了我国家庭患者中携带新的 ROBO3 基因突变的 HGPPS 前 2 例,从而扩大了疾病谱。现有研究显示错义突变是 ROBO3 基因中最常见的突变类型。但随着疾病谱不断扩大, HGPPS 的遗传学相关研究可能会随之增加。

综上所述,非共同性斜视致病基因多种多样,在人体发育过程中起到非常关键的作用。目前 CCDDs 诊断主要依赖于表型分析,不够快速与精确,斜视手术技术虽日益成熟,但像 CCDDs 这样发病机理较为复杂,分型繁多的非共同性斜视,单纯的盲目地行手术治疗可能不能取得较理想的效果。而对此类遗传性难治性疾病,追溯其发病基因并对基因功能进行深入研究,将为诊断和治疗提供新的思路。

参考文献:

- [1]赵堪兴.斜视弱视的临床与基础研究[J].天津科技,2014(3):19-23.
- [2]Vivian AJ. Congenital fibrosis of the extra-ocular muscles (CFEOM) and the cranial dysinnervation disorders[J]. Eye (Lond), 2020,34(2):251-255.
- [3]Heidary G, Mackinnon S, Elliott A, et al. Outcomes of strabismus surgery in genetically confirmed congenital fibrosis of the extraocular muscles[J]. J AAPOS, 2019,23(5):e1-253,e6.
- [4]Sedarous F, Chan T, Makar I. Alternating Hypotropia with Pseudoptosis: A New Phenotype of Congenital Cranial Dysinnervation Disorder[J]. Case Rep Ophthalmol, 2018,9(1):96-101.
- [5]Kacar Bayram A, Per H, Quon J, et al. A rare case of congenital fibrosis of extraocular muscle type 1A due to KIF21A mutation with Marcus Gunn jaw-winking phenomenon [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2015,19(6):743-746.

- [6]Khan AO, Almutlaq M, Oystreck DT, et al. Retinal Dysfunction in Patients with Congenital Fibrosis of the Extraocular Muscles Type 2[J]. Ophthalmic Genet, 2016,37(2):130-136.
- [7]Balasubramanian R, Chew S, MacKinnon SE, et al. Expanding the phenotypic spectrum and variability of endocrine abnormalities associated with TUBB3 E410K syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015,100(3):E473-E477.
- [8]Oystreck DT. Ophthalmoplegia and Congenital Cranial Dysinnervation Disorders[J]. J Binocul Vis Ocul Motil, 2018,68(1):31-33.
- [9]Pan W, Sun K, Tang K, et al. Structural insights into ankyrin repeat-mediated recognition of the kinesin motor protein KIF21A by KANK1, a scaffold protein in focal adhesion [J]. J Biol Chem, 2018,293(6):1944-1956.
- [10]Soliani L, Spagnoli C, Salerno GG, et al. A Novel De Novo KIF21A Variant in a Patient With Congenital Fibrosis of the Extraocular Muscles With a Syndromic CFEOM Phenotype[J]. J Neuroophthalmol, 2021,41(1):e85-e88.
- [11]Ramahi M, Rad A, Shirzadeh E, et al. KIF21A Gene c.2860C>T Mutation in CFEOM1A: The First Report from Iran [J]. Avicenna J Med Biotechnol, 2018,10(4):273-276.
- [12]Chen H, Liu T, Zeng Z, et al. Clinical characteristics of a KIF21A mutation in a Chinese family with congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1 [J]. Medicine (Baltimore), 2017,96(38):e8068.
- [13]Khan AO, Shinwari J, Omar A, et al. Lack of KIF21A mutations in congenital fibrosis of the extraocular muscles type I patients from consanguineous Saudi Arabian families [J]. Mol Vis, 2011(17):218-224.
- [14]Tischfield MA, Baris HN, Wu C, et al. Human TUBB3 mutations perturb microtubule dynamics, kinesin interactions, and axon guidance[J]. Cell, 2010,140(1):74-87.
- [15]Abu-Amero KK, Kondkar AA, Khan AO. A microdeletion in the GRHL2 Gene in two unrelated patients with congenital fibrosis of the extra ocular muscles [J]. BMC Res Notes, 2017,10(1):562.
- [16]Gao X, Bali AS, Randell SH, et al. GRHL2 coordinates regeneration of a polarized mucociliary epithelium from basal stem cells[J]. J Cell Biol, 2015,211(3):669-682.
- [17]Nakano M, Yamada K, Fain J, et al. Homozygous mutations in ARIX (PHOX2A) result in congenital fibrosis of the extraocular muscles type 2[J]. Nat Genet, 2001,29(3):315-320.
- [18]Dong JM, Shen Q, Li J, et al. Identification of a novel PHOX2A gene mutation in a Chinese family with congenital fibrosis of extraocular muscles type 2 [J]. Chin J Med Genet, 2012,29(1):5-8.
- [19]Burbach JP, Hellemons AJ, Grant P, et al. The homeodomain transcription factor Phox2 in the stellate ganglion of the squid Loligo pealei[J]. Biol Open, 2015,4(8):954-960.
- [20]Smith SC, Olney AH, Beavers A, et al. The recurrent TUBB3 Gly98Ser substitution is the first described to inconsistently result in CFEOM3[J]. Am J Med Genet A, 2020,182(9):2161-2167.

(下转第 56 页)

(上接第51页)

- [21]Shinwari JM,Khan A,Awad S,et al.Recessive mutations in COL25A1 are a cause of congenital cranial dysinnervation disorder[J].Am J Hum Genet,2015,96(1):147-152.
- [22]Chen J,Ye Q,Deng D,et al.KIF21A mutation in two Chinese families with congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1 and 3[J].Mol Med Rep,2016,14(4):3145-3151.
- [23]Aubourg P,Krahn M,Bernard R,et al.Assignment of a new congenital fibrosis of extraocular muscles type 3 (CFEOM3) locus, FEOM4, based on a balanced translocation t (2;13) (q37.3;q12.11) and identification of candidate genes [J].J Med Genet, 2005,42(3):253-259.
- [24]Tukel T,Uzumcu A,Gezer A,et al.A new syndrome, congenital extraocular muscle fibrosis with ulnar hand anomalies, maps to chromosome 21qter[J].J Med Genet,2005,42(5):408-415.
- [25]Abu-Amero KK,Khan AO,Oystreck DT,et al.The genetics of nonsyndromic bilateral Duane retraction syndrome [J].J AAPOS,2016,20(5):396-400,e2.
- [26]Park JG,Tischfield MA,Nugent AA,et al.Loss of MAFB Function in Humans and Mice Causes Duane Syndrome, Aberrant Extraocular Muscle Innervation, and Inner-Ear Defects [J].Am J Hum Genet,2016,98(6):1220-1227.
- [27]Zhou TC,Duan WH,Fu XL,et al.Identification of a novel CHN1 p.(Phe213Val) variant in a large Han Chinese family with congenital Duane retraction syndrome [J].Sci Rep,2020,10 (1): 16225.
- [28]Tischfield MA,Chan WM,Grunert JF,et al.HOXA1 mutations are not a common cause of Duane anomaly [J].Am J Med Genet A,2006,140(8):900-902.
- [29]Sato Y,Tsukaguchi H,Morita H,et al.A mutation in transcription factor MAFB causes Focal Segmental Glomerulosclerosis with Duane Retraction Syndrome[J].Kidney Int,2018,94(2):396-407.
- [30]Picciolini O,Porro M,Cattaneo E,et al.Moebius syndrome: clinical features, diagnosis, management and early intervention[J].Ital J Pediatr,2016,42(1):56.
- [31]Tomas-Roca L,Tsaalbi-Shtylik A,Jansen JG,et al.De novo mutations in PLXND1 and REV3L cause Moebius syndrome [J].Nat Commun,2015(6):7199.
- [32]Patel RM,Liu D,Gonzaga-Jauregui C,et al.An exome sequencing study of Moebius syndrome including atypical cases reveals an individual with CFEOM3A and a TUBB3 mutation[J].Cold Spring Harb Mol Case Stud,2017,3(2):a000984.
- [33]Friocourt F,Chédotal A.The Robo3 receptor, a key player in the development, evolution, and function of commissural systems [J].Dev Neurobiol,2017,77(7):876-890.
- [34]Rousan LA,Qased A,Audat ZA,et al.Horizontal gaze palsy and progressive scoliosis with two novel ROBO3 gene mutations in two Jordanian families [J].Ophthalmic Genet,2019,40 (2):150-156.
- [35]Bouchoucha S,Chikhaoui A,Najjar D,et al.Clinical and Genetic Heterogeneity in Six Tunisian Families With Horizontal Gaze Palsy With Progressive Scoliosis: A Retrospective Study of 13 Cases[J].Front Pediatr,2020(8):172.
- [36]Xiu Y,Lv Z,Wang D,et al.Introducing and Reviewing a Novel Mutation of ROBO3 in Horizontal Gaze Palsy with Progressive Scoliosis from a Chinese Family [J].J Mol Neurosci, 2021,71(2):293-301.

收稿日期:2020-09-30;修回日期:2020-10-13

编辑/宋伟