

角膜脆弱综合征1例

林青鸿 周行涛

(复旦大学附属耳鼻喉科医院眼科 上海 200031)

【摘要】 38岁男性，因“左眼视力显著下降半年”就诊。患者4岁时右眼外伤性眼球破裂，行右眼眼球摘除。左眼裸眼视力FC/30 cm，眼压13.5 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)，眼轴长度28.59 mm。裂隙灯提示左眼角膜厚度变薄前凸，角膜上方后弹力层瘢痕；Pentacam角膜地形图和前节OCT显示角膜球形扩张，最薄点厚度为160 μm。角膜前表面对称性差，且曲率增高至64.2 D，后表面高度21 μm，初步诊断为圆锥角膜。进一步眼底照相和后节OCT检查发现患者左眼黄斑出血，体型矮胖，小关节过度活动和反复肩关节脱臼。追问病史得知患者父母亲为近亲结婚，曾祖母也进行过眼球摘除，因此推测可能是遗传性的全身结缔组织病变。对患者进一步补充X线片、CT等全身检查，并对患者及其家庭成员进行全外显子组测序，测序结果提示患者携带ZNF469基因的纯合移码突变，最终诊断为角膜脆弱综合征1亚型。讨论体会：圆锥角膜可能会掩盖患者其他的症状或体征，不能忽视其他眼部和全身的检查以及病史的完善，基因检测可以为临床上疑难病例的诊断提供有力佐证。

【关键词】 圆锥角膜；全外显子组测序；角膜脆弱综合征

A case of brittle cornea syndrome 1 LIN Qinghong, ZHOU Xingtao. Department of Ophthalmology, Eye & ENT Hospital, Fudan university, Shanghai 200031, China

Corresponding author: ZHOU Xingtao, Email: xingtaozhou@fudan.edu.cn

【Abstract】 A 38 year old male was hospitalized because of significantly decreased visual acuity in his left eye for half a year. At the age of 4, the patient had a traumatic rupture of the right eye and underwent enucleation of the right eye. The uncorrected visual acuity of the left eye was FC/30 cm, the intraocular pressure was 13.5mmHg (1mmHg=0.133kPa), and the axial length was 28.59 mm. Slit lamp showed a thinned and protruded cornea with a scar in the Descemet's membrane in the superior half of the left cornea. Pentacam and anterior segment optical coherence tomography showed spherical expansion of the cornea with a thinnest point of 160 μm in thickness. The symmetry of the anterior surface of the cornea was poor, and the curvature was as high as 64.2 D, and the height of the posterior surface was 21 μm. Thus, the initial diagnosis was keratoconus. Further fundus photography and posterior segment OCT examination showed that the patient had macular hemorrhage in the left eye. Furthermore, a short and stout stature, hypermobility of small joints and repeated shoulder dislocations was collected from this patient's medical history. Additionally, it is worth noting that the patient's parents have a consanguineous marriage, and her great grandmother also had an eye enucleation. Therefore, it was presumed that it might be a hereditary systemic connective tissue disease. Further supplemented X-ray, CT and other systemic examinations, and whole exome sequencing(WES) were performed on the patient and his family members. The sequencing results suggested that the patient carried a homozygous frameshift mutation of ZNF469 gene, and was finally diagnosed as brittle cornea syndrome 1(BCS1). Discussion and experience: keratoconus may cover up other symptoms or signs of patients, detailed ocular and systemic examinations and medical history cannot be ignored. Genetic testing can provide strong evidence for the diagnosis of difficult cases in clinic.

【Key words】 Keratoconus; Whole exome sequencing; Brittle cornea syndrome

周行涛医师：患者男性，38岁，因“左眼视力显著下降半年”至我院就诊，这是患者到我院时的外观情况(图1A、B)。患者否认左眼其他眼病史

和外伤史，同时否认全身病史。在座各位医师，从患者的外观发现有什么异常？

通信作者：周行涛 (Email: xingtaozhou@fudan.edu.cn)

DOI:10.14166/j.issn.1671-2420.2025.s1.009



图1 患者外观图 A. 眼部情况; B. 全身情况。

钱江医师: 患者右眼球是义眼台植入术后, 需要进一步询问右眼的病史。同时左眼建议进一步补充地形图等检查。

周行涛医师: 追问病史, 患者4岁时因轻度眼球碰撞导致右眼角膜破裂, 行右眼眼球摘除, 义眼台植入, 左眼自幼矫正视力欠佳。查体: 左眼裸眼视力FC/30 cm, 眼压13.5 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 眼轴长度28.59 mm。左眼最佳矫正视力为0.3(-17.50 DS/-2.00 DC×180°)。裂隙灯检查: 左眼角膜球形扩张变薄, 前凸; 巩膜变薄, 蓝巩膜; 上方角膜可见后弹力层瘢痕(图2)。图3为患者左眼的Pentacam角膜地形图, 从这个地形图可以发现什么?

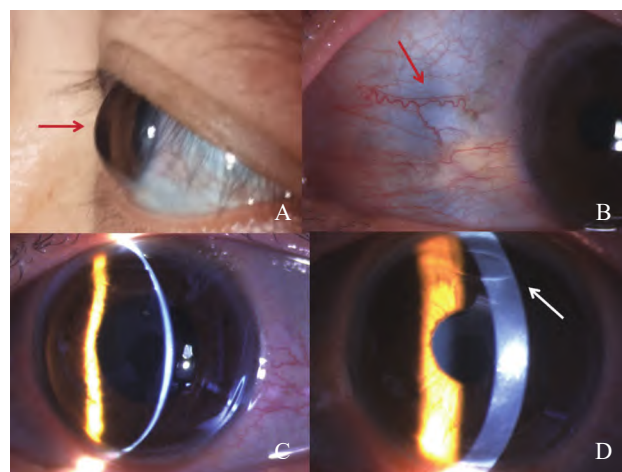


图2 患者裂隙灯检查 A. 可见角膜前凸; B. 可见蓝巩膜; C. 可见角膜扩张性变薄; D. 可见上方的后弹力层瘢痕。

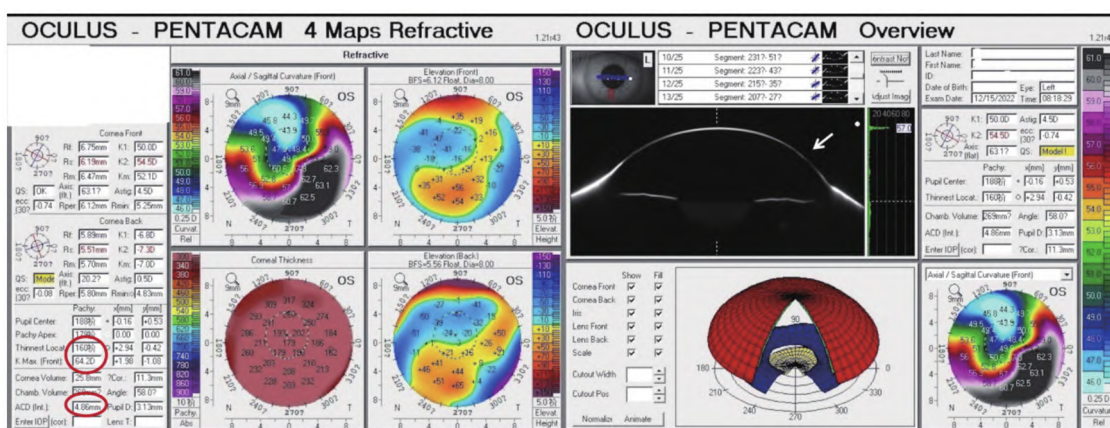


图3 患者左眼 Pentacam 角膜地形图

李美燕医师: 患者角膜呈球形扩张变薄, 左眼角膜最薄点仅为160 μm; 角膜前边面不规则, 对称性差, 曲率增高, 最高点为64.2 D; 后表面高度也有所增高, 约21 μm; 另外这个患者的前房比较深, 有4.8 mm以上, 从地形图来看, 符合圆锥角膜或球形角膜的特点。

周行涛医师: 确实, 单从地形图来看, 患者的左眼是符合圆锥角膜或球形角膜的特点。我们进一步完善了其他眼部检查, 前节光学相干层析成像(optical coherence tomography, OCT, 图4) 清楚显示了角膜的扩张性变薄和上方的后弹力层瘢痕外, 我们在图4A中还发现, 角膜中央区缺乏正常的前

弹力层组织。左眼角膜内皮细胞数量和形态未见明显异常。散瞳后裂隙灯检查未发现晶体脱位和混浊的情况 (图 5A); 眼底照相, 后节 OCT 和眼 B 超 (图 5B、C、D) 提示患者左眼高度近视眼底表现, 黄斑

出血, 后巩膜葡萄肿。从目前的眼部检查是否可以诊断为左眼圆锥角膜, 黄斑出血? 如果是在座各位医师接诊, 还需要补充其他检查吗?

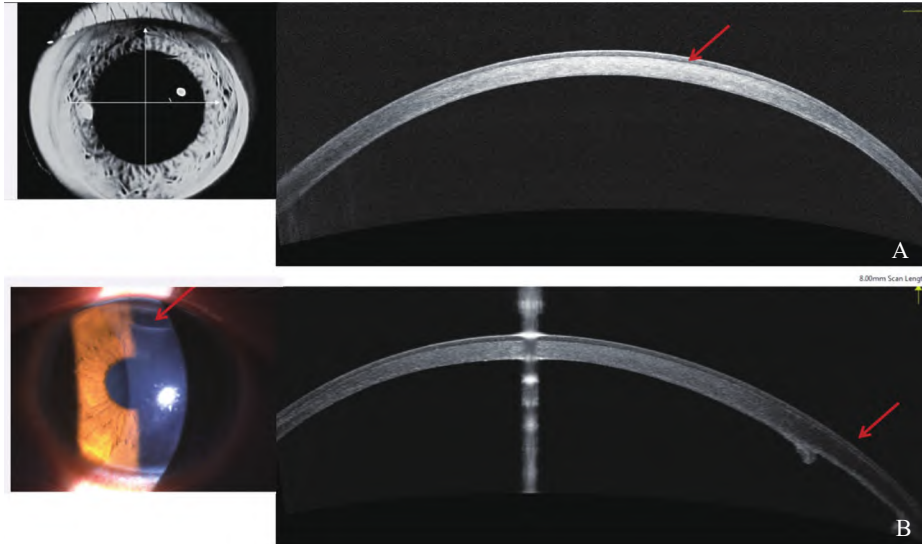


图 4 患者前节 OCT A. 箭头所示为角膜中央区缺乏正常的前弹力层组织; B. 提示角膜的扩张性变薄, 箭头所示为上方的后弹力层瘢痕。

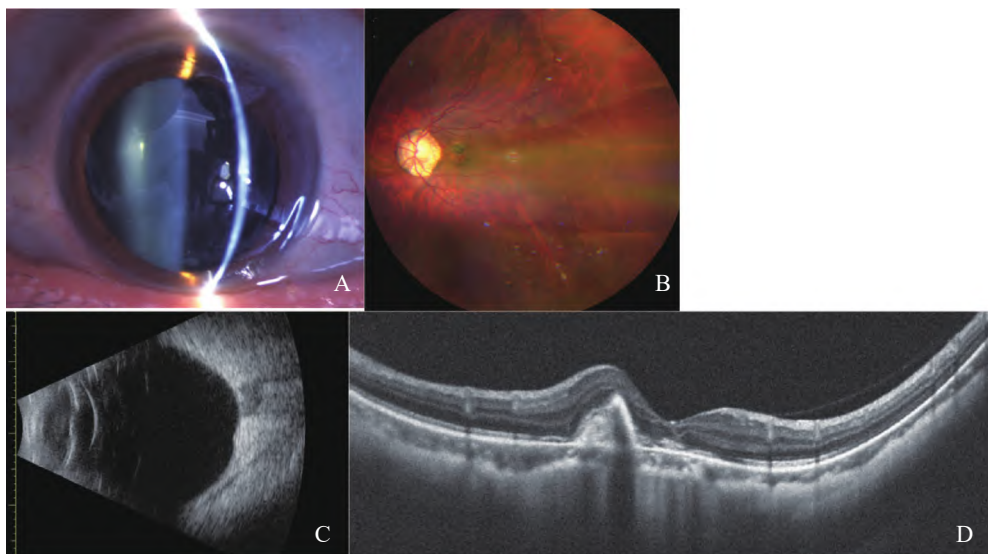


图 5 患者散瞳后裂隙灯检查和眼底检查 A. 裂隙灯检查结果; B~D. 眼底检查结果。

彭晓燕医师: 患者左眼球破裂是在轻微的眼部碰撞之后发生的, 高度怀疑有没有全身结缔组织疾病, 建议进一步完善全身检查。

周行涛医师: 确实, 我们也考虑到了这一点。患者来院的时候我们拍了他的外观图, 可以看出他的体型是矮胖型的 (身高 158 cm, 体重 >80 kg), 但是他的父母亲, 弟弟都是瘦高体型, 沟通过程中发现患者的小手指关节有轻度挛缩, 小关节过度活动的情况, 并且检查发现患者存在明显的扁平足 (图 6)。患者皮肤弹性检查并未发现明显异常。此外, 患者

的父母亲和弟弟曾于外院进行眼部检查, 未发现明显眼部异常, 但患者的曾祖母在 10 岁的时候, 同样因为轻度的碰撞导致左眼球破裂。曾祖母和患者两人这么相似的眼球破裂史, 我们推测很可能是遗传性的全身结缔组织病变, 眼部病变只是患者临床表型的一部分。我们对患者父母亲进一步追问家族史, 发现父母亲是表兄妹关系, 因此我们重新梳理了家庭成员的关系, 完善他们的眼部检查, 并且绘制了家系图 (图 7)。从家系图可以清晰看出, 该患者家系符合近亲结婚的常染色体隐性遗传的规律。

综合目前的眼部检查结果、病史以及患者的外观，我们目前推测是常染色体隐性遗传的结缔组织病变，符合眼部特征为主并且患者体型特点的综合征主要是全身弹力纤维发育异常的6型（眼型，EDS

VI），角膜脆弱综合征的1、2亚型（brittle cornea syndrome 1, BCS1; brittle cornea syndrome 2, BCS2），以及成骨发育不全（OI）。那我们下一步应该如何去鉴别，需要补充哪些检查或者病史呢？

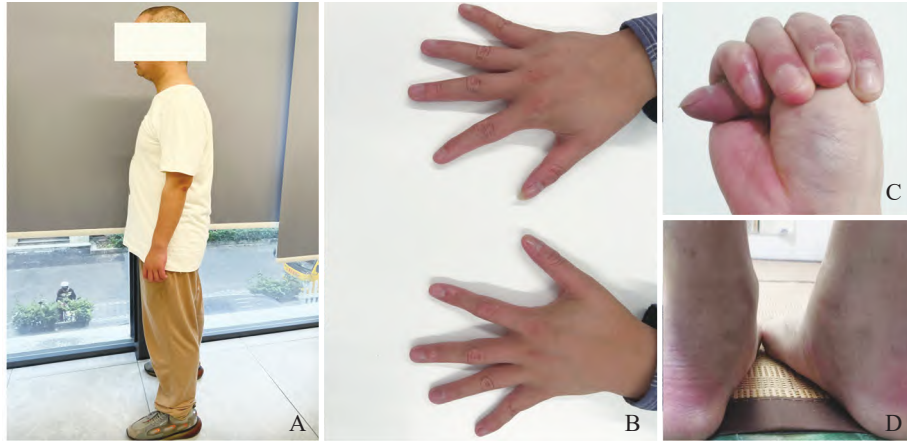


图6 患者补充外观照 A. 患者身型矮胖；B. 患者小指关节轻度挛缩；C. 患者小关节活动过度；D. 扁平足。

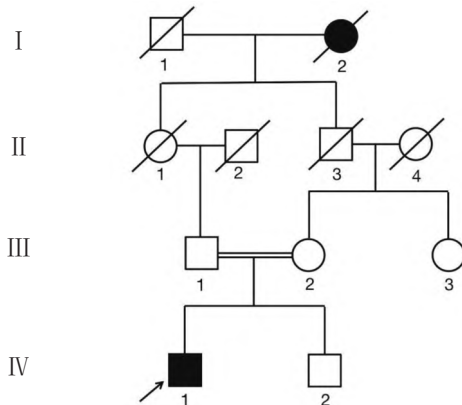


图7 家系图 正方形代表男性，圆形为女性，黑色填充为临床患者，无填充代表无明显临床表型，斜线代表已经过世，箭头代表先证者。

彭晓燕医师：根据目前的病史和检查结果，个人更倾向于是结缔组织病中同样符合常染色体隐性遗传的成骨发育不全，因此建议完善骨折病史，以及补充X线或者是CT检查患者是否有骨折痕迹，因为成骨发育不全的典型临床体征是患者反复多次的骨折。

周行涛医师：确实，成骨发育不全也是我们需要进行重点鉴别的内容，我们后续也完善了X线片和CT检查。首先，患者就诊时我们给他也拍摄了背面照，可以发现轻度的脊柱侧弯（图8A），X线提示胸椎以T3为中心向左侧凸，Cobb角为13°。右锁骨陈旧性骨折，畸形愈合；右侧肋骨陈旧性骨折，可见骨折线。再次追问患者及其家属，否认骨折史，我们推测可能是反复多次的青枝骨折引起的，

青枝骨折的特点是比较隐匿恢复快，所以患者没有主观症状，但如果反复发生，就有可能形成骨折线和畸形愈合。另外患者的父母亲承认患者自幼肩关节习惯性脱臼。

前面我们怀疑患者的手指有轻度的挛缩，因此我们也对患者的手掌做了X线片检查，发现患者的骨小梁结构异常稀疏，并且拇指掌腕关节半脱位（图9A）。基于患者多处骨折痕迹以及手掌骨小梁结构稀疏的情况，我们怀疑患者存在骨密度的问题，因此我们进一步做了骨密度的检查。正常50岁以下的成年男性的Z值需要大于2，但是患者的脊柱是0.7，股骨头为主的全身指标是1.0，明显低于同龄人（图9B）。

总结下来，目前患者的临床表现包括眼部的角膜变薄，球形扩张，巩膜变薄，蓝巩膜；全身的体征包括关节过度活度/关节习惯性脱位，脊柱发育畸形/脊柱侧弯，骨密度低/多处骨折痕迹，身材矮胖。但是上述这些症状和角膜脆弱综合征、全身弹力纤维发育异常、成骨发育不全有高度的交叉重叠（图10），无法从临床症状上进行鉴别。我们下一步应该如何进行鉴别呢？

徐格致医师：上述3个需要鉴别的综合征都是常染色体隐性遗传的疾病，如果从临床症状无法进行鉴别的话，遗传检测不失为一个比较好的补充方法。因为这几个疾病的遗传基因可能会有所区别，这有助于我们进行进一步的鉴别诊断。

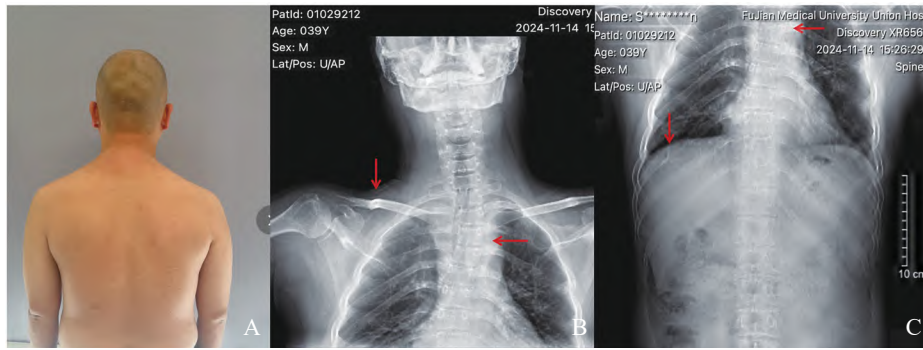


图 8 患者背面照及脊柱 X 线 患者脊柱侧弯。A 背面照；B 和 C. 脊柱 X 线片。

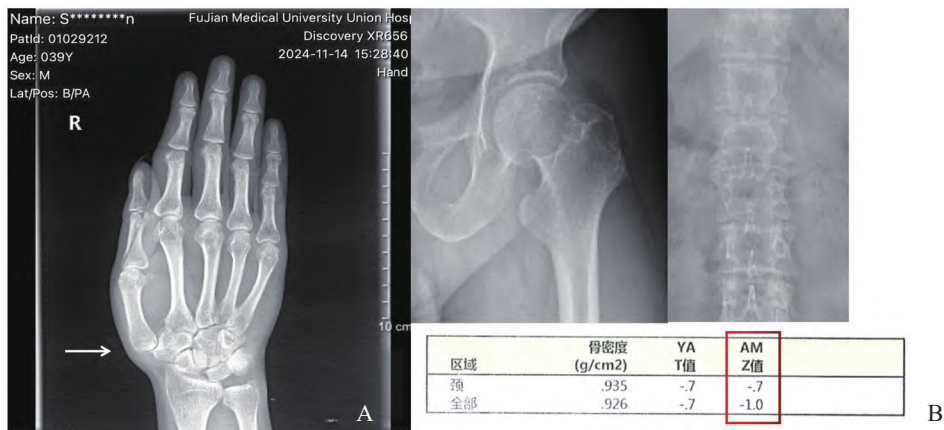


图 9 患者手掌 X 线片及骨密度检查 A. 患者骨小梁结构稀疏，并且拇指掌腕关节半脱位； B. 患者骨密度低于正常同龄人。

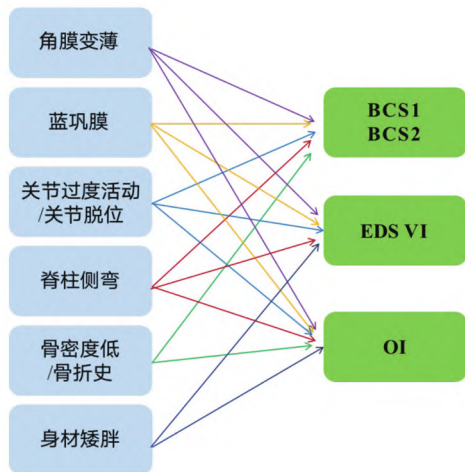


图 10 患者体征汇总图

周行涛医师：正如徐主任所言，由于上述疾病都有常染色体隐性遗传的规律，因此我们查阅了大量的文献，对上述疾病常见的致病基因进行了总结，发现她们的致病基因是不同的，BCS1 主要是 *ZNF469* 基因突变引起，BCS2 是 *PRDM5* 基因突变引起，全身弹力纤维发育异常（眼型）和 *PLOD1* 基因相关，成骨发育不全则是和 *PLOD3* 相关^[1-3]。因此我们下一步进行了基因检测。我们提取了患者家系中所有在世成员的 DNA 进行全外显子组测序和一

代测序验证，结果发现患者携带 *ZNF469* 基因纯合子移码突变，该突变会引起第 2 243 个氨基酸的改变（天冬氨酸 → 苏氨酸），随后第 8 个氨基酸的位置提前出现了终止密码子（野生型 3 953 个氨基酸，突变后长度缩短为 2 250 个氨基酸），对蛋白的结构和功能造成重大的影响；先证者的父母亲 III : 1 和 III : 2 携带杂合突变，弟弟 IV : 2 基因型是野生型（图 11）。MutationTaster, ACMG 等在线预测软件均提示 *ZNF469* 基因 c. 6727del (p. Asp2243Thr fs*8) 移码突变鉴定为具有致病性 (pathogenic)。蛋白互作图（图 12）可以看出，*ZNF469* 基因主要是影响到胶原的合成，特别是 I 型 (col1) 和 V 型 (col5)，这也就解释为什么患者的角膜巩膜极度变薄，因为角膜巩膜的 I 型和 V 型胶原占比高。另外，纯合移码突变对蛋白的结构功能和表达各方面影响较大，但如果是杂合突变，因为还有一部分正常蛋白的表达，因此影响会较小，这也解释了为什么患者的父母亲是杂合携带者，仅表现出角膜厚度偏薄了，特别是父亲更为明显，右眼角膜厚度 464 μm，左眼 470 μm。我们把家系所有成员的基因型和临床表型再附到这个家系图中，发现基因型和表型是一致的，符合共分离（图 13）。

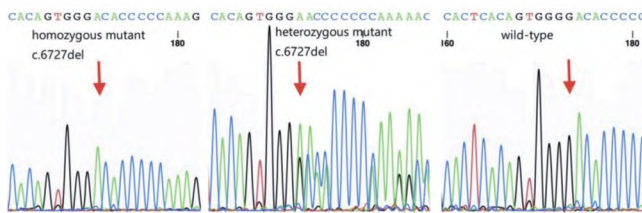


图 11 一代测序验证结果

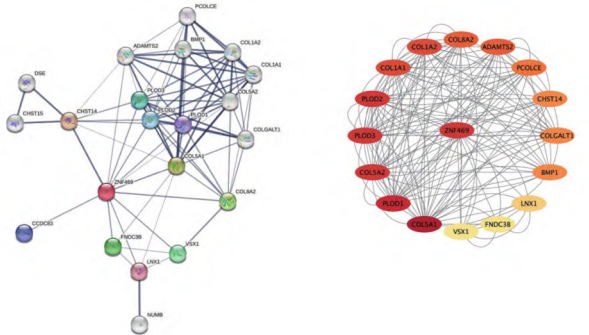


图 12 ZNF469 基因的蛋白互作图

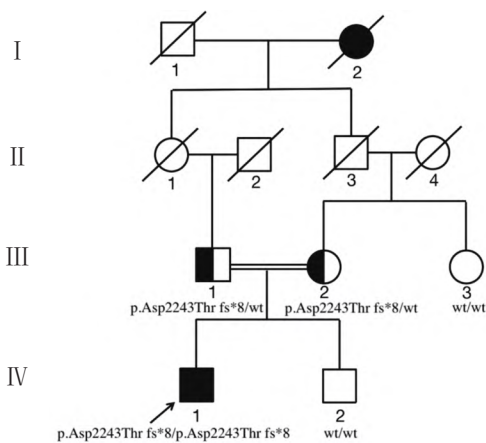


图 13 修正后的家系图

总结一下这个病例，从病史上看患者儿童时期出现角膜破裂，存在父母近亲结婚家族史。从体征上看眼部：角膜极薄（低于 200 μm）、蓝巩膜、高度近视眼底病变；全身体征：关节过度活动 / 脱位、骨质减少、脊柱侧凸。基因检测结果显示 ZNF469 基因纯合移码突变。上述病史体征和基因结果共同指向了 BCS1。在这里也简单介绍一下 BCS 是一种罕见的常染色体隐性结缔组织疾病，发病率为 1/1 000 000，以进行性角膜变薄和蓝色巩膜为特征，导致穿孔和破裂的易感性增加。患者眼部特征包括圆锥角膜、球形角膜、高度近视和蓝色巩膜，眼外表现包括皮肤弹性过度伴或不伴有过度脆弱，关节活动过度，脊柱后侧凸（也可能没有这些表现）。该病有 2 种亚型，1 亚型 (BCS1): 蓝巩膜，角膜极薄，甚至低于 200 μm，皮肤弹性增加，关节活动度增强等，易发生自发性或者是轻度外伤后的眼球破裂，致病

基因为 ZNF469；2 亚型 (BCS2): 角膜厚度中度降低 (480~505 μm)，蓝巩膜，关节活动度增加，致病基因为 PRDM5^[4]。

诊断后，下一步便是治疗。针对 BCS 的患者早期诊断预防眼球破裂是关键。目前患者的角膜厚度 160 μm，并且有后弹力层破裂的病史，可以说如果不干预，仅剩的左眼发生破裂也只是时间问题。那如何去干预呢？角膜交联还是角膜移植？患者目前迫切希望可以提高视觉质量，因为他的视力只有指数，无法独立生活，我们的检查显示患者的矫正视力是可以提高到 0.3，那我们要如何帮助患者改善他的视力呢？患者同时还有眼底黄斑出血的情况，需要治疗吗？如果治疗采取保守治疗还是玻璃体注射？

龚岚医师：患者目前明确为 BCS1，为遗传因素引起的，角膜和巩膜极度变薄的情况下，单纯角膜交联患者的角膜厚度显然是不够的，需要联合透镜移植，但是不管是透镜移植联合角膜交联还是直接进行角膜移植，手术风险都是极高的，目前不建议给予任何干预措施，还是以观察随访为主。

陈志医师：患者是独眼，目前左眼裸眼视力指数生活和工作上显然是不方便的，验光结果显示患者的矫正视力可以到 0.3，可以尝试框架镜，巩膜镜摘取过程中可能会对眼球有一定的压迫，有眼球破裂的风险。

常青医师：患者眼底黄斑出血的情况，目前建议以保守治疗为主，如果玻璃体注射的话，有以下风险：①巩膜的压迫有可能发生眼球破裂和眼底出血加重；②注射针孔的愈合问题。保守治疗可以选择口服途径等，并且需要注意定期复查。

钱江医师：这个病例非常罕见，是个很有意思的病例。患者的临床表现复杂，以眼病症状和体征最为明显，眼科接诊医师往往很容易把关注点集中于眼部的检查，而忽视患者的全身表现，特别是患者全身表现并不明显的情况下。因此，这个病例很多医师很容易误诊为单纯的圆锥角膜和高度近视引起的黄斑出血。但周医师能够抽丝剥茧的发现患者的其他症状和近亲结婚的家族史，从而推断出是常染色体隐性遗传的结缔组织病变，这是非常难得的。彭晓燕医师也是经验丰富的在第一时间注意到了患者轻度外伤就发生了眼球破裂的情况，并且推测出是全身结缔组织病变。该患者的临床表型非常复杂，单纯从临床检查结果上难以从全身弹力纤维发育异常的 6 型 (眼型，EDS VI)，角膜脆弱综合征的 1、

(下转第 48 页)

参考文献

[1] MARCHESE A, AGARWAL A K, ERBA S, et al. Placoid lesions of the retina: progress in multimodal imaging and clinical perspective[J]. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106(1): 14-25. DOI:10.1136/bjophthalmol-2020-318337.

[2] Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification criteria for acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 2021, 228: 174-181. DOI:10.1016/j.ajo.2021.03.056.

[3] International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International study group for Behçet's disease[J]. *Lancet*, 1990, 335(8697): 1078-1080.

[4] 中华医学会眼科学分会眼免疫学组, 中国医师协会眼科医师分会葡萄膜炎与免疫学组. 中国白塞综合征性葡萄膜炎临床诊疗专家共识(2023年)[J]. *中华眼科杂志*, 2023, 59(8): 611-619. DOI:10.3760/cma.j.cn112142-20230404-00137.

[5] International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The international criteria for behçet's disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014, 28(3): 338-347. DOI:10.1111/jdv.12107.

[6] ZHONG Z Y, SU G N, YANG P Z. Risk factors, clinical features and treatment of Behçet's disease uveitis[J]. *Prog Retin Eye Res*,

2023, 97: 101216. DOI:10.1016/j.preteyeres.2023.101216.

[7] VAN DER HOUWEN T B, VAN HAGEN P M, VAN LAAR J A M. Immunopathogenesis of Behçet's disease and treatment modalities[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2022, 52: 151956. DOI:10.1016/j.semarthrit.2022.151956.

[8] QUILLEN D A, DAVIS J B, GOTTLIEB J L, et al. The white dot syndromes[J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 137(3): 538-550. DOI:10.1016/j.ajo.2004.01.053.

[9] CICINELLI M V, RAMTOHUL P, MARCHESE A, et al. Latest advances in white spot syndromes: New findings and interpretations[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2023, 97: 101207. DOI:10.1016/j.preteyeres.2023.101207.

[10] Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification criteria for multiple evanescent white dot syndrome[J]. *Am J Ophthalmol*, 2021, 228: 198-204. DOI:10.1016/j.ajo.2021.03.050.

[11] GASS J D. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy [J]. *Arch Ophthalmol*, 1968, 80(2): 177-185. DOI: 10.1001/archophth.1968.00980050179005.

[12] TESTI I, VERMEIRSCH S, PAVESIO C. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy (APMPPE)[J]. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2021, 11(1): 31. DOI:10.1186/s12348-021-00263-1.

(收稿日期 2025-01-08)
(本文编辑 诸静英)

(上接第43页)

2 亚型 (BCS1、BCS2), 以及成骨发育不全 (OI) 这三类综合征进行鉴别, 这个时候基因检测就不失为一个很好的辅助方法, 有助于我们最终的诊断工作。这个病例最终也是在遗传学检查的辅助下, 最终诊断为 BCS1。至于后续的治疗, 也是倾向于观察随访为主, 对于这样的患者, 任何接触性的干预手段风险都是比较高的, 特别是患者已经是独眼的情况下, 更需要谨慎, 三思后行!

参考文献

[1] LIN Q H, WANG X J, HAN T, et al. Variants in the ZNF469 gene in families with Brittle cornea syndrome and keratoconus[J]. *Heliyon*,

2024, 10(5): e27052. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e27052.

[2] DHOOGHE T, VAN DAMME T, SYX D, et al. More than meets the eye: expanding and reviewing the clinical and mutational spectrum of brittle cornea syndrome[J]. *Hum Mutat*, 2021, 42(6): 711-730. DOI:10.1002/humu.24199.

[3] COLMAN M, VROMAN R, DHOOGHE T, et al. Kyphoscoliotic Ehlers-Danlos syndrome caused by pathogenic variants in FKBP14: Further insights into the phenotypic spectrum and pathogenic mechanisms[J]. *Hum Mutat*, 2022, 43(12): 1994-2009. DOI:10.1002/humu.24456.

[4] BURKITT WRIGHT E M, PORTER L F, SPENCER H L, et al. Brittle cornea syndrome: recognition, molecular diagnosis and management[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 68. DOI:10.1186/1750-1172-8-68.

(收稿日期 2025-02-26)
(本文编辑 诸静英)