

diversity and subtype specification from human pluripotent stem cells [J]. *Stem Cell Reports*, 2018, 10(4): 1282-1293. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.02.010.

- [14] Ma Y, Bao J, Zhang Y, et al. Mammalian near-infrared image vision through injectable and self-powered retinal nanoantennae [J]. *Cell*, 2019, 177(2): 243-255. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.038.
- [15] 刘庆淮. 关注视网膜退行性疾病干细胞治疗研究[J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(11): 849-853. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-

0160.2019.11.001.

Liu QH. Focus on stem cell-based therapy for retinal degenerative diseases[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(11): 849-853. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.11.001.

(收稿日期:2020-07-21)

(本文编辑:尹卫靖)

· 病例报告 ·

Goldenhar 综合征伴双眼视网膜脉络膜发育异常诊疗一例

冯丙岂¹ 杨洁² 樊宁³ 刘旭阳^{1,4}

¹深圳市眼科医院 暨南大学附属深圳眼科医院 深圳眼科学重点实验室 518040;

²宁波爱尔光明眼科医院 315020; ³南方医科大学深圳医院 518040; ⁴厦门大学附属厦门眼科中心 361005

通信作者:刘旭阳, Email: xliu1213@126.com

基金项目:深圳市科创委国际合作项目(GJHZ20170314102535241);深圳市科创委基础研究项目(JCYJ20190807153005579)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200923-00661

Diagnosis and treatment of Goldenhar syndrome with bilateral chorioretinal dysplasia: a case report

Feng Bingkai¹, Yang Jie², Fan Ning³, Liu Xuyang^{1,4}

¹Shenzhen Eye Hospital, Shenzhen Key Laboratory of Ophthalmology, Jinan University, Shenzhen 518040, China; ²Ningbo Aier

Guangming Eye Hospital, Ningbo 315020, China; ³Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518040, China;

⁴Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361005, China

Corresponding author: Liu Xuyang, Email: xliu1213@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200923-00661

Fund Program: The Project of Science and Technology Innovation Committee of Shenzhen

(GJHZ20170314102535241, JCYJ20190807153005579)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200923-00661

患儿,男,4岁,家长诉患儿双眼自幼视力不佳于深圳市眼科医院就诊。患儿为第1胎,足月顺产,其母孕期无药物服用史及放射线接触史,父母非近亲婚配,父母及其他家族成员中未见类似遗传性疾病史。4个月前患儿因右眼角膜皮样囊肿于外院行手术治疗,具体治疗过程不详。体格检查:双侧面部对称,听力正常,右耳屏处见2个副耳(图1)。眼科检查:右眼裸眼视力0.1, +7.00 DS 矫正无提高;左眼裸眼视力0.12, +7.00 DS/-1.25 DC×160° 矫正至0.15;双眼眼压未见异常。右眼闭合完全,睑结膜轻度充血,角膜颞下方可见3mm白色斑翳(图2),余角膜透明,前房深度正常,晶状体透明,视盘边界清晰,色淡红,略向鼻下方倾斜,杯盘比为0.2,黄斑中心凹反光未见,黄斑区可见弥漫斑片状色素沉着,视网膜平伏,鼻侧及下方散在白色点状病灶,动脉走行迂曲,周边部沿动脉可见色素沉着带,后极部广泛色素上皮萎缩;左眼角膜透明,前房深度正常,晶状体透明,眼底视盘边界清晰,色淡红,略向鼻下方倾斜,杯盘比为0.3,黄斑中心凹反光未见,黄斑区可见弥漫斑片状色素沉着,视盘鼻下方见约1/2 PD大小视网膜脉络膜凹陷,余视网膜平伏,鼻侧及下方散在白色点状病灶,动脉走行迂曲,周边部沿动脉可见色素沉着带,后极部可见广泛色素上皮萎缩(图3,4)。双眼眼位正,眼球运动不受限,无明显眼球震颤。B型

超声检查示双眼结构未见明显异常;黄斑区OCT示黄斑中心凹厚度右眼为65 μm,左眼为90 μm,双眼视网膜椭圆体带、视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)层形态不规则,结构紊乱、部分缺失(图5);IOL Master检查示眼轴长度右眼18.70 mm,左眼18.76 mm。诊断:Goldenhar综合征;双眼视网膜脉络膜发育异常;双眼小眼球。患儿佩戴框架眼镜矫正屈光状态,行视功能训练,定期门诊复诊。右侧副耳可择期行手术切除以改善外观,通常不影响患儿听觉。

讨论:Goldenhar综合征(OMIM 164210)是一种罕见的遗传性疾病,因第一、第二鳃弓发育异常,可引起眼、耳、颜面、脊柱等的畸形和缺陷^[1]。Goldenhar综合征的遗传方式尚存争议,多数病例呈现散发,家系报道多为常染色体显性遗传,但不排除常染色体隐性遗传及多基因遗传^[2]。妊娠期母体疾病、药物等环境因素可使Goldenhar综合征发病风险增加^[3]。该病单侧受累患者多见,约占70%;双侧受累患者常一侧症状较重。Goldenhar综合征诊断主要依靠患者临床表现,但诊断标准仍存在争议。Kumer等^[4]提出最低诊断标准应至少包括以下5项中的2项:耳部发育不全、半侧颜面短小、面斜裂、眼球皮样囊肿和/或上眼睑缺损、脊柱畸形。同时,Goldenhar综合征的诊断还需要与其他第一、二鳃弓发育异常相关的综合征鉴别,如

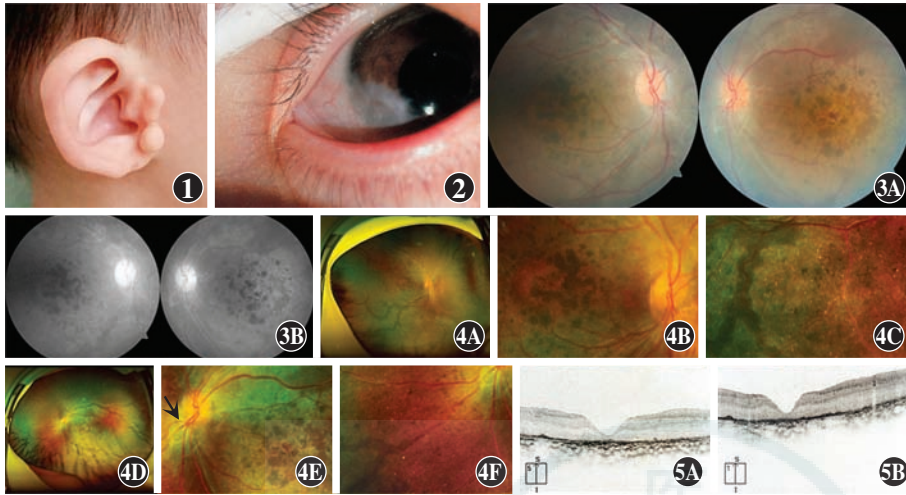


图 1 右侧副耳 图 2 右眼角膜白色斑翳 图 3 多光谱眼底照相 黄斑中心凹反光未见,黄斑区可见弥漫斑片状色素沉着 A:彩色照相 B:红光照相 图 4 广角激光眼底照相 A:右眼眼底广角照相 B:右眼视盘边界清晰,色淡红,略向鼻下方倾斜,杯盘比为 0.2,黄斑中心凹反光未见,黄斑区可见弥漫斑片状色素沉着 C:右眼下方散在白色点状病灶,动脉走行迂曲,周边部沿动脉可见色素沉着带 D:左眼眼底广角照相 E:左眼视盘边界清晰,色淡红,略向鼻下方倾斜,杯盘比为 0.3,黄斑中心凹反光未见,黄斑区弥漫斑片状色素沉着,视盘鼻下方见约 1/2 PD 大小视网膜脉络膜凹陷(白色箭头) F:左眼鼻下方散在白色点状病灶,动脉走行迂曲,周边部沿动脉可见色素沉着带 图 5 黄斑区 OCT 扫描 黄斑中心凹厚度右眼为 65 μm ,左眼为 90 μm ;双眼视网膜椭圆体带、RPE 层形态不规则,结构紊乱、部分缺失 A:右眼 B:左眼

Treacher-Collins 综合征、Nager 综合征、Miller 综合征。Goldenhar 综合征常引起眼前段发育异常,眼底病变罕见。

本例患儿右侧耳屏前长有 2 个副耳,既往右眼角膜皮样囊肿切除手术史,诊断为 Goldenhar 综合征。该患儿呈双眼小眼球畸形,黄斑中心凹厚度明显变薄,鼻侧及下方散在白色点状病灶,动脉走行迂曲,周边部沿动脉可见色素沉着带,提示视网膜脉络膜发育异常。Chaudhuri 等^[5]在 1 例伴发牵牛花综合征的 Goldenhar 综合征女童中,观察到双眼下方视网膜局部脉络膜萎缩,但未见视网膜色素沉着改变。Goldenhar 综合征患者可见脉络膜视网膜萎缩性改变,推测是发育过程中小眼球畸形导致的继发性改变^[6]。小眼球畸形可继发多种眼底并发症,包括脉络膜视网膜萎缩,以黄斑发育不良常见,目前认为这种发育不良与黄斑中心凹外层视网膜增厚有关^[7],与本例患儿黄斑中心凹的改变不一致。目前尚未见本例类似眼底改变的 Goldenhar 综合征病例报道。

Goldenhar 综合征的发病机制不详。有研究表明 Goldenhar 综合征已知致病基因 *SALL1* 是小胶质细胞的标志基因,编码转录调控因子,参与视网膜小胶质细胞发育过程中的形态调控^[8]。有实验通过诱导灭活小鼠的 *SALL1* 基因座使小胶质细胞转变为炎性吞噬细胞,可引起神经组织变性^[9]。此外有研究表明,小胶质细胞对光感受器细胞的吞噬作用是视网膜色素变性的机制之一^[10],因此推测 Goldenhar 综合征可能存在视网膜脉络膜发育异常的潜在致病机制,但目前尚未有证据表明两者有直接联系。

Goldenhar 综合征还可合并角膜点状孤立性白斑、新生儿红细胞增多症、先天性心脏病及神经、呼吸、泌尿系统等发育异

常,临床表型复杂^[11-13]。因此,该患儿有必要排查全身的潜在畸形和缺陷,并长期追踪脉络膜视网膜改变和全身发育情况。同时,尽管该患儿没有明确的遗传史,但仍建议筛查可疑致病基因。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Beleza-Meireles A, Clayton-Smith J, Saraiva JM, et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: a review of the literature and genetic update [J]. J Med Genet, 2014, 51 (10) : 635-645. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102476.

[2] Vendramini-Pittoli S, Kokitsu-Nakata NM. Oculoauriculovertbral spectrum: report of nine familial cases with evidence of autosomal dominant inheritance and review of the literature [J]. Clin Dysmorphol, 2009, 18(2) : 67-77. DOI: 10.1097/MCD.0b013e328323a7dd.

[3] Goswami M, Bhushan U, Jangra B. Goldenhar syndrome: a case report with review [J]. Int J Clin Pediatr Dent, 2016, 9(3) : 278-280. DOI: 10.5005/jp-journals-10005-1377.

[4] Kumar A, Friedman JM, Taylor GP, et al. Pattern of cardiac malformation in oculoauriculovertbral spectrum [J]. Am J Med Genet, 1993, 46(4) : 423-426. DOI:10.1002/ajmg.1320460415.

[5] Chaudhuri Z, Grover AK, Bageja S, et al. Morning glory anomaly with bilateral choroidal colobomas in a patient with Goldenhar's syndrome [J]. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 2007, 44(3) : 187-189.

[6] Herwig MC, Gembruch U, Born M, et al. Preterm diagnosis of choristoma and choroidal coloboma in Goldenhar's syndrome [J]. Pediatr Dev Pathol, 2011, 14(4) : 322-326. DOI: 10.2350/10-07-0874-CR.1.

[7] Bijlsma WR, van Schooneveld MJ, Van der Lelij A. Optical coherence tomography findings for nanophthalmic eyes [J]. Retina, 2008, 28(7) : 1002-1007. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31816d400c.

[8] Koso H, Tshako A, Lai CY, et al. Conditional rod photoreceptor ablation reveals *Sall1* as a microglial marker and regulator of microglial morphology in the retina [J]. Glia, 2016, 64(11) : 2005-2024. DOI: 10.1002/glia.23038.

[9] Buttgerit A, Lelios I, Yu X, et al. *Sall1* is a transcriptional regulator defining microglia identity and function [J]. Nat Immunol, 2016, 17(12) : 1397-1406. DOI:10.1038/ni.3585.

[10] Zhao L, Zabel MK, Wang X, et al. Microglial phagocytosis of living photoreceptors contributes to inherited retinal degeneration [J]. EMBO Mol Med, 2015, 7(9) : 1179-1197. DOI:10.15252/emmm.201505298.

[11] 任伟, 马建民. Goldenhar 综合征合并眼睑缺损及角膜白斑一例 [J]. 中华实验眼科杂志, 2008, 26(3) : 182.

[12] 姜红, 孙艾梅, 魏书珍, 等. Goldenhar 综合征伴新生儿红细胞增多症一例 [J]. 中华儿科杂志, 1995, 33(3) : 164.

[13] 刘子罡, 张向华. 小儿 Goldenhar 综合征伴室间隔缺损 1 例 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2012, 28(2) : 123-124. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1001-4497.2012.02.019.

(收稿日期:2020-04-25 修回日期:2020-09-25)

(本文编辑:刘艳)