

眼轴增长的机制、病理性结构变化以及近视导致的心  
理生理后遗症对视功能的影响具有重要意义。

**利益冲突** 国际近视研究院报告的出版费用由 Brien Holden Vision  
Institute、Carl Zeiss Vision、CooperVision、EssilorLuxottica、Hoya、Thea、  
Alcon 和 Oculus 的捐赠支持;本文所有作者均声明不存在利益冲突

**志谢** 感谢国际近视研究院的支持和帮助。感谢 Rebecca Weng 对本文

翻译进行校对

**声明** 本文著者并未参与本次翻译过程

**参考文献**(略)

(收稿日期:2023-06-21 修回日期:2023-07-27)

(本文编辑:张宇 骆世平)

· 病例报告 ·

### 一例 Cohen 综合征的眼科表现

牛月月<sup>1</sup> 叶玉香<sup>2</sup> 柳慧<sup>1</sup> 高蒙蒙<sup>1</sup> 石梦海<sup>1</sup> 刘华<sup>1</sup> 郑宏<sup>2</sup> 张红敏<sup>1</sup>

<sup>1</sup>河南大学人民医院 河南省人民医院眼科 河南省立眼科医院 河南省眼科学与视觉科学重点实验室,郑州 450003;

<sup>2</sup>河南中医药大学第一附属医院儿科,郑州 450000

通信作者:张红敏,Email:zhm0906@163.com;郑宏,Email:drzhenghs@126.com

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(81770902);河南省立眼科医院基础研究重点专项项目(21JCZD003)

#### Ophthalmic findings in Cohen syndrome: a case report

Niu Yueyue<sup>1</sup>, Ye Yuxiang<sup>2</sup>, Liu Hui<sup>1</sup>, Gao Mengmeng<sup>1</sup>, Shi Menghai<sup>1</sup>, Liu Hua<sup>1</sup>, Zheng Hong<sup>2</sup>, Zhang Hongmin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Henan University People's Hospital, Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, Henan Key Laboratory of Ophthalmology and Vision Science, Zhengzhou 450003, China; <sup>2</sup> Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Corresponding authors: Zhang Hongmin, Email:zhm0906@163.com; Zheng Hong, Email:drzhenghs@126.com

**Fund program:** General Program of National Natural Science Foundation of China (81770902);

Henan Provincial Eye Hospital Basic Research Key Project (21JCZD003)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220520-00235

患儿,男,10个月余,汉族,因筛查眼部病变于2021年12月6日就诊于河南省立眼科医院。患儿为第3胎,顺产,妊娠35周+4天出生,出生体质量2150g,孕妇自觉孕期胎动少。既往有新生儿高胆红素血症史,新生儿期喂养困难,少哭闹。患儿父母非近亲婚配,均体健,患儿1胞姊1胞兄均身体健康;家族中无类似疾病患者,否认家族其他遗传病史。患儿智力发育迟缓、眼睛外观无异常、头发浓密、眼距宽、眉毛浓密下斜、睫毛长(图1),高腭弓,皮肤白皙,腰、臀部见片状蒙古斑,多线掌纹,掌骨和跖骨短,指趾甲发育不良,关节松弛,四肢肌张力低。眼部检查:角膜映光法检查反光点居中;裂隙灯显微镜检查结膜、角膜无异常;双眼晶状体下半部皮质点状混浊;自然瞳孔下电脑验光显示右眼+1.50DS/-3.00DC×9°;左眼+2.00DS/-3.25DC×178°;检影验光显示右眼+2.00DS/-2.50DC×5°,左眼+2.00DS/-2.50DC×180°;眼底照相显示双眼视盘圆,边界清,血管走形和发育可,中心凹反光点存在,视网膜色素不均匀,提示视网膜色素变性(图2);光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查显示双眼黄斑及后极部外核层变薄,光感受器层消失(中心凹部分区域除外),视网膜色素上皮

(retinal pigment epithelium, RPE)层粗糙变薄,脉络膜变薄,左眼中心凹神经上皮层可见囊样表现(图3)。对患儿及其父母行全基因外显子检测显示患儿存在VPS13B基因的1个纯合变异:c.6940+1(IVS38)G>T,其父母为表型正常的杂合变异携带者;线粒体DNA高敏感性测序分析为阴性,排除线粒体病;氨基酸、肉碱谱检测以及尿有机酸谱检测排除遗传代谢病。结合患儿的临床特征、基因检测、线粒体DNA、氨基酸、肉碱谱检测以及尿有机酸谱检测,诊断为Cohen综合征。

**讨论:** Cohen综合征是一种世界范围内极为罕见的常染色体隐性遗传病, VPS13B基因是目前已知的唯一与Cohen综合征相关的致病基因<sup>[1-2]</sup>。VPS13B基因(又称COH1基因)定位于8q22.2染色体上,由62个外显子组成,该基因突变常导致终止密码子提前产生,编码的缺陷蛋白影响高尔基体的结构与

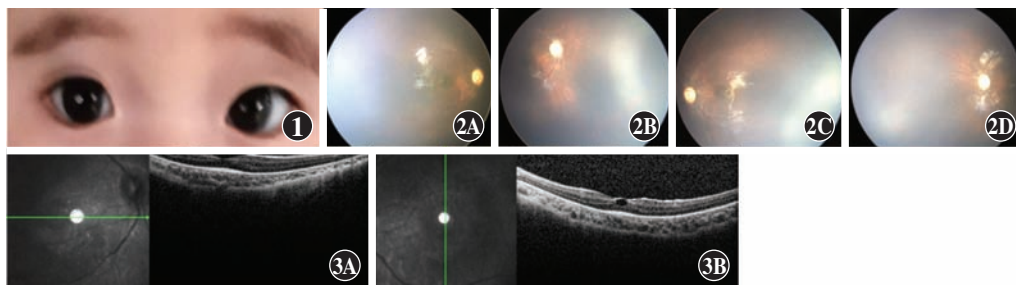


图1 Cohen综合征患儿面部图像 眼睛外观无异常、眼距宽、眉毛浓密下斜、睫毛长 图2 Cohen综合征患儿眼底图像 双眼视盘圆,边界清,血管走形和发育可,中心凹反光点存在,视网膜色素不均匀 A、B:右眼 C、D:左眼 图3 Cohen综合征患儿OCT图像 双眼黄斑及后极部外核层变薄,光感受器层消失(中心凹部分区域除外),视网膜色素上皮层粗糙变薄,脉络膜变薄;左眼中心凹神经上皮层可见囊样表现 A:右眼 B:左眼

功能,在细胞内囊泡介导的蛋白质分选和转运过程中发挥重要作用,可影响神经细胞、脂肪细胞、视网膜细胞等多种细胞的生长和发育。该基因突变干扰正常化过程而引起全身多个系统异常改变<sup>[3-4]</sup>。本例患儿表现出 Cohen 综合征的典型面部表现,如头发浓密、眼距宽、眉毛浓密下斜、睫毛长等,并且存在 *VPS13B* 基因的 1 个纯合变异,实验室检查可以排除线粒体病和常见的遗传代谢病,Cohen 综合征诊断明确。随着基因诊断技术的发展,该病确诊年龄愈来愈小,国外有报道于刚出生和 8 个月时即通过基因检测诊断的患儿各 1 例<sup>[5-6]</sup>,国内有报道出生 1 个月和 4 个月即被诊断的患儿各 1 例<sup>[7-8]</sup>,本病例是国内外已报道的未满 1 岁确诊 Cohen 综合征的第 5 例患者。

截至目前,国外报道 Cohen 综合征患者约 1 000 例,国内仅报道 10 余例,但是没有详细描述汉族人 Cohen 综合征眼部表现的报道<sup>[9]</sup>。Cohen 综合征的眼部表现具有高度异质性,如渐进性视力下降、近视、散光、斜视、视网膜色素变性、视网膜脱离、黄斑水肿、夜盲、白内障、晶状体脱位、青光眼、小角膜、虹膜萎缩、视神经萎缩、视野狭窄、上睑下垂、眼睑缺损等<sup>[10-12]</sup>。

Kivitie-Kallio 等<sup>[13]</sup>观察了 22 例 Cohen 综合征患者,发现有 9 例 15~57 岁患者出现晶状体皮质混浊。本例患儿仅 10 个月裂隙灯显微镜检查就发现双眼晶状体下半部皮质点状混浊,提示该病的晶状体混浊可能发生较早。

Cohen 综合征患者均会出现屈光不正,以近视和散光多见,成年之后常表现为高度近视,最高可达 -18.00 D<sup>[14]</sup>。有研究表明与 Cohen 综合征相关的近视为屈光性近视<sup>[15]</sup>。Quinn 等<sup>[5]</sup>描述了 1 例儿童患者 9 个月时双眼等效球镜均为 +0.25 D,29 个月时右眼近视度数迅速增加约 -4.75 D。本例患儿电脑验光和检影验光均显示较高的散光度数,但是该患儿处在屈光状态快速发育时期,难以判断散光是生理性还是病理性,需要随访观察。

Cohen 综合征的眼底异常具有特征性,以视网膜病变为主,通常表现为视盘苍白、视网膜血管纤细、色素沉积以及弥漫性视网膜脉络膜萎缩,黄斑区以牛眼样改变多见<sup>[13,16]</sup>。文献报道,80% 以上的 Cohen 综合征患者均存在进行性视网膜病变,多发生于学龄期<sup>[17]</sup>。本例患儿眼底检查显示视网膜色素不均匀,OCT 检查显示视网膜色素变性的典型特征,包括视锥细胞和视杆细胞的破坏,双眼 RPE 层和脉络膜层萎缩变薄,较以往文献报道的发病年龄早,病变程度高。由于该患者存在气道管理困难未进行 ERG 检测,但是并不影响视网膜色素变性的诊断。

囊样黄斑病变 (cystoid maculopathy, CM) 也是 Cohen 综合征的常见眼部特征,可继发于视网膜结构缺陷,OCT 显示病变主要位于中心凹处,有时影响中心凹周边更多的黄斑区域,囊样腔隙可为一个或多个,大小形态不一,以视网膜内核层和外核层受累最为多见,多累及双眼<sup>[16,18]</sup>。CM 在 Cohen 综合征中的发病率可达到 80%,文献报道的最小发病年龄为 4.5 岁<sup>[16,19]</sup>。本例患儿年龄不到 1 周岁即观察到左眼 CM,累及外核层,是目前观察到黄斑中心凹囊样改变的最小年龄病例,推测 CM 的数量、大小、形态等可能会随着年龄增加呈进行性加重,有待进一步观察以证实。

综上所述,本例患儿在明确 Cohen 综合征诊断的基础上,进行多项眼科检查,发现患儿存在晶状体皮质点状混浊、视网膜色素变性、CM 等眼部异常表现。该病例是汉族 Cohen 综合征患者详细眼部表现的首次报道,同时也是发现具有晶状体混浊、视网膜视细胞消失及 CM 的年龄较小的病例,对于研究 Cohen 综

征眼部病变自然病程进展具有一定的参考意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Kivitie-Kallio S, Norio R. Cohen syndrome: essential features, natural history, and heterogeneity [J]. *Am J Med Genet*, 2001, 102 (2): 125-135. DOI: 10. 1002/1096-8628 (20010801) 102: 2 & lt; ; 125: ; aid-ajmg1439 & gt; ; 3. 0. co; 2-0.
- [2] Seifert W, Holder-Espinasse M, Kühnisch J, et al. Expanded mutational spectrum in Cohen syndrome, tissue expression, and transcript variants of COH1 [J]. *Hum Mutat*, 2009, 30 (2): E404-E420. DOI: 10. 1002/humu. 20886.
- [3] Duplomb L, Duvet S, Picot D, et al. Cohen syndrome is associated with major glycosylation defects [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23 (9): 2391-2399. DOI: 10. 1093/hmg/ddt630.
- [4] Carey JC, Hall BD. Confirmation of the Cohen syndrome [J]. *J Pediatr*, 1978, 93 (2): 239-244. DOI: 10. 1016/s0022-3476 (78) 80504-6.
- [5] Quinn MP, MacKeen LD, Vincent A, et al. Early ocular findings in Cohen syndrome: case report and Canadian survey study [J/OL]. *Can J Ophthalmol*, 2021, 56 (1): e26-e28 [2022-12-29]. <http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/32777201>. DOI: 10. 1016/j. jejo. 2020. 07. 011.
- [6] Alipour N, Salehpour S, Tonekaboni SH, et al. Mutations in the *VPS13B* gene in Iranian patients with different phenotypes of Cohen syndrome [J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70 (1): 21-25. DOI: 10. 1007/s12031-019-01394-w.
- [7] 谢巧玲,叶燕霞,李艳霞,等. 染色体微阵列芯片分析技术在精神运动发育迟缓患儿中的应用价值 [J]. *中国中西医结合儿科学*, 2019, 11 (5): 387-391. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-3865. 2019. 05. 006.
- [8] Xie QL, Ye YX, Li YX, et al. Application value of chromosome microarray chip analysis in children with psychomotor retardation [J]. *Chin Pediatr Integr Tradit Western Med*, 2019, 11 (5): 387-391. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-3865. 2019. 05. 006.
- [8] 熊卿圆,岑锦明,曾赤佳. 应用单核苷酸多态性微阵列技术对不明原因智力低下/发育迟缓患儿的遗传学分析 [J]. *广东医学*, 2020, 41 (20): 2096-2101. DOI: 10. 13820/j. cnki. gdx. 20192358.
- [8] Xiong QY, Cen JM, Zeng CJ. Genetic analysis of children with unexplained mental retardation/developmental delay using single nucleotide polymorphism array [J]. *Guangdong Med J*, 2020, 41 (20): 2096-2101. DOI: 10. 13820/j. cnki. gdx. 20192358.
- [9] Li L, Bu X, Ji Y, et al. A novel homozygous *VPS13B* splice-site mutation causing the skipping of exon 38 in a Chinese family with Cohen syndrome [J/OL]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 651621 [2022-12-29]. <http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/33959574>. DOI: 10. 3389/fped. 2021. 651621.
- [10] Douzgou S, Petersen MB. Clinical variability of genetic isolates of Cohen syndrome [J]. *Clin Genet*, 2011, 79 (6): 501-506. DOI: 10. 1111/j. 1399-0004. 2011. 01669. x.
- [11] Taban M, Memoracion-Peralta DS, Wang H, et al. Cohen syndrome: report of nine cases and review of the literature, with emphasis on ophthalmic features [J]. *J AAPOS*, 2007, 11 (5): 431-437. DOI: 10. 1016/j. jaapos. 2007. 01. 118.
- [12] Sevik MO, Aykut A, Şahin Ö. Resolution of cystoid macular edema with topical carbonic anhydrase inhibitor in a patient with retinal dystrophy associated with Cohen syndrome [J]. *Ophthalmic Genet*, 2021, 42 (5): 619-623. DOI: 10. 1080/13816810. 2021. 1925928.
- [13] Kivitie-Kallio S, Summanen P, Raitta C, et al. Ophthalmologic findings in Cohen syndrome. A long-term follow-up [J]. *Ophthalmology*, 2000, 107 (9): 1737-1745. DOI: 10. 1016/s0161-6420 (00) 00279-7.
- [14] Karimzadeh MR, Omid F, Sahebzamani A, et al. A novel *VPS13B* mutation identified by whole-exome sequencing in Iranian patients with Cohen syndrome [J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71 (12): 2566-2574. DOI: 10. 1007/s12031-021-01852-4.
- [15] Summanen P, Kivitie-Kallio S, Norio R, et al. Mechanisms of myopia in Cohen syndrome mapped to chromosome 8q22 [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43 (5): 1686-1693.
- [16] Gabrielle PH, Faivre L, Audo I, et al. Cystoid maculopathy is a frequent feature of Cohen syndrome-associated retinopathy [J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 16412 [2022-12-29]. <http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/34385517>. DOI: 10. 1038/s41598-021-95743-8.
- [17] Chandler KE, Biswas S, Lloyd IC, et al. The ophthalmic findings in Cohen syndrome [J]. *Br J Ophthalmol*, 2002, 86 (12): 1395-1398. DOI: 10. 1136/bjo. 86. 12. 1395.
- [18] Rakusiewicz K, Kanigowska K, Hautz W, et al. Coexistence of bilateral macular edema and pale optic disc in the patient with Cohen syndrome [J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16 (1): 156-160. DOI: 10. 1515/med-2021-0208.
- [19] Liles CA, Tensmeyer MS, York JM, et al. Cystoid macular edema in a 10-year-old boy With Cohen syndrome [J]. *Cureus*, 2020, 12 (6): e8443 [2023-10-10]. <http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/32642357>. DOI: 10. 7759/cureus. 8443.

(收稿日期:2023-03-19 修回日期:2023-10-12)

(本文编辑:张宇 骆世平)