

· 临床研究 ·

I型Waardenburg综合征一家系临床特征及基因型分析

顾靓 高凤婕 管怀进 季敏

南通大学附属医院眼科, 南通 226001

通信作者: 季敏, Email: amyji1234@hotmail.com

【摘要】 目的 分析 I 型 Waardenburg 综合征 (WS1) 一家系的临床表型和基因型。 **方法** 采用家系调查研究, 收集 2024 年 4 月于南通大学附属医院眼科就诊的来自中国江苏省南通地区汉族 WS1 一家系共 3 代 7 人的临床资料, 其中包括患者 3 例。对先证者及其父母进行详细的眼科检查, 包括裂隙灯显微镜、彩色眼底照相、光学相干断层扫描、眼前节照相检查以及耳部听力检测、全身体格检查。采集该家系成员外周静脉血, 进行全外显子组测序和数据分析, 根据 ACMG 指南对变异位点进行致病性分析。 **结果** 先证者女, 12 岁, 双眼内眦外移, 鼻根宽阔, 眉毛粗重呈连眉, 双眼虹膜呈亮蓝色, 双眼眼底弥漫性色素减退伴脉络膜血管显露, 呈晚霞样眼底。双眼脉络膜明显增厚, 右眼、左眼脉络膜厚度分别为 509、514 μm 。左耳听力中度受损, 右耳听力重度受损。先证者母亲体格检查见早发性灰发, 双眼内眦外移, 鼻根宽阔, 眉毛粗重。左眼虹膜呈亮蓝色, 眼底弥漫性色素减退伴脉络膜血管显露, 呈晚霞样眼底, 左眼脉络膜明显增厚达 558 μm 。右眼未见明显异常。双耳听力均重度受损。全外显子组测序结果显示先证者及其母亲 *PAX3* 基因存在 c.667C>T (p.Arg223Ter) 杂合无义变异, 该变异导致蛋白质翻译提前终止。根据 ACMG 指南, 该变异为致病性变异。该家系遗传方式符合常染色体显性遗传。 **结论** *PAX3* 基因 c.667C>T 突变是该 WS1 家系致病变异位点, 该家系中出现的虹膜异色伴随同侧脉络膜增厚的特殊表现在 WS1 中为首次报道。

【关键词】 I 型 Waardenburg 综合征; *PAX3* 基因; 虹膜异色; 脉络膜增厚; c.667C>T (p.Arg223Ter)

基金项目: 国家自然科学基金 (82171038); 江苏省卫生健康委科研项目 (M2021084); 南通市科技项目 (MS22022020)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250303-00063

Clinical characteristics and genotype of a family with Waardenburg syndrome type I

Gu Liang, Gao Fengjie, Guan Huaijin, Ji Min

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China

Corresponding author: Ji Min, Email: amyji1234@hotmail.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical and genetic characteristics of a family with Waardenburg syndrome type I (WS1). **Methods** A pedigree investigation was conducted. Clinical data from 3 generations of 7 people from a family with WS1 in the Nantong area of China, Jiangsu Province, who visited the Department of Ophthalmology at the Affiliated Hospital of Nantong University in April 2024, including 3 patients. Proband and her parents underwent comprehensive ophthalmic examinations, including slit-lamp examination, color fundus photography, optical coherence tomography, anterior segment photography, pure-tone audiometry, and general physical examination. Peripheral blood samples were obtained for whole-exome sequencing and subsequent data analysis. The pathogenic variants from members were analyzed according to the ACMG guidelines. This study adhered to the Declaration of Helsinki and was approved by the institutional Ethical Committee Review Board of Affiliated Hospital of Nantong University (No. 2024-L080). All subjects were informed of the purpose of this study and signed informed consent forms. **Results** The proband, a 12-year-old girl, presented with dystopia canthorum, wide nasion, thick and connected eyebrows, bright blue irises, and diffuse hypopigmentation of the fundus with exposure of choroidal vessels in both eyes. The choroid was significantly thickened in both eyes, reaching a thickness of 509 μm in the right eye and 514 μm in the left eye. She also had moderate hearing loss in the left ear and severe hearing loss in the right ear. Physical examination of the proband's mother showed premature gray hair, lateral deviation of the inner canthus of both eyes, wide nasion, and thick eyebrows. The left eye iris was bright blue, and the fundus was diffusely hypomelanotic with choroidal vessels exposed, showing a sunset glow-like fundus. The left eye choroid was significantly thickened to 558 μm . No obvious abnormalities were noted in the right eye. Audiometric



testing revealed severe impairment in both ears. Whole exome sequencing showed that the proband and her mother carried a heterozygous nonsense variation c.667C>T (p.Arg223Ter) in the *PAX3* gene, which caused premature termination of protein translation. This variant is classified as pathogenic according to ACMG guidelines. The inheritance pattern in this family is consistent with autosomal dominant inheritance. **Conclusions** The c.667C>T mutation in the *PAX3* gene is a pathogenic variant site in this WS1 family. The special manifestation of iris heterochromia accompanied by ipsilateral choroid thickening in this family has been reported for the first time in WS1.

[Key words] Waardenburg syndrome type I; *PAX3* gene; Heterochromic iris; Choroidal thickening; c.667C>T (p.Arg223Ter)

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82171038); Jiangsu Provincial Health Commission Project (M2021084); Nantong Municipal Science and Technology Project (MS22022020)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250303-00063

Waardenburg 综合征 (Waardenburg syndrome, WS) 是一种以感音神经性耳聋及皮肤、毛发、虹膜等色素异常改变为主要临床表现的遗传病^[1], 又称内毗赘皮耳聋综合征或耳聋白发眼病综合征, 由荷兰眼科医师 Petrus Johannes Waardenburg 于 1951 年首次系统描述。基于欧美人群流行病学研究, 尤其以高加索人种数据分析为主, WS 发病率约为 1/42 000^[2]。根据不同临床表现, WS 主要分为 WS I 型 (WS1, #OMIM 193500)、WS II 型 (WS2, #OMIM 193510)、WS III 型 (WS3, #OMIM 148820) 和 WS IV 型 (WS4, #OMIM 277580)。在这 4 种分型中, 各亚型临床特征具有显著差异, 可用于临床鉴别诊断。WS1 患者均有内毗外移; WS2 患者无内毗外移等颅面发育异常表现但耳聋更常见; WS3 以 WS1 临床表现为基础, 合并四肢骨骼肌发育不良; WS4 在 WS2 临床特征基础上伴先天性巨结肠。

WS1 是一种常染色体显性遗传病, 90% 的 WS1 患者 *PAX3* 基因出现突变^[3]。*PAX3* 突变会导致神经嵴发育异常, 进而引发耳聋、虹膜异色等特征。*PAX3* 基因位于 2 号染色体, 该基因编码的蛋白质为转录因子配对盒家族成员, 在胚胎发育中调控神经嵴细胞的迁移和分化, 影响黑色素细胞、内耳结构及面部发育, 因此在胎儿发育过程中起关键作用^[4]。*PAX3* 具有 4 种结构基序, 包括配对结构域、高度保守的八肽序列、同源结构域和 1 个 C 端转录激活结构域。*PAX3* 发生突变的位点不同, 其作用机制不尽相同, 引发的细胞发育异常及临床症状亦不相同。目前, 100 多种 *PAX3* 致病变异已被报告与 WS1 相关, 常见突变类型为错义突变和无义突变, 约占 50%。本研究拟对 *PAX3* 基因突变相关的 1 个 WS1 家系临床特征及基因型进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用家系调查研究方法, 收集 2024 年 4 月于南通

大学附属医院眼科就诊的来自中国江苏省南通地区汉族 WS1 一家系共 3 代 7 人的临床资料, 其中包括患者 3 例, 先证者父母非近亲结婚 (图 1)。WS1 主要诊断标准: (1) 先天单侧或双侧感音神经性耳聋; (2) 单侧或双侧虹膜色素缺失或分布异常 (包括完全虹膜异色、部分或片段性虹膜异色及蓝巩膜); (3) 头发色素减退, 表现为褐色发或白色发等; (4) 家族中有一级亲属患该类遗传病; (5) 双眼内毗异位 (内毗增宽, 眼距增大), W 指数 > 1.95。次要诊断标准: (1) 先天白化病; (2) 一字眉; (3) 宽鼻根; (4) 鼻翼发育不良; (5) 早白发 (30 岁之前)。根据 Waardenburg 协会推荐的 WS1 临床诊断标准^[5], 诊断必须满足至少 2 个主要诊断标准或 1 个主要诊断标准和 2 个次要诊断标准。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 研究方案经南通大学附属医院医学伦理委员会批准 (批文号: 2024-L080), 患者及其家属均对本研究目的知情并签署知情同意书。

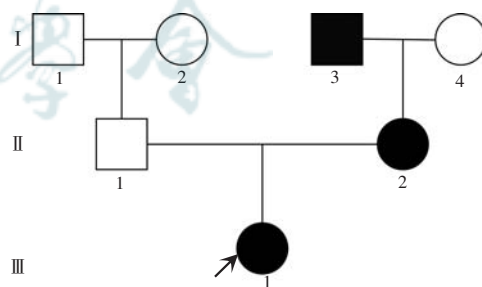


图 1 I 型 Waardenburg 综合征家系图 □: 正常男性; ○: 正常女性; ■: 男性患者; ●: 女性患者; ↗: 先证者

Figure 1 Pedigree map of type I Waardenburg syndrome □: normal male; ○: normal female; ■: affected male; ●: affected female; ↗: proband

1.2 方法

1.2.1 病史采集 对家系成员进行基本信息登记, 包括姓名、性别、与先证者关系、既往眼部健康状况、眼部及全身手术史或外伤史等。



1.2.2 家系成员临床检查 先证者及其父母均进行眼科及全身相关临床检查,包括裂隙灯显微镜、彩色眼底照相、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)、眼前节照相以及耳部听力检测、全身体格检查。计算W值, $X=[2A-(0.2119C+3.909)]/C$, $Y=[2A-(0.2497B+3.909)]/B$, $W=X+Y+(A/B)$, 其中A为内眦间距, B为瞳间距离, C为外眦距离, W指数>1.95提示WS。

1.2.3 全外显子组测序及生物信息学分析 抽取患儿及其父母外周静脉血8 ml。采用磁珠法提取全基因组DNA。经Qubit 4.0荧光定量仪检测DNA浓度,1%琼脂糖凝胶电泳检测完整性,符合建库标准后进入后续流程。采用捕获探针与gDNA文库序列进行液体杂交,将目标区域DNA片段进行富集,构建全外显子文库,覆盖人基因组中19 433个基因的编码区及部分非编码区,捕获区间大小34 Mb。通过测序仪进行高通量测序。通过Burrows-Wheeler Aligner(BWA-MEM v0.7.17)比对至人类参考基因组GRCh37/hg19;使用GATK(v4.2.6.1)流程进行碱基质量校正、重复标记及变异检测,筛选满足以下标准的变异位点:测序深度 $\geq 10\times$, 碱基质量值 $\geq Q30$, 群体频率(gnomAD v2.1.1) $< 0.1\%$ 。通过自主开发的变异注释系统(整合ClinVar、OMIM、HGMD等数据库)进行功能注释,并运用PolyPhen-2、SIFT及MutationTaster预测错义变异致病性,结合SpliceAI评估剪切位点变异影响。拷贝数变异(copy number variation, CNV)分析采用多算法联合策略:基于CANOE(v0.3.3)的Read-Depth分析、CNVnator(v0.4.1)的断点检测、ExomeDepth(v1.1.16)的贝叶斯模型预测,最终通过CONIFER(v0.2.2)进行结果整合。所有CNV事件均依据ACMG指南进行临床意义分级,重点关注覆盖致病基因(如MITF、PAX3、SOX10)且评级为致病性或可能致病性变异。对目标序列进行PCR扩增后,采用ABI3730测序仪对候选变异点进行Sanger测序及序列分析得到验证结果。

2 结果

2.1 家系临床特征

先证者女,12岁,双眼视力下降,验光结果示:右眼-5.00 D矫正视力0.9,左眼-4.75 D矫正视力0.8。体格检查:生长发育状况、皮肤及毛发色素分布、消化功能未见明显异常,肢体活动正常。双眼内眦外移,鼻根宽阔,眉毛粗重呈连眉;双眼结膜无充血,角膜透明,前房深度正常,前房闪辉(Tyndall征)阴性,虹膜呈亮蓝色,瞳孔直径3 mm,对光反射灵敏。双眼晶状体、

玻璃体未见明显异常(图2),双眼底色红,呈晚霞样(图3)。OCT检查可见双眼脉络膜明显增厚,右眼脉络膜厚度可达509 μm ,左眼脉络膜厚度可达514 μm (图4、5)。内眦间距为47 mm,瞳间距离为63 mm,外眦距离为93 mm, W指数=2.68。双耳纯音听力测试显示左耳听力中度受损,右耳听力重度受损(图6)。

先证者母亲38岁,有先天性耳聋病史,新生儿期听力筛查未通过,婴幼儿期对声音无反应,双耳纯音听力测试均为重度受损(图6)。27岁出现大量白发,体格检查见早发性灰发,双眼内眦外移,鼻根宽阔,眉毛粗重;右眼视力:0.6, -2.0 DS $\rightarrow$ 1.0;左眼视力:0.8, -1.5 DS/-2.0 DC $\times 10\rightarrow$ 1.0。双眼晶状体透明,右眼前节、后节均未见明显异常,左眼虹膜呈现亮蓝色(图7);眼底色红,呈晚霞样眼底(图8)。OCT检查可见右眼脉络膜厚度正常,左眼脉络膜层明显增厚,达558 μm (图9、10)。消化系统和四肢关节未见明显异常。

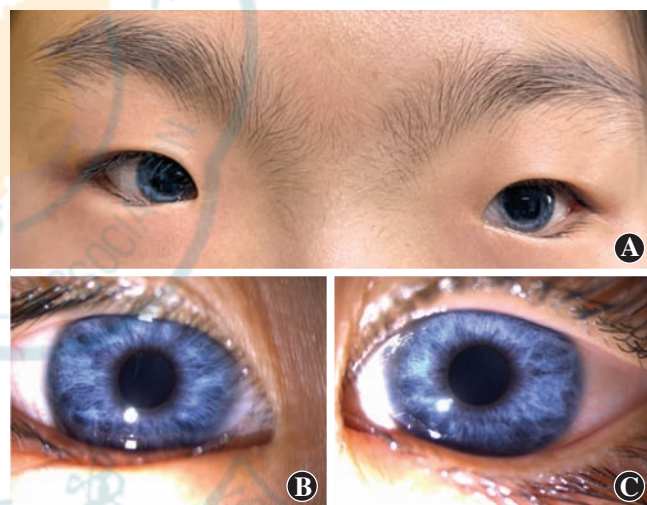


图2 先证者面部及眼部临床特征 双眼内眦外移,鼻根宽阔,眉毛粗重呈连眉,双眼虹膜呈亮蓝色 A:面部 B:右眼 C:左眼

Figure 2 Facial and ocular clinical features of the proband The proband exhibited lateral deviation of the inner canthi of both eyes, a wide nasion, thick and prominent eyebrows, and vivid blue irises A: Face B: Right eye C: Left eye



图3 先证者眼底照相 双眼视网膜平伏,眼底弥漫性色素减退脉络膜血管显露,呈现晚霞样眼底 A:右眼 B:左眼

Figure 3 Fundus photographs of the proband's eyes The retinas of both eyes appeared flat, exhibiting diffuse hypopigmentation and exposed choroidal vessels, which resulted in a sunset-like glow of the fundus A: Right eye B: Left eye

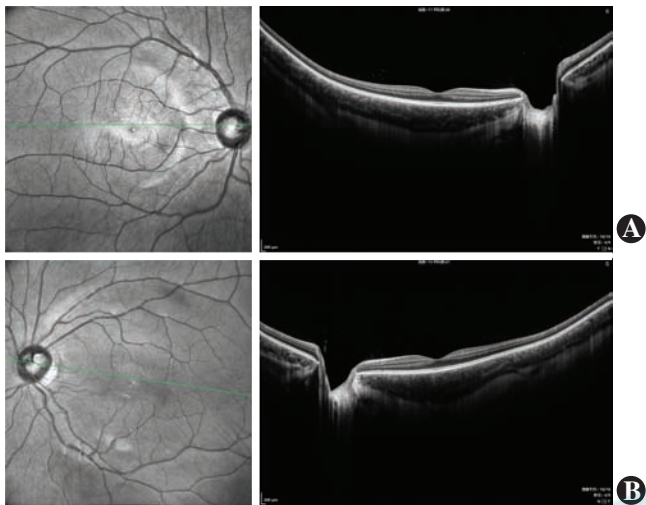


图4 先证者双眼黄斑区光学相干断层扫描图像 双眼脉络膜层明显增厚 A:右眼 B:左眼

Figure 4 Optical coherence tomography images of the macular region in both eyes of the proband Significant thickening of the choroidal layer in both eyes A: Right eye B: Left eye

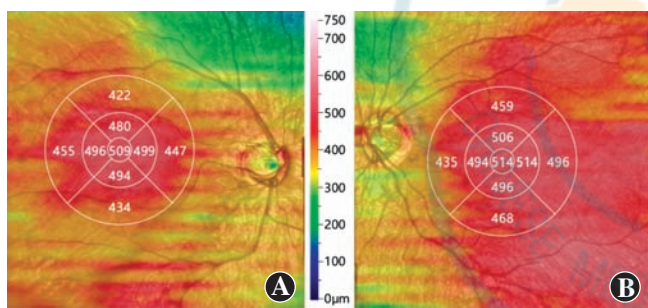


图5 先证者光学相干断层扫描血管成像下双眼脉络膜厚度检测对比图 右眼脉络膜厚度达509 μm,左眼脉络膜厚度达514 μm A:右眼 B:左眼

Figure 5 Comparison of choroidal thickness measured by optical coherence tomography angiography between the two eyes of the proband The choroidal thickness was 509 μm in the right eye and 514 μm in the left eye of the proband A: Right eye B: Left eye

2.2 基因检测结果及致病性分析

基因检测发现先证者PAX3基因存在1个杂合变异c.667C>T(p.Arg223Ter)。该变异已被dbSNP数据库收录(rs772241382),同时也被ClinVar数据库收录为致病变异(Variation ID:503680)。该变异使PAX3基因编码序列第667位核苷酸由胞嘧啶(C)突变为胸腺嘧啶(T),导致蛋白质第223位氨基酸由精氨酸(Arg)突变为终止密码子(Ter),使蛋白质终止位置比正常情况提前了262个氨基酸,该终止密码子的存在将导致PAX3同源结构域部分缺失,形成截短肽链,为截断突变(图11)。该变异位点来源于先证者母亲,其父亲为野生型。根据ACMG指南,该变异为致病性变异,符合超强致病证据PVS1、强致病证据PS2、支持致病证

据PS4_Supporting、支持致病证据PM2_Supporting以及强致病证据PP1_Strong。该家系的遗传方式符合常染色体显性遗传。

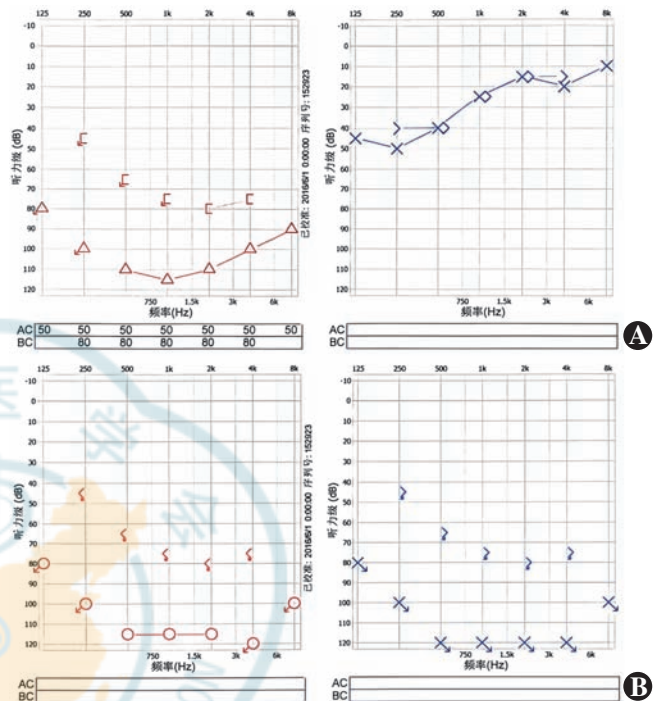


图6 先证者及其母亲双耳纯音测听检查结果 A:先证者右侧重度受损,左侧中度受损 B:先证者母亲双侧重度受损

Figure 6 Binaural pure tone audiometry results of the proband and her mother A: The proband showed severe impairment in the right ear and moderate impairment in the left ear B: The proband's mother showed bilateral severe impairment

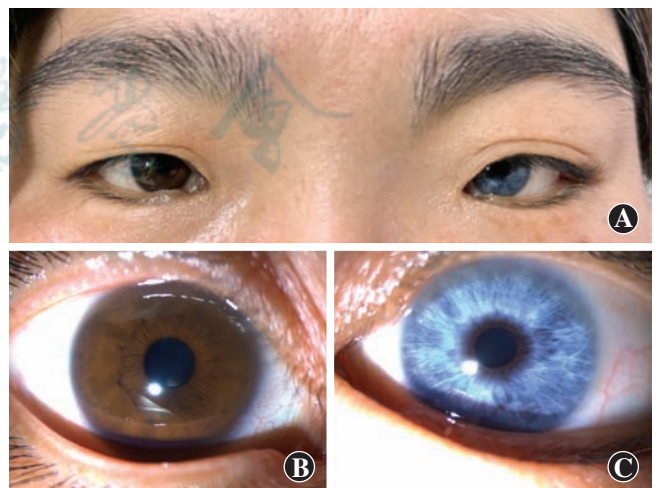


图7 先证者母亲面部及眼部临床特征 先证者母亲双眼内眦外移,鼻根宽阔,眉毛粗重,左眼虹膜呈蓝色 A:面部 B:右眼 C:左眼

Figure 7 Facial and ocular clinical features of the proband's mother Notable characteristics included bilateral lateral canthus, wide nasion, thick eyebrows, and a bright blue iris in the left eye of the proband's mother A: Face B: Right eye C: Left eye

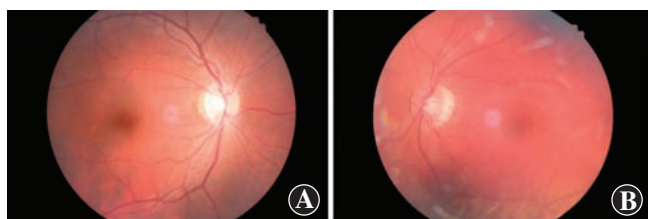


图8 先证者母亲眼底照相 双眼视网膜平伏,左眼底弥漫性色素减退伴脉络膜血管显露,呈现晚霞样眼底 A:右眼 B:左眼

Figure 8 Fundus photography of the proband's mother The fundus of both eyes of the proband's mother appeared flat, exhibiting diffuse hypopigmentation and exposed choroidal vessels, which resulted in a sunset-like glow of the fundus A: Right eye B: Left eye

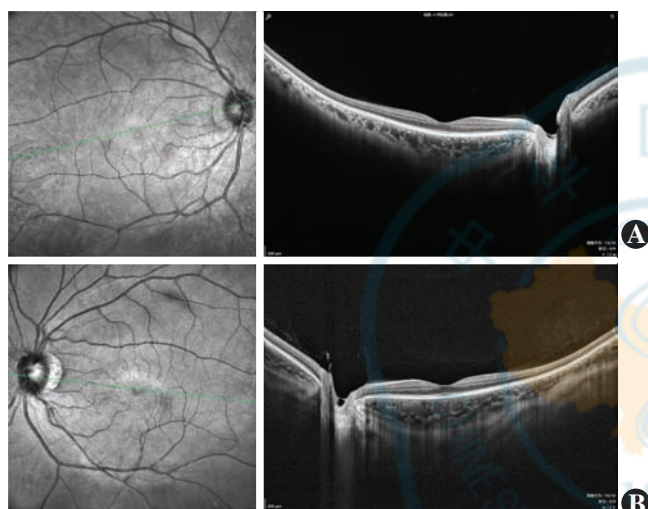


图9 先证者母亲双眼黄斑区光学相干断层扫描图像 左眼脉络膜明显增厚 A:右眼 B:左眼

Figure 9 Optical coherence tomography examination of the binocular macula of the proband's mother Significant thickening of the choroidal layer in the left eye A: Right eye B: Left eye

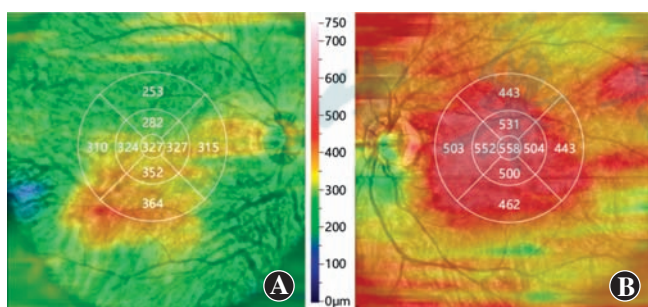


图10 先证者母亲光学相干断层扫描血管成像下双眼脉络膜厚度检测对比图 先证者母亲左眼脉络膜增厚,达558 μm,右眼脉络膜厚度为327 μm A:右眼 B:左眼

Figure 10 Comparison of choroidal thickness between the two eyes of the proband's mother under optical coherence tomography angiography The left eye of proband's mother exhibited a choroidal thickness of 558 μm, while the right eye had a choroidal thickness of 327 μm A: Right eye B: Left eye

3 讨论

在临床工作中,当患者存在内眦异位合并先天性

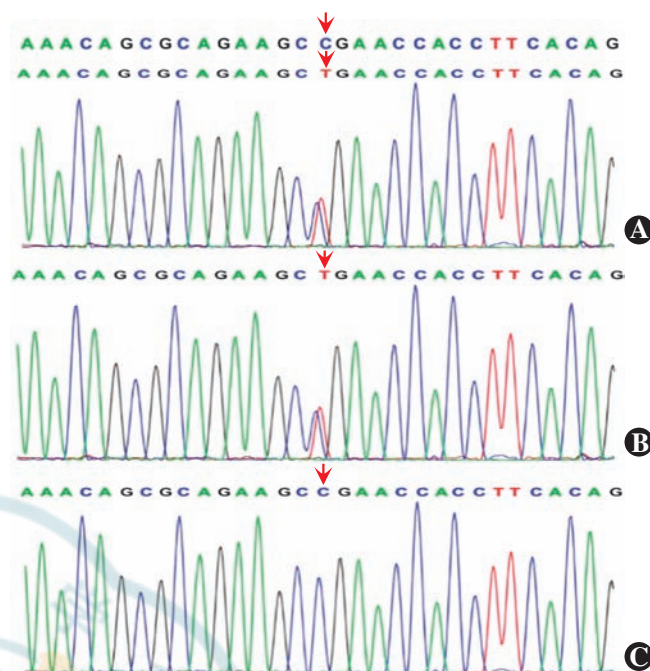


图11 Sanger测序结果 A:先证者c.667C>T杂合突变 B:先证者母亲c.667C>T杂合突变 C:先证者父亲为野生型 箭头所示为变异位点

Figure 11 Sanger sequencing results A: Heterozygous mutation (c.667C>T) in the proband B: Heterozygous mutation (c.667C>T) in the proband's mother C: Wild-type sequence in the proband's father The arrow pointed to the variant site

耳聋这2个核心诊断标准时,WS1可能性极高。若同时附加虹膜异色、白色额发或皮肤色素异常等支持性诊断标准,则临床诊断基本成立。该病最终确诊需依靠基因检测获得遗传学证据。早期识别并诊断该疾病,可指导听力康复干预、开展遗传咨询,并系统监测综合征相关并发症,对改善患者预后具有重要临床意义。本家系患者结合临床表型及基因检测结果,符合WS1诊断。

WS表型具有一定异质性。本家系中先证者和其母亲携带相同的PAX3变异位点,二者均表现出内眦外移,鼻根宽阔的典型体征,表型存在相似性。但同时存在明显临床差异,先证者为双侧虹膜异色,其母亲为单侧虹膜异色,且先证者仅表现为右侧严重的感音神经性耳聋,未出现母亲双侧重度感音神经性耳聋的表型,表现为典型的不完全外显。可见PAX3同一密码子的相同变异可介导多样化的临床表型,该现象是遗传背景、环境因素、表观遗传调控、随机因素、多基因遗传、年龄依赖性外显等共同作用的结果^[6]。修饰基因和基因之间的相互作用可能改变目标基因的表达效应。饮食等外界环境因素,以及年龄等内部因素均可参与表型调控。DNA甲基化和组蛋白修饰等表观遗传修饰可能影响基因的转录活性,抑制基因表



达。在发育过程中,某些随机事件或者细胞间的随机变异也可能导致基因表达差异。此外,某些基因存在年龄依赖性表达特征,年轻时可能表现为不完全外显。目前认为 *PAX3* 基因突变所致 WS 的不完全外显特征是发育过程中的随机效应和遗传背景相结合的结果^[7]。目前国内外报道的 *PAX3* 致病突变多局限于孤立家系或散发个案,难以建立可靠的基因型-表型关联模型。因此,本研究新增的 WS 家系病例,可为进一步解析 WS 基因型与临床表型的对应关系、完善疾病发病机制研究提供重要的临床数据支撑。

WS 的发病机制有多种不同假说,其中神经嵴发育不全理论被广泛认可,即 WS 的体征和症状是发育过程中作用的神经嵴胚胎细胞缺陷造成的,其特征是黑色素细胞和神经元细胞前体的异常迁移^[9]。在胚胎发育过程中,多能性神经嵴细胞通过定向增殖、迁移和谱系特异性分化,最终形成分布于内耳血管纹及脉络膜等部位的成熟黑色素细胞。这些细胞通过黑色素小体内酪氨酸酶催化反应合成黑色素,介导皮肤与毛发的色素沉着调控。值得注意的是,耳蜗血管纹中间层分布的黑色素细胞参与内淋巴钾离子循环,这对听觉信号传导至关重要。相关基因变异可能导致神经嵴细胞功能异常,黑色素细胞发育不良,最终表现出耳聋及色素分布异常等临床特征^[10]。*PAX3* 是一种在胚胎发育过程中表达的转录因子,可以调节神经嵴细胞的诱导和分化,对于眼、毛发、皮肤和内耳等许多器官的发育至关重要,并参与维持干细胞增殖、迁移、凋亡和抑制末端分化,还控制神经嵴发展的关键调控因子。因此在胚胎发育过程中,*PAX3* 是黑色素细胞发育所必需,而耳蜗黑色素细胞是维持听觉功能重要的细胞基础^[11],因此听力损失是 *PAX3* 基因突变导致的 WS 主要表型。*PAX3* 是 WS1 的关键致病基因^[12],*PAX3* 基因检测有助于 WS1 的准确诊断。这种诊断可为轻度表型或表型缺失、缺少一级亲属或尚未出现任何症状的患者提供遗传咨询^[13]。

国内外多项研究亦证实,*PAX3* 相同致病突变在不同家系、不同种族人群中可呈现显著的表型差异。Baldwin 等^[14]首次报道的因 *PAX3* 基因 p.Arg223Ter 变异导致 BU-9 家族 WS 病例,各家系患者均存在内眦外移、虹膜色素缺失和头发早白,但无白色额发。在伊朗一家系中发现有同样突变的患者均表现出连眉、鼻根宽阔,其余特征仅部分表现^[15]。Pandya 等^[16]报道的 VCU 29 家族 14 例患者中 9 例患有耳聋,8 例有白色额毛,仅 2 例有虹膜色素减退。这些研究者注意到,终止信号在同源结构域突变中发生的频率更高。Yang

等^[17]于 2007 年在中国 WS1 患者中验证了 *PAX3* 基因 c.667C>T 突变的致病性,不仅填补了中国人该突变的研究空白,也为不同种族人群同一基因突变的表型差异研究提供了重要依据。该团队同时证实,即使携带相同突变,同一家系中 WS1 的表型仍存在高度异质性。自 1994 年以来,*PAX3* 基因 c.667C>T 突变与 WS 发病的相关性已被多次报道,该突变可同时存在于 WS 散发病例及遗传性家系病例中,是 WS 的重要致病突变位点。

本家系中先证者及其母亲均检出 *PAX3* 基因突变,患者临床表现包含既往文献报道的 WS 典型症状。与既往病例报告相比,本家系患者存在独特临床表型,即虹膜异色伴随同侧脉络膜明显增厚。Rishi 等^[18]报道了 1 例以色素减退伴脉络膜变薄为特征的女性患者。Choudhry 等^[19]则报道了 1 例出现脉络膜增厚的 WS 患者。本家系患者特殊表型的发生机制可能与影响黑色素细胞发育成熟的生物学过程有关。对此,国内研究者已经总结躯干神经嵴细胞在定向诱导黑色素细胞前体的命运中发挥着重要作用^[20]。眼发育早期,神经嵴细胞不断迁移并聚集在眼部区域,视泡后部的神经嵴细胞与视泡的外层上皮细胞接触,分化为排列在脉络膜血管上的周细胞和黑色素细胞^[21]。He 等^[22]通过敲除 *PAX3*,发现其可正向调控黑色素细胞的存活。Ulrich 等^[23]通过多项实验进一步明确 *PAX3* 在眼部黑色素细胞中的表达模式。黑色素细胞发育异常不仅会导致毛发、皮肤、虹膜色素减退,同时还能与脉络膜血管相互作用,调控脉络膜血管的收缩与扩张。本家系中先证者双眼及其母亲左眼的脉络膜大血管层血管明显扩张或许也与黑色素细胞发育不良密切相关。综上可推断,本家系中先证者及其母亲脉络膜增厚可能也是神经嵴细胞分化过程被干扰的结果。

PAX3 作为转录因子可以调控多个下游基因,包括黑色素细胞发育和分化的核心调控因子 *MITF*^[24]。*PAX3* 突变导致 *MITF* 通路异常,进而引发脉络膜黑色素细胞异常增殖或功能紊乱,进而导致脉络膜增厚。*PAX3* 与 Wnt/ β -catenin、BMP/TGF- β 信号转导通路协同调控眼部发育^[25]。*PAX3* 突变可导致 Wnt 通路异常激活,促进脉络膜成纤维细胞或血管内皮细胞过度增殖和纤维化,BMP 通路异常调控细胞外基质合成和脉络膜胶原沉积增加,进一步导致脉络膜结构增厚。*PAX3* 突变还可调控血管内皮生长因子活性^[26],促进血管增生或渗漏,最终引发脉络膜血管增生、渗透压改变,间接引起脉络膜基质增厚。

本研究存在一定局限性,仅收集到先证者及其父



母的临床信息,家族代际覆盖有限。同时因为样本量小,无法分析突变在家族中的共分离规律。此外,仅检测到PAX3基因突变,未排除其他潜在致病基因的干扰,未检测可能影响表型严重性的修饰基因。后续研究将持续对先证者及其母亲进行长期随访,动态观察患者听力损伤、色素异常表型随年龄的变化,进一步评估该突变的远期影响。

综合本家系临床资料与基因检测结果,先证者表现为双眼内眦外移,鼻根宽阔,眉毛粗重呈连眉,双眼虹膜呈亮蓝色,双眼底色红,呈晚霞样眼底。先证者左耳听力中度受损,右耳听力重度受损。先证者母亲体格检查见早发性灰发,双眼内眦外移,鼻根宽阔,眉毛粗重。左眼虹膜呈现亮蓝色,眼底色红,呈晚霞样眼底,右眼未见明显异常。双耳听力重度受损。基因检测证实,PAX3基因c.667C>T突变为该家系致病变异位点。本家系患者所呈现的虹膜异色伴随同侧脉络膜增厚这一特殊表型,在WS1中为首次报道。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 顾颀:参与选题、研究设计、研究实施、论文撰写;高凤姝:资料收集;管怀进、季敏:数据审核、论文修改及定稿

参考文献

- [1] Ramakrishnan IL, Taksande A. Waardenburg syndrome[J]. Pan Afr Med J, 2023, 45: 23. DOI: 10.11604/pamj.2023.45.23.38829.
- [2] Agrawal R, Walia S. Waardenburg syndrome type I[J]. Indian J Ophthalmol, 2022, 70(7): 2679–2681. DOI: 10.4103/ijjo.IJO_3003_21.
- [3] Pingault V, Ente D, Dastot-Le Moal F, et al. Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome[J]. Hum Mutat, 2010, 31(4): 391–406. DOI: 10.1002/humu.21211.
- [4] Wang J, Li S, Xiao X, et al. PAX3 mutations and clinical characteristics in Chinese patients with Waardenburg syndrome type I [J]. Mol Vis, 2010, 16: 1146–1153.
- [5] Farrer LA, Grundfast KM, Amos J, et al. Waardenburg syndrome (WS) type I is caused by defects at multiple loci, one of which is near ALPP on chromosome 2: first report of the WS consortium[J]. Am J Hum Genet, 1992, 50(5): 902–913.
- [6] Kingdom R, Wright CF. Incomplete penetrance and variable expressivity: from clinical studies to population cohorts[J]. Front Genet, 2022, 13: 920390. DOI: 10.3389/fgene.2022.920390.
- [7] 张彩虹, 温馨, 王喜悦, 等. PAX3基因突变的Waardenburg综合征家系分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2024, 30(4): 56–62. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202423327. Zhang CH, Wen X, Wang XY, et al. PAX3 gene mutation in a family with Waardenburg syndrome[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2024, 30(4): 56–62. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202423327.
- [8] 曲春燕, 赵敏, 李俊, 等. 一个Waardenburg综合征患儿家系的PAX3基因突变分析[J]. 中华耳科学杂志, 2015, 13(3): 480–483. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2015.03.021. Qu CY, Zhao M, Li J, et al. Genetic analysis of PAX3 gene in a Waardenburg syndrome family[J]. Chin J Otol, 2015, 13(3): 480–483. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2015.03.021.
- [9] Bocángel M, Melo US, Alves LU, et al. Waardenburg syndrome: novel mutations in a large Brazilian sample[J]. Eur J Med Genet, 2018, 61(6): 348–354. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.01.012.
- [10] 张华, 冯永. PAX3基因对神经嵴发育的调控及其在Waardenburg综合征发病中的作用研究[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2014, 22(2): 212–215. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7299.2014.02.028.
- [11] Udagawa T, Takahashi E, Tatsumi N, et al. Loss of Pax3 causes reduction of melanocytes in the developing mouse cochlea[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 2210. DOI: 10.1038/s41598-024-52629-9.
- [12] Chen K, Zhan Y, Wu X, et al. Germinal mosaicism of PAX3 mutation caused Waardenburg syndrome type I[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2018, 104: 200–204. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.11.011.
- [13] Matsunaga T, Mutai H, Namba K, et al. Genetic analysis of PAX3 for diagnosis of Waardenburg syndrome type I [J]. Acta Otolaryngol, 2013, 133(4): 345–351. DOI: 10.3109/00016489.2012.744470.
- [14] Baldwin CT, Lipsky NR, Hoth CF, et al. Mutations in PAX3 associated with Waardenburg syndrome type I [J]. Hum Mutat, 1994, 3(3): 205–211. DOI: 10.1002/humu.1380030306.
- [15] Jalilian N, Tabatabaiefar MA, Farhadi M, et al. Molecular and clinical characterization of Waardenburg syndrome type I in an Iranian cohort with two novel PAX3 mutations[J]. Gene, 2015, 574(2): 302–307. DOI: 10.1016/j.gene.2015.08.023.
- [16] Pandya A, Xia XJ, Landa BL, et al. Phenotypic variation in Waardenburg syndrome: mutational heterogeneity, modifier genes or polygenic background?[J]. Hum Mol Genet, 1996, 5(4): 497–502. DOI: 10.1093/hmg/5.4.497.
- [17] Yang SZ, Cao JY, Zhang RN, et al. Nonsense mutations in the PAX3 gene cause Waardenburg syndrome type I in two Chinese patients[J]. Chin Med J (Engl), 2007, 120(1): 46–49.
- [18] Rishi P, Multani P, Prasan VV, et al. Choroidal thickness in Waardenburg syndrome[J]. GMS Ophthalmol Cases, 2019, 9: Doc22. DOI: 10.3205/oc000111.
- [19] Choudhry N, Rao RC. Multimodal ultrawide-field imaging features in Waardenburg syndrome[J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2015, 46(6): 670–673. DOI: 10.3928/23258160-20150610-12.
- [20] 蒋卓远, 查艳, 石小峰, 等. 神经嵴细胞和神经嵴病及其致病机制的研究进展[J]. 遗传, 2022, 44(2): 117–134. DOI: 10.16288/j.ycz.21-253. Jiang ZY, Zha Y, Shi XF, et al. Research progress on neural crest cells and neurocristopathies and its pathogenesis[J]. Hereditas (Beijing), 2022, 44(2): 117–134. DOI: 10.16288/j.ycz.21-253.
- [21] 李晶, 马忠旭. 神经嵴发育异常相关眼病[J]. 国际眼科杂志, 2024, 24(1): 53–57. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.1.10. Li J, Ma ZX. Eye diseases associated with developmental abnormality of neural crest[J]. Int Eye Sci, 2024, 24(1): 53–57. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.1.10.
- [22] He SJ, Stevens G, Braithwaite AW, et al. Transfection of melanoma cells with antisense PAX3 oligonucleotides additively complements cisplatin-induced cytotoxicity[J]. Mol Cancer Ther, 2005, 4(6): 996–1003. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-04-0252.
- [23] Ulrich E, Kistenmacher S, Martin G, et al. PAX3 expression patterns in ocular surface melanocytes[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 12472. DOI: 10.1038/s41598-025-90318-3.
- [24] 张华, 常尚揆, 冯永, 等. PAX3对靶基因MITF转录活性调控的实验研究[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2015, 23(5): 505–509. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7299.2015.05.015. Zhang H, Chang SK, Feng Y, et al. Experimental studies on regulation of PAX3 on transcriptional activities of target gene MITF[J]. J Audiol Speech Pathol, 2015, 23(5): 505–509. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7299.2015.05.015.
- [25] Liang X, Dong Z, Bin W, et al. PAX3 promotes proliferation of human glioma cells by WNT/β-catenin signaling pathways[J]. J Mol Neurosci, 2019, 68(1): 66–77. DOI: 10.1007/s12031-019-01283-2.
- [26] 李云晓, 杨慈清, 林俊堂. Pax3和Pax7在胚胎发育早期及神经嵴形成中的作用[J]. 生物学杂志, 2021, 38(2): 100–104. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1736.2021.02.100. Li YX, Yang CQ, Lin JT. The role of Pax3 and Pax7 in early embryonic development and neural crest formation[J]. J Biol, 2021, 38(2): 100–104. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1736.2021.02.100.

(收稿日期: 2026-01-20 修回日期: 2026-07-16)

(本文编辑: 施晓萌 骆世平)

