

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2021.12.1458

• 病例报告 •

## Goldenhar 综合征伴法洛四联症 1 例报告

唐悦, 潘征夏, 吴春\*

重庆医科大学附属儿童医院胸心外科, 重庆 401120

[关键词] Goldenhar 综合征; 临床表现; 心血管畸形; 法洛四联症

[中图分类号] R 726.821.3; R 541.14

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2021)12-1458-03

### Goldenhar syndrome with tetralogy of Fallot: a case report

TANG Yue, PAN Zheng-xia, WU Chun\*

Department of Cardiothoracic Surgery, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China

[Key words] Goldenhar syndrome; clinical manifestation; cardiovascular malformation; tetralogy of Fallot

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(12): 1458-1460]

**1 病例资料** 患儿女, 12岁, 因“口唇青紫9年”于2019年8月26日入我院。患儿系第2胎第2产, 孕36周剖宫产, 出生时体重2300g, 人工喂养顺利。父母非近亲结婚, 均体健, 否认家族遗传病史, 其母孕期无特殊药物使用史、无毒物接触史, 未行孕检。患儿胞姐无类似疾病。患儿智力发育落后于同龄儿, 发音不清, 活动耐力低, 有踮踞现象, 站立及行走时双肩不等高。从未因特殊面容就诊。入院后体格检查: 右半侧面部短小, 下颌小而内缩, 眉毛稀疏, 双眼上睑下垂, 右侧耳郭缺如、外耳道闭锁(图1A), 软腭及悬雍垂裂开, 唇周及甲床发绀, 杵状指(图1B)。胸骨左缘闻及4/6级收缩期喷射样杂音、可扪及震颤, 胸段脊柱左侧凸, 腹部、四肢、外生殖器及神经系统未见明显阳性体征。入院后心脏彩色多普勒超声检查示法洛四联症、房间隔缺损(II)、三尖瓣反流(中度)、肺动脉瓣反流(轻度)、右弓右降。胸部CT检查示法洛四联症、右弓右降、胸主动脉侧支循环形成、永存左上腔静脉。X线片检查示肺少血表现, 脊柱侧凸。超声检查示肝、胆、胰、脾及泌尿系统未见明显异常。遗传疾病高分辨染色体分析(G显带核型分析)未发现染色体数目或结构异常。甲状腺功能、糖化血红蛋白未见明显异常。



图1 患儿右侧外耳畸形(A)、双手杵状指(B)

于2019年9月3日经口纤维喉镜插管, 在浅低温体外循环下行法洛四联症根治、肺动脉瓣成形、房间隔缺损修补、三尖瓣整形术。术中见心包部分缺如, 主动脉骑跨50%, 房间隔缺损(中央型)约1.2cm, 室间隔缺损(流出道型)约2.0cm, 右室流出道狭窄(隔壁束肥厚), 主肺动脉内径约1.2cm、右肺动脉内径约1.2cm、左肺动脉内径约1.5cm, 肺动脉瓣环约1.2cm, 肺动脉瓣二叶式、开放受限, 三尖瓣增厚卷曲、三尖瓣反流(中度)。体外循环时间196min, 主动脉阻断时间146min, 术中未出现特殊并发症。术毕留置心包及胸腔引流管, ICU治疗7d。术后3d拔除心包引流管, 因乳糜胸术后20d拔除胸腔引流管, 术后呼吸机使用时间为94h。术后患

[收稿日期] 2020-06-01 [接受日期] 2020-11-10

[基金项目] 国家临床重点专科建设项目[国卫办医函(2013)544]. Supported by National Key Clinical Discipline Construction Program of China ([2013]544).

[作者简介] 唐悦, 硕士生, 住院医师. E-mail: 490756961@qq.com

\*通信作者( Corresponding author ). Tel: 023-68370169, E-mail: wuchun007@sina.com

儿有应激性高血糖、电解质紊乱、贫血等表现,予以对症治疗后纠正,复查心脏彩色多普勒超声示无残余分流,术后30 d顺利出院。出院诊断:法洛四联症;房间隔缺损(Ⅱ);肺动脉瓣二叶畸形;右弓右降;永存左上腔静脉;心包部分缺如;Goldenhar综合征;智力发育迟缓;肺炎;乳糜胸;中度贫血;低蛋白血症;低钾血症。建议患儿到整形外科、耳鼻喉科及口腔科就诊,以择期进行二次手术。

**2 讨论** Goldenhar综合征于1952年首次被命名,又称眼-耳-椎骨畸形综合征,是一种罕见的先天性多发畸形,典型特征为眼、耳、单侧面部、脊柱的发育异常,可同时并发心血管系统、泌尿系统、中枢神经系统畸形<sup>[1]</sup>。此病发病率约占活产婴儿的1/3 500~1/5 600,多数病例为散发,无明显性别差异<sup>[2]</sup>,核型通常正常,在出现家系遗传的报道中符合常染色体显性遗传模式的占多数<sup>[3]</sup>,有单卵双胞胎中仅1人受累的报道<sup>[4]</sup>。研究表明5号染色体短臂1区4带缺失<sup>[5]</sup>、9号染色体短臂1区1带及长臂1区3带臂间倒位<sup>[6]</sup>、dup(22q)<sup>[7]</sup>、髓磷脂转录因子1(myelin transcription factor 1, MYT1)基因突变<sup>[8]</sup>等都可能与Goldenhar综合征有关。Goldenhar致病基因可能与某些遗传综合征<sup>[5]</sup>的基因位点重合。Gorlin等<sup>[9]</sup>推测Goldenhar综合征的发病机制与胚胎头部或第一鳃弓区域的血供异常有关,然而此理论不能解释除头、面、耳畸形以外的其他系统畸形。后有Opitz<sup>[10]</sup>提出的中胚层畸形和中线发育异常(midline field complex)、Lam<sup>[11]</sup>提出的胚胎早期中胚层与外胚层分离障碍导致中胚层迁移中断即中胚层栓系、Mahajan等<sup>[12]</sup>提出的神经嵴细胞迁徙不足或神经嵴细胞与中胚层异常作用等理论,至今Goldenhar综合征的遗传及发病机制还没有定论。

Goldenhar综合征的诊断主要依靠患者的临床表现,常见有面部畸形(颧骨、上颌骨和/或下颌区发育不良及唇裂或腭裂等)、眼部畸形(皮样囊肿、眼睑缺失、内眦赘皮、斜视、眉毛异常)、耳部畸形(副耳、小耳、无耳、内耳发育不全、耳前瘘管)、脊柱畸形(脊柱裂、脊柱侧弯、椎体融合或缺失等)<sup>[13-14]</sup>,病变多为单侧,也可双侧累及,典型的眼-耳-脊柱三联征仅占到34%<sup>[14]</sup>。Rollnick等<sup>[15]</sup>认为符合以下症状中的2项即可诊断为Goldenhar综合征:(1)单侧小耳畸形;(2)单侧下颌发育不良;(3)单或双侧眼皮样囊肿;(4)椎体畸形。本例患儿单侧耳

郭缺如、外耳道闭锁,右半侧面部短小,腭裂、脊柱侧凸均为Goldenhar综合征的典型表现,杵状指、蹠踞现象、唇周发绀均为发绀型先天性心血管病表现,患儿言语不清可能是口腔结构异常及听力受损所致。目前已有研究观察到Goldenhar综合征患儿中智力低下、自闭症的症状<sup>[16]</sup>,但本例患儿家长要求仅行心脏手术,未进行头颅影像学检查、智力筛查或心理测试。

Goldenhar综合征伴心血管畸形的发生率为5%~58%,以法洛四联症和房间隔缺损多见<sup>[17]</sup>,而一般人群中先天性心血管病发病率居前4位的是房间隔缺损、房间隔缺损、动脉导管未闭、肺动脉狭窄<sup>[18]</sup>,Goldenhar综合征患者没有特征性的心血管畸形表现。值得注意的是,法洛四联症属于典型的圆锥动脉干畸形,其发育异常被认为是心脏神经嵴细胞未能正常迁移至正确位置所致<sup>[19]</sup>,这与Mahajan等<sup>[12]</sup>提出的理论相近。Goldenhar综合征患者心血管畸形的治疗是全身序贯治疗的一部分,总体来说应尽早、优先治疗。心血管畸形的长期存续可以导致患儿营养状态不良、生长发育落后,错过根治手术时机,或者反复肺炎、并发心内膜炎等疾病。在心血管畸形未得到矫治而行其他手术将面临更大的麻醉风险、脱机困难及术后心力衰竭的可能。Goldenhar综合征患儿中不乏冠状动脉异常、心包缺如等极少见畸形,故此类Goldenhar综合征患儿心脏手术前应仔细检查、术中仔细探查,避免漏诊,体外循环及手术技巧与普通患儿一样。由于Goldenhar综合征患者往往存在心脏移位或心血管畸形,常不宜行介入治疗<sup>[20]</sup>。本例患儿术后ICU住院天数长、呼吸机撤离慢,并出现糖代谢紊乱等情况,这是否与患有Goldenhar综合征相关,还需积累更多病例进行研究。

Goldenhar综合征病变涉及多器官、多系统,患儿的首次就诊往往在眼科、口腔科或颌面整形外科,以此为线索建立多学科合作十分必要。早期整形治疗有利于患儿心理健康,而稳定的循环是前提和保障。建议所有考虑诊断Goldenhar综合征的患儿均进行心血管畸形筛查、心脏专科咨询。

#### [参考文献]

- [1] MORRISON P J, MULHOLLAND H C, CRAIG B G, NEVIN N C. Cardiovascular abnormalities in the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome)[J]. Am J Med Genet, 1992, 44: 425-428.

- [2] JUGPAL T S, KUMAR J, GUPTA S, GARG A. Goldenhar syndrome with contralateral pulmonary aplasia: a rare association[J]. *J Radiol Case Rep*, 2016, 10: 35-40.
- [3] REGENBOGEN L, GODEL V, GOYA V, GOODMAN R M. Further evidence for an autosomal dominant form of oculoauriculovertebral dysplasia[J]. *Clin Genet*, 1982, 21: 161-167.
- [4] D'ALESSANDRO L, KOVESI T, MASSOUD S, LOUGHEED J, HUNTER A, REISMAN J. Horseshoe lung and facio-auriculo-vertebral sequence: a previously unreported association[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2006, 41: 592-596.
- [5] CHOONG Y F, WATTS P, LITTLE E, BECK L. Goldenhar and cri-du-chat syndromes: a contiguous gene deletion syndrome?[J]. *J AAPOS*, 2003, 7: 226-227.
- [6] STANOJEVIĆ M, STIPOLJEV F, KOPRCINA B, KURJAK A. Oculo-auriculo-vertebral (Goldenhar) spectrum associated with pericentric inversion 9: coincidental findings or etiologic factor?[J]. *J Craniofac Genet Dev Biol*, 2000, 20: 150-154.
- [7] HATHOUT E H, ELMENDORF E, BARTLEY J. Hemifacial microsomia and abnormal chromosome 22[J]. *Am J Med Genet*, 1998, 76: 71-73.
- [8] LOPEZ E, BERENQUER M, TINGAUD-SEQUEIRA A, MARLIN S, TOUTAIN A, DENOYELLE F, et al. Mutations in MYT1, encoding the myelin transcription factor 1, are a rare cause of OAVS[J]. *J Med Genet*, 2016, 53: 752-760.
- [9] GORLIN R J, JUE K L, JACOBSEN U, GOLDSCHMIDT E. Oculoauriculovertebral dysplasia[J]. *J Pediatr*, 1963, 63: 991-999.
- [10] OPITZ J M. Blastogenesis and the "primary field" in human development[J]. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 1993, 29: 3-37.
- [11] LAM C H. A theory on the embryogenesis of oculo-auriculo-vertebral (Goldenhar) syndrome[J]. *J Craniofac Surg*, 2000, 11: 547-552.
- [12] MAHAJAN V, SINGH P, KHANDELWAL N. Goldenhar syndrome with arachnoid cyst and hydrocephalous[J]. *J Paediatr Neuro*, 2008, 6: 261-264.
- [13] 陈惠金. 疑难病例分析——生后发现右耳缺如[J]. *临床儿科杂志*, 2002, 20: 240, 246.
- [14] PEGLER J R, SOARES D C, QUAIO C R, FERNANDES N, OLIVEIRA LA, HONJO R S, et al. Clinical description of 41 Brazilian patients with oculo-auriculo-vertebral dysplasia[J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2016, 62: 202-206.
- [15] ROLLNICK B R, KAYE C I, NAGATOSHI K, HAUCK W, MARTIN A O. Oculoauriculovertebral dysplasia and variants: phenotypic characteristics of 294 patients[J]. *Am J Med Genet*, 1987, 26: 361-375.
- [16] STRÖMLAND K, MILLER M, SJÖGREEN L, JOHANSSON M, JOELSSON B M, BILLSTEDT E, et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: associated anomalies, functional deficits and possible developmental risk factors[J]. *Am J Med Genet A*, 2007, 143A: 1317-1325.
- [17] NAKAJIMA H, GOTO G, TANAKA N, ASHIYA H, IBUKIYAMA C. Goldenhar syndrome associated with various cardiovascular malformations [J]. *Jpn Circ J*, 1998, 62: 617-620.
- [18] VAN DER LINDE D, KONINGS E E, SLAGER M A, WITSENBURG M, HELBING W A, TAKKENBERG J J, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 2241- 2247.
- [19] 陈伟呈, 黄国英. 心脏近端流出道隔心肌化过程及其机制[J]. *国际儿科学杂志*, 2009, 36: 556-559.
- [20] 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: 123-124.

[本文编辑] 魏学丽