

# 先天性小眼球-无眼球-眼组织缺损的临床特征及治疗进展

王博昭, 崔彦

引用:王博昭,崔彦. 先天性小眼球-无眼球-眼组织缺损的临床特征及治疗进展. 国际眼科杂志 2023;23(7):1139-1143

作者单位:(250012)中国山东省济南市,山东大学齐鲁医院眼科

作者简介:王博昭,山东大学在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:崔彦,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病。  
cyeleanor@163.com

收稿日期:2022-09-26 修回日期:2023-05-26

## 摘要

先天性小眼球-无眼球-眼组织缺损(MAC)是结构和临床表现具有相关性的先天性眼畸形疾病,尽管MAC较为少见,但仍成为了儿童致盲的重要原因。目前MAC的病因尚未明确,多种遗传或环境因素都可能造成MAC的发生。特殊的解剖结构使MAC具有复杂的临床表现,且常出现白内障、闭角型青光眼、葡萄膜渗漏、视网膜脱离、眼眶囊肿等多种合并症。这些合并症往往伴随着较高的手术风险及较差的治疗效果。本文通过总结MAC的临床特征、眼部合并症的常见类型及治疗进展,可增进临床医生对MAC的认知,指导临床医生为患者制定个性化且安全的治疗方案。

**关键词:**小眼球;眼组织缺损;闭角型青光眼;白内障;葡萄膜渗漏

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.7.15

## Clinical characteristics and treatment progress of microphthalmos - anophthalmos - coloboma

Bo-Zhao Wang, Yan Cui

Department of Ophthalmology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong Province, China

**Correspondence to:** Yan Cui, Department of Ophthalmology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong province, China. cyeleanor@163.com

Received:2022-09-26 Accepted:2023-05-26

## Abstract

• Microphthalmos - anophthalmos - coloboma (MAC) is structurally and clinically correlated congenital ocular malformation. Although MAC is relatively rare, they still become an important cause of blindness in children. At present, the etiology of MAC is not clear; a variety of

genetic or environmental factors may cause MAC. Because of its special anatomical structure, MAC has complex clinical manifestations and multiple complications. The complications including cataract, angle - closure glaucoma, uveal effusion, retinal detachment, orbital cyst, which are often accompanied with increased risks for surgery and poor prognosis. By summarizing the clinical features, the common types of ocular complications, and the progress of the treatment, this article will enhance clinicians' cognition of MAC and guide clinicians to formulate personalized and safe treatment plans for patients.

• **KEYWORDS:** microphthalmos; coloboma; angle - closure glaucoma; cataract; uveal effusion

**Citation:** Wang BZ, Cui Y. Clinical characteristics and treatment progress of microphthalmos - anophthalmos - coloboma. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2023;23(7):1139-1143

## 0 引言

先天性小眼球(microphthalmos)、无眼球(anophthalmos)及眼组织缺损(coloboma)是结构和临床表现具有相关性的先天性眼畸形疾病,简称为MAC或AMC<sup>[1-2]</sup>。该组疾病较为少见,国外流行病学资料显示,小眼球、无眼球及眼组织缺损的发病率分别为(0.2~1.7)/10 000、(0.06~0.42)/10000及(0.2~1.4)/10 000<sup>[3]</sup>。在我国,小眼球和无眼球的患病率为0.9/10 000,眼组织缺损的患病率为0.7/10000<sup>[4]</sup>。小眼球及无眼球在先天性盲患儿中占16.6%,是我国儿童致盲的重要原因<sup>[5]</sup>。由于MAC发育及解剖结构的特殊性,常出现眼眶囊肿、白内障、闭角型青光眼、葡萄膜渗漏、视网膜脱离等合并症,这些合并症的治疗往往十分棘手,手术效果较差,甚至会造成患者的视力彻底丧失。本文就MAC的病因学、临床特征、诊断及合并症的治疗进展进行综述,有助于提高临床医生对该组疾病的认知,同时为临床医生制定合理的治疗方案提供参考。

## 1 病因学

MAC与眼球的异常发育相关。在胚胎第3wk时,视泡形成失败将会导致无眼球,在视泡形成后,因任何原因导致眼球发育停滞会形成小眼球<sup>[6-7]</sup>。眼组织缺损则是由于胚胎第5~7wk时胚裂闭合失败所致<sup>[8]</sup>。目前MAC具体的病因尚未明确,考虑由多种遗传因素或环境因素引起。

**1.1 遗传因素** MAC具有复杂的遗传机制,与眼球发育相关的染色体发生畸变或基因发生突变均可导致MAC。

MAC可单独出现或作为全身综合征的一种表现,若存在染色体畸变则更容易出现全身异常,遗传方式包括常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X连锁显性遗传及X连锁隐性遗传<sup>[9-10]</sup>。

单基因突变引起MAC中,既往研究已明确SOX2基因与小眼球及无眼球相关<sup>[11]</sup>,其他相关基因还包括CHX10、RAX、PAX6、SIX6、GDF6、OTX2、MFRP、PRSS65等<sup>[12-14]</sup>。近期研究发现了更多的MAC相关基因。FAT1基因在上皮细胞间黏附及上皮片状融合中发挥重要作用,FAT1基因突变可造成一系列先天性缺陷,包括视裂闭合缺陷。Lahrouchi等<sup>[15]</sup>发现了一种以面部畸形、缺损型小眼球、上睑下垂、并指及伴或不伴有肾病为特征的综合征,与FAT1基因的纯合移码突变相关。MAB21L2基因突变可导致MAC<sup>[16]</sup>,Gath等<sup>[17]</sup>对斑马鱼mab21l2基因突变体的研究发现,晶状体和视杯形态的发生及胚裂基底膜的破裂等均依赖于MAB21L2基因的正常表达。RERE基因突变与眼组织缺损相关,George等<sup>[18]</sup>在斑马鱼reera基因突变体中观察到视柄和视裂的闭合缺陷,同时发现shh信号抑制剂可以阻止眼组织缺损的发生,表明斑马鱼reera基因突变体发生的眼组织缺损是由于shh信号失控所致。PQBP1基因位于染色体Xp11.23,其发生突变导致的Renpenning综合征是一类X连锁的智力发育障碍性疾病,主要表现包括智力障碍、头面部畸形及身材瘦小<sup>[19]</sup>。Renpenning综合征也可合并眼部畸形。Mameesh等<sup>[20]</sup>首次详细报道了Renpenning综合征伴有的MAC表现。

**1.2 环境因素** 妊娠期22~35d是胎儿眼球发育最关键的时期,病毒感染(风疹病毒、疱疹病毒、巨细胞病毒、寨卡病毒等)、妊娠期药物使用(沙利度胺、异维A酸、华法林、麦角酸二乙酰胺、卡马西平、酒精等)及妊娠期营养与代谢失衡(维生素A缺乏、叶酸缺乏、妊娠期患有甲状腺功能减退等)均可能引起胎儿MAC的发生<sup>[6,9,21-22]</sup>。

## 2 临床特征

**2.1 分类** Tibrewal等<sup>[1]</sup>将MAC分为5种类型,即不伴有眼组织缺损的小眼球、小眼球伴眼组织缺损、孤立性眼组织缺损、小角膜伴眼组织缺损及无眼球。MAC中小眼球有多种类型,根据是否合并眼部畸形可将小眼球分为单纯性小眼球(simple microphthalmos)及复杂性小眼球(complex microphthalmos)<sup>[23-24]</sup>,又可根据眼球缩短部位将小眼球分为完全性小眼球(包括单纯性小眼球及复杂性小眼球)、相对前部小眼球(relative anterior microphthalmos, RAM)及后部小眼球(posterior microphthalmos, PM)<sup>[25-27]</sup>。

**2.2 解剖学特征** 单纯性小眼球又称真性小眼球(nanophthalmos)<sup>[6,23,28]</sup>,解剖学特征包括睑裂狭窄、小角膜、前房拥挤、虹膜膨隆、巩膜增厚、视网膜乳头状黄斑褶皱(papillomacular folds, PMF)<sup>[29]</sup>。真性小眼球的晶状体大小基本正常,但因眼球体积小导致晶状体/眼球容积比例由正常的4%增加到10%~30%<sup>[30]</sup>。复杂性小眼球可合并眼组织缺损、眼眶囊肿、永存原始玻璃体增生症等眼部畸形,同时合并全身病变<sup>[24-25]</sup>。相对前部小眼球表现为角膜小及前房浅,眼后段长度正常<sup>[27]</sup>。后部小眼球则相反,表现为眼后段缩短而眼前段正常,同时也具有真性小眼球眼后段的表现,包括巩膜增厚及PMF<sup>[26,31]</sup>。

眼组织缺损可累及眼球的多个层面,缺损一般位于鼻下方,其中最容易观察到虹膜、脉络膜及视网膜缺损。虹膜缺损外观类似梨形或钥匙孔型。脉络膜缺损表现为类圆形的白色区域,白色区域为视网膜色素上皮层缺失而暴露出的巩膜。若缺损累及黄斑或视神经,将会严重影响视功能<sup>[8]</sup>。Nakamura等<sup>[32]</sup>研究显示,36%的患者存在孤立的眼前段受累,39%的患者存在孤立的眼后段受累,24%的患者前后段同时受累。

无眼球表现为眼眶内缺乏眼球组织,在一些患者的组织切片中可发现残留的神经外胚层<sup>[6]</sup>。

**2.3 常见症状** MAC的症状较为复杂,常见症状包括自幼眼球小、眼球震颤、斜视、眼痛及头痛(见于小眼球合并闭角型青光眼)、渐进性视力下降(见于未经矫正的屈光不正、弱视、白内障、PMF等)、突发性视力下降(见于脉络膜缺损并发视网膜脱离)、白瞳症(见于大面积脉络膜缺损形成的黄/白色瞳孔反射或严重的白内障)等<sup>[9,23,29-30,33-34]</sup>。

## 3 诊断

**3.1 小眼球** 小眼球的诊断需借助眼部影像学检查,如眼部A/B超或IOL Master测量眼轴长度,但目前诊断标准尚未统一。Weiss等<sup>[23-24]</sup>认为单纯性小眼球及复杂性小眼球的眼轴长度应小于同龄人2个标准差,近年研究中常见的眼轴长度标准为20.0mm<sup>[35-36]</sup>、20.5mm<sup>[27,37-38]</sup>及21.0mm<sup>[39-40]</sup>。相对前部小眼球的眼轴长度通常不短,其诊断标准为角膜水平径 $\leq 11$ mm、前房深度 $\leq 2.2$ mm、眼轴长度 $\geq 20.5$ mm且不合并眼部畸形<sup>[27]</sup>。后部小眼球的诊断基于其较短的眼轴长度、正常的眼前节尺寸及不合并眼部畸形<sup>[26,29,41]</sup>。

**3.2 眼组织缺损** 一般通过临床表现即可诊断眼组织缺损。缺损可累及角膜、虹膜、睫状体、晶状体悬韧带、脉络膜、视网膜及视盘<sup>[8-9]</sup>。

**3.3 无眼球** 根据临床及影像学检查结果提示眼眶内无明显眼球组织即可诊断<sup>[6]</sup>。

## 4 合并症及治疗进展

**4.1 白内障** 小眼球的白内障手术易出现严重的并发症,包括葡萄膜渗漏、恶性青光眼、视网膜脱离及脉络膜脱离等。随着白内障超声乳化手术技术的成熟及术者技术的提高,手术可以获得更好的结果。Steijns等<sup>[34]</sup>报道了43眼真性小眼球的白内障手术,30眼(69.8%)术后矫正视力提高,仅12眼(27.9%)出现并发症,其中最常见的并发症是葡萄膜渗漏(4眼,9.3%)和黄斑囊样水肿(3眼,7.0%),表明真性小眼球的白内障手术是相对安全的。Zheng等<sup>[28]</sup>纳入30眼“极端小眼球”(眼轴长度 $< 18$ mm或角膜直径 $< 8$ mm)进行研究,发现具有较长眼轴长度、较深前房深度及较好术前矫正视力的眼球可在白内障术后获益更多,同时“极端小眼球”的手术也意味着更高的风险,手术严重并发症包括1眼(3%)脉络膜上腔出血、2眼(7%)视网膜脱离、2眼(7%)角膜内皮功能障碍等。

真性小眼球具有较厚的巩膜,单纯摘除白内障后可能会发生葡萄膜渗漏,Rajendrababu等<sup>[42]</sup>报道在白内障手术操作前预防性行巩膜切除术可有效降低术后葡萄膜渗漏的发生率,同时发现对于早期白内障,超声乳化手术比小切口白内障手术更安全。然而,拥挤的前房容易阻碍白内

障手术的正常操作,同时术中玻璃体腔压力突然升高易出现后囊破裂、虹膜脱出、脉络膜上腔出血及脉络膜脱离。预防性行部分玻璃体切割术可以降低玻璃体腔压力,进而扩大前房空间,有利于手术的安全进行,同时也降低了眼压<sup>[43]</sup>。Silva Cayatopa 等<sup>[44]</sup>报道了对 89 眼行前部玻璃体切割+白内障超声乳化+人工晶状体(intraocular lens, IOL)植入术的治疗情况,仅 1 眼(1.1%)术中发生后囊破裂,未出现其他手术并发症;89 眼平均术前眼压为  $22.09 \pm 2.4$  mmHg,术后 1a 时降低至  $11.34 \pm 1.1$  mmHg,约降低 48%。最新研究发现,Haigis 公式更适合于小眼球 IOL 度数测算。Roggla 等<sup>[45]</sup>使用 IOL Master 700 获得患眼的眼轴长度、角膜曲率、前房深度及晶状体厚度参数,应用 Haigis 公式测算发现眼轴短、角膜曲率偏高的患眼中有 90%达到了预测值的 0.5D 以内。Lin 等<sup>[46]</sup>研究发现,在忽略晶状体厚度参数的情况下,Haigis 公式同样对于真性小眼球的 IOL 度数预测最准确,同时也发现 Barrett Universal II 公式对于相对前部小眼球的 IOL 度数预测最准确。Piggyback IOL 植入术通过在小眼球患者眼内植入 2 枚及 2 枚以上后房型 IOL,可有效矫正高度远视状态,从而改善手术效果,但罗文静等<sup>[47]</sup>认为,因小眼球前房拥挤,悬韧带相对松弛,植入 2 枚 IOL 的安全性有待商榷。

眼组织缺损的白内障类型多为核性白内障,术中常出现散瞳不佳、悬韧带松弛、前房拥挤等问题。若伴有高硬度核可能会使手术操作更为困难。行小切口白内障手术或囊外摘除术需保证前囊撕除范围够大及瞳孔散大足够,否则易出现后囊破裂。Chaurasia 等<sup>[33]</sup>研究分析 10 眼高核硬度核的白内障手术情况,手术方式包括小切口白内障手术、囊外摘除术及囊内摘除术,最终有 6 眼发生后囊破裂。Sahay 等<sup>[48]</sup>认为,在角膜较小的情况下应尽量选择超声乳化术,以防止术后持续性角膜水肿等并发症的发生。缺损累及晶状体悬韧带可能会引起晶状体半脱位或全脱位,是否行 I 期 IOL 植入术需结合术中悬韧带及囊膜的具体情况而定,同时可考虑植入张力环、睫状沟内固定 IOL 或行 IOL 悬吊术<sup>[49]</sup>。

**4.2 葡萄膜渗漏** 葡萄膜渗漏最早由 Schepens 和 Brockhurst 于 1963 年提出<sup>[50]</sup>。1975 年, Brockhurst<sup>[51]</sup>报道葡萄膜渗漏与真性小眼球相关,增厚的巩膜对涡静脉的压迫引起脉络膜静脉系统充血,从而引发视网膜下腔积液的形成,并报道了用涡静脉减压术治疗小眼球合并葡萄膜渗漏。Gass 等<sup>[52]</sup>认为增厚的巩膜增加了眼内蛋白经巩膜外流的阻力,导致渗出液在脉络膜上腔及视网膜下腔聚集。

考虑涡静脉减压手术的难度较大,且并发症发生率高,Gass<sup>[53]</sup>改良了手术方法,采用巩膜切除及造口的方式治疗 1 例双眼葡萄膜渗漏患者,该患者右眼及左眼脉络膜上腔及视网膜下腔积液分别于术后 4、10wk 消失,术后 5mo 双眼视网膜未见脱离。目前,巩膜切除术是治疗小眼球合并葡萄膜渗漏的主要方法。Uyama 等<sup>[54]</sup>将葡萄膜渗漏分为 3 种类型,其中 1 型为真性小眼球,2 型为巩膜增厚的非真性小眼球,3 型为眼轴不短、巩膜不厚的特发性葡萄膜渗漏,并发现巩膜切除术对治疗 1 型、2 型患者有较好的效果。Mansour 等<sup>[55]</sup>考虑局部巩膜切口随时间的推移会因为瘢痕形成而闭合,对 5 例 8 眼患者选择广泛的环形巩膜切除术治疗,术中切除了 3 又 1/4 个象限的 90%

厚度的巩膜,术后 8 眼葡萄膜积液在  $13.9 \pm 8.7$  d 内消退,长期随访中仅 1 眼复发。

**4.3 闭角型青光眼** 由于真性小眼球独特的解剖学特点,更容易发展为闭角型青光眼。造成真性小眼球房角关闭的因素较多<sup>[56]</sup>。由于晶状体/眼球容积比例增大,晶状体将虹膜推向拥挤的前房,形成瞳孔阻滞,最终导致周边虹膜前粘连。当真性小眼球出现环形睫状体脉络膜渗漏或睫状体脱离时,周边虹膜发生移位,从而引发房角关闭。此外,葡萄膜渗漏也可引起晶状体悬韧带松弛,使晶状体向前移位,造成瞳孔阻滞与房角关闭。

真性小眼球继发青光眼对药物治疗的反应很差,使用缩瞳剂引起晶状体悬韧带松弛反而会使病情进一步恶化。激光治疗被考虑为首选方法。青光眼早期,激光周边虹膜切除术有助于在周边虹膜前粘连形成之前解除瞳孔阻滞,如虹膜切除术后前房保持关闭状态,则可以考虑行激光周边虹膜成形术<sup>[30,57]</sup>。若激光治疗无法控制眼压,只能通过手术治疗。然而对真性小眼球单纯行青光眼滤过手术可能导致视网膜脱离、脉络膜出血或恶性青光眼的发生,患眼眼轴越短,手术风险越高,Yalvac 等<sup>[30]</sup>发现滤过手术联合巩膜切除术治疗可取得一定疗效。此外,考虑真性小眼球晶状体/眼球容积比增大的特点,晶状体摘除可缓解瞳孔阻滞并重建房水流出通道,在预防白内障形成的同时又可以降低术后恶性青光眼发生的风险。Zhang 等<sup>[58]</sup>认为,超声乳化术可能不适于前房极浅或晶状体/眼球容积比较高的情况,这种情况下行超声乳化术容易导致角膜内皮损伤及撕囊失败,其研究表明该类患者可通过玻璃体切割联合晶状体切除术获得更好的治疗效果。

**4.4 孔源性视网膜脱离** 视网膜脱离是脉络膜缺损最常见的并发症<sup>[8]</sup>,Hussain 等<sup>[59]</sup>研究表明脉络膜缺损患眼发生视网膜脱离的风险可达 29.4%。脉络膜缺损区域缺乏脉络膜及视网膜色素上皮,在脉络膜缺损边缘,视网膜神经上皮层与色素上皮层的中断处附着,该附着部位结构最为脆弱,被称为最小抵抗部(locus minoris resistentiae, LMR),视网膜神经上皮在越过 LMR 后过渡为间质膜(inter-calary membrane, ICM)。ICM 下腔隙与视网膜下腔隙之间相互联通,因此在 ICM 处形成的裂孔可导致视网膜脱离。发生视网膜脱离的原因包括周边视网膜裂孔形成、ICM 处裂孔形成及 LMR 破裂,这 3 种情况可单独发生或组合出现<sup>[9]</sup>。

单纯采用巩膜外垫压、环扎术治疗的效果并不理想,随着玻璃体视网膜手术的发展,巩膜外垫压术等外路手术方法已被玻璃体切割术取代。Shenoy 等<sup>[60]</sup>研究表明,23G/25G 微创玻璃体切割术联合硅油填充治疗脉络膜缺损型视网膜脱离可取得较好的效果,该研究纳入 148 眼,单次手术成功率为 88.5% (131 眼),最终手术成功率为 90.5% (134 眼),仅 17 眼 (11.5%) 视网膜脱离复发。此外,该研究发现,脉络膜缺损型视网膜脱离往往具有不完全的玻璃体后脱离 (posterior vitreous detachment, PVD),玻璃体与 ICM 黏连紧密,使得 ICM 与正常视网膜之间存在巨大的剪切力,因此医源性视网膜裂孔常出现在缺损区边缘。为防止术后玻璃体收缩导致视网膜脱离复发,应将牢固黏附的玻璃体皮质去除干净,可利用注射曲安奈德辅助诱导 PVD,如果单纯用玻切头抽吸无法诱导 PVD,可以在

抽吸前使用玻璃体钳在视盘附近诱导PVD<sup>[9]</sup>。此外,部分或完全切除ICM也有助于解决难以诱导PVD或ICM及视网膜难以复位的问题<sup>[61]</sup>。

**4.5 眼眶囊肿** 先天性小眼球或无眼球合并眼眶囊肿是一种罕见的先天性眼球及眼眶发育异常,眼眶囊肿由胚胎时期胚裂闭合不全,囊肿通过缺损处突出而形成。患眼的视功能与囊肿大小及缺损程度相关,若囊肿较大、缺损明显、眼球发育较差,则眼球往往无视功能<sup>[62]</sup>。

眼眶囊肿并非需要立即摘除,McLean等<sup>[63]</sup>认为,囊肿的存在可以刺激眼眶扩张,效果优于人工植入物,过早摘除囊肿可能会影响眼眶发育。Cui等<sup>[64]</sup>认为,对于年龄≤6岁的患者可选择保留囊肿以促进眼眶扩张,若出现下列情况之一,需行囊肿摘除手术:(1)囊肿阻碍眼台位的植入;(2)囊肿体积较大,导致眼眶壁发育不对称;(3)囊肿已脱出睑裂。如果眼眶体积较小(<对侧眼眶体积的85%),可选择植入水凝胶扩张器扩张眼窝及睑裂。对于年龄>6岁的患者,当囊肿已影响美观或假体安装不满意时可切除囊肿,待青春期后可行眼睑手术进一步改善外观。

## 5 小结与展望

MAC的临床表现复杂多样,可伴有眼眶囊肿、白内障、闭角型青光眼、葡萄膜渗漏、孔源性视网膜脱离等合并症,一旦无法得到及时诊治,可能会造成严重的后果,同时不恰当的治疗可能导致严重的并发症。因此,临床上若怀疑该类疾病时,应完善相关眼科检查,全面评估患者眼部情况,制定安全且个性化的治疗方案,同时应充分为患者及家属说明手术的高风险性及治疗效果的不确定性,得到患者及家属的理解。

对于真性小眼球的白内障或青光眼手术,术前应评估前房情况、眼轴长度及巩膜厚度,使用甘露醇等脱水剂充分降低眼压,若巩膜较厚或出现葡萄膜渗漏时可先行巩膜切除术,手术时应避免眼压出现剧烈波动,为防止玻璃体腔压力增高可行前部玻璃体切割术。结合真性小眼球特殊的结构及目前的研究报道,多联手术可能是最适合真性小眼球的手术方式<sup>[65]</sup>。对于眼组织缺损的白内障手术,术前应评估角膜大小、晶状体核硬度及眼底情况等,术中需留意悬韧带及囊袋的稳定性,并选择安全的IOL植入方式。若缺损合并视网膜脱离,应选择玻璃体切割术联合硅油填充复位视网膜,并尽可能去除玻璃体皮质。眼眶囊肿不能盲目摘除,需仔细评估患者的眼眶发育情况及囊肿体积大小,并结合患者的年龄及美容需求选择合适的整形方法。

近年来随着医疗水平的提高,MAC相关合并症的治疗效果已得到极大改善。尽管目前的医学手段可以改善部分MAC患者的症状,但仍无法根治这类先天性眼畸形疾病。考虑到MAC与遗传因素相关,优生优育则是避免新生儿MAC的有效方法,产前宣教及遗传学检查对于MAC患者尤为重要。同时,人类即将迈入基因治疗的年代,随着遗传学的不断研究,越来越多的MAC相关基因被逐步挖掘,为未来的基因治疗提供可能。

## 参考文献

1 Tibrewal S, Subhedhar K, Sen P, et al. Clinical spectrum of non-syndromic microphthalmos, anophthalmos and coloboma in the paediatric

population: a multicentric study from North India. *Br J Ophthalmol* 2021; 105(7):897-903

2 Shah SP, Taylor AE, Sowden JC, et al. Anophthalmos, microphthalmos, and Coloboma in the United Kingdom: clinical features, results of investigations, and early management. *Ophthalmology* 2012; 119(2):362-368

3 Shah SP, Taylor AE, Sowden JC, et al. Anophthalmos, microphthalmos, and typical coloboma in the United Kingdom: a prospective study of incidence and risk. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(1):558-564

4 Hu DN. Prevalence and mode of inheritance of major genetic eye diseases in China. *J Med Genet* 1987;24(10):584-588

5 Hornby SJ, Xiao Y, Gilbert CE, et al. Causes of childhood blindness in the People's Republic of China: results from 1131 blind school students in 18 provinces. *Br J Ophthalmol* 1999;83(8):929-932

6 Verma AS, Fitzpatrick DR. Anophthalmia and microphthalmia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:47

7 Sayadi J, Kallel Z. Bilateral congenital severe microphthalmia in two siblings. *Pan Afr Med J* 2022;43:69

8 Onwochei BC, Simon JW, Bateman JB, et al. Ocular colobomata. *Surv Ophthalmol* 2000;45(3):175-194

9 Lingam G, Sen AC, Lingam V, et al. Ocular coloboma - a comprehensive review for the clinician. *Eye* 2021;35(8):2086-2109

10 张越, 李冬梅. 先天性小眼球/无眼球相关综合征. 中国医学前沿杂志(电子版) 2014;6(8):14-17

11 叶福相, 范先群. SOX2 基因缺陷与先天性小眼球和无眼球. 中华眼科杂志 2012;48(11):1049-1052

12 季雍容, 范先群. 先天性小眼球和无眼球的临床表现及基因异常. 国际眼科纵览 2009;33(6):423-426

13 Gonzalez-Rodriguez J, Pelcastre EL, Tovilla-Canales JL, et al. Mutational screening of CHX10, GDF6, OTX2, RAX and SOX2 genes in 50 unrelated microphthalmia-anophthalmia-coloboma (MAC) spectrum cases. *Br J Ophthalmol* 2010;94(8):1100-1104

14 汤悠, 张美霞. 真性小眼球研究现状与进展. 中华眼底病杂志 2020;36(5):400-403

15 Lahrouchi N, George A, Ratbi I, et al. Homozygous frameshift mutations in FAT1 cause a syndrome characterized by colobomatous-microphthalmia, ptosis, nephropathy and syndactyly. *Nat Commun* 2019; 10:1180

16 Seese SE, Muheisen S, Gath N, et al. Identification of HSPA8 as an interacting partner of MAB21L2 and an important factor in eye development. *Dev Dyn* 2023;252(4):510-526

17 Gath N, Gross JM. Zebrafish mab21l2 mutants possess severe defects in optic cup morphogenesis, lens and cornea development. *Dev Dyn* 2019;248(7):514-529

18 George A, Lee J, Liu J, et al. Zebrafish model of RERE syndrome recapitulates key ophthalmic defects that are rescued by small molecule inhibitor of shh signaling. *Dev Dyn* 2023;252(4):495-509

19 Masih S, Moirangthem A, Phadke SR. Renpenning syndrome in an Indian patient. *Am J Med Genet A* 2020;182(2):293-295

20 Mameesh MM, Al-Kindy A, Al-Yahyai M, et al. Microphthalmos-anophthalmos-coloboma (MAC) spectrum in two brothers with Renpenning syndrome due to a truncating mutation in the polyglutamine tract binding protein 1 (PQBP1) gene. *Ophthalmic Genet* 2019;40(6):534-540

21 Selzer EB, Blain D, Hufnagel RB, et al. Review of evidence for environmental causes of uveal coloboma. *Surv Ophthalmol* 2022;67(4):1031-1047

22 谢斌羽, 李冬梅, 魏文斌. 先天性小眼球和无眼球的临床特征及眼眶发育的干预治疗进展. 中国医学前沿杂志(电子版) 2014;6(8):18-21

- 23 Weiss AH, Kousseff BG, Ross EA, *et al.* Simple microphthalmos. *Arch Ophthalmol* 1989;107(11):1625-1630
- 24 Weiss AH, Kousseff BG, Ross EA, *et al.* Complex microphthalmos. *Arch Ophthalmol* 1989;107(11):1619-1624
- 25 Warburg M. Classification of microphthalmos and coloboma. *J Med Genet* 1993;30(8):664-669
- 26 Venkatesh R, Mishra P, Nahata H, *et al.* Retinal Arcades in posterior microphthalmos: biometric correlation. *Clin Exp Optom* 2022 [Epub ahead of print]
- 27 Jung KI, Yang JW, Lee YC, *et al.* Cataract surgery in eyes with nanophthalmos and relative anterior microphthalmos. *Am J Ophthalmol* 2012;153(6):1161-1168.e1
- 28 Zheng TY, Chen ZH, Xu JE, *et al.* Outcomes and prognostic factors of cataract surgery in adult extreme microphthalmos with axial length < 18mm or corneal diameter <8mm. *Am J Ophthalmol* 2017;184:84-96
- 29 Liu JJ, Chen YY, Zhang X, *et al.* Clinical features of posterior microphthalmic and nanophthalmic eyes. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(11):1829-1834
- 30 Yalvac IS, Satana B, Ozkan G, *et al.* Management of glaucoma in patients with nanophthalmos. *Eye* 2008;22(6):838-843
- 31 Venkatesh R, Jain K, Srinivasan P, *et al.* Retinal structural and vascular changes in posterior microphthalmos. *Clin Exp Optom* 2020;103(5):634-640
- 32 Nakamura KM, Diehl NN, Mohny BG. Incidence, ocular findings, and systemic associations of ocular coloboma: a population-based study. *Arch Ophthalmol* 2011;129(1):69-74
- 33 Chaurasia S, Ramappa M, Sangwan VS. Cataract surgery in eyes with congenital iridolenticular choroidal coloboma. *Br J Ophthalmol* 2012;96(1):138-140
- 34 Steijns D, Bijlsma WR, Van der Lelij A. Cataract surgery in patients with nanophthalmos. *Ophthalmology* 2013;120(2):266-270
- 35 Demircan A, Yesilkaya C, Altan C, *et al.* Foveal avascular zone area measurements with optical coherence tomography angiography in patients with nanophthalmos. *Eye* 2019;33(3):445-450
- 36 Guo CC, Zhao ZN, Zhang DD, *et al.* Anterior segment features in nanophthalmos with secondary chronic angle closure glaucoma: an ultrasound biomicroscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(6):2248-2256
- 37 Mansour AM, Stewart MW, Yassine SW, *et al.* Unmeasurable small size superficial and deep foveal avascular zone in nanophthalmos: the collaborative nanophthalmos OCTA study. *Br J Ophthalmol* 2019;103(8):1173-1178
- 38 Rajendrababu S, Shroff S, Uduman MS, *et al.* Clinical spectrum and treatment outcomes of patients with nanophthalmos. *Eye* 2021;35(3):825-830
- 39 Tay T, Smith JE, Berman Y, *et al.* Nanophthalmos in a Melanesian population. *Clin Exp Ophthalmol* 2007;35(4):348-354
- 40 Wu W, Dawson DG, Sugar A, *et al.* Cataract surgery in patients with nanophthalmos. *J Cataract Refract Surg* 2004;30(3):584-590
- 41 Abroug N, Ksiai I, Lupidi M, *et al.* Swept source-OCT and swept source - OCT angiography findings in posterior microphthalmos. *Int Ophthalmol* 2019;39(12):2709-2719
- 42 Rajendrababu S, Babu N, Sinha S, *et al.* A randomized controlled trial comparing outcomes of cataract surgery in nanophthalmos with and without prophylactic sclerostomy. *Am J Ophthalmol* 2017;183:125-133
- 43 Dada T, Kumar S, Gadia R, *et al.* Sutureless single - port transconjunctival pars Plana limited vitrectomy combined with phacoemulsification for management of phacomorphic glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(6):951-954
- 44 Silva Cayatopa F, González Méndez AL, Barrientos Ortiz R, *et al.* Central pars Plana vitrectomy + phacoemulsification + intraocular lens implantation in patients with small eyes, cataract, and narrow anterior chambers. *Clin Ophthalmol* 2021;15:4181-4187
- 45 Roggla V, Langenbacher A, Leydolt C, *et al.* Accuracy of common IOL power formulas in 611 eyes based on axial length and corneal power ranges. *Br J Ophthalmol* 2021;105(12):1661-1665
- 46 Lin P, Xu J, Miao A, *et al.* A comparative study on the accuracy of IOL calculation formulas in nanophthalmos and relative anterior microphthalmos. *Am J Ophthalmol* 2023;245:61-69
- 47 罗文静, 胡淑琼, 巩雪, 等. Piggyback 人工晶状体植入术临床应用进展. *国际眼科杂志* 2022;22(5):818-821
- 48 Sahay P, Maharana PK, Mandal S, *et al.* Cataract surgery outcomes in eyes with chorioretinal coloboma. *J Cataract Refract Surg* 2019;45(5):630-638
- 49 李虎, 吴杰. 晶状体、虹膜及脉络膜缺损、病理性近视合并白内障患者手术治疗一例. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2020;22(3):229-230
- 50 Schepens CL, Brockhurst RJ. Uveal effusion. 1. clinical picture. *Arch Ophthalmol* 1963;70:189-201
- 51 Brockhurst RJ. Nanophthalmos with uveal effusion. A new clinical entity. *Arch Ophthalmol* 1975;93(12):1989-1999
- 52 Gass JDM, Jallow S. Idiopathic serous detachment of the choroid, ciliary body, and retina (uveal effusion syndrome). *Ophthalmology* 1982;89(9):1018-1032
- 53 Gass JD. Uveal effusion syndrome: a new hypothesis concerning pathogenesis and technique of surgical treatment. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81:246-260
- 54 Uyama M, Takahashi K, Kozaki J, *et al.* Uveal effusion syndrome: clinical features, surgical treatment, histologic examination of the sclera, and pathophysiology. *Ophthalmology* 2000;107(3):441-449
- 55 Mansour A, Stewart MW, Shields CL, *et al.* Extensive circumferential partial-thickness sclerectomy in eyes with extreme nanophthalmos and spontaneous uveal effusion. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(12):1862-1867
- 56 Burgoyne C, Tello C, Katz LJ. Nanophthalmia and chronic angle-closure glaucoma. *J Glaucoma* 2002;11(6):525-528
- 57 Ritch R, Chang BM, Liebmann JM. Angle closure in younger patients. *Ophthalmology* 2003;110(10):1880-1889
- 58 Zhang ZT, Zhang SC, Jiang XT, *et al.* Combined 23-G pars Plana vitrectomy and lensectomy in the management of glaucoma associated with nanophthalmos. *Ophthalmic Res* 2017;59(1):37-44
- 59 Hussain R, Abbey A, Shah A, *et al.* Chorioretinal coloboma complications: retinal detachment and choroidal neovascular membrane. *J Ophthalmic Vis Res* 2017;12(1):3-10
- 60 Shenoy P, Katre PS, Kohli GM, *et al.* Coloboma associated retinal detachment: Anatomical and functional results in the era of microincision vitrectomy surgery with an evaluation of risk factors for a recurrence. *Indian J Ophthalmol* 2022;70(7):2498-2504
- 61 魏勇, 毕春潮, 朱忠桥, 等. 玻璃体切除术治疗涉及视盘脉络膜缺损合并视网膜脱离. *中国实用眼科杂志* 2014;32(1):73-75
- 62 刘婕, 赵红. 先天性小眼球合并眼眶囊肿临床病理分析. *中国实用眼科杂志* 2014;32(2):196-199
- 63 McLean CJ. The management of orbital cysts associated with congenital microphthalmos and anophthalmos. *Br J Ophthalmol* 2003;87(7):860-863
- 64 Cui Y, Li Y, Hou ZJ, *et al.* Management of congenital microphthalmos and anophthalmos with orbital cyst. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2019;23(2):92.e1-e6
- 65 范昕彤, 王嘉健, 翟如仪, 等. 真性小眼球继发闭角型青光眼多联手术治疗的短期效果分析. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2022;22(2):137-143,149