

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103268

· 综述 ·

泪管-耳-齿-指综合征表型与基因特征分析及文献复习

李霞¹, 林垦¹, 苏栋¹, 高映勤¹, 周丽娟¹, 刘秀芬¹, 马静^{1,2}

(1. 昆明市儿童医院耳鼻咽喉头颈外科, 云南昆明 650228; 2. 昆明市儿童先天出生缺陷防控研究重点实验室, 云南昆明 650228)

摘要: 泪管-耳-齿-指综合征(LADD)是一种累及多系统的遗传性疾病, 主要表现为泪道系统发育不全、耳解剖结构和听力异常、唾液系统发育不全、牙齿异常和手指、脚趾发育畸形。目前可确定成纤维细胞生长因子受体2(FGFR2)、3(FGFR3)及成纤维细胞生长因子10(FGF10)是该病的致病基因。该疾病发病率低, 症状与其他疾病有重叠, 国内尚未有病例报道, 对该综合征认识不足易造成漏诊及误诊, 本文总结该疾病的基因学特点, 对临床症状进行回顾性系统分析, 以期提高对该疾病的认识。

关键词: 泪管-耳-齿-指综合征; 成纤维细胞生长因子; 基因测序; 回顾分析
中图分类号: R764

Analysis and literature review of genotype and characteristics of Lacrimo-Auriculo-Dento-Digital syndrome

LI Xia¹, LIN Ken¹, SU Dong¹, GAO Yingqin¹, ZHOU Lijuan¹, LIU Xiufen¹, MA Jing^{1,2}

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Kunming Children's Hospital, Kunming 650228, China; 2. Kunming Key Laboratory for Prevention and Control of Congenital Birth Defects, Kunming 650228, China)

Abstract: Lacrimo-auriculo-dento-digital (LADD) syndrome is a hereditary disease involving in multiple systems. The main manifestations of LADD have lacrimal duct hypoplasia, ear and hearing abnormalities, salivary system hypoplasia, tooth abnormalities and finger dysplasia. At present, it is confirmed that fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2), fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) and fibroblast growth factor 10 (FGF10) are the causes of the disease. The incidence rate of this disease is low, and its symptoms overlap with other diseases, which are not reported in China. The lack of knowledge of the LADD syndrome is likely to cause missed diagnosis and misdiagnose. This article summarizes the genotype and characteristics of the disease. The clinical symptoms of the LADD were retrospectively and systematically analyzed in order to improve the understanding of the disease.

Keywords: LADD syndrome; Fibroblast growth factor; Gene sequencing; Retrospective analysis

泪管-耳-齿-指综合征(lacrimo-auriculo-dento-digital, LADD), 是一种常染色显性遗传疾病, 首次于1973年被David W. Hollist等报道并命名, 也称为Levy-Hollister综合征。该疾病主要特征为泪道系统发育不全、耳解剖结构和听力异常、唾液系统发育不全、牙齿异常和手指、脚趾发育畸形^[1-3]。在后续的相关报道中, 又发现了一些可能并存的症状, 如面部畸形、肾脏和呼吸系统畸形以及生殖器异常^[4]。此病为罕见的遗传性疾病, 不同患者之间症状和体征差异较大。该病与其他遗传病综合征也有重叠的症

状和体征, 为临床诊断该疾病带来困难^[5]。

1 临床症状

1.1 泪道系统

表现为泪溢或无泪、泪腺发育不全及结膜炎。由于泪点、泪小管和泪道部分缺失或闭锁, 眼泪无法顺利排出, 导致泪溢, 常引起慢性和复发性眼部感染, 甚至发生泪道囊肿。泪腺的发育不全容易造成患者无泪, 导致严重的干眼症。这些症状有时单独

基金项目: 昆明医科大学2020年硕士研究生创新基金(2020S249); 云南省儿童听力障碍及语言疾病综合防治省创新团队(2019HC026); 云南省中青年学术和技术带头人后备人才培养项目(2019HB102); 云南省教育厅科学研究基金项目(2020Y0137)。

第一作者简介: 李霞, 女, 在读硕士研究生, 住院医师。

通信作者: 马静, Email: majing@etyy.cn

出现,有时以不同的组合出现。泪腺发育不全和泪道闭锁同时存在,则不会有泪溢的情况^[6]。

1.2 耳与听力

表现为听力损失、杯状耳、小耳及其他类型的耳廓畸形。患者听力损失一般为中重度聋,分为传导性或感音神经性聋。这是 LADD 综合征中对患者影响最大的症状,它的严重程度决定了患者的生存状态。耳廓外形一般为杯状耳,但也存在部分患者耳廓外形为其他的畸形。

1.3 指、趾畸形

不同患者症状不一,文献报道中有拇指的末端指骨重复,三指甲拇指(长手指状的拇指,有3个指骨),前轴多指(多个拇指),以及第3拇指和第5拇指斜指、并指、指缺失等多种症状。

1.4 其他

①唾液腺发育异常:一般表现为唾液分泌不足,常常和泪腺发育异常共同发生;②齿:小牙、钉牙、牙髓病及龋齿。患者的牙齿比较特别,与正常人的牙齿形状不同,呈现出小尖牙的外形。唾液分泌不足易导致口腔干燥,患者会有严重的龋齿,牙齿可能会早期脱落。而其他还包括牙釉质发育不全,牙齿萌发延迟等症^[5];③泌尿系统表现为肾脏异常、生殖不全(胚胎生长过程中器官发育失败)或肾硬化(肾脏硬化)、裂孔疝(胃上部通过胃突出进入胸腔)和冠状尿道下裂(冠状沟内口的腹侧和近端错位)^[7-8]。LADD 综合征患者也有颅内表现,如基底神经节钙化^[9]。

我们通过“LADD”“LADD syndrome”“Lacrimo-auriculo-dento-digital”等关键词在 Pubmed 数据库进行检索,筛选出 26 篇文献,共 47 例患者进行相关症状统计,LADD 综合征以耳部症状最为多见,肢端异常为最少见。统计结果见图 1。

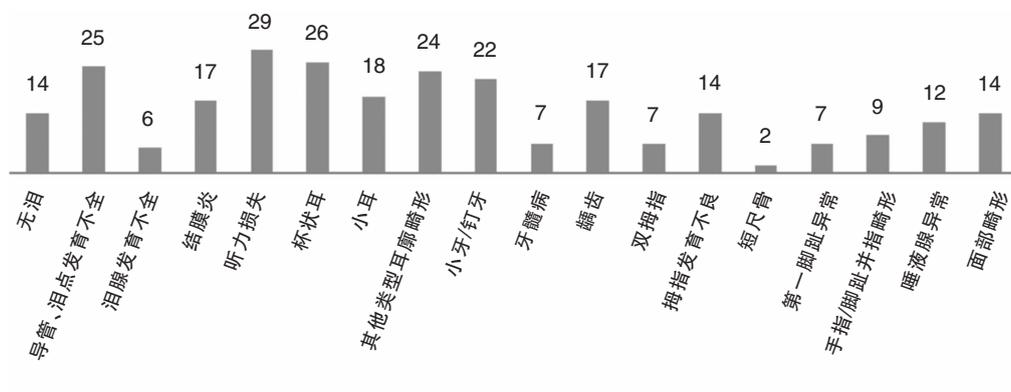


图 1 47 例患者 LADD 临床症状统计

2 基因信息

过去 LADD 综合征以单纯的临床症状及检查结果异常报道的家系及个案为多,综合征表型差异大,与其他综合征重叠,给临床诊断带来很大的困难。随着基因检测的快速发展及临床应用,LADD 患者在基因层面得到了确诊。目前可确定成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR) 2,3 及成纤维细胞生长因子 10(fibroblast growth factor 10, FGF10) 异常表达是该病的致病原因^[10]。FGF10 和 FGFR2、FGFR3 属于 FGF 家族成员。至少有 22 个成员的 FGF 家族通过结合和激活 4 个酪氨酸激酶受体(FGFR 1~4)介导多种生物学功能,例如细胞增殖、分支形态发生和组织分化^[11]。FGFR1、FGFR2 和 FGFR3 基因的组织特异性交替剪接产生同工型,它们差异性结合特定的 FGF 配体^[12]。配体-受体结合可能激活多个细胞内级联反应,包括 ERK/RAS/MAPK, PI3K 和 PLC- γ /PKC 途径^[13]。

FGF10 位于染色体 5p12,包含 3 个外显子,编码的蛋白质包含 208 个氨基酸。FGF10 是上皮中的间充质信号分子,在上皮间质中转换,对组织损伤的修复和胚胎干细胞分化发挥着重要作用。该基因的异位表达可在体外和体内诱导多种类型的腺体,如泪腺、鼻及眼来源的腺体^[14]。

FGFR 1~4 表现出不同的时间和空间表达模式。FGFR 由胞外配体结合结构域(由 3 个 Ig 样结构域组成,称为 D1、D2、D3,连接 D1 和 D2 接头中的氨基酸段和 D2 中的保守正电荷区组成作为硫酸肝素或肝素的结合位点),一个单跨膜螺旋片段,一个胞内酪氨酸激酶结构域组成。并且 FGFR 1~3 在 D3 的 C 末端一半处另外进行剪接,以生成“IIIb”或

“IIIc”剪接同工型。已经表明 IIIb 同工型在上皮细胞中表达,而 IIIc 同工型在间充质细胞中表达([https://www. omim. org](https://www.omim.org))。

FGFR2 位于染色体 10q26. 13, 包含 24 个外显子, 编码的蛋白质包含 821 个氨基酸。FGFR2 是 FGFR 亚家族的一员。FGFR2 是软骨内成骨和膜内成骨的重要调和剂。FGFR2 突变会导致中耳畸形, 从而导致传导性听力损失。在 Rigueur 等^[15]的研究中, 敲除 FGFR 2 的小鼠显示听觉大泡、听骨链、砧骨关节附着的致密结缔组织的多重异常。

FGFR3 位于染色体 4p16. 3, 包含 19 个外显子, 编码的蛋白质包含 806 个氨基酸。FGFR3 的突变是骨生长的负性调节因子, 它能引起各种短肢骨发育不良和颅结节病综合征。Hayashi 等^[16]的实验提示 FGFR3 敲除的小鼠, 内、外柱细胞无法完全分化, 内柱细胞对 FGFR3 的变化更为敏感, 内、外柱细胞缺损可引起感音神经性耳聋。Mansour 等^[17]所做的动物实验提示 Corti 器官的支持细胞可能需要 FGFR3 来维持和形成。一些突变方式提示 FGFR3 的突变导致的内耳改变可能具有剂量敏感型。

3 基因的相互作用

FGFs 与 FGFRs 的特异性结合对哺乳动物的发

育至关重要, FGFR1 ~ 3, D3 由不变外显子编码 III a 编码, 以及外显子选择性剪切的 III b(b) 和 III c(c) 同工型, 包含 D2 和 D3 的 FGFR 片段是与 FGF 配体结合的最小单位。其中 FGFR2 III b(b) 型即 FGFR2b 与 FGF10 特异性结合^[18]。

FGF10 对于多种器官的发育是必不可少的, 在小鼠模型中, 敲除 *FGF10* 基因和 *FGFR2b* 基因的表型是相似的。这表明 FGF10 充当了小鼠多器官发育中 FGFR2b 的特异性配体。FGF10 以旁分泌的方式调节细胞内的信号活动。旁分泌 FGF 的作用是通过细胞外, 跨膜和细胞内酪氨酸激酶域激活 FGFR(约 800 个氨基酸)来介导的。

泪腺发育过程复杂, 该形态发生始于上皮 - 间质相互作用启动上皮出芽。FGF10 介导的 FGFR2b 信号传导通过刺激腺上皮细胞的细胞前体中的细胞分裂和基质重塑来启动腺形态发生。多项研究表明, 通过对 FGFR2b 和 FGF10 突变小鼠和无效小鼠进行研究, FGF10/FGFR2b 信号转导途径对于分支器官的发育至关重要, 包括肺、乳腺、泪腺、胰腺、甲状腺和唾液腺^[19]。

在上述统计结果中, 有 8 例患者进行过基因检测, 根据检测结果进行分类统计, 结果如表 1。

表 1 8 例患者基因检测与临床表现统计

临床表现	伊朗 1 II-5 <i>FGFR3</i>	伊朗 2 III-1 <i>FGFR3</i>	土耳其 1 III-4 <i>FGFR3</i>	土耳其 2 III-4 <i>FGFR2</i>	荷兰 III-4 <i>FGFR2</i>	英国 I-2 <i>FGFR2</i>	比利时 <i>FGFR2</i>	土耳其 3 II-4 <i>FGF10</i>
泪道系统								
无泪	-	-	+	+	-	+	+	+
再生障碍或发育不良的导管, 泪点	+	+	+	+	-	+	+	+
再生障碍或发育不良的腺体	-	-	+	+	-	-	-	-
结膜炎	+	+	-	+	-	-	-	-
耳及听力								
听力损失	+	-	+	+	+	+	+	-
杯状耳	-	+	+	+	+	+	+	+
小耳	-	+	+	+	-	+	+	-
其他类型耳廓畸形	-	-	-	-	-	-	-	-
齿								
小牙/钉牙	-	+	+	+	+	-	+	-
牙髓病	-	+	+	-	-	+	+	-
龋齿	-	-	+	+	-	-	+	+
指/趾								
双拇指	-	-	-	+	-	+	-	+
拇指发育不良	-	-	-	+	+	-	-	+
短尺骨	-	-	-	-	+	-	-	+
第一脚趾异常	-	+	+	-	+	-	-	+
手指/脚趾并指畸形	-	-	-	-	+	+	-	+
其他								
唾液腺异常	-	-	-	-	-	+	+	-
面部畸形	-	+	+	+	-	-	-	-

根据统计结果显示,具有 *FGFR3*、*FGFR2*、*FGF10* 基因突变的患者,基本都有听力损失,同时存在耳廓畸形的情况,同一家系相同基因位点突变表型有差异,其他症状与各基因间无特殊关联。

4 鉴别诊断

泪腺和唾液腺发育不全综合征 (aplasia of lacrimal and salivary glands syndrome, ALSG): 其特征为泪腺和唾液系统的发育不全或闭锁。受影响的个体表现出结膜炎和口腔干燥等症状。此疾病为 *FGF10* 突变所致,以上特征与 LADD 综合征表型重叠,相似的症状使得两个疾病难以鉴别。有学者认为 ALSG 可能与 *FGF10* 重要残基上的错义突变有关,而 LADD 的致病机制更为复杂,临床表型更多^[12]。在一些研究中,发现了 *FGF10* 核异位有关的分泌缺陷的新机制,在 *FGF10* 与 *FGFR2b* 结合区域之外的突变会影响核定位及核转运的速度,这可能会影响疾病的表型,但 LADD 和 ALSG 疾病的表型异质性说明这不是常见和单一的功能模式^[20]。我认为在对两个疾病进行鉴别时,临床表型更多的患者(特别是具有听力损失的患者),诊断为 LADD 可能性更高,若同时具有 *FGFR2* 或 *FGFR3* 突变的患者,应诊断为 LADD。在将来对具有 *FGF10* 突变的患者进行 *FGF10* 的鉴定,将 ALSG 与 LADD 中的突变进行对比,研究其差异性,将进一步阐明基因型与表型之间的关系,以及他们如何影响 *FGF10* 信号的传导,可提高诊断的准确性。

鳃耳肾综合征 (branchio-oto-renal syndrome, BORS): 主要表现有耳聋、耳前瘻管、鳃裂异常及肾脏畸形,次要表现有外耳形状异常(耳前凸及杯状耳)、中耳畸形、内耳异常、面部不对称及味觉异常等。鳃耳肾的主要致病基因有 *EYA1*、*SIX1*、*SIX5* 和 *SALI*、*SHARPIN*、*FGF3*、*HOX* 等。BORS 因部分临床症状与 LADD 重叠,在诊断上容易误诊。当患者具有听力损失、耳发育异常及肾脏问题时,根据临床临床表现难以鉴别两个疾病。采用高通量测序,根据检测到的基因突变的结果,若有与上述综合征相关的基因突变,则可进行精准的诊断^[5]。

先天性缺指/趾-外胚叶发育不全-唇腭裂综合征 (ectrodactyly ectodermal dysplasia and clefting syndrome, EEC): 是一类以先天性缺指/趾、并指/趾或手足裂,外胚叶发育不全和伴或不伴腭裂的唇裂三联征为主要临床表现的综合症型唇腭裂,EEC 个体

可能表现出与 LADD 表型重叠的特征,包括泪管异常、慢性结膜炎、牙髓病或小牙^[20]。在临床中应详细询问病史,仔细进行体格检查,记录每一项异常体征,有条件的情况下,应进行基因测序。ECC 为常染色体显性遗传疾病,致病基因为 *TP63*。根据基因检测结果,可对两种疾病精准鉴别。

5 讨论

LADD 综合征是罕见遗传病,病症累及多系统,常见泪道闭锁、泪腺、唾液腺等腺体发育不全,牙齿异常,影响外耳、中耳、内耳发育,导致听力损失,以及手指脚趾畸形。另一些少见的症状大多为偶发,无典型特征。目前已知的该疾病致病基因为 *FGF10*、*FGFR2*、*FGFR3*。

FGF10 主要影响腺体的发育,*FGFR2* 经动物实验证实影响中耳发育,*FGFR3* 敲除在动物实验中表现为影响 Corti 器的柱细胞发育。*FGF10* 与 *FGFR2b* 胞外配体结构域特异性结合,启动腺形态的发生。据 Rohmann 的研究,在 LADD 中鉴定出的突变都位于 *FGFR2* 与 *FGFR3* 的酪氨酸激酶结构域中。在其他疾病中突变则大多位于 *FGFR* 的胞外结构中^[9]。这提示我们,在 *FGFR2* 与 *FGFR3* 中鉴定出的突变,应关注其位于编码的蛋白质结构的位置。尽管目前对该疾病的致病机制研究仍不理想,但是基于这些基础,可以进一步揭示致病机制。根据对文献的回顾分析,LADD 综合征以耳部情况最为多见,不同基因与症状之间并无特殊关联,但共同的表现仍以耳部情况多见,提示我们在临床中应注意耳部情况,特别是听力的损失,早发现、早干预、早治疗。另外即使同一家系,基因突变位点相同,表型也有差异,提示我们该疾病具有遗传异质性的可能。但因该疾病较为罕见,基因检测的病例数量较少,统计结果可能与实际情况存在一定出入。目前,二代测序技术已成熟,临床应用广泛。在详细分辨记录临床表型的基础上,应使用基因测序,发现致病基因,进一步明确基因与表型之间的关系。另外,通过测序,发现基因不同的突变位点,可丰富遗传信息库。针对这些位点进行致病机制的研究,LADD 综合征的致病机制将会更加明确,对患者的治疗将更有针对性,真正造福患者。

参考文献:

[1] Hollister DW, Klein SH, de Jager HJ, et al. Lacrimo-auriculo-

- dento-digital(LADD) syndrome[J]. Birth Defects Orig Artic Ser, 1974,10(5):153-166.
- [2] Levy WJ. Mesoectodermal dysplasia. A new combination of anomalies[J]. Am J Ophthalmol, 1967,63(5):978-982.
- [3] Hollister DW, Klein SH, De Jager HJ, et al. The lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome [J]. J Pediatr, 1973, 83(3):438-444.
- [4] Bamforth JS. Amniotic band sequence: Streeter's hypothesis reexamined[J]. Am J Med Genet, 1992,44(3):280-287.
- [5] Pathivada L, Krishna MK, Rallan M. A case of lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome with multiple congenitally missing teeth [J]. Case Rep Dent, 2016,2016:8563961.
- [6] Santo RO, Golbert MB, Akaishi PM, et al. Giant dacryocystocele and congenital alacrimia in lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome [J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2013,29(3):e67-e68.
- [7] Smith DW. Recognizable patterns of human malformation. Genetic, embryologic and clinical aspects. Third edition [J]. Major Probl Clin Pediatr, 1982,7:1-653.
- [8] Hajianpour MJ, Bombei H, Lieberman SM, et al. Dental issues in lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome: An autosomal dominant condition with clinical and genetic variability[J]. J Am Dent Assoc, 2017,148(3):157-163.
- [9] Rohmann E, Brunner HG, Kayserili H, et al. Mutations in different components of FGF signaling in LADD syndrome [J]. Nat Genet, 2006,38(4):414-417.
- [10] Ryu YH, Kyun CJ, Kim JW, et al. Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome: A novel mutation in a Korean family and review of literature[J]. Mol Genet Genomic Med, 2020,8(10):e1412.
- [11] Dai S, Zhou Z, Chen Z, et al. Fibroblast growth factor receptors (FGFRs): structures and small molecule inhibitors[J]. Cells, 2019,8(6):614.
- [12] Mikolajczak M, Goodman T, Hajihosseini MK. Interrogation of a lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome protein reveals novel modes of fibroblast growth factor 10(FGF10) function[J]. Biochem J, 2016,473(24):4593-4607.
- [13] Krejci P, Prochazkova J, Bryja V, et al. Molecular pathology of the fibroblast growth factor family[J]. Hum Mutat, 2009,30(9):1245-1255.
- [14] Itoh N. FGF10: A multifunctional mesenchymal-epithelial signaling growth factor in development, health, and disease[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2016,28:63-69.
- [15] Rigueur D, Roberts RR, Bobzin L, et al. A requirement for Fgfr2 in middle ear development[J]. Genesis, 2019,57(1):e23252.
- [16] Hayashi T, Cunningham D, Bermingham-McDonogh O. Loss of Fgfr3 leads to excess hair cell development in the mouse organ of Corti[J]. Dev Dyn, 2007,236(2):525-533.
- [17] Mansour SL, Twigg SR, Freeland RM, et al. Hearing loss in a mouse model of Muenke syndrome[J]. Hum Mol Genet, 2009,18(1):43-50.
- [18] Shams I, Rohmann E, Eswarakumar VP, et al. Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome is caused by reduced activity of the fibroblast growth factor 10(FGF10)-FGF receptor 2 signaling pathway [J]. Mol Cell Biol, 2007,27(19):6903-6912.
- [19] Seymen F, Koruyucu M, Toptanci IR, et al. Novel FGF10 mutation in autosomal dominant aplasia of lacrimal and salivary glands [J]. Clin Oral Investig, 2017,21(1):167-172.
- [20] Gawrych E, Binczak-Kuleta A, Janiszewska-Olszowska J, et al. Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft syndrome (EEC syndrome) with a developmental delay caused by R304W mutation in the tp63 gene[J]. Ann Acad Med Stetin, 2013,59(1):11-14.

(收稿日期:2020-11-02)

本文引用格式:李霞,林垦,苏栋,等.泪管-耳-齿-指综合征表型与基因特征分析及文献复习[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2021,27(3):356-360. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103268

Cite this article as:LI Xia, LIN Ken, SU Dong, et al. Analysis and literature review of genotype and characteristics of Lacrimo-Auriculo-Dento-Digital syndrome [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2021,27(3):356-360. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103268