DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202625460

·病案报道·

1 例鳃耳综合征家系报道

罗雪平,林芯怡,段婷婷,邹玉霞,王晓凤

(海南医科大学第一附属医院 耳鼻咽喉科头颈外科,海南 海口 570102)

中图分类号:R764

鳃耳肾综合征[1](branchio-oto-renal syndrome,BORS)是一种少见的常染色体显性遗传性综合征型聋疾病,特征性表型包括听力下降、耳前瘘管、鳃裂发育异常及肾脏发育异常等[2]。无肾畸形者称为鳃耳综合征[3](branchio-oto syndrome,BOS)。BOS 在人群中的发病率为 1/40 000,而在听力障碍儿童中的发病率约为 2%[4]。BOS 的临床表现和严重程度差异较大,临床诊断较困难。本文收集 1 例 BOS 患者家系的临床资料,并对该家系中 5 人进行了全外显子测序。全外显子测序发现 3 例 BOS 患者存在 EYA1 突变(c.767dupA,p.Y256_Q257delinsX),该突变位点尚未见报道,增加了 BOS 的基因谱。现将其诊疗过程报道如下。

1 临床资料

患者(先证者),男,15 岁,因发现双颈部瘘口并反复渗液 15 年入院,患者出生后即被发现颈部瘘口,瘘口周围皮肤偶有红肿,伴左耳听力下降。查体:左侧耳屏前见米粒大赘生物,双侧耳轮脚前方见一瘘口,右侧胸锁乳突肌前缘前中 1/3 处可见一瘘口,周围无红肿,挤压见少许清亮液体;左颈胸锁乳突肌中段可见瘢痕。纯音听力测听提示为右耳中-重度混合性聋,平均听阈 48.3 dB,左耳重度混合性聋,平均听阈 86.7 dB。肾脏彩超未见明显畸形。颞骨 CT 提示双侧中耳及内耳畸形,具体为双砧骨长脚发育畸形、双镫骨发育畸形、双耳蜗第 2 周及顶周畸形、蜗轴发育不良、耳蜗底周与内听道分隔不全、前庭窗发育不良。颈部 MRI 提示双颈部鳃裂瘘管。相关检查结果如图 1、2 所示。

患者二姐,女,17 岁,因双侧颈前瘘口伴反复溢液 17 年而入院,患者自出生后即发现双颈前瘘口,右颈部瘘口处可触及肿物,约拇指大,自行挤压后见液体溢出,瘘口周围皮肤偶有红肿,自出生发现双耳廓畸形伴双耳听力差。查体:双耳耳廓小耳畸形Ⅰ度,双鼓膜完整,双侧耳轮脚前方见一瘘口,双侧胸锁乳突肌前缘中下 1/3 处可见一瘘口,右侧瘘口上方见一不规则瘢痕,周围皮肤无红肿,挤压瘘口见少许清亮液体溢出。纯音听力测听提示为双耳重度混合性聋,左耳平均听阈 72.5 dB,右耳平均听阈 75.0 dB。肾脏彩超未见明显畸形,肾功能正常。颞骨 CT 提示双侧中耳及内耳畸形,具体为双耳砧骨长脚发育畸形、镫骨发育畸形、耳蜗第二周及顶周畸形、左前庭导水管增宽约 3 mm。颈部 MRI 提示颈部鳃裂瘘管。检查结果如图 3、4 所示。

入院后,患者及其二姐均行双鳃裂瘘管切除术,其二姐考虑有蜗内病变,予佩戴助听器;术后二人均长期随访纯音听力测听及肾功能,并对该家系提供遗传咨询。

患者母亲仅表现为重度先天性耳聋,根据 Chang 等[5]的临床诊断标准,患者、患者的二姐及患者的母亲诊断为鳃耳综合征。其父亲、大姐及母亲的上一代均为正常者。

图 5 为该家系的遗传图谱。

第一作者简介:罗雪平,女,硕士,住院医师。
通信作者简介:王晓凤,女,博士,主任医师。

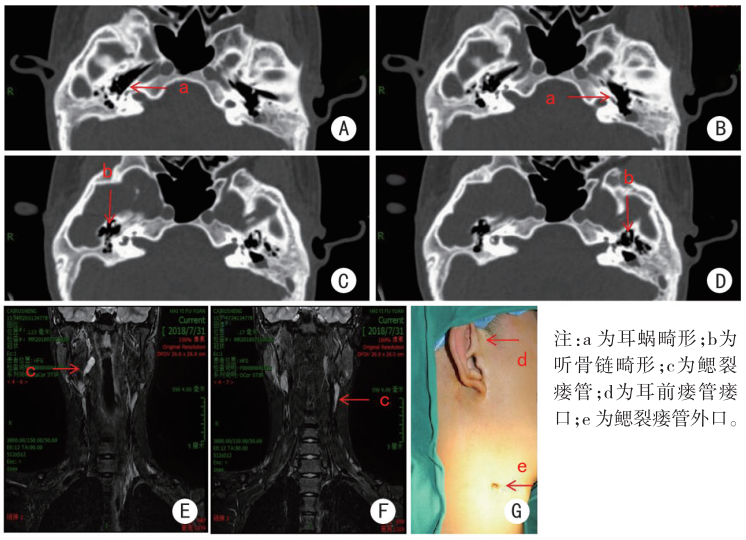


图 1　患者术前临床资料　A、B:CT 示双侧中耳及内耳畸形;C、D:CT 示双侧听骨链畸形;E、F:MRI 示双侧鳃裂瘘管;G:右侧耳前瘘管瘘口与鳃裂瘘管外口位置

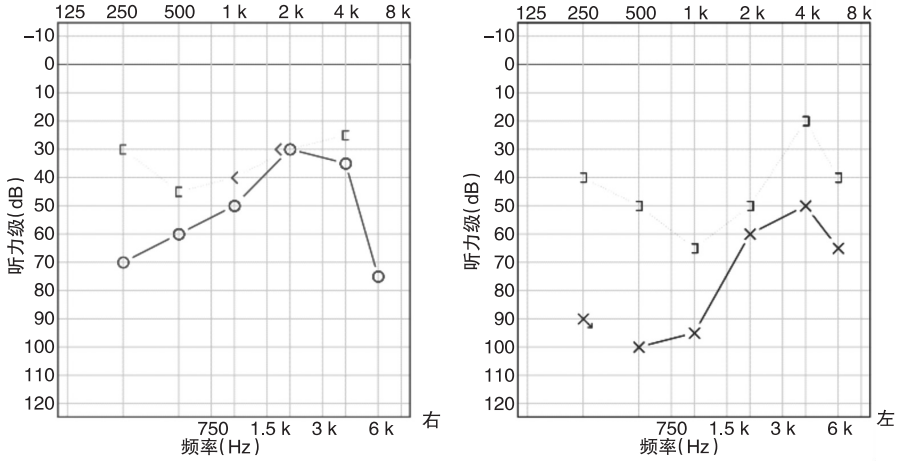
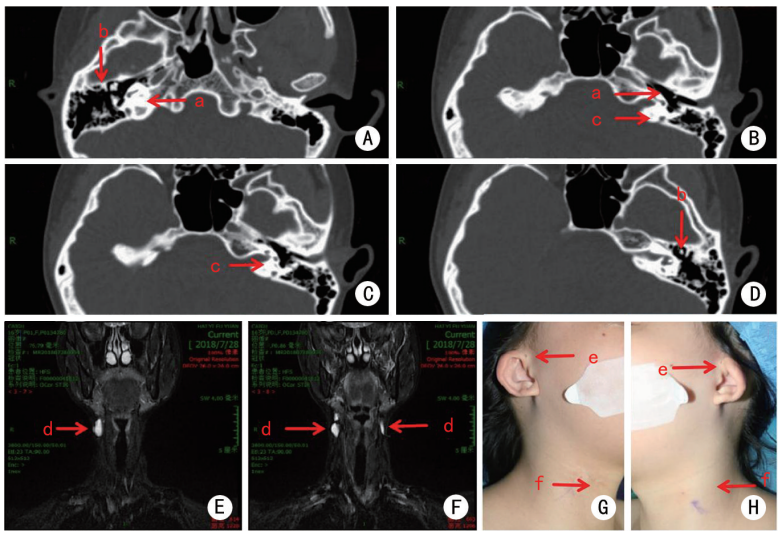


图 2　患者术前纯音听力图



注:a 为耳蜗畸形;b 为听骨链畸形;c 为前庭导水管扩大;d 为鳃裂瘘管;e 为耳前瘘管瘘口;f 为鳃裂瘘管外口。

图 3　患者二姐术前临床资料　A:CT 示右侧中耳及内耳畸形;B:CT 示左侧内耳畸形伴前庭导水管扩张;C:CT 示左侧前庭导水管扩张;D:CT 示左侧中耳畸形;E:MRI 示右侧鳃裂瘘管;F:MRI 示双侧鳃裂瘘管;G、H:双侧耳前瘘管瘘口与鳃裂瘘管外口位置

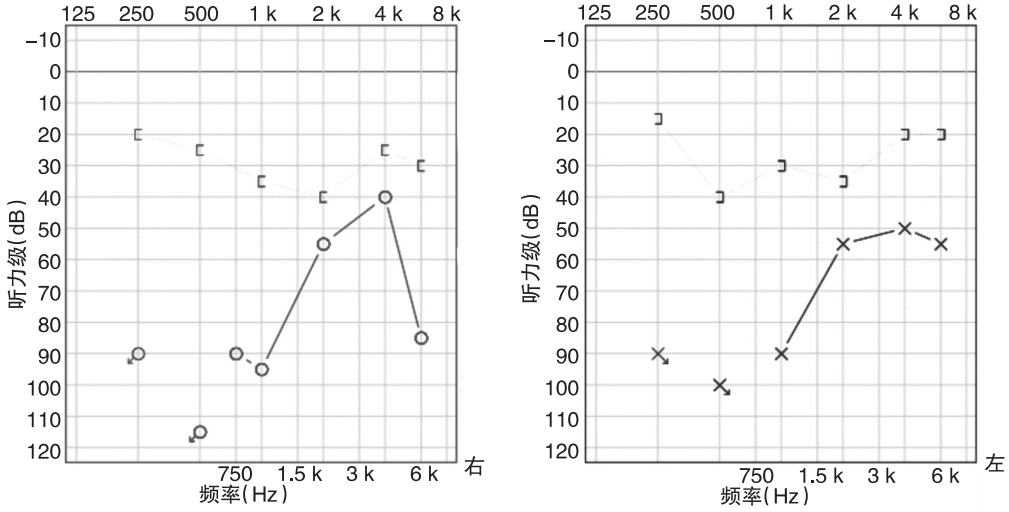
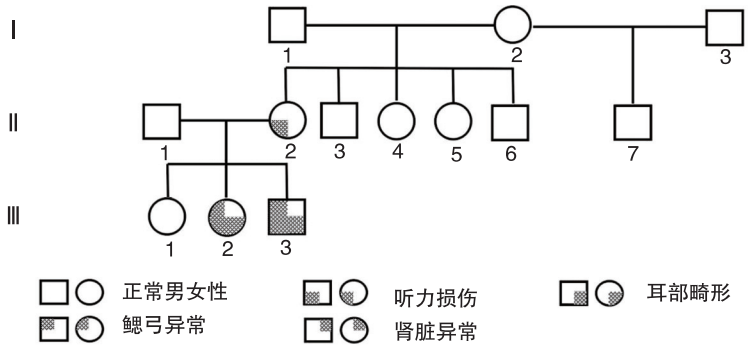


图 4 患者二姐术前纯音听力图



注:Ⅲ-3(患者);Ⅲ-2(患者二姐);Ⅱ-2(患者母亲)。下同。

图 5 患者家系遗传图谱

2 基因特征分析

本研究运用全外显子测序对该家系 5 名成员的全血标本进行检测,重点关注基因包括 *EYA1*、*SIX1*、*SIX5*、*SHARPIN*。如图 6 所示,该突变位于 *EYA1* 基因第 9 外显子起始端,突变位点序列 CGGTTCTTGAAGCTGGTTAATTGCCTTTGTG。研究发现,该家族所有受影响患者(Ⅱ-2、Ⅲ-3 和Ⅲ-2)均携带新型杂合无义突变(c. 767dupA,GenBank 转录本编号:NM_000503;p. Y256_Q257delinsX),也称零效突变。且患者(Ⅱ-2、Ⅲ-3 和Ⅲ-2)均为杂合突变,导致 *EYA1* 基因功能丧失。而其父亲(Ⅱ-1)及大姐(Ⅲ-1)该位点无突变,无临床症状。该突变未在人类基因突变数据库(HGMD)等现有数据库中出现。通过 SIFT、PolyPhen-2 和 REVEL 等生物信息学工具进行的蛋白质功能预测显示,其功能尚未明确。

3 讨论

BORS 主要临床症状包括鳃裂异常、听力损失、耳前瘘管、肾脏畸形、耳部畸形等,其他临床表现包括鼻泪管发育不全、短腭或腭裂、下颌后缩、甲状腺肿、面神经麻痹和味觉性流泪等。其中听力损失最为常见(>90%),分为传导性、感音神经性及混合性,其严重程度从轻度(27%)、中度(22%)到重度(35%)和极重度(16%)不等。听力损失 70%为非进展性,30%为进展性(可能与前庭导水管扩张有关)[6-7]。鳃裂异常包括鳃裂瘘和鳃裂囊肿,占颈部病变的 45%[8],这通常是患者就诊的主要原因。另外,90%以上的 BORS 患者伴有耳部发育畸形,包括耳廓畸形、外耳道畸形、中耳畸形、内耳畸形。肾脏畸形可以表现为单侧或双侧,临床表现各异[5]。Chang 等[5] 对21例患者进行B超或肾盂造影检测

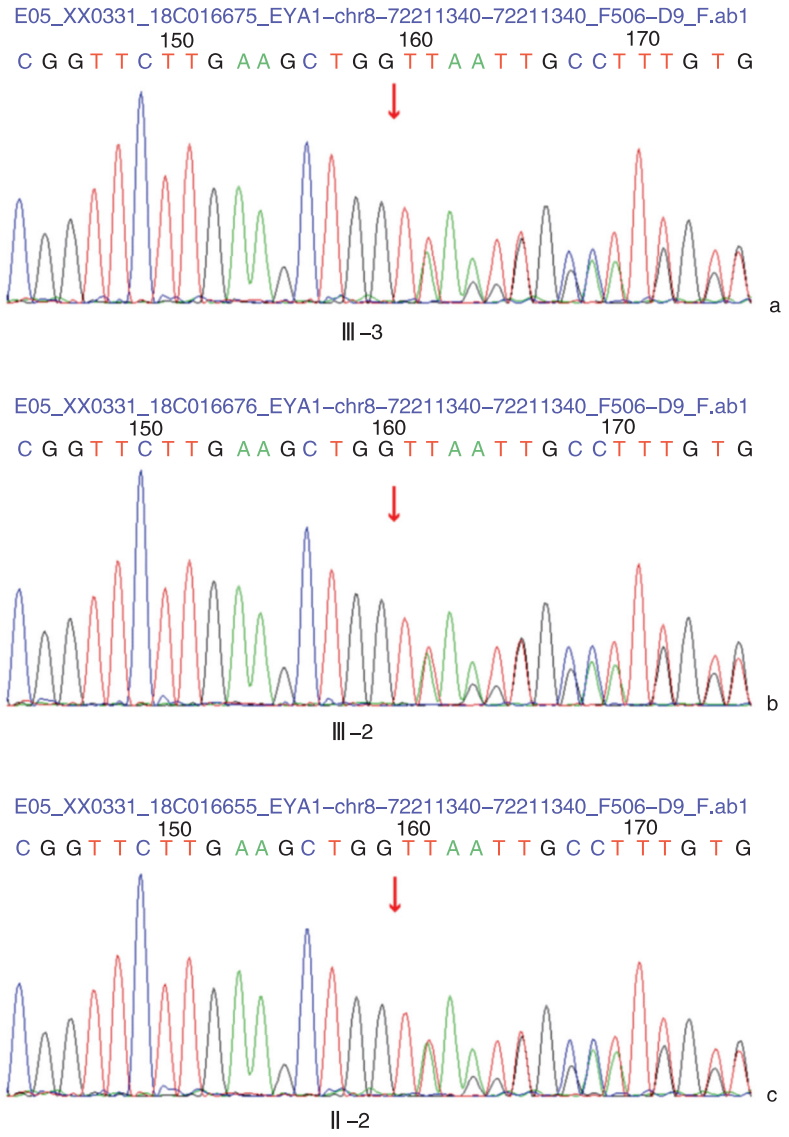


图 6　患者家系中 BOS 患者的桑格测序结果　a:患者;b:患者二姐;c:患者母亲

的研究显示,其中 67%受检者表现出肾脏畸形,包括肾脏缺如(29%)、发育不全(19%)、发育不良(14%),肾盂输尿管连接部梗阻(10%),肾盏憩室/囊肿(10%),肾盏、肾盂扩张(5%),肾盂积水(5%),膀胱输尿管反流(5%)等。BOS 除了不伴有肾脏异常外,临床特征与 BORS 类似,可表现为耳聋、杯状耳、耳前瘘管及鳃裂瘘等畸形。本研究所发现的患者有双侧鳃裂瘘管、双侧耳前瘘管、双侧听力损失、耳部畸形。

临床诊断沿用 Chang 等[5]发表的临床诊断标准(在没有家族病史的情况下):①符合 3 条主要标准可诊断为 BORS,②符合 2 条主要标准以及 2 条次要标准可诊断为 BORS,③符合 1 条主要标准并有 1 例患有 BORS 的一级亲属可诊断为 BORS。主要标准:①鳃裂异常;②听力异常;③耳前瘘管;④耳廓畸形;⑤肾脏异常。次要标准:①外耳畸形;②中耳畸形;③内耳畸形;④副耳廓;⑤其他(面瘫和味觉异常等)。本例患者泌尿系统正常,伴有听力损失、耳前瘘管、鳃裂瘘可诊断为 BOS。

基因诊断包括:①单基因序列分析:所检测的基因是该疾病最常见的特定基因,临床和实验室检查、家族史以及相关因素提示由特定基因突变所致。②多基因组检测:*EYA1*[9-10]、*SIX1*[11-12]、*SIX5*[11-12]、*SALL1*[13]、*ANLN*[6]及其他相关基因。③全基因组检测:如果前两种方法不能确诊具有 BORS 或 BOS 特点的患者,则可以考虑更全面的基因组测序,包括外显子测序、基因组测序和线粒体测序等。本研究中先证者及该家系的其他患者临床诊断为 BOS,全外

显子测序发现 *EYA1* 一个新的突变位点 c.767dupA，导致氨基酸的改变 p.Y256_Q257delinsX。而该家系的其他人未检测到该位点的突变。

由于该类综合征的临床表型具有高度的异质性，较难确诊。Morisada 等[13]报道过 2 例 BOS 误诊为耳前瘘管。现在，BOS 的确诊主要依靠临床诊断结合基因诊断。

BORS 是一种由多基因参与、发病机制十分复杂的疾病，病变涉及多个器官系统。*EYA1* 是果蝇眼缺失基因的人类同源基因，其突变最为常见[9]，约 40% 的 BORS 患者可检测到 *EYA1* 基因突变。*EYA1* 基因位于染色体 8q13.3，包含 16 个外显子。该基因的突变包括无义突变、错义突变、移码突变、剪接位点改变以及大片段的插入或缺失。在不同人群中发现了超过 221 种导致疾病的 *EYA1* 基因突变，其中无义突变 82 种、剪接位点突变 32 种、小缺失突变 41 种、小插入突变 23 种、小的插入缺失位点 5 种、缺失突变 30 种、大片段插入或复制突变 2 种、复杂重排 6 种。有学者认为 *EYA1* 受基因剂量效应影响，这些突变均会造成 *EYA1* 基因蛋白产物降解，而编码蛋白的数量决定鳃弓、耳、肾的发育；只有当编码的蛋白数量超过一定的阈值时，才能看出基因的活性。Li 等[14]的研究中进行的微小基因实验和 Western blot 分析都表明这种突变导致的蛋白质缩短，且突变型较野生型缩短了一半。

为了研究基因型和表型的相关性，Zhang 等[10]将 *EYA1* 基因致病性突变分为框移突变（如剪接突变、插入突变、无义突变、>3-bp 的重复或缺失突变等）和非框移突变（如致病性错义突变、3-bp 的缺失突变等）。按此分类研究表明，*EYA1* 框移突变与表型的严重性不具有相关性（$P=0.799$）。Krug 等[11]在 1 个包含 124 个 BORS 家系的研究中发现，携带有 *EYA1* 基因突变的患者最常见的症状是肾脏发育不全，表明 *EYA1* 基因突变可能与肾脏畸形严重程度密切相关。我国 BORS 患者的 *EYA1* 突变与肾脏畸形严重程度是否相关有待更多研究证实。

Song 等[12]认为，*EYA1* 基因突变分析应当作为东亚人群 BORS 与 BOS 诊断中不可分割的一部分。因此，对于单纯依据临床表现难以确诊的可疑 BORS 患者，常见致病基因突变检测可作为临床诊断有益的补充，同时为产前诊断以及 BORS 患儿早期植入人工耳蜗提供可靠的依据[15]。

本文收集 1 例 BOS 家系的临床资料，并对该家系中 5 人进行了全外显子测序。家系主要的临床表现为听力损失、鳃裂瘘管及耳前瘘管，未发现肾功能不全及肾脏畸形等。全外显子测序发现 3 例 BOS 患者存在 *EYA1* 突变（c.767dupA，p.Y256_Q257delinsX），造成编码蛋白剂量减少可能是该家系的致病机制。而本文发现的 *EYA1* 突变位点尚未见报道，增加了 BOS 的基因谱，对该类疾病的致病基因、发病机制、临床表现、预防及治疗等各方面均具有重要研究价值。

作者贡献声明：罗雪平负责论文设计、构思、病例收集、分析解释数据、初稿撰写；王晓凤负责论文整体指导、稿件修改、学术内容审核、证据评价；段婷婷、邹玉霞负责实施研究、技术支持；林芯怡负责数据统计分析、采集数据、文献检索。

利益冲突声明：所有作者均声明无任何利益冲突。

参考文献：

[1] Garg A, Wadhera R, Gulati S P, et al. Branchio-oto-renal syndrome[J]. J Assoc Physicians India, 2008, 56: 904-905.

[2] Chen A H, Ling J, Peng X, et al. A novel EYA1 mutation causing alternative RNA splicing in a Chinese family with branchio-oto syndrome: Implications for molecular diagnosis and clinical application[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2023, 16(4): 342-358.

[3] 邓丽莎，胡炯炯，马兆鑫. 鳃耳肾综合征临床特点与遗传学的研究进展[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志，2018，18(5)：359-362.

[4] 杨欢，冯海锋，卢伟. 鳃耳(肾)综合征患者颞骨CT表现和临床特点[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志，2024，59(4)：366-372.

[5] Chang E H, Menezes M, Meyer N C, et al. Branchio-Oto-renal syndrome: The mutation spectrum in EYA1 and its phenotypic consequences[J]. Hum Mutat, 2004, 23(6): 582-589.

[6] Deng L S, Liu Y Z, Xia W J, et al. Identification of ANLN as a new likely pathogenic gene of branchio-otic syndrome in a three-generation Chinese family[J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(2): e00525.

[7] Kemperman M H, Koch S M P, Kumar S, et al. Evidence of progression and fluctuation of hearing impairment in branchio-oto-renal syndrome[J]. Int J Audiol, 2004, 43(9): 523-532.

[8] Lindau T A, Cardoso A C V, Rossi N F, et al. Anatomical changes and audiological profile in branchio-oto-renal syndrome: A literature review[J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2014, 18(1): 68-76.

[9] Morisada N, Nozu K, Iijima K, et al. Branchio-oto-renal syndrome: Comprehensive review based on nationwide surveillance in Japan[J]. Pediatr Int, 2014, 56(3): 309-314.

[10] Zhang Y Z, Knosp B M, Maconochie M, et al. A comparative

study of Eya1 and Eya4 protein function and its implication in branchio-oto-renal syndrome and DFNA10[J]. J Assoc Res Otolaryngol, 2004, 5(3): 295-304.

[11] Krug P, Moriniere V, Marlin S, et al. Mutation screening of the EYA1, SIX1, and SIX5 genes in a large cohort of patients harboring branchio-oto-renal syndrome calls into question the pathogenic role of SIX5 mutations[J]. Hum Mutat, 2011, 32(2): 183-190.

[12] Song M H, Kwon T J, Kim H R, et al. Mutational analysis of EYA1, SIX1 and SIX5 genes and strategies for management of hearing loss in patients with BOR/BO syndrome[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e67236.

[13] Morisada N, Sekine T, Ishimori S, et al. 16q12 microdeletion syndrome in two Japanese boys[J]. Pediatr Int, 2014, 56(5): e75-e78.

[14] Li G, Shen Q, Sun L, et al. A de novo and novel mutation in the EYA1 gene in a Chinese child with branchio-oto-renal syndrome[J]. Intractable Rare Dis Res, 2018, 7(1): 42-45.

[15] 张天宇, 汪琪璇, 李辰龙, 等. 先天性外中耳畸形整形再造与功能重建诊疗体系的建设与进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2024, 30(6): 1-5.

(收稿日期:2025-12-01)

本文引用格式:罗雪平,林芯怡,段婷婷,等. 1 例鳃耳综合征家系报道[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2026,32(5):114-119. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202625460

· 消息 ·

远程投稿、查稿系统

本刊采用远程稿件采编系统进行投稿、查稿等,现就有关问题说明如下。

1. 作者投稿:登录在线投稿系统(中文版),按操作提示投稿。第一次须先注册,原则上不再受理邮寄稿件和 Email 稿件。

2. 稿件查询:使用作者注册的用户名和密码,可查询作者稿件审理进程和费用信息等。

3. 有关投稿要求,请登录本刊网站浏览。本刊唯一指定官方网站为:http://www.xyosbs.com