

先天性外中耳畸形综合征的诊治原则*

Principles for diagnosis and clinical management of syndromic microtia

张天宇^{1,2} 陈颖^{2,3}

[关键词] 先天性外中耳畸形;小耳畸形;诊断;治疗;综合征

Key words congenital out ear and middle malformation;microtia;diagnosis;therapy;syndrome

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.12.001

[中图分类号] R764.1;R764.2 [文献标志码] C



专家简介:张天宇,复旦大学教授、博导,现任附属眼耳鼻喉科医院耳鼻整形外科主任、耳鼻喉科研究院副院长;中国医师协会耳鼻咽喉科医师分会常委、中华医学会数字医学分会常委、上海市生物医学工程学会第九届理事兼生物力学专委会主委、泛亚面部整形美容外科学会中国区副主席、2018MEMRO 国际大会主席等职;《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》、《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》等 9 本杂志编委。研究领域为中外耳畸形的诊治、分子遗传学及中内耳生物力学等。主持十余项国家及省部级项目。发表论文两百余篇,授权专利 4 项,专著 9 部。获省部级及上海市科技奖多项。

先天性外中耳畸形由第一、二腮弓发育异常所致,是耳科常见的先天缺陷;表现为耳廓大小、形态异常,常合并外耳道狭窄或闭锁,中耳腔发育不全、听骨链畸形等中耳异常。该病全球发病率为 2.06/10000,我国发病率约为 1.4/10000,男性发病率高于女性,散发病例多见,有家族史的患者占 4.0%~8.1%^[1-3]。多数患者仅有外中耳畸形单一临床表型,28%的患者可合并其他系统的先天异常,其中 5.8%的患者表现为特征性疾病谱,可诊断为明确的综合征,如 Goldenhar 综合征、Treacher Collins 综合征、Nager 综合征等。

先天性外中耳畸形综合征除外貌异常、听损,尚合并其他系统疾病,因而是外中耳畸形的诊治难点。随着越来越多耳畸形致病基因被识别,其致病机制研究有更深入地探索,先天性外中耳畸形综合征得到更多、更深入的认识,因而也需要耳鼻喉科医生重新审视目前对耳畸形综合征的诊断及治疗原则。

1 先天性外中耳畸形综合征的诊断

1.1 先天性外中耳畸形综合征的诊断目前多依赖特征性临床表型

耳鼻喉科医师需对患者的外耳畸形进行分类,并对受累程度进行分级,通过耳部高分辨 CT 判断外耳道、中耳和乳突的发育情况,重视临床表型的观察对该疾病的诊断有重要作用,例如,根据半面短小、眼部异常(翼状赘肉)和脊柱异常的典型表现可做出 Goldenhar 综合征的诊断。但先天性外中耳畸形综合征的表型受累程度差异极大,如 Treacher Collins 综合征患者可与常人无明显差异,仅因后代出现更重的表型而通过致病突变识别诊断为受累患者;同时,部分综合征表型重叠,如 Treacher Collins 综合征、Nager 综合征、Miller 综合征均可有颌面骨骼发育不良、眼裂下斜、外中耳畸形的表型,其中 Nager 综合征和 Miller 综合征可合并前肢发育异常^[4],Goldenhar 综合征、半面短小、下颌面骨发育不良等也有颌面畸形等表型重合。因而单纯通过表型进行鉴别诊断是极富挑战的工作,对医师的临床经验有极高要求。

1.2 耳鼻喉科医师也应重视耳部外症状

先天性外中耳畸形综合征耳部外的临床表型极为丰富,差异极大,根据本临床中心的统计,耳畸形患者中约 18.4%合并颌面发育不良,2.52%合并眼部畸形,0.44%携带不同类型心脏畸形,1.1%

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81570934,81771014)

¹ 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻整形外科(上海,200031)

² 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻喉科研究院

³ 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻喉科

通信作者:张天宇,E-mail:ty.zhang2006@aliyun.com

合并唇腭裂^[3]。而通过大宗的出生人口筛查发现最常见的合并畸形是先天性心脏畸形(31.3%)、腭裂(16.7%)、食管狭窄(14.6%)、脊柱畸形(12.5%)、全前脑(8.3%)，此外，还可见尿道下裂、多指、脑积水等异常^[5]。不同临床中心患者的临床表现可能由于中心的治疗专长而有选择性差异。心脏超声、B超或影像学检查等均可对患者耳部外先天异常进行诊断。但是目前并无临床指南或循证医学证据指导先天性外中耳畸形综合征患者耳外症状的筛查，患者进行全身系统畸形筛查的阳性检出率和社会经济学产出并无明确报道，原因在于先天性外中耳畸形综合征发病率低，患者人群小，因而仍需多学科中心协助对患者症状进行统计分析以指导未来的临床诊治工作。值得提出的是，为耳鼻喉科医师熟悉的先天性外中耳畸形综合征往往是耳部畸形为主要表现或耳畸形外显程度高的疾病，某些先天基因异常如 22q11.2 微缺失综合征、18q 缺失综合征等染色体异常可导致发育迟缓、智力和精神发育迟滞，其合并耳廓畸形、外耳道狭窄等症状往往不受重视，常被家属或医师忽略，但其耳部畸形发生机制的研究对指导疾病的诊断和出生缺陷的预防仍有重要意义^[6]。

1.3 遗传学检测手段对先天性外中耳畸形综合征诊断有重要意义

由于全外显子测序(whole exon sequencing)、全基因组关联分析研究(Genome Wide Association Study)等高通量测序、拷贝数变异(copy number variation)检测、微矩阵检测技术等的应用，遗传信息的获得效率大幅提高，且测序的经济和时间成本较前大大降低，基因学检测在先天性外中耳畸形综合征的诊断中发挥越来越重要的角色，体现在：①可作为诊断金标准，利于区分表型相近的耳畸形综合征。上述 Treacher Collins 综合征、Nager 综合征和 Miller 综合征有明确的致病基因，对患者进行已知致病基因的突变识别可对不同疾病进行诊断。②对不明确致病基因的综合征，测序技术可通过家系样本或同表型少量患者样本，识别孟德尔遗传疾病尤其是单基因病的致病基因。Ng 等^[7]首次利用外显子测序识别孟德尔遗传病 Miller 综合征，其测序对象仅 4 例患者；Lines 等^[8]则通过全外显子对 12 例颅面畸形(其中 11 例有小耳畸形)合并小头畸形患者测序，发现下颌面骨发育不全(mandibulofacial dysostosis)的致病基因 EFTUD2。③解释先天性外中耳畸形综合征的不典型表型。Vincent 等^[9]报道了 2 例颅面发育不良、耳畸形合并智力障碍患者，其面部表型与 Treacher Collins 综合征或下颌面骨发育不良患者相似，但智力障碍不符合该两种疾病的表型，通过高通量拷贝数变异检测，发现包括 Treacher Collins 综合征

致病基因 TCOF1 及 CAMK2A 等基因大片段缺失，推测 TCOF1 基因合并 CAMK2A 基因的缺失是导致颅面发育异常合并智力障碍的可能原因。④对同一疾病进行基因分型，利于产前诊断和预防。Meier-Gorlin 综合征表现为先天性小耳畸形合并髌骨缺失或发育不良、发育迟缓，目前已知致病基因有 8 个，不同基因的突变可致常染色体显性或隐性遗传。对该综合征患者进行致病基因的检测对指导患者生育、预防先天疾患的发生有重要意义。

2 先天性外中耳畸形综合征的治疗原则

由于外中耳的发育来源于第一、二腮弓的外、中、内胚层和神经嵴细胞，因而外中耳发育不良常合并上颌骨、下颌骨、颧骨和眶骨等颅面骨骼及软组织、神经发育不良，导致的症状包括：①耳廓异常，耳道狭窄或闭锁，中耳发育不良，传导性或混合性听力损失，继发言语发育障碍；②面骨、软组织发育不良，面裂、腭裂等容貌异常；③眶骨缺损导致眼裂异常、眼睑缺损、翼状胬肉等眼部异常；④牙列不齐、拥挤、咬合错位等口腔问题；⑤由于面容、听损等问题，导致学习、社会交往能力障碍。因而，先天性外中耳畸形综合征的治疗应由耳鼻喉科、整形外科、眼科、口腔科等多学科共同序贯完成，同时可进行听觉言语培训和心理辅导咨询。

2.1 耳廓畸形处理原则

耳鼻喉科医师对耳廓畸形的治疗方式包括耳廓的矫正和重建。根据患者耳廓受累的程度选择合适的治疗方案。对仅有耳廓形态异常、无结构缺失患者，可在出生 1~3 个月利用耳廓矫正器进行无创矫正；对耳廓结构缺失的患者，可通过自体肋软骨雕刻耳廓支架埋入畸形耳廓下的乳突区皮囊，分期重建耳廓。目前认为 Nagata、Firmin 采用的两期全耳廓再造是较为理想的方法，手术时机需根据患儿的身体、心理条件综合选择，通常选择 6 岁以上、身高>1.2 m、胸围>55 cm 的患儿，Nagata 法需要更多肋软骨材料，因而选择胸围>60 cm 的患儿^[10]。

2.2 听力重建原则

听力重建需根据 CT、听力检查后评估耳部发育情况和听力水平选择手术治疗或者人工听觉植入。根据 HRCT 进行 Jahrsdoerfer 评分，6 分以上耳道狭窄患者可考虑外耳道成形术。由于耳道成形术的切口会破坏耳廓周围皮瓣血运，尤其耳后切口影响耳廓再造皮瓣，因而耳道成形术的手术时机应选择在耳廓重建术后。对耳道闭锁和(或)感音神经性聋者、不能接受耳道成形术风险者可采用人工听觉植入。软带骨导助听器可用于未达手术年龄的听损幼儿。骨锚式助听器(bone conduction hearing aids, Baha[®])可通过钛钉将骨导助听器固

定在患者颅骨,但由于穿皮式钛钉导致的皮肤相关并发症发生率高,穿皮式 Baha 的应用受到限制。而主动式骨导助听器,如骨桥(bone bridge),经皮传导的被动式骨导助听器如 Baha Attrace, Sophono 因助听效果佳,临床并发症低,可作为听觉重建有效、安全的方式^[11-12]。

2.3 高度重视患者的气道管理

先天性外中耳畸形综合征患儿的通气异常可能原因包括下颌发育不良、后缩或喉气管发育异常,也有患者为后鼻孔闭锁导致。受累程度极重的患儿可因通气困难而致喂养困难、发育迟缓或死亡。对于喉气管发育异常导致呼吸困难的患儿,可行气管切开,或进行正压通气。对下颌发育不良的患儿,可联合颌面外科进行颌骨牵引成骨术,通过下颌骨截骨后,内固定牵引系统延长下颌支远端,解除小下颌或下颌后缩状态,同时将舌根前移,扩大咽腔,缓解上气道阻塞。

2.4 颅面畸形处理和其他系统症状的多学科诊治

先天性外中耳畸形综合征患者颅面畸形的原因包括上颌骨、颧骨、眶骨及下颌骨等颅面骨骼发育不全造成面容畸形,部分患者合并面裂、眼部软组织发育异常。对患者眶骨重建、软组织填充,在幼儿阶段进行腭裂修复、青少年阶段进行口腔矫治等,均对改善患者容貌、缓解相应症状有帮助。较少见合并心脏、脊柱、肾脏、肢体畸形者,则需要与内科、外科和骨科等多科室联合诊治。

综上,耳鼻科医师应高度重视患者各个系统的表型,做出准确和全面的诊断,并根据患者症状选择多学科合作,提供完善的治疗方案。在未来的工作中,多临床和研究中心进行合作,对患者的症状进行详细分类和描述,筛查疾病基因谱,提供更详细、准确的表型-基因型诊断,将更好地为患者提供遗传学诊断和咨询,更利于预防先天性外中耳畸形的发生。

参考文献

[1] LUQUETTI D V, LEONCINI E, MASTROIACOVO P. Microtia-anotia: a global review of prevalence rates[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2011,91:813-822.

[2] 朱军,王艳萍,梁娟,等. 1988~1992年全国先天性无耳和小耳畸形发病率的抽样调查[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*,2000,35(1):61-64.

[3] LI C L, CHEN Y, SHAN J, et al. Phenotypic characterization and risk factors for microtia in East China, a case-control study[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014,78:2060-2063.

[4] TRAINOR P A, ANDREWS B T. Facial dysostoses: Etiology, pathogenesis and management [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2013,163C:283-294.

[5] MASTROIACOVO P, CORCHIA C, BOTTO L D, et al. Epidemiology and genetics of microtia-anotia: a registry based study on over one million births[J]. *J Med Genet*, 1995,32:453-457.

[6] FEENSTRA I, VISSERS L E, PENNINGRS R J, et al. Disruption of teashirt zinc finger homeobox 1 is associated with congenital aural atresia in humans [J]. *Am J Hum Genet*, 2011,89:813-819.

[7] NG S B, BUCKINGHAM K J, LEE C, et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder[J]. *Nat Genet*, 2010,42:30-35.

[8] LINES M A, HUANG L, SCHWARTZENTRUBER J, et al. Haploinsufficiency of a spliceosomal GTPase encoded by EFTUD2 causes mandibulofacial dysostosis with microcephaly[J]. *Am J Hum Genet*, 2012,90:369-377.

[9] VINCENT M, COLLET C, VERLOES A, et al. Large deletions encompassing the TCOF1 and CAMK2A genes are responsible for Treacher Collins syndrome with intellectual disability[J]. *Eur J Hum Genet*, 2014,22:52-56.

[10] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会耳科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会耳科学组,中华医学会整形外科学分会耳再造学组. 先天性外中耳畸形临床处理策略专家共识[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2015,50(3):182-186.

[11] SYLVESTER D C, GARDNER R, REILLY P G, et al. Audiologic and Surgical Outcomes of a Novel, Nonpercutaneous, Bone Conducting Hearing Implant [J]. *Otol Neurotol*,2013,34:922-926.

[12] BRIGGS R, Van HASSELT A, LUNTZ M, et al. Clinical performance of a new magnetic bone conduction hearing implant system: results from a prospective, multicenter, clinical investigation [J]. *Otol Neurotol*, 2015,36:834-841.

(收稿日期:2018-04-25)