

# Crouzon 综合征伴分泌性中耳炎病例分析及文献复习\*

陈俊<sup>1</sup> 李薇<sup>1</sup> 温立婷<sup>1</sup> 杨春<sup>1</sup> 孙春晖<sup>1</sup> 邱建华<sup>1</sup> 查定军<sup>1</sup>

[关键词] Crouzon 综合征;中耳炎;分泌性;腺样体肥大

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.09.011

[中图分类号] R764.21 [文献标志码] D

## Crouzon syndrome with secretory otitis media: a case report and literature review

**Summary** Clinical data from a case of Crouzon syndrome with secretory otitis media in our department was collected and the related literatures were reviewed. Whole exome sequencing and Sanger sequencing were performed to analyze genetic cause. The 6-year old patient with Crouzon syndrome had snoring and mouth breathing during sleep for 2 years, and was found hearing loss for 2 weeks. The results of endoscopy showed adenoid hypertrophy and secretory otitis media of both ears. And CT scan proved chronic rhinosinusitis. Myringotomy and adenoidectomy were done under general anesthesia. The follow-up at 6 months showed normal sleep and hearing level. A heterozygous fibroblast growth factor receptor 2 missense mutation(c.1061C>G, p.S354C) in exon 8 was identified in this patient.

**Key words** Crouzon syndrome; otitis media, secretory; adenoid hypertrophy

Crouzon 综合征是因颅缝早闭所致的先天性颅面畸形。它是一种罕见的遗传性疾病,临床表现为颅骨、面部异常以及突眼畸形,部分患者可伴其他器官功能障碍,如呼吸暂停、颅内高压等。本病涉及儿科、眼科、耳鼻喉科、口腔科、整形外科等多学科,容易误诊。我科近期收治 1 例伴有分泌性中耳炎和腺样体肥大的患儿,我们对其病情及诊疗经过进行了分析,并通过全外显子测序(Whole exome sequencing)及 Sanger 测序验证明确了其遗传学病因,现报告如下。

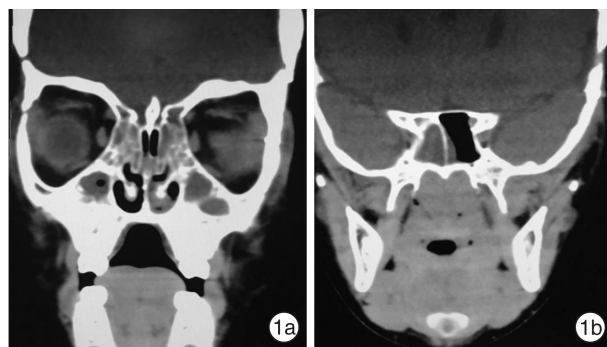
### 1 资料与方法

#### 1.1 病例资料

患儿,男,6岁,因睡眠时打鼾2年、听力下降2周于2018年11月11日入院。2年前患儿出现睡眠时打鼾伴张口呼吸,偶有憋气,无憋醒,伴有鼻阻和流涕症状时睡眠打鼾明显加重。外院就诊行药物治疗(具体用药不详)稍好转,但症状反复,且进行性加重。既往无反复咽痛、发热。2周前发现听力下降,为进一步诊治就诊我科。患儿为头胎足月顺产,智力发育未见明显异常,自幼面部异常,双眼突出。母亲孕期体健。否认家族遗传史。

入院后查体,生命体征平稳,身高120 cm,体重21 kg。颌面及口咽部检查:额骨及下颌骨前突,

双侧眼球明显突出,眼球运动正常,视力正常,眼距宽;鼻根低平,牙齿排列不齐,双侧扁桃体Ⅰ度大。鼻窦冠状位CT:双侧全组鼻窦软组织影,双侧上颌窦发育不良,鼻咽部腺样体肥大(图1)。电子喉镜:鼻咽部腺样体肥大,堵塞后鼻孔,压迫圆枕。耳内镜:双侧鼓膜完整,鼓室内有积液。纯音测听:双耳传导性聋。声导抗:双耳B型曲线。入院诊断:Crouzon 综合征、腺样体肥大、慢性鼻窦炎、分泌性中耳炎(双)。



1a:双侧全组鼻窦软组织影,双侧上颌窦发育不良;  
1b:鼻咽部腺样体肥大。

图1 鼻窦冠状位CT

#### 1.2 遗传学检测

**1.2.1 外周血基因组DNA提取** 在家长知情同意下采集患儿外周静脉血约5 ml,使用康为世纪血液基因非柱式提取试剂盒提取基因组DNA。

**1.2.2 全外显子测序** 采用Agilent的液相芯片捕获系统,对人的全外显子区域DNA进行高效富集,然后在Illumina平台上进行高通量、高深度测

\*基金项目:国家自然科学基金(No:81870732);陕西省自然科学基金基础研究计划项目(No:2019JM-009);陕西省科技重点项目(No:2018PT-01, No:2017ZDXM-SF-061);西京医院助推-先进学科建设项目(No:XJZT14X07);西京医院助推-卫勤专项研究项目(No:XJZT15D02)

<sup>1</sup>空军军医大学西京医院耳鼻咽喉头颈外科(西安,710032)  
通信作者:查定军, E-mail:zhadun@fmmu.edu.cn

序。建库和捕获实验采用 Agilent SureSelect Human All Exon V6 试剂盒。建库、捕获和生物信息学分析均由北京诺禾致源科技股份有限公司完成。

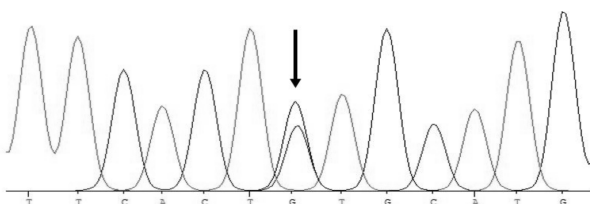
**1.2.3 PCR 引物设计** 根据 GenBank 数据库中的 *FGFR2* (fibroblast growth factor receptor 2) 基因 (NM\_000141) 参考序列, 利用在线引物设计程序 Primer3 web version 4.0.0 ([http://www.primer3plus.com/primer3web/primer3web\\_input.htm](http://www.primer3plus.com/primer3web/primer3web_input.htm)) 设计了覆盖 *FGFR2* 基因 8 号外显子的引物, 引物由西安擎科泽西生物技术有限公司合成。引物序列如下: 上游引物 5'-GTTGTGGGCTTTGTGGATGG-3', 下游引物 5'-TGCAAGGATAAAAGGGGCCA-3'。

**1.2.4 PCR 反应及 Sanger 测序** 采用 25  $\mu$ l 的 PCR 反应体系, 金牌 Mix 22  $\mu$ l, 10  $\mu$ mol/L 上下游引物各 1  $\mu$ l, 100 ng/ $\mu$ l DNA 模板 1  $\mu$ l。PCR 反应条件: 98 $^{\circ}$ C 预变性 2 min; 98 $^{\circ}$ C 变性 10 s, 62 $^{\circ}$ C 退火 10 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 s, 10 个循环, 每个循环退火温度降低 0.5 $^{\circ}$ C; 98 $^{\circ}$ C 变性 10 s, 57 $^{\circ}$ C 退火 10 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 s, 28 个循环; 72 $^{\circ}$ C 充分延伸 2 min; 4 $^{\circ}$ C 保存。扩增后的 PCR 产物直接测序分析 (由西安擎科泽西生物技术有限公司完成)。测序结果使用 DNASTAR 的 SeqMan 软件与 GeneBank 中的序列进行比对分析。

**2 结果**

入院后在全身麻醉下行经口内镜腺样体切除、耳内镜双侧鼓膜切开术。术中见鼻咽部腺样体肥大完全堵塞后鼻孔, 压迫圆枕, 双侧下鼻甲后端肥大, 后鼻孔区及鼻咽部大量脓性分泌物; 双侧鼓膜完整稍内陷, 鼓室内有大量无色透明稀薄液体。术后给予鼻喷激素及黏膜促排剂治疗。术后 6 个月复查, 家属诉睡眠打鼾症状明显改善, 复查纯音测听示听力恢复正常。

遗传学分析: 通过全外显子测序发现患儿在 *FGFR2* 基因 (NM\_000141) 的第 8 号外显子编码区内有 1 个 c.1061C>G 的杂合变异, 并引起 Ser 354 Cys 的氨基酸改变。为进一步验证该结果, 我们对 *FGFR2* 基因 8 号外显子进行 Sanger 测序分析 (图 2), 并查询耳聋变异数据库 (<http://deafnessvariationdatabase.org>), 该位点是一已被报道的致病性变异。



箭头所指为编码区第 1061 位碱基。

图 2 患儿 *FGFR2* 基因第 8 号外显子部分测序图

**3 讨论**

Crouzon 综合征是因颅缝早闭所致的颅面发育不良, 由法国神经病学家 Crouzon 于 1912 年首次报道, 并将其命名为遗传性颅面发育不全。新生儿存活婴儿发病率为 1/25 000, 人群发病率约为 16/100 万<sup>[1-2]</sup>。

颅缝早闭最早可发生于出生前或围产期, 也可发生于婴儿期或儿童期。颅缝闭合越早, 对颅骨发育的影响越大。该病的主要临床表现包括: ①颅缝早闭: 以冠状缝多见, 亦可见矢状缝及人字缝早闭, 最常见表现为短头畸形, 亦可见舟状头或三角头畸形等; ②中面部发育不良: 眶腔狭小, 颧骨退缩, 上颌骨发育不良等; ③眼部畸形: 突眼及眶距增宽畸形, 是 Crouzon 综合征的普遍表现<sup>[3-4]</sup>。

该病呈常染色体显性遗传, 与 *FGFR2* 或 *FGFR3* 基因突变有关<sup>[5]</sup>。 *FGFRs* 属酪氨酸激酶受体家族, 在物种进化过程中氨基酸序列高度保守。其致病机制尚不完全清楚, 目前认为基因突变后其下游信号过度激活, 促进成骨细胞的分化, 导致颅缝早闭, 从而改变大脑及相邻的结构, 并出现显著的临床表现<sup>[6]</sup>。该病可以呈现家族聚集现象, 但也有 33%~56% 为散发病例<sup>[5,7]</sup>。我们报道的这例患儿否认家族遗传史, 考虑为散发病例。

该病应根据病情制定个性化治疗方案, 必要时由耳鼻喉科、眼科、口腔科、整形外科、神经外科等多学科协作进行综合治疗。由于 Crouzon 综合征是一种遗传性疾病, 对于有家族史的患者, 可在孕早期通过胎盘绒毛活检, 妊娠中晚期通过定期的超声检查, 确定是否存在颅缝早闭及颅面畸形。

Crouzon 综合征伴腺样体、扁桃体肥大以及分泌性中耳炎并不鲜见。陈秋蓉等<sup>[8]</sup>报道 1 例伴有 OSA 的 Crouzon 综合征患儿, 该患儿伴有睡眠呼吸紊乱, 辅助检查发现腺样体肥大、慢性鼻窦炎, 通过腺样体切除术及术后运用鼻喷激素以及黏膜促排剂治疗, 术后 1 年随访未发现睡眠打鼾及张口呼吸。赵雪等<sup>[8]</sup>报道 2 例因睡眠打鼾就诊的 Crouzon 综合征患儿, 行扁桃体、腺样体切除术后 1 年复查, 睡眠打鼾、憋气等上呼吸道阻塞症状明显改善。周鼎坤等<sup>[9]</sup>报道 1 例 Crouzon 综合征患儿, 因睡眠打鼾、憋气行腺样体切除术后出现 Grisel 综合征, 即寰枢椎关节非创伤性半脱位, 发生原因可能与蝶骨和蝶骨枕骨复合体过早融合、颅颈部连接处发育畸形有关。

王言言等<sup>[10]</sup>回顾性分析了 6 例睡眠打鼾伴张口呼吸的 Crouzon 综合征患儿, 电子鼻咽镜下均可见腺样体肥大, 其中 5 例伴有听力下降, 4 例声导抗呈 B 型曲线, 1 例声导抗呈 C 型曲线。5 例患儿均在全身麻醉下手术, 2 例行扁桃体、腺样体切除及鼓膜切开术, 1 例行腺样体切除及鼓膜切开术, 2

例行单纯腺样体切除术,术后随访发现5例患儿睡眠打鼾症状及听力改善明显,证明扁桃体、腺样体切除术以及鼓膜切开术能有效改善睡眠及听力症状。我们收治的患儿系睡眠时打鼾2年、听力下降2周入院,专科查体及辅助检查发现腺样体肥大、双侧全组鼻窦炎、双侧鼓室积液,但扁桃体未见异常,且既往无扁桃体炎反复发作的病史,考虑分泌性中耳炎病史较短,采取腺样体切除、双侧鼓膜切开,而未行扁桃体切除及鼓膜置管术。术后继续给予鼻喷激素及黏膜促排剂治疗慢性鼻窦炎,术后6个月复查睡眠及听力症状改善明显。

总之,Crouzon 综合征患者如出现睡眠打鼾、听力下降,要考虑腺样体肥大、扁桃体肥大、慢性鼻窦炎、分泌性中耳炎等疾病,而且不能忽视由于中面部发育不良引起的气道狭窄因素。由于机体长期慢性缺氧可能进一步加重面部畸形并影响生长发育,所以早期干预,必要时行腺样体、扁桃体切除以及鼓膜切开置管等手术治疗,对于改善预后、提高患者的生活质量具有重要意义。

#### 参考文献

- [1] RENIER D, LAJEUNIE E, ARNAUD E, et al. Management of craniosynostoses[J]. Childs Nerv Syst, 2000, 16: 645-658.
- [2] HELMAN S N, BADHEY A, KADAKIA S, et al. Revisiting Crouzon syndrome: reviewing the background and management of a multifaceted disease[J]. Oral Maxillofac Surg, 2014, 18: 373-379.
- [3] 王世玉, 吕长胜. Crouzon 综合征的诊断及治疗进展[J]. 中国美容医学, 2012, 21(7): 1273-1277.
- [4] 陈函, 王明婕, 周兵. 克鲁宗综合征伴脑脊液鼻漏二例[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 52(12): 941-943.
- [5] 陈秋蓉, 戴晴晴, 邹剑, 等. 伴 OSAHS 及先天性心脏病的 Crouzon 综合征 1 例[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(10): 787-788.
- [6] 黄燕茹, 梅利斌, 苏薇, 等. 两个 Crouzon 综合征家系 FGFR2 基因突变检测[J]. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31(3): 272-275.
- [7] 王相宁, 钱江, 戈沁. 散发 Crouzon 综合征 1 例[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2014, 14(2): 116-117.
- [8] 赵雪, 于丹, 赵胤, 等. 散发的 Crouzon 综合征三例[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(9): 775-776.
- [9] 周鼎坤, 蔡郁, 田艳华, 等. Crouzon 儿童腺样体切除术后并发 Grisel 综合征一例[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2018, 32(5): 119-120.
- [10] 王言言, 徐艳萍, 何晓, 等. 6 例 Crouzon 综合征患儿的临床特点、家族史及预后分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(2): 142-145.
- (收稿日期: 2019-04-22)
- (上接第 844 页)
- [15] DYSTE G, MENEZES A, VANGILDER J. Symptomatic Chiari malformations. An analysis of presentation, management, and long-term outcome[J]. J Neurosurg, 1989, 71: 159-168.
- [16] HOLLIDAY P O 3rd, Pillsbury D, KELLY D L Jr, et al. Brain stem auditory evoked potentials in Arnold-Chiari malformation: possible prognostic value and changes with surgical decompression[J]. Neurosurgery, 1985, 16: 48-53.
- [17] MORI K, UCHIDA Y, NISHIMURA T, et al. Brainstem auditory evoked potentials in Chiari-II malformation[J]. Childs Nerv Syst, 1988, 4: 154-157.
- [18] ZHANG K, FU W, ZHANG Y, et al. Anatomic investigation of the labyrinthine artery[J]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi, 2002, 37: 103-105.
- [19] 王秋菊, 冰丹. 突发性聋的分型诊治与临床研究新进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(14): 1095-1099.
- [20] SIVAKANTHAN S, GOLDHAGEN C, DANNER C, et al. Hearing loss and Chiari malformation: a clinical pearl[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2014, 122: 20-22.
- [21] HEUER G G, GABEL B, LEMBERG P S, et al. Chiari I malformation presenting with hearing loss: surgical treatment and literature review[J]. Childs Nerv Syst, 2008, 24: 1063-1066.
- [22] DOLGUN H, TURKOGLU E, KERTMEN H, et al. Chiari Type I malformation presenting with bilateral hearing loss[J]. J Clin Neurosci, 2009, 16: 1228-1230.
- [23] AHMMED A U, MACKENZIE I, DAS V K, et al. Audio-vestibular manifestations of Chiari malformation and outcome of surgical decompression: a case report[J]. J Laryngol Otol, 1996, 110: 1060-1064.
- [24] JOHNSON G D, HARBAUGH R E, LENZ S B. Surgical decompression of Chiari I malformation for isolated progressive sensorineural hearing loss[J]. Am J Otol, 1994, 15: 634-638.
- [25] SINGHAL A, CHEONG A, STEINBOK P. International survey on the management of Chiari 1 malformation and syringomyelia: evolving worldwide opinions[J]. Childs Nerv Syst, 2018, 34: 1177-1182.
- [26] REHMAN L, AKBAR H, BOKHARI I, et al. Posterior fossa decompression with duraplasty in Chiari-I malformations[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2015, 25: 254-258.
- [27] MALERBI A F D S, GOFFI-GOMEZ M V S, TSUJI R K, et al. Auditory brainstem implant in postmeningitis totally ossified cochleae[J]. Acta Otolaryngol, 2018, 138: 722-726.
- (收稿日期: 2019-05-07)