

## Mohr-Tranebjærg 综合征 1 例及文献复习\*

黄玉宇<sup>1</sup> 杨军<sup>1</sup>

[关键词] Mohr-Tranebjærg 综合征;听觉丧失,感音神经性;耳蜗植入术

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.09.012

[中图分类号] R764.43 [文献标志码] D

## One case report of Mohr-Tranebjærg syndrome

**Summary** A 4-year-old male patient was found poor development in hearing and speech, without family hereditary history. Hearing screening was failed at birth. From the age of 2, the patient showed poor response to sound and speech, but no audiological examination was carried out. After physical examination, no deformity was found in both ears, and the tympanic membranes were intact; the muscular tension was normal; and the visual acuity was normal. The acoustic immittance showed curve A; DPOAE showed that both ears passed; click ABR threshold was greater than 95 dB nHL, bone conduction was greater than 45 dB nHL; electrocochleogram was bilateral elicited. There were no malformations of cochlea and inner ear showed in temporal bone CT and internal auditory canal MRI. Gene detection indicated a mutation in TIMM8A gene of X chromosome. Combined with the patient's medical history, gene detection, audiological manifestations and imaging examination, the final diagnosis was Mohr-Tranebjærg syndrome, bilateral severe sensorineural hearing loss, and auditory neuropathy.

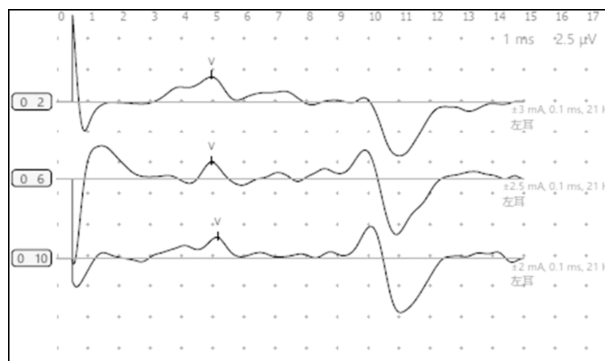
**Key words** Mohr-Tranebjærg syndrome; hearing loss, sensorineural; cochlear implantation

## 1 病例报告

患儿,男,4岁。自幼双耳听力和言语发育差,无家族史。患儿出生时听力筛查未通过,自2岁起发现对声反应差,言语发育差,但未进行听力学检查。未曾佩戴过助听器。查体见双耳廓无畸形,双鼓膜完整;肌张力正常;视力正常。听力学检查提示声导抗双耳A型曲线,DPOAE示双耳通过,click ABR反应阈双耳气导大于95 dB nHL,双耳骨导大于45 dB nHL,CM双侧引出。颞骨CT及内听道MRI未见双侧听小骨、耳蜗、内耳畸形。基因检测提示X染色体TIMM8A基因突变。结合该患儿的病史、基因检测、听力学表现及影像学检查,最终诊断为Mohr-Tranebjærg综合征(MTS)、双侧极重度感音神经性聋(SNHL)、听神经病。

患儿于我院行双侧人工耳蜗植入术。先于患儿右侧耳后行S形切口,逐层切开皮肤及皮下组织;电钻磨除乳突骨皮质,确认鼓室、水平半规管和砧骨窝,磨薄外耳道后壁,定位、开放并扩大面隐窝,显露圆窗龛。在颞部磨出骨槽,并磨出一隧道至乳突腔,微型电钻磨除部分圆窗龛骨质,显露圆窗,划开圆窗膜,将电极自圆窗沿鼓阶植入,逐层关闭切口。同法植入对侧电子耳蜗。为评价听觉传导通路的功能状态,在电极植入前进行电诱发听觉脑干反应(EABR)记录。该患儿的EABR双侧耳反应良好(左耳波形见图1),表明该患儿耳蜗神经细

胞功能尚可。电极植入后双侧NRT反应正常。术后影像学显示双侧人工耳蜗植入位置良好(图2),患儿于术后1个月开机,双耳反应良好,现正在言语康复中。



刺激量0.2、0.6、1.2时左侧耳均可见V波,重复性好。

图1 术中EABR所示

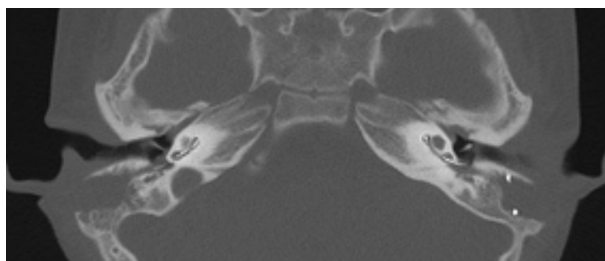


图2 双侧耳蜗植入后CT扫描提示双侧人工耳蜗在位

## 2 讨论

MTS是X染色体隐性遗传病,幼年时即出现耳聋,随后大脑及视神经渐进性神经变性为该综合

\*基金项目:上海市科委项目(No:16XD1402200)

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属新华医院耳鼻咽喉-头颈外科上海市耳鼻疾病转化医学重点实验室 上海交通大学医学院耳科学研究所(上海,200092)

通信作者:杨军,E-mail:yangjun@xinhua.com.cn

征的特征性表现。MTS 典型的早期表现为儿童期进行性 SNHL,严重的听力丧失通常发生在 10 岁左右。该综合征的其他特征表现也会随患儿成长逐渐出现,如渐进性视力丧失导致失明、肌张力障碍、痉挛、攻击性行为、偏执、吞咽困难和痴呆<sup>[1-3]</sup>。

MTS 最早于 1960 年由 Mohr 等<sup>[1]</sup>报道,1995 年 Tranebjærg 等<sup>[2]</sup>发现其与 Xq22 基因突变有关。其致病基因编码线粒体内膜转位酶(TIMM8A/DDP1, 8A/deafness-dystonia peptide-1)。TIMM8A 基因编码的转位酶参与将代谢物从细胞质转运到线粒体内膜。该基因突变将导致线粒体蛋白的导入缺陷,引起线粒体功能缺陷<sup>[4]</sup>。

Bahmad 等<sup>[5]</sup>对已死亡 MTS 患者(年龄 49~67 岁)耳蜗组织的病理学研究发现,患者的耳蜗神经细胞几乎完全丧失,前庭神经细胞严重丧失。与年龄匹配的对照组相比,患者的耳蜗神经元减少 90%~95%,前庭神经元减少 75%~85%,但是,所有患者的膝状神经节和三叉神经节均未受影响<sup>[5]</sup>,表明 MTS 是一种严重影响耳蜗和前庭神经的神经病变。Tranebjærg 等<sup>[2]</sup>研究的病例中,虽然毛细胞和耳蜗结构未见异常,但是由于耳蜗神经细胞大量缺失,MTS 患者皆出现严重的听力损失。但上述患者的言语能力尚可,这表明 MTS 引起的 SNHL 可能是一种出生后的、进行性的、退行性病变<sup>[5]</sup>。因此对于进行性 SNHL 男性儿童,伴有言语辨别能力较差、ABR 结果异常、OAE 可引出、视力逐渐减弱、肌张力障碍,则应怀疑 MTS,并进行适当的遗传分析。

人工耳蜗植入被认为是治疗重度和极重度 SNHL 的最佳方案。但对于 MTS 患儿,人工耳蜗植入是否有益,目前还难以预测。虽然传统上认为人工耳蜗植入的预后与存活的耳蜗神经元细胞数量有关,但组织病理学研究并未显示人工耳蜗植入预后与耳蜗神经元细胞数量之间存在正相关关系<sup>[6]</sup>。MTS 患儿在发病早期可能仍存在可被刺激的听神经纤维,因此,患儿或许可从幼年时进行的人工耳蜗植入中获益。本例患儿听力学检查结果为双耳极重度 SNHL,DPOAE 正常,CM 双侧引出,提示双侧听神经病。术中 EABR 监测显示可引出重复性良好的 V 波,说明神经通路反应良好,同时也证实发病早期的患者尚存可被激活的耳蜗神经元细胞。EABR 可以估测听力损失患者残存的听神经末梢螺旋神经节数量,客观评价听觉传导通路的功能状态,指导人工耳蜗植入手术及听性脑干植入手术。EABR 以电刺激听神经末梢螺旋神经节,诱发听神经和脑干产生一系列的电位活动,在头皮记录到一系列的电位变化。它是一种客观的神经电生理检测方法,不受耳蜗残留毛细胞多少的影响。因此 EABR 对于测试听神经及其上一级传导通路的完

整性、判断是否可行人工耳蜗植入术有重要意义。

Brookes 等<sup>[7]</sup>研究认为,MTS 患儿人工耳蜗植入预后不佳;同时指出预后不佳可能是纳入研究的患儿已有 MTS 并发的认知障碍造成。

在其他类型听神经病中,已有人工耳蜗植入取得成功的病例<sup>[8]</sup>。MTS 患者的人工耳蜗植入病例有限,对于 MTS 人工耳蜗植入预后的研究仍待深入<sup>[9]</sup>。由于 MTS 患者的 Corti 器和耳蜗结构一般是正常的,未来使用基于干细胞疗法再生耳蜗神经元和听神经,及针对耳蜗神经元细胞内线粒体的分子靶点治疗或许是新的治疗干预方法<sup>[10]</sup>。

#### 参考文献

- [1] MOHR J, MAGEROY K. Sex-linked deafness of a possibly new type[J]. *Acta Genet Stat Med*, 1960, 10: 54-62.
- [2] TRANEBJAERG L, SCHWARTZ C, ERIKSEN H, et al. A new X linked recessive deafness syndrome with blindness, dystonia, fractures, and mental deficiency is linked to Xq22[J]. *J Med Genet*, 1995, 32: 257-263.
- [3] TRANEBJAERG L, JENSEN P K, VAN GHELUE M, et al. Neuronal cell death in the visual cortex is a prominent feature of the X-linked recessive mitochondrial deafness-dystonia syndrome caused by mutations in the TIMM8A gene[J]. *Ophthalmic Genet*, 2001, 22: 207-223.
- [4] KOEHLER C M, LEUENBERGER D, MERCHANT S, et al. Human deafness dystonia syndrome is a mitochondrial disease[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1999, 96: 2141-2146.
- [5] BAHMAD F Jr, MERCHANT S N, NADOL J B Jr, et al. Otopathology in Mohr-Tranebjærg Syndrome[J]. *Laryngoscope*, 2007, 117: 1202-1208.
- [6] FAYAD J N, LINTHICUM F H. Multichannel cochlear implants: relation of histopathology to performance[J]. *Laryngoscope*, 2006, 116: 1310-1320.
- [7] BROOKES J T, KANIS A B, TAN L Y, et al. Cochlear implantation in deafness-dystonia-optic neuropathy(DDON) syndrome[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2008, 72: 121-126.
- [8] PETERSON A, SHALLOP J, DRISCOLL C, et al. Outcomes of cochlear implantation in children with auditory neuropathy[J]. *J Am Acad Audiol*, 2003, 14: 188-201.
- [9] COENEN V A, RIJNTJES M, SAJONZ B, et al. Bilateral Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation in a Case of Progressive Dystonia in Mohr-Tranebjærg Syndrome with Bilateral Cochlear Implants[J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2019, 80: 44-48.
- [10] WANG H, WANG L, YANG J, et al. Phenotype prediction of Mohr-Tranebjærg syndrome(MTS) by genetic analysis and initial auditory neuropathy[J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20: 11.

(收稿日期:2019-05-20)