

Antlet-Bixler 综合征儿童的听力学表型 1 例并文献复习*

赵明慧^{1Δ} 张娇¹ 王秋菊¹

[摘要] Antlet-Bixler 综合征是一种罕见的先天性多发畸形,本文报告 1 例,患儿临床表现为面中部发育不良、颅缝早闭、骨骼畸形,经全外显子测序证明 *POR* 基因复合杂合突变,诊断为 Antlet-Bixler 综合征。患儿听力学表现为感音神经性、传导性、混合性听力损失,类型复杂多变。本文根据病史结合相关文献对其临床听力学特征及遗传学病因等进行探讨。

[关键词] 儿童;Antlet-Bixler 综合征;*POR* 基因;听力损失

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.03.016

[中图分类号] R764.43 **[文献标志码]** D

Audiological phenotypes of Antlet-Bixler syndrome: a case report and literatures review

ZHAO Minghui ZHANG Jiao WANG Qiuju

(Department of Audiology and Vestibular Medicine, Institute of Otolaryngology, Senior Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, National Clinical Research Center for Otolaryngologic Diseases, Beijing, 100048, China)

Corresponding author: WANG Qiuju, E-mail: wqcr301@vip.sina.com

Abstract Antlet-Bixler syndrome is a rare congenital multiple malformation. In this report, a child with clinical features of midface hypoplasia, craniosynostosis, and skeletal deformities was diagnosed with Antlet-Bixler syndrome after whole exome sequencing demonstrated compound heterozygous mutations in *POR*. The audiological findings of affected children with sensorineural, conductive, mixed hearing loss are complex and variable. In this paper, its clinical audiological features and genetic etiology were discussed in combination with relevant literatures.

Key words child; Antlet-Bixler syndrome; *POR* gene; hearing loss

1 病例报告

患儿,女,出生时即发现面中部发育不良、颅缝早闭、双侧肘关节融合、双足趾交叉趾畸形、双膝关节挛缩等骨骼畸形。为明确患儿病因并给予相关的遗传咨询解答,2 岁时征得患儿家长知情同意后行全外显子测序。结果发现患儿存在 *POR* 基因 c.1660C > T (p.R554X) 和 c.1370G > A (p.R457H) 的复合杂合突变,母亲为 c.1660C > T (p.R554X) 杂合突变携带者,父亲为 c.1370G > A (p.R457H) 杂合突变携带者,该变异在 gnomAD 人群数据库中收录,属于致病基因。诊断为 Ant-

let-Bixler 综合征(Antley-Bixler syndrome, ABS)。

患儿出生时听力筛查及 3 月龄复筛双耳均未通过,既往无耳外伤、耳毒性药物使用史,无听力损失家族史。28 月龄时因面中部畸形、听力异常于 2021 年 7 月 2 日来我院就诊。完善相关检查,声导抗示双耳呈“As”型曲线;ABR 气导阈值左耳 90 dB nHL,右耳 75 dB nHL;ABR 骨导阈值左耳 > 58 dB nHL,右耳 30 dB nHL(图 1);均提示左侧极重度感音神经性听力损失、右侧中重度传导性听力损失。遂双耳佩戴助听器进行干预,家长述效果尚可。

3 岁 5 个月时患儿家属发现患儿听力进一步下降前来就诊,病程中出现耳痛症状。结合患儿 ABS 病史即面中部发育不良,有针对性地进行客观听力测试,声导抗示双耳呈“B”型曲线,提示双侧中耳炎;ABR 气导阈值左耳 80 dB nHL,右耳 50 dB nHL(图 2);ABR 骨导阈值较前次提高(图 3);均提示双耳混合性听力损失。在原有感音神经性、传导性听力损失基础上,结合现病史诊断为双

*基金项目:国家自然科学基金重点项目(No:81830028);军队后勤科研计生专项(No:19JSZ14);国家自然科学基金优秀青年科学基金项目(No:82222016);国家自然科学基金面上项目(No:82271189,82271171,82171130)

¹解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科医学部耳鼻咽喉内科 耳鼻咽喉研究所 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心(北京,100048)

^Δ现在浙江中医药大学医学技术与信息工程学院(杭州,310053)

通信作者:王秋菊, E-mail: wqcr301@vip.sina.com

引用本文:赵明慧,张娇,王秋菊. Antlet-Bixler 综合征儿童的听力学表型 1 例并文献复习[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 37(3): 235-237. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.03.016.

侧分泌性中耳炎。经药物治疗预后良好,继续助听器干预至今。

截至最后一次随访时患儿 3 岁 9 个月,身高

103 cm,体重 15 kg,言语发育迟缓,未出现智力障碍,未能正常入学。

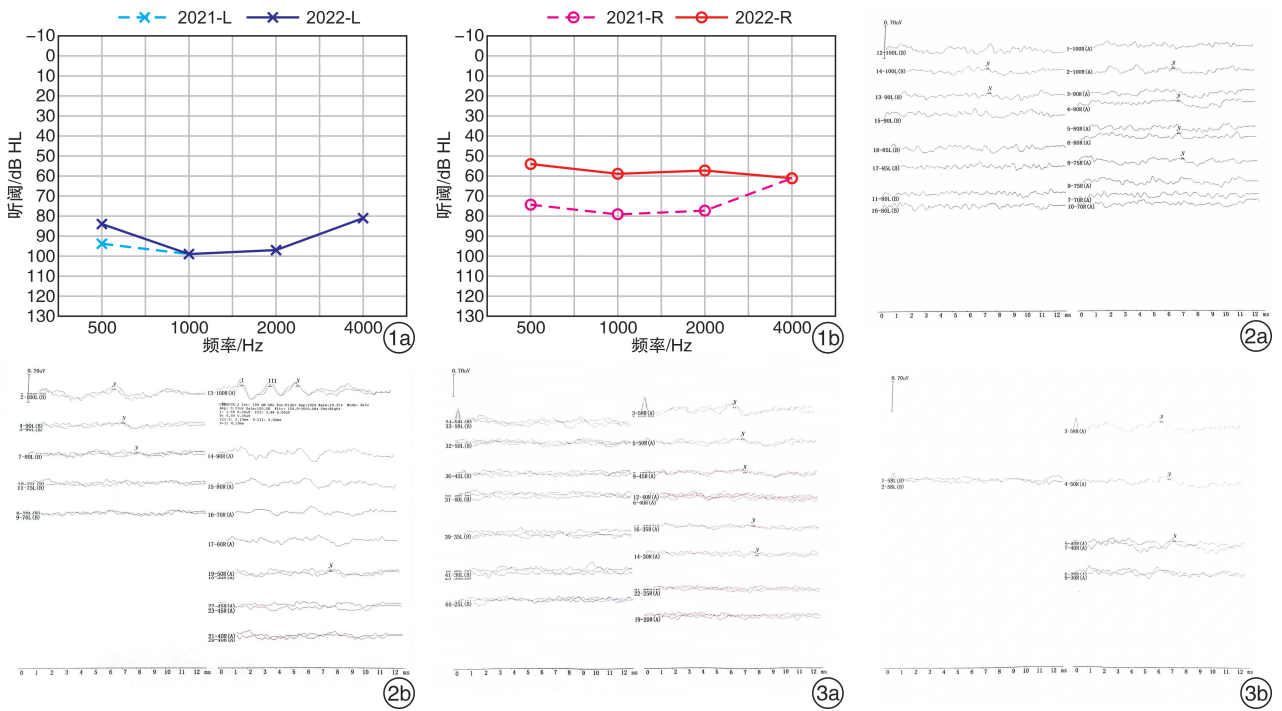


图 1 ABS 患儿首诊与复诊 ASSR 听力图 1a:左耳首诊与复诊 ASSR 听力图;1b:右耳首诊与复诊 ASSR 听力图; 图 2 ABS 患儿首诊(2a)与复诊(2b)气导 ABR 原始波形; 图 3 ABS 患儿首诊(3a)与复诊(3b)骨导 ABR 原始波形

2 讨论

ABS 是一种罕见的可累及全身多系统的综合征^[1],其发病较为罕见,迄今为止国际上约报道 100 余例,其中新生儿或胎儿占 76%^[2]。ABS 发病率约为 1/1 000 000,男女比例大致相当。其临床主要表现为面中部发育不全、颅缝早闭、双侧肱桡关节融合、多关节挛缩、股骨弯曲和蛛网脚样指(趾)等,部分患者伴有泌尿生殖器畸形。有研究报道,因面中部发育不全导致上气道梗阻和严重呼吸困难的 ABS 患者需气管切开来维持生命。ABS 的预后取决于畸形的严重程度。新生儿期 ABS 的死亡率约为 80%,主要由呼吸道并发症引起。然而,对于轻度畸形的个体,其预后随着年龄的增长而改善^[3]。

ABS 的发病机制复杂,通常受遗传因素的影响。ABS 不同致病基因导致的表型不同,主要表现为 2 种类型:一种由编码细胞色素 P450 氧化还原酶的 *POR* 基因(OMIM# 124015)突变引起,临床表型除骨骼畸形外,还表现出生殖器异常和类固醇生成紊乱,遗传模式主要为常染色体隐性遗传^[2];另一种由 *FGFR2* 基因(OMIM# 176943)突变导致,主要表现为骨骼畸形,而不伴生殖器异常,

遗传模式主要为常染色体显性遗传。

POR 基因位于 7q11.2,由 16 个外显子组成,该基因共编码 680 个氨基酸。*POR* 蛋白属于黄素蛋白家族,负责将电子从还原性腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)传递给细胞色素 P450 酶类,包括 CYP21A2、CYP17A1 和 CYP19A1 等,与药物毒物代谢以及类固醇激素合成密切相关。*POR* 基因突变可能导致 P450 酶类活性降低,引发 *POR* 缺陷症,使患者出现不同程度的性激素和类固醇激素合成障碍、先天性骨骼畸形、生殖器畸形等临床症状。目前已报道了 *POR* 基因的 200 多种突变类型(<http://www.hgmd.cf.ac.uk/index.php>),包括错义、无义、剪接位点突变、移码突变和微缺失等。既往研究表明 *POR* 基因的突变频谱具有人群特异性,高加索人群中的热点突变为 *POR*c. 859G>C (p. A287P),导致 60%的 *POR* 酶失活;而日本人群中的热点突变为 *POR*c. 1370G>A(p. R457H),导致 97%的 *POR* 酶失活^[3]。迄今为止,在 21 例中国患者中报告了 13 种 *POR* 基因突变,包括 8 种错义、2 种无义、2 个移码和 1 个剪接位点。本例中两个突变位点:*POR*c. 1370G>A(p. R457H)在 gnomAD 数据库的人群等位基因频率为 0.000 05,为

该基因的错义突变,导致第 457 位精氨酸变为组氨酸,使得 97% 的蛋白失去功能^[3]; *PORc. 1660C>T(p. R554X)* 在 gnomAD 数据库的人群等位基因频率为 0.000 02,为 *POR* 基因的无义突变,导致翻译提前终止。迄今为止仅在 2019 年报道 1 例中国患儿携带^[4-6]。

另外一种可引起 ABS 的致病基因为 *FGFR2* 基因,位于 10q26.13,其编码的蛋白为酪氨酸激酶受体,属于成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, *FGFR*)家族成员之一,该受体与纤维母细胞生长因子特异性结合后发生受体同源二聚化作用,激活胞内信号,在骨缝形成和肢芽发育过程中发挥重要作用。*FGFR2* 基因突变可导致多种骨骼畸形相关综合征,包括 Apert 综合征、Pfeiffer 综合征、Crouzon 综合征及 ABS 等。目前已报道的 *FGFR2* 基因突变类型多为错义突变。

既往研究中对 ABS 病例的报告相对罕见,且多集中在骨骼及生殖器畸形、类固醇激素合成障碍、先天性肾上腺功能不全等方面^[7-8],而有关 ABS 患儿听力状况的报道很少。2019 年 Fan 等^[3]报道了 2 例中国患儿存在耳科异常,其中 1 例患儿出现先天性听力损失并佩戴助听器干预,另 1 例患儿则反复 5 次出现双侧分泌性中耳炎及轻度听力损失。2020 年 Lee 等^[9]报道 2 例存在听力损失的 ABS 患儿,其中 1 例中耳炎反复发作并最终发展为耳硬化症;另 1 例在 31 月龄时因言语发育迟缓诊断为听力损失。既往文献认为 ABS 患儿出现听力损失主要有两种原因:一是有骨骼系统畸形存在外耳道狭窄或中耳及内耳畸形,从而导致反复发作的中耳炎和传导性听力损失^[9-10];二是既往报道出现听力损失的病例均为 *POR* 基因的复合杂合突变,相较于纯合突变表现出更典型的 ABS 症状,更容易发生心脏、肾脏和听觉系统的先天性异常^[11]。本例患儿存在一个错义突变(*PORc. 1370G>A, p. R457H*)和一个无义突变(*PORc. 1660C>T, p. R554X*),主要表型为骨骼畸形及特殊面容,伴有左耳先天性极重度感音神经性听力损失、右耳中重度传导性听力损失及双侧分泌性中耳炎。本研究报道的病例拓宽了 ABS 听力损失的表型谱,可为未来的临床诊断提供一定的参考。

综上,ABS 是一种极为罕见的常染色体遗传综合征,在关注患儿 ABS 典型临床表现的同时也应积极关注患儿的听力状况,结合定期的听力评估和适宜的听力干预,提高患儿生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Scott RR, Miller WL. Genetic and clinical features of p450 oxidoreductase deficiency[J]. *Horm Res*, 2008, 69(5):266-275.
- [2] Bai Y, Li J, Wang X. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency caused by R457H mutation in *POR* gene in Chinese: case report and literature review[J]. *J Ovarian Res*, 2017, 10(1):16.
- [3] Fan L, Ren X, Song Y, et al. Novel phenotypes and genotypes in Antley-Bixler syndrome caused by cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: based on the first cohort of Chinese children[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1):299.
- [4] Adachi M, Tachibana K, Asakura Y, et al. Compound heterozygous mutations of cytochrome P450 oxidoreductase gene (*POR*) in two patients with Antley-Bixler syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2004, 128A(4):333-339.
- [5] Flück CE, Nicolo C, Pandey AV. Clinical, structural and functional implications of mutations and polymorphisms in human NADPH P450 oxidoreductase[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2007, 21(4):399-410.
- [6] Miller WL, Agrawal V, Sandee D, et al. Consequences of *POR* mutations and polymorphisms[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 336(1/2):174-179.
- [7] Saito Y, Yamamoto N, Katori N, et al. Genetic polymorphisms and haplotypes of *por*, encoding cytochrome p450 oxidoreductase, in a Japanese population[J]. *Drug Metab Pharmacokin*, 2011, 26(1):107-116.
- [8] Li H, Zhao A, Xie M, et al. Antley-Bixler syndrome arising from compound heterozygotes in the P450 oxidoreductase gene: a case report[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(12):3309-3318.
- [9] Lee Y, Choi JH, Oh A, et al. Clinical, endocrinological, and molecular features of four Korean cases of cytochrome P450 oxidoreductase deficiency[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2020, 25(2):97-103.
- [10] McCall AA, Kirsch CF, Ishiyama G, et al. Otologic findings in Antley-Bixler syndrome: a clinical and radiologic case report[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2007, 71(7):1139-1143.
- [11] Fukami M, Nishimura G, Homma K, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(5):1723-1731.

(收稿日期:2022-12-14)