

## • 论著—临床研究 •

Treacher Collins 综合征 *TCOF1* 基因变异及  
骨桥植入听力干预效果分析\*李勇桦<sup>1</sup> 池文月<sup>1</sup> 林昱<sup>1</sup> 祖金艳<sup>1</sup> 邵华<sup>1</sup> 毛志勇<sup>1</sup> 陈泉东<sup>1</sup> 马静<sup>1,2</sup>

**[摘要]** 目的:对2例 Treacher Collins 综合征(Treacher Collins syndrome, TCS)患者的临床表型特点及基因序列进行分析,确定其生物学致病原因,并探讨骨桥植入的听力干预疗效。方法:收集2个家系成员的临床资料,签署知情同意书,抽取先证者及其家系成员的外周血,提取DNA,进行全外显子组测序,并针对变异位点对家系成员进行 Sanger 测序验证,对患者进行 *TCOF1* 基因变异分析,并对家系2先证者在声场下评估并比较裸耳及佩戴骨桥后的听阈及言语识别率。结果:2个家系中先证者均有耳廓畸形、颧骨和下颌骨发育不全、小下颌、眼裂下斜、内侧睫毛发育不全的表现。家系1先证者合并右侧前鼻孔狭窄、牙齿发育不全等特殊表现,均符合 TCS 的临床诊断。对2个家系进行基因检测,检测出 *TCOF1* 基因有2个杂合突变:c. 1350\_1351dupGG(p. A451Gfs \* 43)、c. 4362\_4366del(p. K1457Efs \* 12),导致氨基酸发生移码突变。家系1先证者父母 *TCOF1* 基因 Sanger 测序验证未检测到突变,先证者1 *TCOF1*c. 1350\_1351dupGG 杂合变异此前未见报道。家系2先证者术后单音节言语识别率为76%,听觉行为分级(CAP)为6分,言语可懂度分级(SIR)为4分,行有意义听觉整合量表(MAIS)评估,患者对声音的觉察能力、理解能力及助听装置的使用情况均获得明显改善。行格拉斯哥儿童收益量表及生活质量测定量表评估,患儿家长认为患儿在生活自理能力、日常生活学习、社会交际及心理健康方面有显著提高。结论:本研究明确了 TCS 生物学致病原因,丰富了中国人 *TCOF1* 基因突变谱,骨桥植入可提高 TCS 患者听力及言语识别率。

**[关键词]** Treacher Collins 综合征;耳聋;遗传性;*TCOF1* 基因;基因突变

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2023.09.011

**[中图分类号]** R322.9 **[文献标志码]** A

***TCOF1* Gene variation in Treacher Collins syndrome and evaluation of  
speech rehabilitation after bone bridge surgery**LI Yonghua<sup>1</sup> CHI Wenyue<sup>1</sup> LIN Ken<sup>1</sup> ZU Jinyan<sup>1</sup> SHAO Hua<sup>1</sup>  
MAO Zhiyong<sup>1</sup> CHEN Quandong<sup>1</sup> MA Jing<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Kunming Children's Hospital [Children's Hospital Affiliated to Kunming Medical University], Kunming, 650228, China;

<sup>2</sup>Kunming Key Laboratory for Prevention and Control of Congenital Birth Defects of Children)

Corresponding author: MA Jing, E-mail: majing@etyy.cn

**Abstract Objective:** By analyzing the clinical phenotypic characteristics and gene sequences of two patients with Treacher Collins syndrome(TCS), the biological causes of the disease were determined. Then discuss the therapeutic effect of hearing intervention after bone bridge implantation. **Methods:** All clinical data of the two family members were collected, and the patients signed the informed consent. The peripheral blood of the proband and family members was extracted, DNA was extracted for whole exome sequencing, and Sanger sequencing was performed on the family members for the mutation site. *TCOF1* genetic mutations analysis was performed on the patients. Then, the hearing threshold and speech recognition rate of family 2 proband were evaluated and compared under the sound field between bare ear and wearing bone bridge. **Results:** In the two pedigrees, the probands of both families presented with auricle deformity, zygomatic and mandibular hypoplasia, micrognathia, hypotropia

\*基金项目:昆明医科大学生物资源数字化开发应用(No:202002AA100007);云南省王海波专家工作站(No:202105AF150056);云南省中青年学术和技术带头人后备人才培养项目(No:2019HB102);云南省教育厅科学研究基金项目(No:2022Y203)

<sup>1</sup>昆明市儿童医院(昆明医科大学附属儿童医院)耳鼻咽喉头颈外科(昆明,650228)

<sup>2</sup>昆明市儿童先天出生缺陷防控重点实验室

通信作者:马静, E-mail: majing@etyy.cn

引用本文:李勇桦,池文月,林昱,等. Treacher Collins 综合征 *TCOF1* 基因变异及骨桥植入听力干预效果分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 37(9):748-754. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.09.011.

of the eye fissure, and hypoplasia of the medial eyelashes. The proband of Family 1 also presents with specific features including right-sided narrow anterior nasal aperture and dental hypoplasia, which were consistent with the clinical diagnosis of Treacher Collins syndrome. Genetic testing was conducted on both families, and two heterozygous mutations were identified in the *TCOF1* gene: c. 1350\_1351dupGG(p. A451Gfs \* 43) and c. 4362\_4366del (p. K1457Efs \* 12), resulting in frameshift mutations in the amino acid sequence. Sanger sequencing validation of the *TCOF1* gene in the parents of the proband in Family 1 did not detect any mutations. Proband 1 *TCOF1* c. 1350\_1351dupGG heterozygous variants have not been reported previously. The postoperative monosyllabic speech recognition rate of family 2 proband was 76%, the Categories of Auditory Performance(CAP) score was 6, and the Speech Intelligibility Rating(SIR) score was 4. Assessment using the Meaningful Auditory Integration Scale (MAIS) showed notable improvement in the patient's auditory perception, comprehension, and usage of hearing aids. Evaluation using the Glasgow Children's Benefit Inventory and quality of life assessment revealed significant improvements in the child's self care abilities, daily living and learning, social interactions, and psychological well being, as perceived by the parents. **Conclusion:** This study has elucidated the biological cause of Treacher Collins syndrome, enriched the spectrum of *TCOF1* gene mutations in the Chinese population, and demonstrated that bone bridge implantation can improve the auditory and speech recognition rates in TCS patients.

**Key words** treacher collins syndrome; deafness; hereditary; *TCOF1* genes; genetic mutations

1889年首次将 Treacher Collins 综合征 (Treacher Collins syndrome, TCS) 描述为一种先天性的下眼睑缺损的新生儿畸形,在欧洲更多称为 Franceschetti 综合征或 Franceschetti-Zwahlenklein 综合征,英国外科医生在 1900 年描述了 TCS 的基本特征<sup>[1]</sup>。TCS 是一种以常染色体显性遗传为主的先天性疾病,具有高度外显性,并且表型多样。TCS 通常表现为眼裂双侧下斜、下眼睑缺损且有少量内侧睫毛缺损、面骨发育不全、腭裂、外耳畸形、中耳腔发育不全及听小骨畸形导致双耳传导性听力损失等症状<sup>[2]</sup>。在新生儿中发病率约为 1/50 000,约 40%有阳性家族病史,而 60%为新生突变<sup>[3]</sup>。迄今为止,TCS 已被证明具有遗传异质性,在 TCS 的病因学中已鉴定出 4 个致病基因,主要有 *TCOF1*、*POLR1D*、*POLR1C*、*POLR1B*,分别导致 4 种亚型的 TCS(TCS1-4)<sup>[4]</sup>。本研究通过高通量测序和 Sanger 测序鉴定出 2 例 TCS 患者 *TCOF1* 基因突变,对其分子病因及临床特征进行分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

研究对象均来自自我科就诊的 2 个聋儿家庭,采集患儿和家庭成员的临床资料,对患儿及家族成员进行完整病史采集和全身体格检查。听力学检查有纯音测听,影像学检查有颞骨 CT。本研究由昆明市儿童医院医学伦理委员会批准(No: 2023-03-096-K01),患儿及其家系成员均已签署知情同意书(患者由监护人代签)。

### 1.2 研究方法

DNA 的提取及全外显子组测序:经患儿监护人同意后抽取患儿及家属外周血各 2 mL,常规抽提血液基因组 DNA,用试剂盒(MyGenostics Inc, 中国,北京)按照说明完成全外显子测序。

Sanger 验证:利用 Primer 3.0 在线软件设计 PCR 引物,正向引物 ACCTTTGCCACATC-

CAGCTC,反向引物 TTAGGGAGGGAGTC-CAGAAGG。引物设计及 PCR 反应参考文献[5]。

致病性评判:参考美国医学遗传学和基因组学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)制定的变异分类标准和指南判定变异的致病性。

听觉及言语发育评估:应用听觉行为分级(categories of auditory performance, CAP)、言语可懂度分级(speech intelligibility rating scale, SIR)、中文版有意义听觉整合量表(meaningful auditory integration scale, MAIS)对患儿行听觉发育评估<sup>[6-8]</sup>。CAP 问卷用于评估患儿听觉能力发育状况,将患儿的听觉能力分为 0~7 级,得分越高等级越高,其听觉能力越强。SIR 问卷用于评估患儿自发的言语可被他人听懂的程度,共分为 1~5 级,得分越高等级越高,其言语能力越强。MAIS 问卷用于听觉能力的评估,一共 10 个问题,依据每个问题出现的概率,设计有 0~4 分 5 个分值级别,总分 40 分通过患儿对人工耳蜗的接受和依赖程度、对声音的察觉和自发反应能力、对声音的分辨能力 3 方面进行分析。

听力学评估:患儿佩戴前已在隔声室声场下行纯音测听测试其裸耳骨、气导反应阈,然后在隔声室声场下测试患儿佩戴骨桥后的助听听阈。测试在本底噪声低于 30 dB(A)的隔声室中进行,测听室符合标准声场(GB/T16296-1996),设备使用峰力 LETL 小儿行为测听系统,测试前常规行声场校准,听力计型号为 Itera。根据患儿年龄选择不同的方法,一般视觉强化测听用于 7 个月~2.5 岁儿童,游戏测听用于 2.5~5.0 岁儿童,纯音测听用于 >5.0 岁的儿童。视觉强化和游戏测听应由 2 名听力师共同完成,其中 1 名为测试者,另 1 名为诱导观察者;测试患儿手术耳 500、1 000、2 000、4 000 Hz 的助听听阈;反复测试直至测试结果可靠性为

“佳”，必要时可使用拼图法<sup>[9]</sup>。由于本研究家系 2 先证者为双侧耳廓畸形并伴发传导性听力下降，故不必考虑对侧耳掩蔽问题。

言语评估：在上述同样测试环境中，使用《普通话言语测听——单音节识别率测试》言语测试材料，测试受试者在安静环境下的单音节词言语识别率<sup>[10]</sup>。

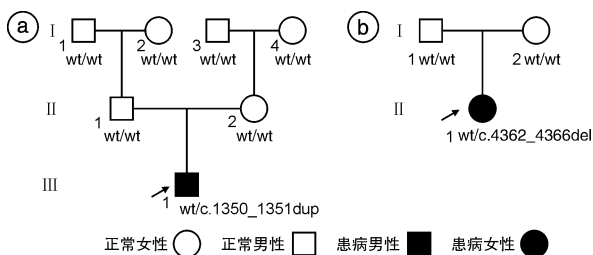
## 2 结果

### 2.1 患儿及家系成员的临床表型及特征

前期我们通过对来自云南地区的 879 例耳聋患者，进行了包含 518 个耳聋基因的 Panel 测序，帮助本研究找到了 2 例 *TCOF1* 杂合突变的家系<sup>[5]</sup>。

家系 1 总计 3 代、7 人，依据家族史的调查绘制家系图谱(图 1a)。先证者 1(Ⅲ-1)，4 岁男性儿童，颜面畸形，颧骨和下颌骨发育不全，双侧睑裂下斜、内侧睫毛发育不良、耳廓畸形以及牙齿发育不全，鼻孔不等大，可见右侧前鼻孔狭窄(图 2)。双侧外耳道狭窄，出生后即伴传导性听力下降：右耳的气导纯音平均听阈 78 dB HL，骨导纯音平均听阈 18 dB HL；左耳的气导纯音平均听阈 65 dB HL，骨导纯音平均听阈 20 dB HL(图 4a)。颧骨 CT 示：双侧耳廓细小，外耳道骨性闭锁，双侧骨室较小，听骨链显示不清(图 5a)；右侧中耳乳突呈板障型乳突(图 5b)，双侧耳蜗、前庭，骨半规管骨质结构、形态正常，双侧内听道对称，未见扩大及骨质破坏现象。颅脑 CT 平扫未见确切异常征象；口腔及颌骨 CT 扫描示：上颌骨及双侧上颌窦腔均较小，右侧上颌窦黏膜稍增厚，双侧下鼻甲稍肥大，未见其他异常。先证者临床诊断为 TCS，患者双亲无异常表型。

家系 2 总计 2 代、3 人，依据家族史的调查绘制家系图谱(图 1b)。先证者 2(Ⅱ-1)，9 岁女性儿童颜面畸形，颧骨和下颌骨发育不全，双侧睑裂下斜、内侧睫毛发育不良、耳廓畸形(图 3)。出生后即伴传导性听力下降：右耳的气导纯音平均听阈：63 dB HL，骨导纯音平均听阈 11 dB HL；左耳的气导纯音平均听阈 63 dB HL，骨导纯音平均听阈 11 dB HL(图 4b)。颅脑 CT 平扫：两侧外中耳发育畸形，两侧板障型乳突(图 6)。



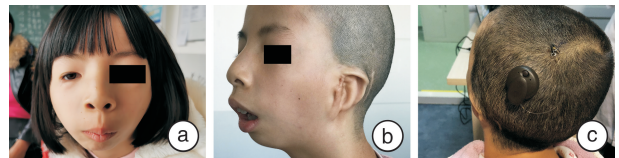
a: 先证者 1; b: 先证者 2。

图 1 家系图谱



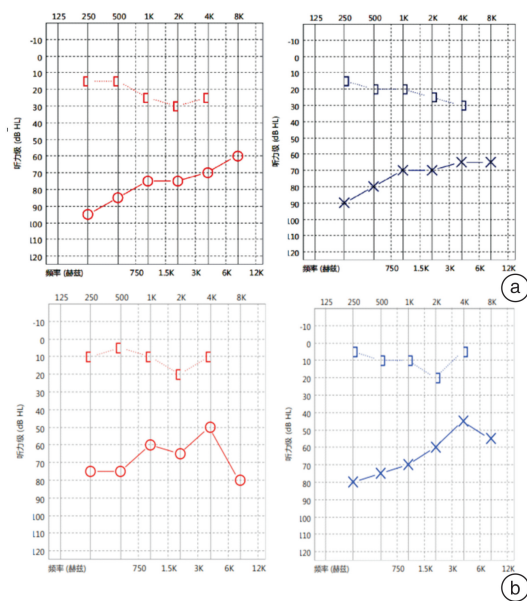
a: 耳廓畸形，颧骨和下颌骨发育不全，小下颌；b: 眼裂下斜内侧面睫毛发育不全，两侧鼻孔不等大，右侧鼻孔狭窄；c: 牙齿发育不全。

图 2 先证者 1 临床表现



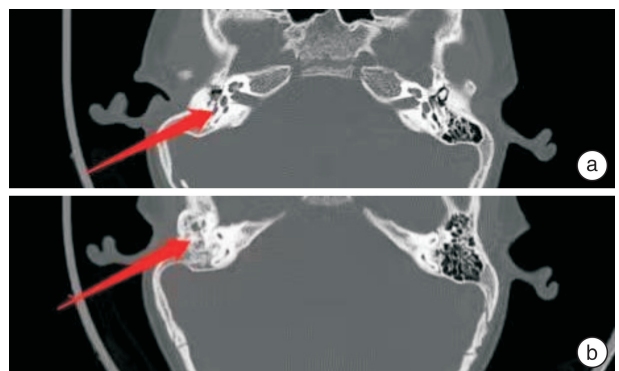
a: 眼裂下斜内侧面睫毛发育不全；b: 耳廓畸形，颧骨和下颌骨发育不全眼裂下斜内侧面睫毛发育不全；c: 先证者术后。

图 3 先证者 2 临床表现



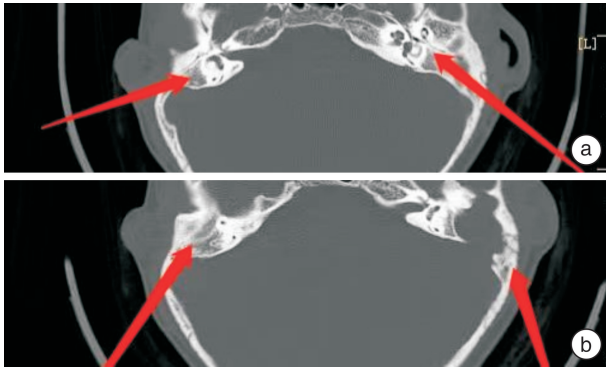
a: 先证者 1; b: 先证者 2。

图 4 纯音听力图



a: 听骨链显示不清；b: 右侧乳突呈板障型。

图 5 先证者 1(Ⅲ-1)颧骨 CT 图



a: 外耳发育畸形; b: 两侧板障型乳突。  
图 6 先证者 2(II-1)颞骨 CT 图

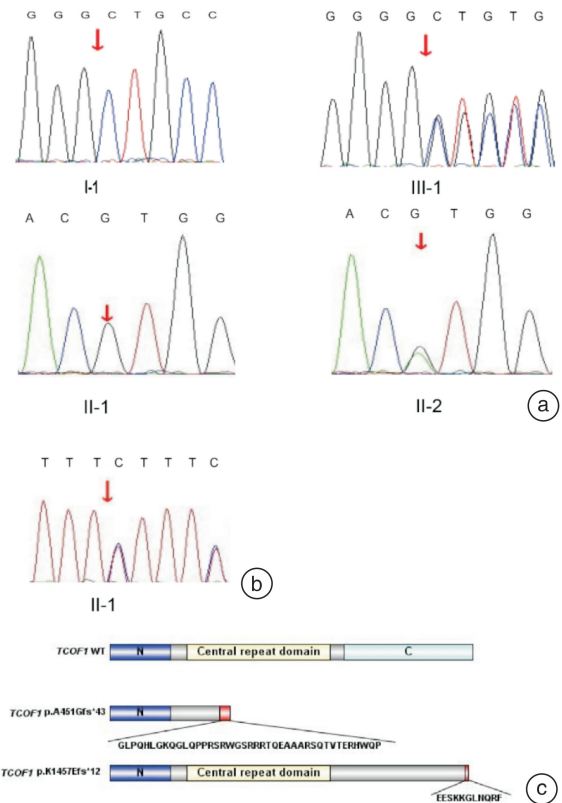
### 2.2 基因检测结果

二代测序检测到家系 1 先证者 *TCOF1* 基因 c. 1350\_1351dupGG(NM\_001135243) 杂合突变, 导致氨基酸发生移码突变(p. A451Gfs \* 43)。按照 ACMG 颁布的指南判断该突变是疑似致病性变异 (Likely pathogenic) PVS1 + PM2。家系 2 先证者 *TCOF1* 基因 c. 4362\_4366del(NM\_001135243) 杂合突变, 导致氨基酸发生移码突变(p. K1457Efs \* 12)。按照 ACMG 颁布的指南判断该突变是疑似致病性变异 PVS1 + PS1 + PM1 + PM2。PVS1: 此变异是零效变异 (移码突变), 有概率会造成基因功能损伤; PS1: 文献数据库已有该位点 Treacher Collins syndrome 的相关性报道, 变异标签为 DM (致病突变), ClinVar 数据库对该位点的致病性分析为 Pathogenic; Treacher Collins syndrome 1; PM1: 该变异位于突变热点区域; PM2: 在正常人群数据库中未收录该位点突变的频率, 为低频变异。家系 1 内 Sanger 测序验证证实先证者 1 *TCOF1* 基因 c. 1350\_1351dupGG 杂合突变, 家系内包括其生物学父母等成员该位点为野生型 (图 7), 先证者 1 *TCOF1* 基因 c. 1350\_1351dupGG 变异是自发突变。

### 2.3 术后听力学、听觉发育及言语康复评估结果

家系 2 先证者术后于 2021 年 11 月 30 日在我科听力室在声场中测试 500、1 000、2 000、4 000 Hz 的助听听阈, 左耳助听平均听阈结果为 28.75 dB HL, 左耳助听平均听阈 70 dB SPL 单音节言语识别率为 76%, 患儿的 CAP 评级为 6 级, SIR 为 4 级, 患儿骨桥植入后与他人交谈过程中无需借助唇读便可理解交谈内容及短语, 日常表达中, 连贯的言语可以被聆听者听懂。患儿年龄大于 3 岁, 对患儿行 MAIS 评估, 得分 33 分, 可知患儿对声音的觉察能力、理解能力及助听装置的使用情况均获得明显改善。术后对患儿进行格拉斯格儿童收益量表及生活质量测量量表进行评估, 患儿家长认为患儿在生活自理能力、日常生活学习、社会交际及心

理健康方面有显著提高。



a: III-1: *TCOF1* 基因 c. 1350\_1351dupGG 杂合突变; I-1、II-1、II-2 该位点为野生型(wt)。b: 家系 2 先证者 Sanger 测序图 II-1: *TCOF1* 基因 c. 4362\_4366del 杂合突变。c: *TCOF1* 结构示意图家系 1 中患者发生 c. 1350\_1351dupGG 杂合突变, 该位点位于中央重复区域内, 变异导致 Treacle 中心结构域缺失。家系 2 中患者发生 c. 4362\_4366del 杂合突变, 该位点位于 C 端区域内。

图 7 家系 1 Sanger 测序图

### 3 讨论

TCS 是以常染色体显性遗传为主的先天性疾病, 在新生儿中发病率约为 1/50 000。研究认为这种罕见的疾病是由于胚胎期第一、二鳃弓发育不良导致。TCS 通常表现为“鸟嘴样”面容, 但患者临床之间表现差异比较大<sup>[11]</sup>。TCS 颅面畸形的范围包括眶周区、双侧颧骨、上颌骨、下颌骨和相关软组织<sup>[12]</sup>, 临床以颧骨和下颌骨发育不全最为常见。TCS 患者大部分为外耳及中耳异常, 最常见的原因是中耳腔发育不全及听小骨畸形, 因此可能会引起遗传性听力损失<sup>[13]</sup>。

1949 年 Franceschetti 等<sup>[14]</sup> 将 TCS 分成 5 个类型: 完全型, 具有所有已知特征; 不完全型, 具有较轻的眼部和面部畸形, 而外耳形态是正常的; 顿挫型; 仅为下眼睑畸形; 单侧型: 畸形仅存在于单侧; 不规则型。目前临床上仍然按照此标准对疾病进行分型。鉴于 TCS 临床表型复杂多样, 目前缺

乏 TCS 疾病的诊断标准。我们通过专业版 HGMD 收录的 *TCOF1* 基因变异位点进行文献检索,共收集 273 例 TCS 突变患者的临床症状并进行统计分析。结果显示,眼部和面容畸形是最常见的临床表征,其次是耳畸形、口腔畸形和鼻部畸形。按照症状占比排序,睑裂下斜 203 例(85.65%)居于首位,颧骨发育不全 163 例(68.78%)和下颌骨不全 161 例(67.93%)比例相当,耳廓畸形 133 (56.12%)和下眼睑缺损 126 例(53.16%)也较为常见,随后依次是腭裂 48 例(20.25%),中耳发育不良 22 例(9.28%),后鼻孔闭锁/狭窄 17 例(7.17%),外耳道狭窄 16 例(6.75%),睫毛发育不良 10 例(4.22%),上颌骨发育不良占 10 例(4.22%)。此外,TCS 也可能表现出鼻腔缩窄、高腭弓、舌裂等罕见的临床症状。

根据突变的起源,TCS 分为 4 种亚型:TCS1 (*TCOF1*)、TCS2 (*POLR1D*)、TCS3 (*POLR1C*) 和

TCS4 (*POLR1B*)<sup>[15]</sup>。其中 *TCOF1* 是常染色体显性遗传,*POLR1C* 是常染色体隐性遗传,而 *POLR1D* 可以通过以上 2 种遗传方式进行遗传<sup>[16]</sup>。在已明确的 4 个致病基因中(*TCOF1*、*POLR1D*、*POLR1C*、*POLR1B*),约 78% 的 TCS 患者检测出 *TCOF1* 突变,约 8% 的患者携带 *POLR1D*、*POLR1C* 基因突变,不足 1% 的患者携带 *POLR1B* 基因突变。当前还没有证据表示 TCS 的基因型与临床表型之间存有相关,也没有报道 *TCOF1* 基因的各种突变与临床表型之间的相关分析<sup>[17]</sup>。截至 2022 年 10 月,HGMD 数据库已收录 366 个突变位点与 TCS 相关。中国人群中报道不多,数据库收录及文献报道的中国人群致病/可疑致病突变共计 42 种(表 1)。本研究发现的位点:c.1350\_1351dupGG 此前未见报道,可记为中国人群的第 43 种突变。

表 1 已报道的中国人群 TCS 突变情况

参考文献	cDNA	氨基酸	参考文献	cDNA	氨基酸
Pan 等(2021) <sup>[18]</sup>	1766delC	p. L589Pfs * 7	Fan 等(2019) <sup>[22]</sup>	3047-2A>G	—
Pan 等(2018) <sup>[19]</sup>	3496delG	p. A1166Pfs * 7	He 等(2017) <sup>[21]</sup>	3438T>G	p. Ser1146Arg
Wang 等(2021) <sup>[20]</sup>	314_315delTA	p. L105Rfs * 68	Pan 等(2018) <sup>[19]</sup>	430dupA	p. T144Nfs * 31
He 等(2017) <sup>[21]</sup>	326A>G	p. Asn109Ser	Pan 等(2018) <sup>[19]</sup>	451delC	p. L151Ffs * 68
He 等(2017) <sup>[21]</sup>	1535T>C	p. Met512Thr	He 等(2017) <sup>[21]</sup>	1961C>T	p. Ala654Val
He 等(2017) <sup>[21]</sup>	810dupA	p. Ser922Leu	Zhang 等(2021) <sup>[23]</sup>	1719delG	p. N574Tfs * 22
Pan 等(2018) <sup>[19]</sup>	1307_1344del38	p. V436Efs * 9	Yan 等(2018) <sup>[25]</sup>	165-1G>A	—
Fan 等(2019) <sup>[22]</sup>	489delC	p. S164Qfs * 55	He 等(2017) <sup>[21]</sup>	1130C>T	p. Pro377Leu
He 等(2017) <sup>[21]</sup>	503C>T	p. Thr168Met	Zhang 等(2013) <sup>[26]</sup>	4420C>T	p. Gln1474Term
Pan 等(2018) <sup>[19]</sup>	136C>G	p. Leu46Val	Wang 等(2021) <sup>[20]</sup>	4342+2_4342+3delTG	—
Zhang 等(2021) <sup>[23]</sup>	4342+5G>C	—	Pan 等(2018) <sup>[19]</sup>	3386delA	p. K1129Sfs * 45
Wang 等(2021) <sup>[20]</sup>	320delC	p. S107Lfs * 15	Wang 等(2014) <sup>[27]</sup>	1303dupC	p. Q435Pfs * 23
Pan 等(2021) <sup>[18]</sup>	939dupA	p. G314Rfs * 35	Su 等(2007) <sup>[28]</sup>	1315G>A	p. Ala439Thr
Zhang 等(2021) <sup>[23]</sup>	1146delC	p. R383Gfs * 110	Fan 等(2019) <sup>[22]</sup>	2478+5G>A	—
He 等(2017) <sup>[21]</sup>	2777C>G	p. Ala926Gly	Wang 等(2014) <sup>[27]</sup>	1658C>G	p. Ser553Term
Pan 等(2018) <sup>[19]</sup>	1719dupG	p. N574Efs * 29	Su 等(2006) <sup>[29]</sup>	3703_3707delACTCT	p. T1235Gfs * 6
He 等(2017) <sup>[21]</sup>	2762C>T	p. Pro921Leu	Fan 等(2019) <sup>[22]</sup>	648delC	p. S217Pfs * 3
Zhang 等(2021) <sup>[23]</sup>	384_385delGA	p. E128Dfs * 46	Zhang 等(2021) <sup>[23]</sup>	1393C>T	p. Gln465Term
Xiong 等(2015) <sup>[24]</sup>	2452C>T	p. Gln818Term	He 等(2017) <sup>[21]</sup>	1783G>A	p. Val595Ile
He 等(2017) <sup>[21]</sup>	2672G>A	p. Gly891Glu	He 等(2017) <sup>[21]</sup>	2245C>T	p. Pro749Ser
Xiong 等(2015) <sup>[24]</sup>	1229C>T	p. Ser410Leu	He 等(2017) <sup>[21]</sup>	4004A>G	p. Lys1335Arg

*TCOF1* 基因定位在染色体 5q32~33 区,由 28 个外显子构成,主要编码区位于 2~24 号外显子。*TCOF1* 基因编码一种由 1 488 个氨基酸组成的核酸磷酸化蛋白,即 Treacle 蛋白,包括 N 端、C 端以及中心结构域(316~904 位氨基酸)3 个功能域<sup>[30]</sup>。中心结构域存在大量的酪蛋白激酶 2(casein kinase II,CK2)和蛋白激酶 C 磷酸(protein kinase C,PKC)的磷酸化位,CK2 和 PKC 磷酸化位

点是 Treacle 中最容易识别到的氨基酸位点<sup>[18]</sup>。目前,*TCOF1* 基因的致病变异已超过 300 种,包括剪接突变、插入突变和无义突变<sup>[31]</sup>,这些突变典型效应是导致 Treacle 蛋白单倍体不足<sup>[32]</sup>。约 50% *TCOF1* 基因致病变异在第 10、15、16、23、24 外显子<sup>[33]</sup>,中国人群突变的热点区域集则集中于 2、5、10、11、23、24 号外显子<sup>[34]</sup>。

TCS 颅面异常严重影响患者的生活质量和心

理健康,需要多科室共同参与治疗。虽然 TCS 不是一种进展性疾病,但是面部生长是无法预测的,因此面部畸形矫正应在生长发育结束后再进行。由于 TCS 的表型差异较大,患儿的畸形程度不一,TCS 患儿通常需要多次外科手术,所以临床上经常根据患者的年龄大小、临床表型以及畸形程度制定特定的治疗方案。

家系 1 先证者为 *TCOF1* 基因 10 号外显子 c.1350\_1351dupGG(p. A451Gfs \* 43) 杂合突变。突变位点位于中央重复区域内(316~904 位氨基酸),变异导致 Treacle 中心结构域缺失,可能导致蛋白功能变化。而家长 *TCOF1* 基因未检查出异常,并且患者父亲以及母亲家族中并无类似病例,考虑系散发病例。TCS 患者口腔和鼻部临床表型较为少见,且口腔畸形常表现为腭裂,鼻部特征多表现为后鼻孔闭锁,本例先证者牙齿发育不全、鼻孔不等大,是比较特殊的临床表现,提示临床诊断除常见表征外,还应关注口腔及鼻部等发育情况。

家系 2 先证者因双侧耳廓畸形并继发传导性听力下降,无法佩戴普通助听器,故于 2019 年 11 月 7 日在全麻下行左侧人工骨桥植入术,术后未行规范化康复训练。骨桥最早于 2012 年在欧洲用于临床实践,并在 2014 年允许用于 5 岁以上的儿童,在我国于 2016 年正式用于临床<sup>[35]</sup>。而骨桥适用于:①传导性聋或混合性聋病例,其 0.5、1、2、4 kHz 骨导阈值均 $\leq 45$  dB HL;②单侧聋病例,健侧 0.5、1、2、4 kHz 骨导阈值均 $\leq 20$  dB HL。赵守琴等<sup>[36]</sup>通过 11 例行单侧骨桥植入的病例报告表明,骨桥植入后裸耳骨导听阈并无变化,声场中骨桥助听听阈改善了 25~35 dB。对于骨桥的安全结果,Sprinzi 等<sup>[37]</sup>通过对 117 例患儿的 12 项研究进行了综述,9 项研究报告在至少 6 个月的术后过程中没有发生不良事件,而在 10~11 个月内有 6 起轻微不良事件。诸多研究表明,骨桥植入手术并发症少,让患儿能够在较早期进行听力干预治疗,促进患者听觉发育,能明显改善患者听力提高言语识别率,且满足提高听力和改善外观的双重需求,在充分提高疗效的同时尽可能地减轻了患者的经济负担。但是由于骨桥的漂浮质量传感器较大,所以需要更大的乳突空间和颅骨厚度,因此术前应使用 CT 来寻找最佳植入位置。鉴于 TCS 表型的异质性和 *TCOF1* 基因突变的表型多样性,对于可疑患者,更应该重视基因诊断的价值,基因诊断和临床特征相结合是诊断 TCS 的要点。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Chang CC, Steinbacher DM. Treacher collins syndrome[J]. Semin Plast Surg, 2012, 26(2): 83-90.
- [2] Peck CJ, Lopez J, Smetona JT, et al. Treacher Collins Mandibular Distraction[J]. Clin Plast Surg, 2021, 48(3): 431-444.
- [3] Sakai D, Trainor PA. Treacher Collins syndrome: unmasking the role of Tcof1/treacle[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2009, 41(6): 1229-1232.
- [4] Sanchez E, Laplace-Builhe B, Mau-Them FT, et al. POLR1B and neural crest cell anomalies in Treacher Collins syndrome type 4[J]. Genet Med, 2020, 22(3): 547-556.
- [5] Ma J, Ma X, Lin K, et al. Genetic screening of a Chinese cohort of children with hearing loss using a next-generation sequencing panel [J]. Hum Genomics, 2023, 17(1): 1.
- [6] Archbold S, Lutman ME, Marshall DH. Categories of Auditory Performance[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl, 1995, 166(null): 312-314.
- [7] Robbins AM, Renshaw JJ, Berry SW. Evaluating meaningful auditory integration in profoundly hearing-impaired children [J]. Am j otol, 1991, 12 Suppl: 144-150.
- [8] Nikolopoulos TP, Archbold SM, Gregory S. Young deaf children with hearing aids or cochlear implants: early assessment package for monitoring progress[J]. Int j pediatr otorhi, 2005, 69(2): 175-186.
- [9] 李果, 刘莉, 杨婷, 等. Waardenburg 综合征患儿人工耳蜗植入术后听觉与言语康复效果评价[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 36(5): 347-352.
- [10] 郝昕, 陈艾婷, 李佳楠, 等. 嘈杂语噪声下普通话儿童语句测听表的标准化[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2009, 17(4): 318-322.
- [11] Saadeh P, Reavey PL, Siebert JW. A soft-tissue approach to midfacial hypoplasia associated with Treacher Collins syndrome[J]. Ann Plast Surg, 2006, 56(5): 522-525.
- [12] Tse WK. Treacher Collins syndrome: New insights from animal models[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2016, 81(Pt A): 44-47.
- [13] Beaumont CA, Dunaway DJ, Padwa BL, et al. Extracraniofacial anomalies in Treacher Collins syndrome: A multicentre study of 248 patients[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2021, 50(11): 1471-1476.
- [14] Franceschetti A, Klein D. The mandibulofacial dysostosis; a new hereditary syndrome[J]. Acta Ophthalmol(Copenh), 1949, 27(2): 143-224.
- [15] Marszalek-Kruk BA, Wojcicki P, Dowgierd K, et al. Treacher Collins Syndrome: Genetics, Clinical Features and Management [J]. Genes (Basel), 2021, 12(9): 1392.
- [16] Guo P, Pan B, Jiang H, et al. Prevention methods for Treacher Collins syndrome: A systematic review[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2020, 134: 110062.
- [17] Li X, Su Y, Huang S, et al. Genotype-phenotype variability in Chinese cases of Treacher Collins syndrome [J]. Acta Otolaryngol, 2019, 139(7): 567-575.

- [18] Pan Z, Xu H, Chen B, et al. Treacher Collins syndrome: Clinical report and retrospective analysis of Chinese patients[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2021, 9(2): e1573.
- [19] Pan Y, Guo L, Li CL, et al. Mutation screening of Chinese Treacher Collins syndrome patients identified novel TCOF1 mutations [J]. *Mol Genet Genomics*, 2018, 293(2): 569-577.
- [20] Wang H, Xiao F, Dong X, et al. Diagnostic and clinical utility of next-generation sequencing in children born with multiple congenital anomalies in the China neonatal genomes project[J]. *Hum Mutat*, 2021, 42(4): 434-444.
- [21] He Z, Zhang D, Renton AE, et al. The Rare-Variant Generalized Disequilibrium Test for Association Analysis of Nuclear and Extended Pedigrees with Application to Alzheimer Disease WGS Data[J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 100(2): 193-204.
- [22] Fan X, Wang Y, Fan Y, et al. TCOF1 pathogenic variants identified by Whole-exome sequencing in Chinese Treacher Collins syndrome families and hearing rehabilitation effect[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 178.
- [23] Zhang C, An L, Xue H, et al. Mutation analysis of TCOF1 gene in Chinese Treacher Collins syndrome patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(1): e23567.
- [24] Xiong HY, Alipanahi B, Lee LJ, et al. RNA splicing. The human splicing code reveals new insights into the genetic determinants of disease[J]. *Science*, 2015, 347(6218): 1254806.
- [25] Yan Z, Lu Y, Wang Y, et al. Identification of a novel TCOF1 mutation in a Chinese family with Treacher Collins syndrome[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 2645-2650.
- [26] Zhang X, Fan Y, Zhang Y, et al. A novel mutation in the TCOF1 gene found in two Chinese cases of Treacher Collins syndrome[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013, 77(9): 1410-1415.
- [27] Wang Y, Yin XJ, Han T, et al. A novel silent deletion, an insertion mutation and a nonsense mutation in the TCOF1 gene found in two Chinese cases of Treacher Collins syndrome[J]. *Mol Genet Genomics*, 2014, 289(6): 1237-1240.
- [28] Su PH, Yu JS, Chen JY, et al. Mutations and new polymorphic changes in the TCOF1 gene of patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum and Treacher-Collins syndrome[J]. *Clin dysmorphol*, 2007, 16(4): 261-267.
- [29] Su PH, Chen JY, Chen SJ, et al. Treacher Collins syndrome with a de Novo 5-bp deletion in the TCOF1 gene[J]. *J formos med assoc*, 2006, 105(6): 518-521.
- [30] Dixon J, Trainor P, Dixon MJ. Treacher Collins syndrome[J]. *Orthod Craniofac Res*, 2007, 10(2): 88-95.
- [31] So RB, Gonzales B, Henning D, et al. Another face of the Treacher Collins syndrome(TCOF1) gene: identification of additional exons [J]. *Gene*, 2004, 328: 49-57.
- [32] Bowman M, Oldridge M, Archer C, et al. Gross deletions in TCOF1 are a cause of Treacher-Collins-Franceschetti syndrome[J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(7): 769-777.
- [33] Splendore A, Silva EO, Alonso LG, et al. High mutation detection rate in TCOF1 among Treacher Collins syndrome patients reveals clustering of mutations and 16 novel pathogenic changes[J]. *Hum Mutat*, 2000, 16(4): 315-322.
- [34] 潘博, 蒋海越, 庄洪兴, 等. 综合征性小耳畸形的基因学研究[J]. *中华整形外科杂志*, 2005, 21(2): 146-148.
- [35] Ratuszniak A, Skarzynski PH, Gos E, et al. The Bonebridge implant in older children and adolescents with mixed or conductive hearing loss: Audiological outcomes[J]. *Int j pediatr otorhi*, 2019, 118: 97-102.
- [36] 赵守琴, 任冉, 韩德民, 等. 骨桥在双侧先天性外中耳畸形中应用的初步研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52(7): 512-516.
- [37] Sprinzl GM, Wolf-Magele A. The Bonebridge Bone Conduction Hearing Implant: indication criteria, surgery and a systematic review of the literature[J]. *Clin otolaryngol*, 2016, 41(2): 131-43.

(收稿日期: 2023-06-02 修回日期: 2023-07-25)