

• 论著—研究报告 •

黏多糖贮积症 I 型和 II 型患儿耳鼻喉科表现的特点分析*

白鑫茹^{1,2} 刘嵘² 冯顺乔² 普建² 谷庆隆^{1,2}

[摘要] 目的:分析黏多糖贮积症(mucopolysaccharidosis,MPS) I 型和 II 型患儿临床表现的特点,以提高耳鼻喉科医生对该病的认识。**方法:**回顾性分析 55 例 MPS I 型和 II 型患儿的相关临床资料,探讨 MPS 在耳鼻喉科的临床表现。**结果:**40 例(72.72%)的 MPS 患者在病程中均至少出现了一种耳鼻喉科症状,其中 95% 的患者在确诊 MPS 前出现耳鼻喉科症状;上气道阻塞为最常见的耳鼻喉科症状(34 例,85.00%),反复上呼吸道感染次之(23 例,57.50%),最后为听力下降(11 例,27.50%);26 例患者至少接受过 1 次外科手术,其中 15 例(57.69%)接受过耳鼻喉科手术,这些患者均在确诊前接受耳鼻喉科手术。最常见的耳鼻喉科手术是腺样体切除术。**结论:**MPS 患者早期临床表现不典型,但耳鼻喉科症状出现早期且普遍,提高耳鼻喉科医生对该病的认识对 MPS 预后有着积极的意义。

[关键词] 黏多糖贮积症;临床表现;上气道阻塞;反复呼吸道感染;听力下降

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.03.008

[中图分类号] R767.13 **[文献标志码]** A

Characterization of otorhinolaryngologic manifestations in children with mucopolysaccharide storage disease type I and type II

BAI Xinru^{1,2} LIU Rong² FENG Shunqiao² PU Jian² GU Qinglong^{1,2}

(¹Graduate School of Peking Union Medical College, Beijing, 100730, China; ²Children's Hospital Affiliated to the Capital Institute of Pediatrics)

Corresponding author: GU Qinglong, E-mail: gq171@163.com

Abstract Objective: To analyze the characteristics of otorhinolaryngological clinical manifestations in children with Mucopolysaccharide(MPS) type I and type II in order to improve the knowledge of otorhinolaryngologists about this disease. **Methods:** Clinical data related to 55 children with MPS type I and type II were retrospectively analyzed to investigate the clinical manifestations of MPS in ENT. **Results:** All 40 patients(72.72%) with MPS had at least one ENT symptom during the course of the disease, with 95% of them having an ENT symptom prior to the diagnosis of MPS; upper airway obstruction was the most common ENT symptom(34, 85.00%), followed by recurrent upper respiratory tract infections(23, 57.50%), and lastly, hearing loss(11, 27.50%); all 26 patients had undergone at least one surgical procedure, of which 15(57.69%) had undergone ENT surgery, and all of these patients underwent ENT surgery before diagnosis. The most common ENT surgery was adenoidectomy. **Conclusion:** Early clinical manifestations of MPS patients are atypical, but the early and prevalent appearance of otolaryngologic symptoms and increased awareness of the disease among otolaryngologists has a positive impact on the prognosis of MPS.

Key words mucopolysaccharidos; clinical manifestation; upper airway obstruction; recurrent respiratory infections; hearing loss

黏多糖贮积症(mucopolysaccharidosis, MPS)是一种罕见的先天性疾病,是由于缺乏降解糖胺聚糖(glycosaminoglycans, GAGs)的溶酶体酶,导致 GAGs 在各种组织中进行性积累,尤其是呼吸系统、骨骼系统、神经系统、心血管系统和胃肠道系

统,从而引起相应的症状^[1]。根据溶酶体酶缺乏的类型将 MPS 分为 7 种(I、II、III、IV、VI、VII 和 IX),总体发病率可达 1.53 : 100 000^[2]。在统计亚洲地区的各型 MPS 患病率中, I 型和 II 型为发病率最高的 2 种亚型,总体占比在 58%~70%^[3]。几乎所有 MPS I 和 II 型患者在病程中都有耳鼻喉科表现^[4], MPS 的耳鼻喉科相关表现常出现在疾病的早期,并且耳鼻喉科并发症也是导致 MPS 患者围术期高死亡率的原因之一^[5-6]。目前国内外关于

*基金项目:北京市自然科学基金面上项目(No:7232010)

¹北京协和医学院研究生院(北京,100730)

²首都儿科研究所附属儿童医院

通信作者:谷庆隆, E-mail: gq171@163.com

MPS 耳鼻喉科表现的相关报道较少,本研究通过对 55 例 MPS I 型和 II 型患者耳鼻喉科受累的临床特点并结合文献系统分析,旨在提高耳鼻喉科医生对该疾病累及耳鼻喉科时的认识。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入组标准:选取 2016 年 1 月至 2022 年 9 月我院血液内科住院治疗的 MPS I、II 型患儿。排除标准包括合并其他遗传代谢性疾病的患儿。

1.2 诊断依据

MPS I 的诊断依据为外周血的溶酶体酶艾杜糖苷酶(IDUA)活性缺乏或 IDUA 基因检测阳性。MPS II 的诊断依据为外周血中溶酶体酶艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶(IDS)缺乏或 IDS 基因检测阳性。所有患儿均测定外周血酶活性以及基因检测进行分型。

1.3 研究方法

收集患儿入院时填写的病史调查表,包括现病史、既往史等(所有的病史来自于患儿的主要照顾者)。收集相关实验室检查,包括听力测试、外周血溶酶体酶活性检测以及基因检测结果等。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;计数资料以例数和 % 表示。

2 结果

2.1 一般资料

入组的 MPS I 型和 II 型患儿共 55 例,其中男 47 例,女 8 例;确诊年龄为 1.0~13.7 岁,中位 3.9 岁。I 型 15 例,男 7 例,女 8 例;II 型 40 例,均为男性。

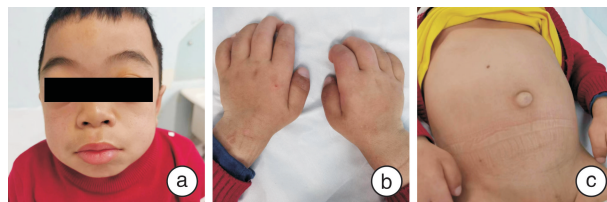
2.2 主要临床表现

55 例患儿入院时主要的症状和体征为骨骼畸形(表现为关节不能伸直、脊柱后突及关节活动受限等)36 例(65.45%)、面容粗陋化 33 例(60.00%)以及运动、智力发育落后 29 例(52.73%)等,见图 1。此外,有 42 例(76.36%)的患儿在病程中出现疝气,其中脐疝有 24 例,斜疝有 28 例,同时患有斜疝与脐疝 10 例。有 30 例(54.55%)患儿有心脏瓣膜病,最常累及的瓣膜是二尖瓣(26 例),其次是主动脉瓣(13 例)。另外,有 9 例患儿经眼科会诊评估后确定有角膜浑浊表现,其中有 8 例为 MPS I 型,仅 1 例为 II 型。

2.3 耳鼻喉科表现特点

55 例患儿中有 40 例(72.73%)在病程中出现至少 1 种的耳鼻喉科症状。40 例中有 38 例(95.00%)患儿在确诊 MPS 前至少出现了以下一种耳鼻喉科表现,另外 2 例患儿在确诊 MPS 后 2 个月内出现耳鼻喉科症状。其中仅有 30 例

(54.55%)患儿曾就诊过耳鼻喉科,就诊的中位年龄为 3.2(0.8~6.3)岁,均在 MPS 确诊前就诊耳鼻喉科,由耳鼻喉科医生明确确诊或怀疑 MPS 诊断的病例为 0。



a: 面部粗陋化; b: 骨骼畸形(关节活动受限); c: 疝气。

图 1 MPS 主要临床表现

MPS 患儿首次出现耳鼻喉科症状的中位年龄为 2.0(0.1~6.5)岁,首次出现耳鼻喉科症状的年龄与 MPS 确诊的时间间隔的中位年龄为 1.3(0.1~8.7)岁。

MPS 患者首发耳鼻喉科表现包括睡眠打鼾 18 例(45.00%)、反复呼吸道感染 9 例(22.50%)以及听力下降 5 例(12.50%),出现的中位年龄分别为 2.6、2.4 及 2.0 岁。

随着病程的进展,MPS 患者逐渐出现 2 种或 2 种以上耳鼻喉科症状。55 例患者中出现上气道阻塞症状的为 34 例(85.00%),是最普遍的耳鼻喉科症状,主要是由腺样体肥大和(或)扁桃体肥大所致,其次反复上呼吸道感染为 23 例(57.50%),听力下降 11 例(27.50%),其严重程度从轻度到极重度不等,其中混合性听力下降为 8 例,极重度感音神经性听力下降 3 例。

2.4 耳鼻喉科手术

55 例患儿中,26 例(47.27%)至少接受过 1 次外科手术。其中 15 例接受过耳鼻喉科手术(均在确诊前接受手术),患儿最常见的耳鼻喉科手术是腺样体切除术(9 例,34.62%),首次接受手术的中位年龄为 4.0(1.2~5.1)岁;其次是扁桃体切除术(4 例,15.38%),首次接受手术的中位年龄为 3.4(2.4~5.1)岁;鼓膜置管术(1 例,3.85%),首次接受手术的中位年龄为 4.1 岁;人工耳蜗植入术(1 例,3.85%),首次接受手术的中位年龄为 5.1 岁。所有患儿在入院时评估手术疗效,9 例腺样体切除术后患儿的腺样体均有不同程度的再增生,其中有 6 例再次出现上气道阻塞症状,有 1 例患儿进行了 2 次腺样体手术(4.4 岁时行腺样体及双侧扁桃体切除术,术后 1 年腺样体复发,于 6.6 岁时再次行腺样体切除术)。1 例鼓膜置管术患儿再次出现分泌性中耳炎症状。

3 讨论

MPS 作为一组罕见的先天性疾病,I 型和 II

型作为发病率最高的2种亚型,分别是溶酶体酶艾杜糖苷酶缺乏以及艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶缺乏所致,除I型患者中的角膜浑浊是特异性表现外,其余主要临床表现类似,因此,本研究将I型和II型的耳鼻喉科表现一并叙述。

MPS由于其临床特异性不明显,早期不易诊断,就诊分散在临床各科室。其主要临床表现包括骨骼畸形、面容粗陋化、疝气、心脏瓣膜病以及运动及智力发育落后等。目前MPS的治疗手段包括酶移植治疗(ERT)和造血干细胞移植治疗(HSCT),由于ERT在国内并无相关酶替代品且无法改善中枢神经系统症状,故ERT在国内应用受限。先前已有研究证明,对于MPS I型和II型患者,一般在2岁前完成造血干细胞移植治疗可改善中枢神经系统发育^[7]。但多数患者的确诊年龄均在2.0岁以上,本组病例确诊的中位年龄为3.9岁。因此,早期识别MPS对患者预后有重大意义。

而MPS患儿耳鼻喉科症状出现早期且普遍,本研究中,38例患者在诊断之前就出现了耳鼻喉科问题,并且首次出现耳鼻喉科症状的年龄低于所有确诊MPS时的年龄,这与其他学者的研究结果一致^[4,8]。MPS早期诊断的重要症状是上气道阻塞症状、反复出现的呼吸道感染以及听力下降,但这些表现是儿童常见的症状,因此很难明确的将这些症状与MPS联系起来^[9]。

由于GAGs在全身各组织中进行性积累,因此MPS的临床表现随年龄进行性加重。在本队列中,从首次出现耳鼻喉科症状到诊断的中位时间为1.3年,最长的延迟诊断时间为8.7年,同时,本组病例中无一例在耳鼻喉科怀疑和确诊,这更强调了耳鼻喉科症状与MPS相关的临床认识的重要性。

MPS的耳鼻喉科表现主要有:上气道阻塞、反复呼吸道感染、听力下降。

3.1 上气道阻塞及相关手术

MPS患儿由于缺乏降解糖胺聚糖(GAGs)的溶酶体酶,导致GAGs在包括腺样体、扁桃体、咽喉部以及气管支气管黏膜等软组织积聚,引起软组织肥大,进而出现上气道问题^[10]。主要表现为呼吸声粗、打鼾和睡眠呼吸暂停等,在I、II型中较为普遍^[11]。慢性气道阻塞是MPS患者死亡的重要原因,因为它常伴随着慢性气道狭窄和(或)气管支气管软化,特别是在MPS I和II型患者中^[12-13]。在本队列中有61.82%(34/55)的患者出现上气道阻塞,主要是由腺样体和扁桃体肥大引起,这与其他文献报道的数据相似^[5,13-15],这导致腺样体和(或)扁桃体切除术是MPS患者最常见的耳鼻喉科手术,文献中报道的数据在20%~70%不等^[7-8],这与本研究调查结果一致。30%~50%患者在MPS诊断前已行腺样体/扁桃体切除手术治疗^[16-17],而

在本研究中有15例患儿行耳鼻喉科手术,并且均在确诊前接受手术。腺样体切除术和扁桃体切除术只是暂时缓解上呼吸道阻塞及耳部感染症状,复发率较高,有研究称MPS患者行腺样体切除术的复发率为56%^[18],而在正常人群中则为0.55%~1.50%。此外,由于此类患者常伴有巨舌、颞下颌关节固定、喉部解剖异常以及气管畸形等表现,MPS患者较普通人有更大的麻醉风险^[19-20]。因此对于耳鼻喉科医生,如果对MPS了解不充分,单纯的手术治疗除增加手术的风险外,对患者术后的增益也是值得商榷的。所以,若已经确诊MPS,气道相关手术的术前评估是要非常慎重的。如果辅助检查结果显示气道阻塞情况不是很严重,能够耐受造血干细胞移植治疗,不建议手术;如果气道阻塞已经影响了患儿的正常生活,建议同麻醉师沟通、充分准备后再手术。

3.2 反复上呼吸道感染伴分泌物增加

GAGs浸润鼻部和咽部软组织,引起鼻咽阻塞或慢性炎症所致的分泌物量大和引流不充分,可能会导致反复的上气道感染^[13]。常见的初始表现是上呼吸道反复感染伴分泌物增多,进而出现反复发作的慢性鼻窦炎,并且鼻咽腔的分泌物可通过咽鼓管侵入中耳导致反复发作的急、慢性中耳炎,从而进一步导致听力下降;此外反复上呼吸道感染还能刺激腺样体和扁桃体增大从而加重上气道阻塞的表现,可促进阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的出现从而间接影响患儿的生长和发育。既往研究中反复上呼吸道感染为最早和最普遍的耳鼻喉科症状,出现率为77.00%^[21],但本研究,仅有57.50%的患者有反复气道感染的报告,可能是由于鼻分泌物增多不伴明显感染等情况在一般患儿中不具有特异性,未能引起重视。

3.3 听力下降

GAGs沉积在中耳、鼻后间隙以及咽鼓管功能等部位,导致MPS患者患有急性或慢性中耳炎伴积液的风险增加(30%~50%)^[22]。早期可表现为传导性听力下降,晚期可表现为混合性听力下降^[23]。在本研究中仅11例的患者有报告听力下降,但既往研究中50%~80%的患者在病程中都出现不同程度的听力损失^[24-25],考虑可能是由于患者年龄较小,听力下降表现不典型,导致其监护人不能发觉从而延误诊断。听力下降是最早出现的耳鼻喉科表现,出现的中位年龄在2.0岁,表明患者在诊断时通常存在着听力下降^[18],这会对患者的言语发育和生活质量产生巨大影响^[15,26]。目前,传导性听力下降可以通过腺样体切除术和鼓膜置管术来改善,但感音神经性听力下降则难以逆转。由于MPS会累及中枢神经系统,影响认知和智力发育,因此仅通过普通的纯音测听或言语测听评估

听力下降可能不太准确,在一些情况下,可以使用耳声发射(OAE)和听性脑干反应(ABR)等神经生理学方法来评估听力水平^[27]。

由于 MPS 患者耳鼻喉症状的早发性及普遍性,耳鼻喉科医生在启动诊断流程时处于首要位置。故耳鼻喉科医生在诊治时,应建立整体的思维观,除关注患者的主诉症状外,也需关注面部及全身的发育状态和既往病史等,尽可能避免漏诊和误诊。在接诊由于腺样体和扁桃体肥大、睡眠打鼾、反复呼吸道感染以及听力下降等问题就诊的患者时,若患者同时存在疝气和心脏瓣膜病等表现时,耳鼻喉科医生在鉴别诊断中应考虑 MPS 并及时转诊,尤其是出现症状比平时更早的患者;另外,在经正确治疗,但疾病仍反复或进行性恶化,结合相关症状和体征(骨骼畸形、面部粗陋化、运动和发育迟缓等)也应考虑 MPS 的可能。

作为一项横断面回顾性研究,本研究存在诸多局限性:①并非所有的患者都有完整的医疗病历,因为对于一些疾病的发现是通过审阅现有的医疗记录来确定的;②关于患者现病史及既往史的调查主要是通过监护人获得的,获得的信息可能有主观偏差;③由于信息获取的延时性,无法在症状出现的第一时间获知,某些症状的出现时间可能比我们知道的要更早,这更强调了对 MPS 患者进行早期识别的重要性。

MPS 是一种罕见的、进行性的、多系统疾病,症状和体征隐匿。疾病早期出现各种耳鼻喉表现,在最终确诊之前,患者常因耳鼻喉科表现而就诊耳鼻喉科,提高耳鼻喉科医生对该病的认识对疾病的诊断和治疗至关重要。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management[J]. Arch Dis Child, 1995,72(3):263-267.
- [2] Arunkumar N, Langan TJ, Stapleton M, et al. Newborn screening of mucopolysaccharidoses: past, present, and future[J]. J Hum Genet, 2020,65(7):557-567.
- [3] Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses[J]. Mol Genet Metab, 2017,121(3):227-240.
- [4] Murgasova L, Jurovcik M, Jesina P, et al. Otorhinolaryngological manifestations in 61 patients with mucopolysaccharidosis[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2020,135:110137.
- [5] Lee CL, Lee KS, Chuang CK, et al. Otorhinolaryngological Management in Taiwanese Patients with Mucopolysaccharidoses[J]. Int J Med Sci, 2021,18(15):3373-3379.
- [6] Peracha H, Sawamoto K, Averill L, et al. Molecular genetics and metabolism, special edition: Diagnosis, diagnosis and prognosis of Mucopolysaccharidoses IVA[J]. Mol Genet Metab, 2018,125(1-2):18-37.
- [7] Kiely BT, Kohler JL, Coletti HY, et al. Early disease progression of Hurler syndrome[J]. Orphanet J Rare Dis, 2017,12(1):32.
- [8] Torres DA, Barth AL, Valente M, et al. Otolaryngologists and the Early Diagnosis of Mucopolysaccharidoses: A Cross-Sectional Study[J]. Diagnostics (Basel), 2019,9(4):187.
- [9] Hashimoto A, Kumagai T, Mineta H. Hunter Syndrome Diagnosed by Otorhinolaryngologist[J]. Case Rep Otolaryngol, 2018,2018:4252696.
- [10] Pires de Mello P, Lopes Barth A, de Araujo Torres D, et al. Laryngeal, Tracheal, and Bronchial Disease in the Mucopolysaccharidoses: Endoscopic Study[J]. Diagnostics (Basel), 2020,10(1):37.
- [11] Muhlebach MS, Shaffer CB, Georges L, et al. Bronchoscopy and airway management in patients with mucopolysaccharidoses(MPS)[J]. Pediatr Pulmonol, 2013,48(6):601-607.
- [12] Karl R, Carola S, Regina E, et al. Tracheobronchial stents in mucopolysaccharidosis[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2016,83:187-192.
- [13] Muhlebach MS, Wooten W, Muenzer J. Respiratory manifestations in mucopolysaccharidoses[J]. Paediatr Respir Rev, 2011,12(2):133-138.
- [14] Gönültaş B, Yılmaz T, Sivri HS, et al. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2014,78(6):944-949.
- [15] Wold SM, Derkay CS, Darrow DH, et al. Role of the pediatric otolaryngologist in diagnosis and management of children with mucopolysaccharidoses[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2010,74(1):27-31.
- [16] Keilmann A, Läßig AK, Pollak-Hainz A, et al. Adenoids of patients with mucopolysaccharidoses demonstrate typical alterations[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2015,79(2):115-118.
- [17] Harrison R, Schaefer S, Warner L, et al. Transnasal adenoidectomy in mucopolysaccharidosis[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2018,111:149-152.
- [18] Bianchi PM, Gaini R, Vitale S. ENT and mucopolysaccharidoses[J]. Ital J Pediatr, 2018,44(Suppl 2):127.
- [19] Dohrmann T, Muschol NM, Sehner S, et al. Airway management and perioperative adverse events in children with mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses: A retrospective cohort study[J]. Paediatr Anaesth, 2020,30(2):181-190.
- [20] Clark BM, Sprung J, Weingarten TN, et al. Anesthesia for patients with mucopolysaccharidoses: Comprehensive review of the literature with emphasis on airway management[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2018,18(1):1-7.

(下转第 229 页)

- 外科杂志,2022,36(7):501-505.
- [5] Bartindale M, Heiferman J, Joyce C, et al. Facial Schwannoma Management Outcomes: A Systematic Review of the Literature[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 163(2): 293-301.
- [6] Carlson ML, Deep NL, Patel NS, et al. Facial Nerve Schwannomas: Review of 80 Cases Over 25 Years at Mayo Clinic [J]. *Mayo Clinic proceedings*, 2016, 91(11): 1563-1576.
- [7] Malic M, Jović A, Gjuric M. Multicentric Intra/Extracranial Cystic Facial Nerve Schwannoma: Case Report and Review of Literature[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 74(Suppl 3): 3872-3876.
- [8] 吴南,王方园,侯昭晖,等. 局限于内听道及桥小脑角的面神经肿瘤临床分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2019, 17(3): 330-333.
- [9] Yi H, Hu B, Yin G, et al. Primary tumors of the facial nerve misdiagnosed: a case series and review of the literature[J]. *Acta oto-laryngologica*, 2017, 137(6): 651-655.
- [10] Shirazi MA, Leonetti JP, Marzo SJ, et al. Surgical management of facial neuromas: lessons learned[J]. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society[and] European Academy of Otology and Neurotology*, 2007, 28(7): 958-963.
- [11] Kertesz TR, Shelton C, Wiggins RH, et al. Intratemporal facial nerve neuroma: anatomical location and radiological features[J]. *The Laryngoscope*, 2001, 111(7): 1250-1256.
- [12] 赵琨,李健东,付志强,等. 高分辨螺旋CT面神经管重建成像在贝尔面瘫和亨特综合征中的应用价值[J]. *中华耳科学杂志*, 2017, 15(5): 510-517.
- [13] Bartindale M, Heiferman J, Joyce C, et al. The Natural History of Facial Schwannomas: A Meta-Analysis of Case Series[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2019, 80(5): 458-468.
- [14] Cho YS, Choi JE, Lim JH, et al. Management of facial nerve schwannoma: when is the timing for surgery [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279(3): 1243-1249.
- [15] Eshraghi AA, Oker N, Ocak E, et al. Management of Facial Nerve Schwannoma: A Multicenter Study of 50 Cases[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2019, 80(4): 352-356.
- [16] Prasad SC, Laus M, Dandinarasaiah M, et al. Surgical Management of Intrinsic Tumors of the Facial Nerve [J]. *Neurosurgery*, 2018, 83(4): 740-752.
- [17] 陈树斌,石颖,苏巧彤,等. 面神经鞘膜瘤切除同期面神经重建术后效果分析[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2017, 25(4): 389-392.

(收稿日期:2023-07-20)

(上接第224页)

- [21] Mesolella M, Cimmino M, Cantone E, et al. Management of otolaryngological manifestations in mucopolysaccharidoses: our experience[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2013, 33(4): 267-272.
- [22] Bicalho CG, de Araújo Leão E, de Andrade ÁM, et al. Hearing Loss in Mucopolysaccharidosis[J]. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 25(3): e386-e391.
- [23] Wolfberg J, Chintalapati K, Tomatsu S, et al. Hearing Loss in Mucopolysaccharidoses: Current Knowledge and Future Directions[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(8): 554.
- [24] Lin HY, Shih SC, Chuang CK, et al. Assessment of hearing loss by pure-tone audiometry in patients with mucopolysaccharidoses[J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 111(4): 533-538.
- [25] Ahn J, Lee JJ, Park SI, et al. Auditory Characteristics in Patients With Mucopolysaccharidosis [J]. *Otol Neurotol*, 2019, 40(10): e955-e961.
- [26] 周玉晨,陆玲,赵宁,等. 儿童分泌性中耳炎与学习困难的相关性研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 37(3): 222-224.
- [27] Bicalho CG, Rezende MM, Nogueira AMCM, et al. A importância da avaliação otorrinolaringológica de pacientes com mucopolissacaridose[J]. *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia (Impresso)*, 2011, 15(3): 290-294.

(收稿日期:2023-08-12)