

doi: 10.3969/j.issn.1672-4933.2025.01.003

# Townes-Brocks 综合征疾病特征与听力干预方式的选择

Characteristics of Townes-Brocks Syndrome and Strategies for The Management of Hearing Loss

王丹丹 康烁烁 庄博翔 李佳楠

WANG Dan-dan, KANG Shuo-shuo, ZHUANG Bo-xiang, LI Jia-nan

**【摘要】目的** 探讨Townes-brocks syndrome(TBS综合征)患者的疾病特征,探讨如何针对听力下降的类型选择恰当的干预方式。**方法** 对TBS患者进行全面检查即对其全身的异常临床表型、化验及影像检查结果进行总结,评估并记录听力相关检查结果的异常。**结果** 结合全身多系统异常评估患者是否可耐受手术,根据听力相关检查结果制订恰当的干预方式。**结论** TBS患者应结合具体的临床表型及听力下降的程度和类型,在助听器、听骨链重建手术、人工耳蜗植入等方法中选择恰当的方式进行治疗。

**【关键词】** 唐斯-布罗克斯综合征;听力损失;SALL1基因

**【中图分类号】** R764.43 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-4933(2025)01-0008-04

**【Abstract】 Objective** This study aims to investigate the disease characteristics of patients with Townes-Brocks Syndrome (TBS) and explore appropriate interventions for different types of hearing loss. **Methods** A comprehensive examination was conducted on TBS patients, summarizing the clinical phenotype, laboratory and imaging abnormalities, as well as evaluating and recording detailed results of hearing-related examinations. **Results** Based on the evaluation of systemic multi-system abnormalities' tolerability for surgery combined with hearing-related examination results, appropriate interventions were developed. **Conclusion** The optimal treatment for patients with TBS should be chosen based on the specific clinical phenotype and the degree and type of hearing loss, including hearing AIDS, auditory chain reconstruction surgery, and cochlear implant.

**【Key words】** Townes - Brocks syndromes; Hearing loss; SALL1 mutation

Townes-Brocks 综合征是以肛门发育异常(闭锁、开口位置异常、狭窄等)、耳发育不良和/或听力障碍、拇指畸形(三指拇指或重复拇指等)为主要特征的一种常染色体显性遗传疾病。1972年由Townes和Brocks率先报道而得名<sup>[1]</sup>。目前研究认为SALL1基因是导致TBS的主要致病基因。TBS的临床表型差异较大,除上述症状外,还可合并有足部畸形、肾脏及泌尿系统异常、心脏缺陷、骨骼异常、智力障碍、发育迟缓、眼部症状等,亦有患者症状单一,仅有双侧肾脏发育不良,无任何肾外表现。同时,TBS较为罕见,其发病率为1:250000,目前为止全球发病约100余例,但家族发病率较高。

## 1 病历资料

### 1.1 一般情况

患儿,女,11个月,父母非近亲,患儿出生时父母均32岁,是家中第2个孩子,姐姐正常,父母双方家族中无类似

患者,父母及姐姐基因检测未见异常。出生体重3.2 kg,身高42 cm,头围33 cm。生育史:剖腹产,出生时Apgar评分9分,母亲妊娠期间无并发症,产前检查无异常,第2胎第2产。出院时患儿不会爬及翻身,仅能坐。儿科会诊评估:粗测发育迟缓,身体及认知发育水平约6个月。

### 1.2 外观异常

耳:双侧小耳畸形,耳廓上部前旋,左侧附耳(就诊时已完成附耳切除手术)(图1-A和图1-B);眼:右眼虹膜部分缺失,左眼外眦可见眼翳(图1-C);口:右侧口角小凹陷,似瘰口(图1-D)。双手:拇指多指畸形(图1-E、1-F、1-G、1-H);肛门:前置(图1-I);其他:发际线、鼻部、颈部、骨骼、脚趾、大腿色泽未见明显。

### 1.3 全身其他系统

肾脏:肾脏超声提示双肾弥漫性肾损伤,膀胱未见明显异常,肌酐(81.8 μmol/L)、尿素(9.4 mmol/L)偏高;肝胆胰脾未见明显异常;双足X线未见明显异常;心脏大小及

基金项目:国家重点研发计划“基因精准编辑耳聋猪模型表型评价与数据库建立”(2021YFF0702302)

作者单位:解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科医学部/国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心/听觉与平衡觉全国重点实验室 北京 100853

作者简介:王丹丹 硕士 主治医师;研究方向:耳科学

通讯作者:李佳楠,E-mail:lijianan2005@126.com



图1 TBS患者外观异常表现

形态未见明显异常。腹部超声及颅脑MRI未见明显异常；无便秘及食管管反流；生殖系统结构正常。血钾低(3.51 mmol/L)，血糖偏高(7.5 mmol/L)；血脂异常；凝血异常(凝血酶原活动度136.0%，凝血酶时间17.1s)；血型反定B抗体弱。

1.4 听觉系统影像检查

颅脑MRI未见明显异常(图2-A, 2-B)；内耳MRI：双侧水平半规管短小，左侧为著并管径增粗(图2-C, 2-D)。CT：外耳道前上方及上鼓室较局限气化，后方呈板障型乳突，面神经骨管异常粗大，走行异常，双侧听小骨位置、发育异常，右侧前庭窗骨壁稍厚，左侧前庭窗未发育，双侧水平半规管短小、左侧管径增粗，内听道中间宽大，两端相对狭窄，呈葫芦状(图3-A, 3-B)。

1.5 听力学检查

声导抗：双耳鼓室曲线“A”型，双耳镫骨肌声反射均未引出；听性脑干反应阈值：右侧气导96 dB nHL未引出，左侧气导阈值85 dB nHL，右侧骨导阈值96 dB nHL未引出，左侧骨导阈值为55 dB nHL；双耳听性脑干反应潜伏期：右侧96 dB nHL未引出，左侧气导阈值96 dB nHL可引出III波、V波；畸变产物耳声发射检查(DPOAE)：各频率均未引出有意义的DPOAE；稳态听觉诱发反应检查(ASSR)：500 Hz-1000 Hz-2000 Hz-4000 Hz对应阈值，右耳分别为94-114-107-91 dB eHL；左耳分别为：84-99-87-81 dB eHL。中潜伏期诱发电位检查(40 Hz AERP)：右耳

阈值120 dB nHL；左耳阈值110 dB nHL。

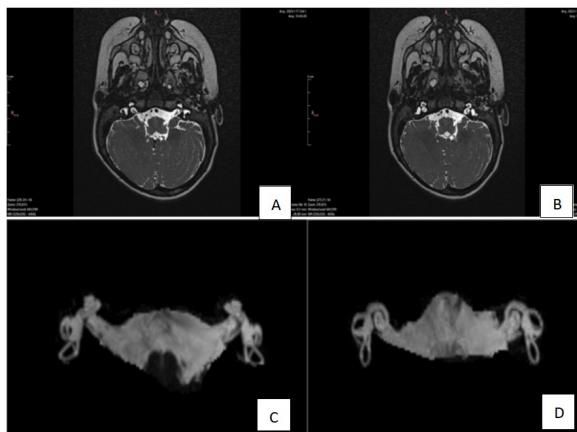


图2 颅脑MRI、内听道MRI影像表现

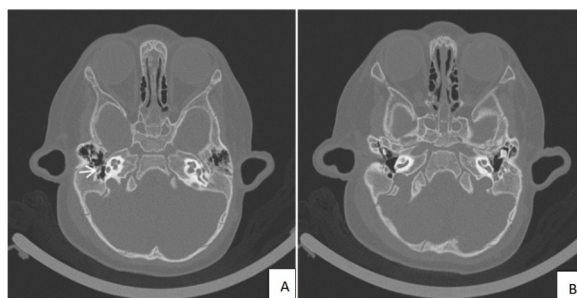


图3 颞骨CT

注：白色箭头处为粗大的面神经

1.6 基因检测

1.6.1 检测方法 以受检者血液来源的基因组DNA为检测材料，将DNA打断并制备文库，通过Roche KAPA HyperExome芯片对目标基因外显子及临近剪切区的DNA进行捕获和富集，使用MGISEQ-2000测序平台进行变异检测。测序数据质控指标为目标区域平均测序深度≥180 X，其中目标区平均深度>20 X的位点所占比例>95%。

1.6.2 检出结果 致病基因 *SALL1*；NM\_002968.2；c. 826C>T (p. Arg276Ter) 变异，染色体位置 chr16: 51175307。

2 治疗方案

2.1 听力减退的干预方案

经与患者协商，试戴Baha5power骨导助听器，观察助听效果，1年后复诊，如助听效果不理想，再次进行全身评估，如可耐受全麻手术，予以人工耳蜗植入。

2.2 肾脏异常的干预方案

给予肾脏结构及功能综合评估，根据儿科的会诊意

见,建议其定期复查肾功能,根据肾功能下降的程度给予对症治疗,如出现肾衰需血液透析或肾移植。

### 2.3 其他系统异常指标的干预方案

建议定期复查电解质、血糖、凝血,并根据结果对症治疗。

## 3 讨论

TBS的临床表现中肛门闭锁发生率约84%;耳发育不良约87%,包括上螺旋型小耳畸形和附耳,常伴有感音神经性和/或传导性听力障碍(65%);拇指畸形发生率约89%,包括三指拇指,拇指重复,很少有拇指发育不全;肾损害(42%)包括不同程度的肾功能异常,甚至终末期肾病(end stage renal disease, ESRD),可能伴有或不伴有结构异常(轻度旋转不良、异位、马蹄形肾、肾发育不全、多囊肾、膀胱外反流);先天性心脏病发生率为25%;足部畸形(52%);平足,脚趾重叠;泌尿生殖系统畸形(36%)较常见;约10%的患者有智力残疾;罕见的特征包括虹膜缺损、Duane畸形、Arnold-Chiari畸形I型,生长发育迟缓。J. Kohlhasel<sup>[2,3]</sup>将TBS表型分为主要表型、次要表型和其他表型。主要表型包括肛门畸形;外耳发育异常;手部畸形。次要表型包括听力损失;足部畸形;泌尿生殖系统畸形;先天性心脏病。其他表型为除以上表型以外的临床表型。

TBS患者临床表型差异较大,*SALL1*基因检测可用于识别非典型病例。*SALL1*基因是导致TBS的主要致病基因<sup>[4,5]</sup>,基因突变类型主要有拷贝数变异、移码突变、无义突变和剪接变异等,这些突变可能通过显性负效应或单倍体剂量不足两种机制致病<sup>[5-9]</sup>。基因突变位置和突变类型的不同可能与TBS临床表型相关,显性负效应机制可能导致较严重的临床表型,单倍体不足机制可能与轻微的临床表型相关<sup>[10,11]</sup>。*SALL1*常见的变异c C>T(*p.Arg276Ter*)在约一半的单纯性TBS病例中被检测到,大多数(94%)携带该变异的患者表现出肛门、拇指和耳朵畸形的三联征,表明其与较严重的临床表型相关,本文报道的患儿即为c826C>T(*p.Arg276Ter*)突变,染色体位置chr16:51175307,呈现出严重的临床表型。

TBS家族发病率较高。Philip等<sup>[1]</sup>报道了3个家庭,分别是母亲及2个女儿患病;母亲和1个儿子患病;1个TBS的父亲7个孩子当中有6个患病;Suckling<sup>[12]</sup>报道1个家族3代人中有4个患者;Cozzi<sup>[13]</sup>报道了4个家庭,分别是2个孩子及其姨或姑姑、1个表兄/妹患病;1个母亲及其儿子患病;1位男性患者及其姑母患病;2位男性患者及其1个侄女患病。Kajiser等<sup>[14]</sup>报道1个母亲及其2个女儿患病。Opitz<sup>[15]</sup>报道4个家庭17例患者。本文中的患儿

父母及姐姐行基因检查未发现携带该基因,亲属中亦未发现相关异常。

TBS患者中,肾脏受累在成人和儿童中多有报道,有部分患者仅有肾脏表现,这种患者往往发现较晚,文献报道肾脏受累诊断的中位年龄为30岁,肾移植的中位年龄为49岁<sup>[16]</sup>。肾脏表现可为肾发育不良,如局灶性和节段性肾小球硬化等、单侧肾发育不全或多囊肾、双侧膀胱输尿管反流、后尿道瓣膜或尿道狭窄、双侧或单侧小肾、肾皮质囊肿、膀胱憩室、肾功能衰竭。约有5%的TBS肾脏受累患者发现时达到肾衰程度,但肾功能受累较轻的患者往往逐渐进展,最终需要透析或肾移植<sup>[17,18]</sup>。TBS患者家族遗传现象较明显,约每个孩子都有50%的风险遗传*SALL1*致病基因,因此,家族中如有TBS患者,建议家族成员进行肾脏及相关基因检查,以实现早发现早干预的目的。

目前听力筛查已基本普及,婴幼儿期即可对听力进行准确的诊断,听力缺陷儿童配戴助听器或植入人工耳蜗,助听后听觉能力和言语能力的效果是家长、听力师和康复训练工作者关心的问题<sup>[19,20]</sup>。本文所述患者目前已经配戴Baha骨导助听器1年余,根据患儿的认知能力评估,IT-MAIS、Littl EARS、PEACH适合用于评估该患儿的助听效果,经评估IT-MAIS得分为1分,Littl EARS得分为0分,PEACH得分为1分,效果欠佳。

目前,TBS相关文献中包含精确的听力学评估报告的报道较少,通常只简单描述为听力异常或感音神经性聋、传导聋或混合性聋。本例患者住院时进行全面准确的听力学评估,右耳为极重度感音神经性聋,左耳为混合性聋,考虑到患儿较小、发育迟缓、颞骨畸形、凝血、肾功能、电解质等指标异常,手术风险较高,暂未行右耳人工耳蜗植入,给予左耳配戴助听器,初次试戴Baha5power骨导助听器时有突然大哭的表现。因此,决定暂给予左耳配戴BAHA骨导助听器,观察助听效果。如效果不佳,再次评估全麻手术风险,具备全麻手术条件前提下行人工耳蜗植入治疗。TBS听力损失干预方式仍应根据听力异常具体类型和程度给予合理的临床决策,包括干预方式、手术时机的选择等。同时,尚需要更多针对听力损失的详细描述和基因数据,形成更大的样本量,以便于更科学、全面地对TBS听力损失的发病机制、诊断及治疗进行相关研究,最终使患者获得更好地交流能力。

### 参考文献

- [1] Philip L, Townes A, Eric RB, et al. Hereditary syndrome of imperforate anus with hand, foot, and ear anomalies [J]. *J Pediatr*. 1972, 81(2): 321-326.
- [2] Kohlhasel J. Townes-Brocks Syndrome[EB/OL]. In: Adam MP, Mirzaa

- GM, Pagon RA, et al. editors. GeneReviews® [Internet]. [Updated 2016 Jan 14]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2023.
- [3] Yang G, Yin Y, Tan Z, et al. Whole-exome sequencing identified a novel heterozygous mutation of SALL1 and a new homozygous mutation of PTPRQ in a Chinese family with Townes-Brocks syndrome and hearing loss[J]. BMC Med Genomics, 2021,14(1):1-7.
- [4] Liberalesso P, Cordeiro ML, Karuta S, et al. Phenotypic and genotypic aspects of Townes-Brock syndrome: case report of patient in southern Brazil with a new SALL1 hotspot region nonsense mutation[J]. BMC Med Genet, 2017,18(1):125-125.
- [5] Kiefer SM, Ohlemiller KK, Yang J, et al. Expression of a truncated Sall1 transcriptional repressor is responsible for Townes-Brocks syndrome birth defects[J]. Hum Mol Genet, 2003,12(17):2221-2227.
- [6] Nishinakamura R, Matsumoto Y, Nakao K, et al. Murine homolog of SALL1 is essential for ureteric bud invasion in kidney development[J]. Development (Cambridge, England), 2001,128(16): 3105-3115.
- [7] Kiefer SM, Robbins L, Barina A, et al. SALL1 truncated protein expression in Townes-Brocks syndrome leads to ectopic expression of downstream genes[J]. Hum Mutat, 2008,29(9):1133-1140.
- [8] Kohlhase J, Taschner PE, Burfeind P, et al. Molecular analysis of SALL1 mutations in Townes-Brocks syndrome[J]. Am J Hum Genet, 1999,64(2):435-445.
- [9] Bozal-Basterra L, Gonzalez-Santamarta M, Muratore V, et al. LUZP1, a novel regulator of primary cilia and the actin cytoskeleton, is a contributing factor in Townes-Brocks Syndrome[J]. Elife, 2020, 9: e55957.
- [10] Miller EM, Hopkin R, Bao L, et al. Implications for genotype-phenotype predictions in Townes-Brocks syndrome: case report of a novel SALL1 deletion and review of the literature[J]. Am J Med Genet A, 2012,158A(3):533-540.
- [11] Borozdin W, Steinmann K, Albrecht B, et al. Detection of heterozygous SALL1 deletions by quantitative real time PCR proves the contribution of a SALL1 dosage effect in the pathogenesis of Townes-Brocks syndrome[J]. Hum Mutat, 2006,27(2):211-212.
- [12] Suckling PV. Familial incidence of congenital abnormalities of the anus and rectum[J]. Arch. Dis. Child, 1949,24(117):75-75.
- [13] Cozzi F, Wilkinson AW. Familial incidence of congenital anorectal anomalies[J]. Surgery, 1968 ,64: 669-671.
- [14] Kaijser K, Malmstrom-groth A. Ano-rectal abnormalities as a congenital familial incidence[J]. Acta Paediatr (Stockh), 1957,46(2): 199-200.
- [15] Neri G, Blumberg B, Miles PV, et al. Sensorineural deafness in the FG syndrome: report on four new cases[J]. Am J Med Genet, 1984,19(2): 369-377.
- [16] Beaudoux O, Lebre AS, Doco Fenzy M, et al. Adult diagnosis of Townes-Brocks syndrome with renal failure: Two related cases and review of literature[J]. Am J Med Genet A, 2021,185(3):937-944.
- [17] Botzenhart EM, Bartalini G, Blair E, et al. Townes-Brocks syndrome: twenty novel SALL1 mutations in sporadic and familial cases and refinement of the SALL1 hot spot region[J]. Hum Mutat, 2007,28(2): 204-205.
- [18] Botzenhart EM, Green A, Ilyina H, et al. SALL1 mutation analysis in Townes-Brocks syndrome: twelve novel mutations and expansion of the phenotype[J]. Hum Mutat, 2005,26(3):1-9.
- [19] 冀飞, 郝昕, 洪梦迪, 等. 语前聋人工耳蜗植入患者听觉和言语康复效果的问卷分级评估[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2004,39(10): 12-16.
- [20] 陈雪清, 张忠心. 小龄耳聋儿童听觉能力发展问卷评估[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2011,19(4):349-352.

收稿日期 2024-09-13  
责任编辑 蒋 春

(上接4页)

- [28] King KA, Choi BY, Zalewski C, et al. SLC26A4 genotype, but not cochlear radiologic structure, is correlated with hearing loss in ears with enlarged vestibular aqueduct[J]. Laryngoscope, 2010, 120(2): 384-389.
- [29] Sennaroglu L, Bajin MD. Classification and current management of inner ear malformations[J]. Balkan Med J, 2017, 34(5): 397-411.
- [30] Forli F, Lazzerini F, Auletta G, et al. Enlarged vestibular aqueduct and Mondini Malformation: audiological, clinical, radiologic and genetic features[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2021, 278(7):2305-2312.
- [31] Huang S, Han D, Yuan Y, et al. Extremely discrepant mutation spectrum of SLC26A4 between Chinese patients with isolated Mondini deformity and enlarged vestibular aqueduct[J]. J Transl Med, 2011,9(1): 167-167.
- [32] Ruthberg J, Ascha MS, Kocharyan A, et al. Sex-specific enlarged vestibular aqueduct morphology and audiometry[J]. Am J Otolaryngol, 2019,40(4): 473-477.
- [33] Han JW, Wang L, Zhao H, et al. Biomechanical analysis of the clinical characteristics of enlarged vestibular aqueduct syndrome with Mondini malformation[J]. Acta Otolaryngol. 2020,140(10):813-817.
- [34] Colvin IB, Beale T, Harrop-Griffiths K. Long-term follow-up of hearing loss in children and young adults with enlarged vestibular aqueducts: relationship to radiologic findings and Pendred syndrome diagnosis[J]. Laryngo scope, 2006,116(11):2027-2036.
- [35] Ascha MS, Manzoor N, Gupta A, et al. Vestibular Aqueduct Midpoint Width and Hearing Loss in Patients With an Enlarged Vestibular Aqueduct[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 143(6): 601-608.

收稿日期 2024-09-25  
责任编辑 蒋 春