

doi: 10.3969/j.issn.1672-4933.2025.01.008

歌舞伎面谱综合征疾病特征与人工耳蜗植入

Cochlear Implantation in a Child with Kabuki Make-up Syndrome

王倩 王淑为 于司函 李佳楠

WANG Qian, WANG Shuwei, YU Sihan, LI Jia-nan

【摘要】 本文分析1例歌舞伎面谱综合征患儿临床表现和基因诊断,总结其听力语言康复效果。该患儿出生后3个月发现双耳听力差,生长发育迟缓。患儿携带KMT2D c.6109+2T>C (splicing) 突变,同时携带SLC26A4 c.1286C>A (Ala429Glu) 杂合变异。人工耳蜗植入开机后3个月,患儿对林氏六音可分辨并仿说。开机后5年,SIR得分4分,CAP得分6分。人工耳蜗助听听阈范围30~35dB HL。在专业康复机构进行听力语言亲子课程,每周2次,每次40分钟。开机后3年增加康复强度,开展认知理解、感统、言语矫治、听力语言、逻辑思维课程,每周5天,每天45~60min。患儿长时纠音易引发喉炎,中午瞌睡,学语进度缓慢。构音器官力量不足,发音不清晰。后期可说简单儿歌,可进行日常简单对话。

【关键词】 Kabuki综合征;人工耳蜗植入;常染色体显性遗传

【中图分类号】 R764.43

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-4933(2025)01-0030-04

【Abstract】 This medical record analyzes the clinical presentation and genetic diagnosis of a child with kabuki face-spectrum syndrome, and summarizes the results of his hearing and speech rehabilitation. The child was found to have poor hearing in both ears three months after birth. Growth and development were delayed. The child carried the KMT2D c.6109+2T>C(splicing) mutation, as well as a heterozygous SLC26A4 c.1286C>A(Ala429Glu) mutation. Three months after boot-up, the child was able to discriminate and mimic the LAM six sounds. Five years after start-up, the SIR score was 4 and the CAP score was 6. Cochlear implant hearing thresholds ranged from 30 to 35 dB HL, and the child was enrolled in a 40-minute, twice-weekly hearing and speech parent-child program at a professional rehabilitation facility after start-up. Three years after the start-up in the increase in the intensity of rehabilitation, cognitive understanding, sensory, speech correction, hearing speech, logical thinking courses, 5 days a week, 45-60min a day a course. The child's long-time sound correction is easy to cause laryngitis, dozing at noon, and slow progress in learning language. Insufficient strength of sound-constituting organs, insufficiently clear articulation. After four years, the child can speak simple children's songs and daily simple conversations.

【Key words】 Kabuki syndrome; Cochlear implantation; Autosomal dominant inheritance

1 引言

歌舞伎面谱综合征(kabuki make-up syndrome),又称Kabuki综合征,别名Niikawa-Kuroki综合征^[1]。Kabuki综合征患者外貌特征与日本歌舞伎演员的装扮相似,是以特殊面容、皮肤纹理异常、骨骼发育异常、先天内脏发育畸形、身材矮小及智力低下等为主要特征的症候群,多伴有内分泌、免疫系统异常的常染色体显性遗传疾病^[1]。日本发病率为1/32000^[2],澳大利亚和新西兰的发病率达到1/86000^[3],男女比例1.16:1.00^[4]。Kabuki综合征诊断的主要指标:(1)致病性和可能致病性变异KMT2D或

KDM6A。KMT2D或KDM6A为致病性突变或Richards等^[5]定义可能致病性变异;临床意义未明的位点不能作为主要诊断指标;(2)在生命的某阶段有典型面部特征:长眼裂(按年龄测量的眼裂长度 ≥ 2 SD)伴下眼睑1/3外翻和如下中的2项:(1)拱形眉和阔眉伴外1/3豁口眉或稀疏眉;(2)短鼻小柱,扁鼻尖;(3)大扇风耳;(4)胎脂垫。KS特征面容会随年龄不断变化,3~12岁最典型,婴儿期较难识别,青春期下眼睑外翻可能会消失。本文就临床1例歌舞伎面谱综合征合并共同腔畸形行人工耳蜗植入术病例进行分析。

基金项目:国家重点研发计划(2021YFF0702302);解放军总医院青年自主创新科学基金项目(22QNFC032)

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:王倩 硕士 听力师;研究方向:听力学相关测试及听力损失干预效果评估

通讯作者:李佳楠,E-mail:lijianan2005@126.com

2 方法

2.1 病历资料

患儿男性,人工耳蜗植入年龄1岁2月。出生后3个月发现双耳听力差。现病史:双侧感音神经性聋,分泌性中耳炎。生长发育迟缓。精神状态良好。既往史:患儿出生2天因肛门闭锁行手术治疗。出生后2月因主动脉狭窄行手术治疗。外院诊断心肌损伤,予营养心肌治疗。自幼发育落后,伴喂养困难。父母及1姐均体健,无听觉障碍,家族中无其他传染病及遗传病史。母亲怀孕无特殊病史,患儿早产(35周)。

(1)听力学检查结果显示:①ASSR测试双耳500 Hz、1000 Hz、2000 Hz、4000 H 阈值为:左耳:85 dB eHL、110 dB eHL、100 dB eHL、105 dB eHL;右耳:65 dB eHL、90 dB eHL、80 dB eHL、85 dB eHL。②声导抗测听结果显示左耳未完成配合,右耳鼓室图B型,声反射均未引出。③ABR 阈值:左耳90 dB HL,右耳70 dB HL。④DPOAE:双耳各频率未引出有意义的结果。⑤听性脑干反应潜伏期测试结果如表1所示,左耳仅见波V,右耳I-V间期正常。(2)入院查体:发育迟缓,营养不良,表情略呆滞,查体不合作。呼吸不规整,双肺呼吸音粗,可闻及少量湿啰音。左肩胛骨下缘可见3 cm 术后创面,左侧上腹部可见术后瘢痕4 cm。肛门术后改变(瘢痕),左侧可能隐睾,左脚趾第2~3趾重叠趾。喉摩擦感存在,间接喉镜检查不配合,喉间痉挛。右耳屏前可见先天性瘘管。(3)影像学检查:颞骨CT:双侧中耳乳突炎、双侧外半规管短小;头颅MRI平扫未见异常。(4)心电图:窦性心动过速,心电图不正常,T短P-R间期不完全性右束支阻滞。(5)超声检查:双侧腹股沟区睾丸结构,隐睾可能性大。主动脉瓣少量反流。(6)基因报告:KMT2D (NM_003482.4),杂合,常染色体显性传,c.6019+2T>C (splicing),致病性,新生变异;患儿临床表型与KMT2D基因突变导致的歌舞伎综合征I型高度相关,需重点关注并临床相关科室随诊。

2.2 人工耳蜗植入手术

该患儿于2019年在我院行右侧人工耳蜗植入,植入体型号为Medel Concerto,处理器型号为Opus2。麻醉插管时发现声门下狭窄,但麻醉导管可以通过。术中阻抗正常,ART反应波形波幅小,多数电极能引出波形。术中电钻触碰压迫面神经,镫骨畸形。该患儿术后诊断Kabuki综合征合并重度感音神经性聋、分泌性中耳炎、面

神经畸形(左)。该患儿术后X光片(内听道史氏位)见图1。



图1 人工耳蜗术后X光片

2.3 术后调机与评估

2.3.1 人工耳蜗调机阻抗及电刺激映射 (1)阻抗结果:该患儿术后开机1年8个月各电极阻抗结果均在正常范围以内(<15 kΩ),如图2所示。(2)人工耳蜗电刺激映射:该患儿采用游戏测听与视觉强化测听相结合方法完成电刺激阈值调试,专注力欠佳,需要家长配合调机师引导孩子完成测试。该患儿的人工耳蜗12对电极全部打开,术后开机1年8个月后电刺激映射结果如图3所示,患儿对大声音,例如拍手无不舒适感受,可跟着调机师复述林氏六音。

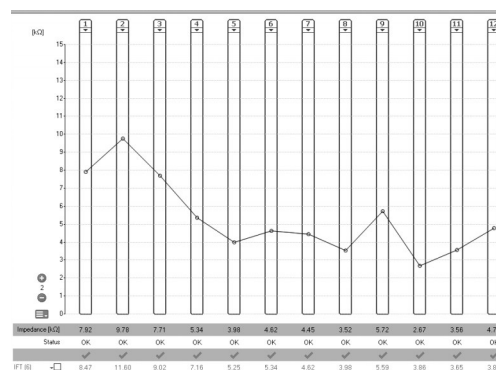


图2 人工耳蜗术后阻抗

2.3.2 人工耳蜗术后评估 患儿开机后3个月,对林氏六音可仿说,发音不清晰。开机5年后SIR得分3分,CAP得分5分,MAIS问卷27分。助听听阈结果如图4,术后

表1 听性脑干反应潜伏期测试结果

刺激声	刺激声强度 dBnHL	I (ms)	III (ms)	V (ms)	I-III (ms)	III-V (ms)	I-V (ms)
左	100	/	/	6.24	/	/	/
右	100	1.69	4.29	5.98	2.60	1.69	4.29

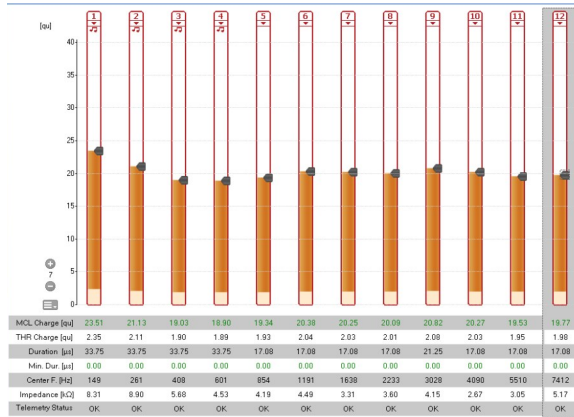


图3 人工耳蜗术后电刺激映射

3个月患儿右侧人工耳蜗助听听阈(红色标记)范围30~35 dB HL,左侧助听器助听听阈(蓝色标记)范围40~45 dB HL。

2.3.3 人工耳蜗术后康复 该患儿家属对孩子听力言语康复非常重视,付出极多的心血。通过与家属沟通,调机师建采用人工耳蜗对侧配戴助听器模式、采用康复机构与家庭康复相结合的模式进行言语治疗。术后开机后在专业康复机构进行听力语言亲子课程,每周2次,每次40分钟。开机后3年增加康复强度,开展认知理解、感统、言语矫治、听力言语、逻辑思维课程,每周5天,每天45~60 min。患儿长时纠音易引发喉炎,中午瞌睡,学语进度缓慢。构音器官力量不足,发音不清晰。开机四年后可说简单儿歌、日常简单对话。

3 讨论

目前,Kabuki综合征已鉴定602种致病性变异,其中移码变异占52.66%,无义变异占34.55%,剪切位点变异占7.4%,错义变异占5.31%^[6]。KMT2D基因型编码哺乳

动物组蛋白H3赖氨酸4(H3K4)甲基转移酶,KMT2D已被证明可以独立于酶活性激活增强子。该酶在胚胎和成人组织中广泛表达,对早期胚胎发育至关重要,在各种非神经组织中起关键作用。Kabuki综合征患者可出现包括小脑萎缩、Dandy-Walker畸形、Arnold-Chiari畸形、蛛网膜下囊肿、脑皮质发育不良、脊髓空洞积液、海马萎缩和胼胝体发育不全等脑结构异常^[7]。目前,国内外对KMS患者的治疗主要是对症治疗,对怀疑此病的患儿进行基因筛查;孕期胎儿行彩色多普勒超声和染色体检查有助于尽早发现疾病,早期对患儿进行智力训练和营养,增加患儿进食量和变换体位治疗胃食管反流,对喂养困难的患儿可行胃造口置管,进行生长发育评估和智力评估;早期手术干矫、正颌畸形,如髋关节脱位、唇腭裂等。对患有孤独症等明显认知障碍的患儿应提供心理教育测试和特殊教育服务,并由儿科医生或精神病学专家进行专业评估;癫痫患儿抗癫痫治疗。对存活的患儿每年随访1次,检测患儿身高、体重和头围^[7]。

本例患儿合并多器官疾病,行人工耳蜗植入术前应注意会诊讨论。麻醉科术前评估提示该患儿麻醉风险极高,麻醉插管时发现声门下狭窄,更换较窄麻醉导管方可通过。患儿术后苏醒缓慢,在进行肛门闭锁主动脉狭窄行手术治疗后,出现了喉头水肿及气喘呼吸困难症状。术前儿科会诊该患儿易发生心肌损伤、重症肺炎等并发症。心内科提示该患儿可能会出现术中心动过速,应特别关注。患儿体重较同月龄儿童低,术后应支持治疗,密切观察生命体征,予抗生素预防感染。同时由于患儿为Kabuki综合征,应长期观察颅脑发育情况。该患儿于2019年开机,开机后1个月、2个月、3个月、6个月、12个月都进行了调机。开机满1年后每年调试1~2次。

对于患儿喂养困难,应注意进食增稠,餐后定位,治疗胃食管反流;如果喂养困难严重,可置胃造口管;如患

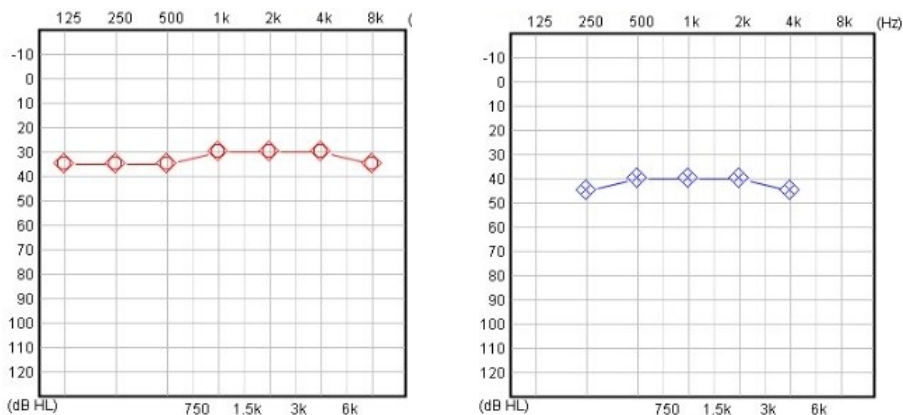


图4 人工耳蜗术后助听听阈

注:术后三个月助听听阈结果,右耳CI,左耳HA

儿认知障碍明显,则提供心理教育测试和特殊教育服务,以满足需求。同时,应注意预防继发并发症:对于患有特定心脏缺陷的患者,需要在任何手术之前和期间进行预防性抗生素治疗。对患儿进行定期监测。

参考文献

- [1] Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y, et al. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency[J]. *J Pediatr*, 1981, 99(4):565-569.
- [2] Wang YR, Xu NX, Wang J, et al. Kabuki syndrome: review of the clinical features, diagnosis and epigenetic mechanisms[J]. *World J Pediatr*, 2019, 15(6):528-535.
- [3] White SM, Thompson EM, Kidd A, et al. Growth, behavior, and clinical findings in 27 patients with Kabuki syndrome[J]. *Am J Med Genet*, 2004, 127(2):118-127.

- [4] Matsumoto N, Niikawa N. Kabuki make-up syndrome: a review[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2003, 117C(1):57-65.
- [5] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. *Genet Med*, 2015, 17(5):405-424.
- [6] Adam MP, Hudgins L, Hannibal M. Kabuki Syndrome[EB/OL]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62111.htm>, 2024-4-25.
- [7] Cuvertino S, Hartill V, Colyer A, et al. A restricted spectrum of missense KMT2D variants cause a multiple malformations disorder distinct from Kabuki syndrome[J]. *Genetics in Medicine*, 2020, 22(5):867-877.

收稿日期 2024-10-19
责任编辑 李思阳

(上接21页)

出现肾功能衰竭,同时伴有听力损失和眼部异常,女性具有多样表型,通常受影响较小,在60岁时高达20%的女性会出现肾衰竭。临床对COL4A5基因突变引起的XLAS高度重视,目前无文献证明Alport综合征与共同腔畸形有相关性。本病例患儿同时患有Alport综合征及共同腔畸形,应注意术前评估影像学资料,选择适宜电极,评估手术风险。本患者选择圆窗入路电极植入手术,术中出现井喷,也可选择外半规管入路U型插入电极可降低手术难度。井喷患者术中应严密封闭鼓阶开窗处,严格无菌操作,预防术后脑脊液漏和颅内感染风险。

患儿目前仅出现听力相关疾病。96.4%的患儿10岁及以前出现肾脏相关疾病,临床首发症状多样,70.9%的患儿合并不同程度的蛋白尿,9.1%的患儿表现为肾病综合征,43.6%的患儿表现为镜下血尿^[7]。因此,定期尿检对Alport综合征患儿的早期诊断十分重要。AS患者在婴儿晚期经常出现感音神经性耳聋。到40岁时,90%的男性患者和约12%的女性患者患有听力损失。眼部病变多发生于疾病晚期,在儿童期少见^[8]。本患儿尽管尚未出现肾脏及眼部相关疾病,但对其常规随访仍不可放松。

对于Alport综合征患儿的听力言语康复家长应予以足够重视,本病例为疑似病例合并共同腔畸形,与增加了患儿康复的难度。家长自学康复课程,采取家庭-学校相结合的模式,同时进行感统认知训练,使得孩子的言语康复效果好于共同腔畸形的患儿平均水平,其方法值得借鉴。

参考文献

- [1] Savige J, Ariani F, Mari F, et al. Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(7):1175-1189.
- [2] Mallett A, Tang W, Clayton PA, et al. End-stage kidney disease due to Alport syndrome: Outcomes in 296 consecutive australia and new zealand dialysis and transplant registry cases[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(12):2277-2286.
- [3] Hattori M, Sako M, Kaneko T, et al. End-stage renal disease in Japanese children: A nationwide survey during 2006-2011[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2015, 19(5):933-938.
- [4] Alport综合征协作组, 国家肾脏疾病临床医学研究中心. Alport综合征诊治专家共识(2023版)[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(20):1507-1525.
- [5] 赵颖玲, 于力. Alport综合征的临床表现及诊疗进展[J]. *罕见病杂志*, 2022, 29(4):1-4.
- [6] Gibson JT, Sadeghi-Alavijeh O, Gale DP, et al. Pathogenicity of missense variants affecting the collagen IV $\alpha 5$ carboxy non-collagenous domain in X-linked Alport syndrome[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):11257-11267.
- [7] 倪婕, 陈植, 凌晨, 等. 儿童Alport综合征的临床、病理及基因分析全文替换[J]. *罕见病研究*, 2022, 1(3):259-267.
- [8] Yamamura T, Nozu K, Fu XJ, et al. Natural history and genotype-phenotype correlation in female x-linked alport syndrome[J]. *Kidney Int Rep*, 2017, 2(5):850-855.

收稿日期 2024-09-13
责任编辑 蒋春