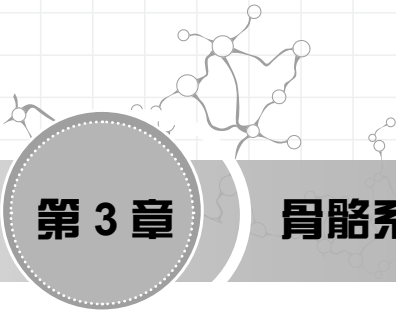




第 3 章

骨骼系统罕见疾病



致死性发育不全

【中文名】致死性发育不全、致死性畸胎

【英文名】thanatophoric dysplasia (TD)

【定义】致死性发育不全为一致死性的疾病，长骨会发育的短且弯，股骨可于 X 线片上表现出弯曲形状，扁椎畸形，具加宽的椎间盘空隙。

【临床表现】严重的生长缺陷，巨脑症合并有前额融合、变平的鼻梁及眼球突出的眼睛，胸部窄小合并肋骨较小，四肢小肢畸形合并有短指（趾），腹部隆凸，小脑与其他脑部实质的异常。

第Ⅰ型：患者大多数为此型，具有正常的颅部外形，弯曲的长骨，四肢严重短小，胸腔空间小，胚胎时期或于新生儿期即死亡。

第Ⅱ型：类似于第Ⅰ型，但此型可形成成长的股骨，患者颅部呈现蝶式立体交叉外形是因颅骨缝合线过早关闭。

有些患者的特征会介于第Ⅰ型与第Ⅱ型之间。

【诊断】常染色体显性遗传，是因成纤维细胞生长因子受体（fibroblast growth factor receptor-3, *FGFR3*）基因突变所导致的疾病，已知在第 4 条染色体上（4p16.3）产生基因突变，因此需结合病史，尤其是家族史、婚育史及症状、体征、辅助检查（超声、X 线片、细胞遗传学、染色体等检查）做出诊断。

重型软骨发育不全伴发育迟缓和黑棘皮症

【中文名】重型软骨发育不全伴发育迟缓和黑棘皮症

【英文名】severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN)

【定义】重型软骨发育不全伴发育迟缓和黑棘皮症是一种罕见的骨生长遗传病，主要表现为骨骼、脑以及皮肤异常。

【临床表现】患者身材矮小，尤其是四肢极其短小；小腿骨骼不正常的弯曲；胸廓小，肋骨短，锁骨弯曲；手指短而宽；四肢皮肤皱褶。大脑结构异常而引起癫痫，严重的发育迟缓和智力缺陷。

黑棘皮症为渐进性的皮肤疾病，主要表现为皮肤黑、厚而柔软，多发生在婴儿及儿童早期。

患有 SADDAN 的患儿往往可以活到童年期和成年。

【诊断】SADDAN 是一种常染色体隐性遗传病，由于机体内体细胞中 *FGFR3* 基因的一个位点突变引起该疾病的发生。结合病史、症状、体征以及辅助检查，如产前超声检查、X 线检查以及 DNA 检测可诊断。

软骨发育不全

【中文名】软骨发育不全

【英文名】achondroplasia

【定义】软骨发育不全这是由于基因突变或者环境影响而导致的长骨生长增殖缺陷，主要表现为四肢短小，是最常见的一种侏儒症。

【临床表现】本病是侏儒的最常见原因。胎儿娩出时即可见其身体长度正常而肢体较短，这种差别以后逐渐明显。肢体近端如肱骨及股骨比远端骨更短。患儿脂肪臃肿，至发育成熟，平均身高男性为 135cm，女性为 123cm。文献上有身高 62.8cm 的报道。患儿身体的中点在脐以上，有时甚至在胸骨下端，两手只能碰到股骨下粗隆的下方，而不像正常人那样可以达到大腿下 1/3。

头颅增大，有的患者有轻度脑积水，前额突出，马鞍型鼻梁，扁平鼻、厚嘴唇，舌伸出（婴儿）。中耳炎，反复发作会导致传导性耳聋。胸腔扁而小，肋骨异常的短。胸椎后突，腰椎前突，以后者为明显。骶骨较水平使臀部特征性的突出。手指粗而短，分开，常可见 4、5 指为一组，2、3 指为一组，拇指为一组，似“三叉戟”。有的患者伸肘动作轻度受限。下肢呈弓形，走路有滚动步态。

智力发展正常，牙齿好，肌力亦强，性功能正常。

【诊断】诊断依据：①四肢短小与躯干长短不成比例，呈软骨发育不全性侏儒形，即头大、鼻塌、下颌及前额突出、颈短，臀部后突、腰前凸，骨盆前倾。②智力、性征和肌肉发育均正常。③手指呈车辐样散开，手常不能摸及臀部。④有的表现出脊柱侧弯，甚至出现椎管狭窄、脊髓和神经症状。常伴有 O 型腿畸形。

检查方法：产前超声检查及 DNA 检测、X 线检查。

颅盖大，前额突出，顶骨及枕骨亦较隆突，但颅底短小，枕大孔变小而呈漏斗型。

长骨变短，骨干厚，髓腔变小，骨骺可呈碎裂样或不整齐。在膝关节部位，常见骨端呈 V 形分开，而骨骺的骨化中心正好嵌入这 V 形切迹之中。由于骨化中心靠近骨干，使关节间隙有增宽的感觉。下肢弓形，腓骨长于胫骨，上肢尺骨长于桡骨。

椎体厚度减少，但脊柱全长的减少要比四肢长度的减少相对少很多。自第一腰椎至第五腰椎，椎弓间距离逐渐变小。脊髓造影可见椎管狭小，有多处椎间盘后突。

骨盆狭窄，各个径均小，髋臼向后移，接近坐骨切迹，有髋内翻，髋臼与股骨头大小不对称。肋骨短，胸骨宽而厚。肩胛角不锐利，肩胛盂浅而小。

季肋发育不全

【中文名】季肋发育不全

【英文名】hypochondroplasia

【定义】季肋发育不全是一种遗传病，患者四肢短小，前额突出，脊柱发育不正常，但症状通常于 2~4 岁后才会出现。

【临床表现】出生时症状并不明显，身高、体重及头围皆为正常。童年时期 2~4 岁时症状会变得显著，手、脚和四肢短小且不成比例，前额通常会突出但头颅部却并未受影响，脊柱有些不正常与软骨发育不全症相同，但依个案状况程度不同，较少像软骨发育不全症发生的情况。

季肋发育不全是一种不太严重的软骨发育不全症，通常患者成长至成人时身高为 128~165cm。有些患者在童年早期会有典型的弓型腿发育，但随着年龄增长这种状况时常会自发性地改善，也有些患者会因此症而合并有巨脑症，此外约有 10% 的患者有中度的智能迟缓现象产生。

与正常人一样的生命期，可能会有中度的智力缺损。

【诊断】该病为常染色体显性遗传，位于第4对染色体上成纤维细胞生长因子受体（*FGFR3*）基因发生缺陷。大多数患者为基因产生突变所致，若双亲其中一人为患者，其下一代子女，不分性别，每胎皆有50%概率遗传此症。

诊断根据病史、症状、体征以及辅助检查，辅助检查包括产前超声检查、DNA检测、X线检查。

Blomstrand type 软骨发育不全

【中文名】Blomstrand type 软骨发育不全

【英文名】chondrodysplasia- blomstrand type

【定义】Blomstrand type 软骨发育不全是一种罕见的致死性先天性疾病，主要特征为骨发育异常。

【临床表现】骨成熟度极高，出生时骨密度增加，早产，四肢短，身材矮小。

【诊断】结合病史、临床表现、体格检查可诊断。

软骨成长不全

【中文名】软骨成长不全

【英文名】achondrogenesis (ACG)

【定义】软骨成长不全是一种致死性的骨骼发育不良，极为罕见。本病于1936年首先由Paremtl提出，属于常染色体隐性遗传。所报道的病例均为死产或死于新生儿期。

软骨成长不全是软骨发育异常（骨骼和软骨畸形）中最严重的一种疾病，主要表现为身材矮小、上肢短小以及其他骨骼异常。大多患儿早产、死产或因呼吸衰竭死于新生儿期，也有些患儿经医疗支持可延长生命。

【临床表现】有研究学者已经描述了该病的3种形式，分别为IA型软骨成长不全、IB型软骨成长不全、2型软骨成长不全。这些类型是按照疾病的症状、体征、遗传型以及遗传原因来判定的，也可能存在其他的类型，但是其病因还不清楚。

2型软骨成长不全：患儿四肢短小，肋短而胸廓小，肺发育不良；也可能表现为脊柱、骨盆钙化不全。典型的面部特征表现：前额突出，小下巴，在某些情况下，也表现为唇腭裂。腹部膨隆，患儿在出生前常常出现胎儿水肿。颅骨较软，但是在X线片上表现正常。

【诊断】软骨成长不全的诊断标准：①临床上具有严重的肢体短小畸形，且躯干也短。②病理改变主要是静止的软骨细胞呈现明显的细胞过多伴有大而空的软骨细胞，而基质缺乏；软骨内骨化阻滞，但骨膜成骨旺盛。③X线检查特征：全身的骨骼缺乏骨化，伴腰、骶椎完全无骨化。

【鉴别诊断】本病应与其他骨骼发育不良性疾病如软骨发育不全、迟缓性软骨发育不全及致死型侏儒相鉴别。

1A型软骨成长不全

【中文名】1A型软骨成长不全

【英文名】achondrogenesis type 1A (ACG1A), Houston-Harris type

【定义】1A型软骨成长不全是一种罕见的遗传病，以软骨和骨形成异常为特征。ACG1A与其他遗传缺陷类型疾病不同，与异常的软骨形成细胞有关。

【临床表现】患儿四肢极短，胸廓狭小，肋骨易骨折，颅骨软，脊柱和骨盆骨化不全，颈短，肺发育不全，腹部隆起，低出生体重。

【诊断】患儿在出生时表现为四肢短小、头大的特殊体征，因此很容易被诊断，X线检查可观察到骨骼的特征性表现，四肢骨骼短而宽，骨骼大小比例异常。

1B 型软骨成长不全

【中文名】1B 型软骨成长不全

【英文名】achondrogenesis type 1B (ACG1B), Parenti-Fraccaro type

【定义】1B 型软骨成长不全是骨骼疾病中最严重的一种形式, 是 *SLC26A2* 基因突变引起的一种常染色体隐性遗传疾病, 该类型也被称为 Parenti-Fraccaro 型, 主要特征为上肢短小、胸窄、腹部圆而突出。ACG1B 与异常的软骨基质有关。

【临床表现】身材极小, 头大, 鼻梁低平, 下颌小, 严重的短肢, 颅骨、椎骨、腓骨、跖骨以及跟骨骨化不全, 髌骨呈钝锯齿形, 长骨呈星形, 肋骨极短, 手指和脚趾短, 脚可能会内旋, 患儿常常会出现脐周疝或腹股沟疝。

【诊断】需要结合临床、放射、组织病理学特征诊断 1B 型软骨成长不全。

DNA 检测 *SLC26A2* (DTDST) 是目前已知的唯一与该病相关的基因。临床上可经分子遗传学检测 *SLC26A2* (DTDST) 基因来确诊; 对于用分子遗传学不能检查出 *SLC26A2* (DTDST) 基因突变的少数患者, 可在培养的皮肤成纤维细胞瘤中掺入磷酸盐化验。

Torrance 型扁平椎骨发育不良

【中文名】Torrance 型扁平椎骨发育不良、Torrance 型致死性扁平椎骨发育不良

【英文名】platespondylic dysplasia, Torrance type, PLSD-T

【定义】Torrance 型扁平椎骨发育不良是一种非常罕见的遗传性疾病, 表现为严重的骨骼生长紊乱, 常在出生前或出生后不久就死亡。

【临床表现】颅底骨化程度低, 脊椎骨扁平, 背部严重弯曲, 长骨的干骺端呈瓦状, 短肢、短趾。

肋骨症状: 胸狭窄, 肋骨短小, 影响肺扩张和生长。

【诊断】主要依据临床特征诊断。

基因检测: *COL2A1* 突变位点检测有助于诊断。

【鉴别诊断】相似的症状和疾病: 短指(趾)症、骨骼疾病、智力低下 - 骨骼发育不良 -(外)展肌麻痹。

先天性脊柱骨骺发育不良

【中文名】先天性脊柱骨骺发育不良

【英文名】spondyloepiphyseal dysplasia congenital (SEDC)

【定义】先天性脊柱骨骺发育不良是一种罕见的常染色体显性遗传病, 发病率约为 1/100 000, 由 Spranger 于 1966 年首次报道, 临床以矮小身材、畸形骨骺和扁平椎体为特征。多数 SEDC 的患者是由于 *COL2A1* 基因突变引起。大多数 SEDC 的发生通常与 12 号染色体长臂上编码 II 型胶原的 *COL2A1* 基因突变有关。*COL2A1* 基因的杂合子突变所导致的一组疾病总称为 II 型胶原病, 常见的临床表现包括 I 型 Stickler 综合征、Kniest 发育不良、2 型软骨成长不全、骨关节病、Wagner 综合征、Strudwick 型脊柱骨骺干骺端发育不良。

【临床表现】先天性脊柱骨骺发育不良患者出生时身材矮小, 躯干、颈部以及上肢非常短小, 而手和脚却是正常大小。这种类型的侏儒症主要特点为与股骨相关的脊柱纵长是正常的。成人身高多在 90~140cm 范围。患儿童年时期出现进展性脊柱弯曲, 最终可能会影响呼吸。其他骨骼体征包括扁平脊椎(扁椎骨)、髋关节畸形导致股骨内旋以及脚向内向下旋(畸形足)。年轻时常

常出现关节活动度降低及关节炎。一些婴儿出生时有腭裂,有时会出现高度近视以及其他能够影响视力的眼部疾病,如视网膜脱离。

【诊断】先天性脊柱骨骺发育不良多系 *COL2A1* 基因的突变,这些患者由于骨骼畸形,行动不便,不能进行重体力劳动,且由于缺少有效的治疗措施,只能依赖产前诊断预防 SEDC 的发生。主要根据遗传方式和影像学特点进行诊断。

【鉴别诊断】先天性脊柱骨骺发育不良的症状和体征与骨相关的疾病类似,如 2 型软骨成长不全、软骨发育不良,但是症状和体征较之轻微。

脊椎干骺端发育不良

【中文名】脊椎干骺端发育不良

【英文名】spondyloepimetaphyseal dysplasia (SMD)

【定义】脊椎干骺端发育不良是一种影响骨生长的遗传病,引起侏儒症、特征性的骨异常以及视力问题。疾病的名称也显示该病累及椎骨(骨骺和干骺端)。

【临床表现】Strudwick 型患儿出生时身材矮小,躯干非常短小,四肢也非常短,手脚正常大小,脊柱弯曲较严重(脊柱侧突和腰椎前突),可能会影响呼吸,颈部脊椎骨(椎骨)改变可能会增加脊髓损伤的风险。

其他骨骼症状包括椎骨扁平(扁椎骨)、胸骨突出(鸡胸)、髋关节畸形引起股骨内旋以及脚畸形(畸形足)。受累患者常出现较轻但多种多样的面部特征,鼻附近颧骨扁平,一些婴儿出生时有腭裂。高度近视以及视网膜脱离也比较常见。

Pakistani 型很罕见,是一种骨发育不良疾病,主要特征为身材矮小、轻度短指、轻度脊柱后侧凸、步态异常、膝关节肿大、过早发育的骨关节病、扁平椎、骨骺骨化延迟、干骺端轻度异常、身材矮小、腿部短而弯曲。智力正常,有些患者可能出现青春期阴毛过早出现。

该类型的其他症状包括过早肋钙化、髌骨小、股骨颈短、髌内翻、大拇指短小、椎体融合。

【诊断】临床诊断主要结合临床表现、DNA 检测和影像学检查来进行。

Strudwick 型属常染色体显性遗传,是由 *COL2A1* 基因突变引起的骨代谢疾病谱中的一种。

Pakistani 型是常染色体隐性遗传病,由双官能团 3'-磷酸腺苷 5'-磷酸硫酸合成酶 2 (*PAPSS2*) 基因突变引起,该基因位于 10 号染色体长臂。影像学体征包括髋关节和膝关节骨骺骨化迟缓、扁平椎、关节间隙变小、早期骨关节炎、轻度指过短以及干骺端异常(主要累及臀部和膝盖)。

【鉴别诊断】出生时的临床症状和体征与先天性脊柱骨骺发育不良类似,在儿童期,可以通过 X 线片骨末端附近区域的改变来鉴别两种疾病。

Kniest 发育不良

【中文名】Kniest 发育不良

【英文名】Kniest dysplasia

【定义】Kniest 发育不良是一种常见的骨骼生长遗传性疾病,特点是身材矮小、关节扩大、骨骼畸形和视听问题。Kniest 发育不良是胶原蛋白病(collagenopathy) II 和 XI 的一种亚型。

【临床表现】出生时身材矮小,躯干和四肢短小,关节大;成人身高多在 107~147cm;进行性的关节扩大和疼痛,以及关节活动度受限,导致站立和走路等活动受限;这些关节症状可诱发关节炎。

其他的骨症状:由脊柱弯曲(脊柱后侧凸和腰椎前凸)引起进行性的脊柱缩短,扁平椎,四

肢骨骼哑铃形，手指长而多节，偶尔会出现畸形足。

一些新生儿出生时有腭裂，新生儿由于气管狭窄而出现呼吸问题，高度近视以及其他能影响视力的眼部疾病也较常见，由于耳部反复感染诱发听力丧失。

【诊断】Kniest 发育不良是骨代谢疾病谱中的一种，由于 *COL2A1* 基因突变引起。结合临床表现、体格检查、影像学检查及 DNA 检测等可做出诊断。

家族性巨颌症

【中文名】家族性巨颌症、天使病、家族性骨纤维异常增殖症、家族性颌骨多囊病、颌骨增大症

【英文名】cherubism, familial fibrous dysplasia of the jaws, familial multilocular cystic disease of jaws

【定义】家族性巨颌症是一种罕见的良性颌骨遗传性疾病，其主要特征为双侧上下颌骨对称性膨大，呈丰满的“娃娃脸”，并可伴有眼部症状即“凝视症”，与文艺复兴时期绘画中的天使凝视天堂的面容相似，故又得名天使病。

【临床表现】男性发病率约为女性的 2 倍，发病年龄自 6 个月至 7 岁不等，7 岁以前病变发展较快，到青春期发展渐缓或停止。

其特征为良性、坚硬、无痛的双侧下颌肿大，可有颌下区淋巴结肿大而显示丰满。下颌、下牙槽突膨胀，而使舌抬起。颌骨膨大，表面黏膜光滑不受侵犯。

在多数病例双上颌肿大，这种膨大最早在 1 岁时即可发现，起病后 1~2 年中颌骨膨胀最明显，肿块在青春期后短期停止生长，由于肿块随患者年龄及身体一同生长，故到中年后畸形不明显。如双上颌被侵犯，下睑、下眼球可被压向上翻，露出白色巩膜，致呈“望天眼”外观。乳牙间有不规则空隙，且有时缺失。典型病例为儿童或青少年，双侧下颌饱满，常伴有牙齿移位或缺失，无其他任何症状，家族中可有同样病史。

偶有单侧病变报道，无其他系统的异常。

【诊断】病变生长活跃和膨胀期，X 线片表现为颌骨对称性膨胀，可见颌骨呈多房状，由纤维骨分隔为不规则的房室，边界清楚，有少量骨间隔，骨皮质膨胀变得很薄，有些病例其皮质可被穿通、破坏。病变范围可自双侧下颌升支至颊部，双上颌也可被侵，上颌窦可扩大。病变区无牙是常见征象，原因是有的萌出被阻，有的被压而远离原来位置。

【鉴别诊断】与巨细胞肉芽肿及骨巨细胞瘤相鉴别。

Carpotarsal 骨软骨瘤病

【中文名】Carpotarsal 骨软骨瘤病

【英文名】Carpotarsal osteochondromatosis

【定义】Carpotarsal 骨软骨瘤病是一种罕见疾病，主要特征为因手腕骨和脚踝骨异常生长而导致手腕和脚踝肿胀而无疼痛感，其活动度受到限制，受累关节数量并不固定。

【临床表现】手腕骨异常，手腕肿大、活动受限；脚踝骨异常，脚踝骨融合，脚踝肿大，脚踝活动受限。

【诊断】结合临床表现和辅助检查可诊断。

Craniofrontonasal 综合征

【中文名】Craniofrontonasal 综合征

【英文名】Craniofrontonasal syndrome (CFNS)

【定义】Craniofrontonasal 综合征是一种 X 连锁发育障碍, 女性有额鼻发育不良、颅面不对称、鼻尖裂、卷曲的头发和胸部骨骼异常, 而男性通常只显示出器官距离增宽。

【临床表现】特殊面相: 外形古怪, 前额突出体征, 有宽鼻尖的二裂鼻, 蹠颈畸形, 颅面异常, 流口水, 高腭穹, 眼裂倾斜, 坚硬的粗毛发。

先天性的具有纵沟的指(趾)甲, 先天性指侧弯, 第一指短; 宽拇趾空隙介于第一、第二趾; 可过度伸展的关节, 猿皱褶掌, 狭窄的斜肩; 披肩样阴囊畸形, 生长发育延迟。

【诊断】结合临床表现和辅助检查可确诊

(1) X 线片: 骨密度增加, 婴儿颅骨前额突出;

(2) DNA 检测: Xq12 的 *EFNB1* 基因突变。

Stickler 综合征

【中文名】Stickler 综合征、Stickler 关节病玻璃体视网膜变性综合征

【英文名】Stickler syndrome

【定义】Stickler 综合征是 1965 年 Stickler 等首先报道的一种常染色体显性遗传性胶原结缔组织病, 发病率约为 1 : 10 000。特征为关节疾病、面部特征与众不同及眼、耳畸形。

【临床表现】主要以眼部、面部、关节及听觉损伤为特征性病变, 在这些特异性改变中, 眼部病变尤为突出, 亦最严重, 是儿童孔源性视网膜脱离最常见的遗传诱因。

临床表现包括眼部表现和全身特征。

眼部特点: 视网膜前有无血管膜, 血管旁格子样变性; 玻璃体液化形成空腔; 常有近视、白内障; 视网膜脱离的发生率高, 并伴多发裂孔, 患者应警惕视网膜脱离。

全身特征: 发育不全, 智力低下, 腭裂, 面平, 鼻梁凹陷, 人中长, 突眼, 内眦赘皮, 鼻孔前倾, 耳聋, 脊柱侧凸或后凸, 扁平足, 膝内翻, 身材矮小症。

Stickler 综合征分型:

约 75% 的 Stickler 综合征患者为 I 型玻璃体表型, 是由于 II 型胶原蛋白的编码基因 (*COL2A1*) 发生突变 (框移突变、碱基置换) 所致, 这些突变常导致基因编码提前终止, 产生异常的 II 型胶原纤维, 而相对应的结缔组织则表现出典型的 Stickler 综合征。

目前较为公认的分类方法是以分子遗传学特征为基础, 结合临床特征将 Stickler 综合征分为 3 个亚型:

I 型 (STL1): 突变位于 *COL2A1* 上, 表现为 I 型的玻璃体异常 (膜型)。又分为: IA 型, 发生于 *COL2A1* 的外显子 2 的突变, 只有 Stickler 综合征的眼部表现, 而无全身表现; IB 型: *COL2A1* 外显子 2 以外的突变, 出现 Stickler 综合征的眼部表现和全身特征。

II 型 (STL2): 突变与 *COL2A1* 无关, 而是位于染色体 1p21 上的编码 XI 型胶原的基因 (*COL11A1*), 它编码 XI 型胶原的一条多肽链 $\alpha 1(11)$, 表现为 II 型玻璃体异常 (念珠型), 临床表现包括眼部表现和全身特征。

III 型 (STL3): 突变位于 *COL11A2*, 只有全身表现, 而无眼部表现。

【诊断】由于 Stickler 综合征的可突变基因位点较多, 且要求的分子遗传学技术较专业, 临床上对 Stickler 综合征进行基因诊断还较困难。其临床诊断目前尚无统一标准, 基于玻璃体的表型较为稳定, 较为统一的观点是, 在玻璃体特征性病变的基础上, 结合眼部其他症状及口面部、听觉和关节的一些特征性改变而进行诊断。

Stickler 综合征的临床表现主要是先天性玻璃体异常, 另外还可有: ① 6 岁前出现近视; ② 视

网膜裂孔和孔源性视网膜脱离或放射状血管旁视网膜变性；③伴有 Beighton 分值异常的关节活动度过大，可有或无关节变性的放射学证据；④感觉神经性听力丧失；⑤腭裂等口面部特征。Snead 和 Yates 推荐的诊断标准在先天性玻璃体异常的基础上，出现上述表现中的 3 项即可诊断。

【鉴别诊断】与 Wagner 综合征、Marshall 综合征、Marfan 综合征、侵蚀性玻璃体视网膜病变相鉴别。

Léri-Weill 软骨生成障碍

【中文名】Léri-Weill 软骨生成障碍、Léri-Weill 综合征

【英文名】Léri-Weill dyschondrosteosis, Léri-Weill syndrome

【定义】Léri-Weill 综合征是一种罕见的基因疾病，是由于性染色体上伪体染色体区的 short stature homeobox gene (*SHOX*) 基因突变所致。Léri-Weill 软骨生成障碍最初由法国生物学家安德烈·勒日 (André Léri) 和吉恩·韦尔 (Jean A Weill) 在 1929 年发现。

【临床表现】Léri-Weill 软骨生成障碍患者身材特别矮小、桡骨弯曲、部分骨头错位，也和马德隆畸形症 (Madelung's deformity) 相关联，导致患者前臂过短、尺骨发育不全、尺骨和桡骨距离过大、手腕异常、部分腕部及手肘尺骨错位、胫骨及腓骨短小等，较为严重的患者可能会危及性命。

【诊断】高达 70% 的 Léri-Weill 软骨生成障碍患者是由 *SHOX* 基因缺陷造成的。

【鉴别诊断】Léri-Weill 软骨生成障碍和马德隆畸形症有很密切的关联，是马德隆畸形症的一种衍生疾病，其和普通的马德隆畸形症的差异主要在 Léri-Weill 软骨生成障碍一定会造成患者身材特别矮小，马德隆畸形症的患者却可能拥有正常身高，另外，Léri-Weill 软骨生成障碍会影响近端桡骨的发育，马德隆畸形症则不会。

Ramon 综合征

【中文名】Ramon 综合征

【英文名】Ramon syndrome

【定义】Ramon 综合征是一种罕见的遗传性疾病，特征为颌骨增大、牙龈肿大、癫痫、智力缺陷和体毛过多 (多毛症)。

【临床表现】颜面肥胖，牙龈纤维瘤病，癫痫和智力缺陷，骨纤维结构发育不良，生长萎缩，多毛，偶伴有青少年类风湿关节炎。男性多见。

【诊断】通过临床表现、体格检查、影像学检查可确诊。

DNA 检查：X 染色体长臂有易断部位 (脆性部位)。

I 型 Geleophysic 发育不良

【中文名】I 型 Geleophysic 发育不良

【英文名】Geleophysic dysplasia I (GPHYSD I)

【定义】I 型 Geleophysic 发育不良是一种临床表现多样的遗传性疾病，是由 *ADAMTSL2* 基因 (*6PHYSD1*) 常染色体隐性突变而引起的，也可能是由 fibrillin-1 (*FBN1*) 基因 (*6PHYSD2*) 41 和 42 外显子常染色体显性突变引起的。

【临床表现】轻度的面部异常，包括嘴角上翘、鼻梁低平、人中长。患者可一直表现为鼻梁宽，脸窄，踮着脚尖走路。

进行性的生长阻滞而导致身材矮小，手、脚小，畸形足，关节活动受限，心脏瓣膜狭窄，皮肤增厚，肝大。器官狭窄导致呼吸功能不全。患儿常死于 5 岁前。

【诊断】*ADAMTSL2* 基因 (*6PHYSD1*) 突变, *FBNI* 基因 (*6PHYSD2*) 41 和 42 外显子突变检测。

颅骨外胚层发育不良

【中文名】颅骨外胚层发育不良

【英文名】cranioectodermal dysplasia (CED), Levin-Sensenbrenner dysplasia

【定义】颅骨外胚层发育不良是一种常染色体隐性遗传病, 主要特征为矢状面颅缝早闭, 以及面部、外胚层和骨骼异常。

【临床表现】颅缝早闭, 长头症, 血管胶质瘤, 先天性无齿, 二叶式主动脉瓣。

指过短, 指甲薄, 指骨远节骨骺扁平, 脚趾宽, 横向掌纹。额部隆起, 内眦赘皮, 内眦距过窄, 眼间距过窄。牙齿发育不全, 牙齿错位, 牙齿小, 牙釉质发育不全症。

肝囊肿, 肝衰竭, 肝纤维化, 肝大。低血钙症, 视网膜营养不良, 进行性肾功能不全, 肾衰竭, 小管间质性肾炎。

【诊断】常染色体隐性遗传病, 结合病史、临床表现、辅助检查 (X 线片检查、超声检查以及 CT 检查等) 及实验室检查 (分子遗传学检查、生化检查) 可做出诊断。

I 型韦尔 - 马尔凯萨尼综合征

【中文名】I 型韦尔 - 马尔凯萨尼综合征

【英文名】Weill-Marchesani syndrome1 (WMS1)

【定义】I 型韦尔 - 马尔凯萨尼综合征是一种罕见的结缔组织疾病, 主要特征为身材矮小、指过短、关节僵硬以及晶状体异常。*ADAMTSL10* 基因 (19p13.3-p13.2) 纯合突变导致该疾病的发生。已发现 Weill-Marchesani 综合征和 Weill-Marchesani 样综合征患者的 *LTBP2* (14q24.3) 基因发生纯合突变。

【临床表现】患者身材矮小, 男性身高多不超过 155cm, 女性身高多不超过 145cm。患者由于指过短和关节僵硬而不能握紧拳头。

少数患者有轻度的智力异常, 但是大部分患者智力正常。心脏缺陷包括明显的动脉导管疾病、肺动脉瓣狭窄、QT 间期延长、二尖瓣狭窄、二尖瓣脱垂。一些杂合子携带者身材矮小, 也可能出现关节僵直。

【诊断】结合病史、临床症状、体征以及辅助检查, 如 X 线片检查、超声检查等做出诊断。

DNA 检测: *ADAMTSL10* 基因 (19p13.3-p13.2) 纯合突变检测。

II 型韦尔 - 马尔凯萨尼综合征

【中文名】II 型韦尔 - 马尔凯萨尼综合征

【英文名】Weill-Marchesani syndrome 2 (WMS2)

【定义】II 型韦尔 - 马尔凯萨尼综合征是一种由 fibrillin-1 (*FBNI*) (15q21.1) 杂合子突变引起的常染色体显性遗传病, II 型韦尔 - 马尔凯萨尼综合征与 I 型韦尔 - 马尔凯萨尼综合征临床症状相似。II 型韦尔 - 马尔凯萨尼综合征患者是由 *ADAMTSL17* (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 17) 基因发生纯合子突变而引起的。

【临床表现】患者出现面中部发育不良, 下唇突出; 肘部和大关节活动度受限, 指间关节增厚, 手指伸展完全困难。

患者身材矮小, 手指短而粗, 皮肤某些部位呈深褐色, 而且增厚。部分患者出现心脏异常,

如二尖瓣闭锁不全。

【诊断】结合病史、临床症状、体征以及辅助检查，如 X 线片检查、超声检查等做出诊断。
DNA 检测：ADAMTS17 基因发生纯合子突变检测。

I 型毛发 - 鼻 - 指（趾）综合征

【中文名】I 型毛发 - 鼻 - 指（趾）综合征

【英文名】trichorhinophalangeal syndrome type I (TRPS1)

【定义】I 型毛发 - 鼻 - 指（趾）综合征是一种以头皮毛发、颅面和骨骼发育异常为特征的罕见的遗传性皮肤病，属常染色体显性遗传，少数为散发。

【临床表现】I 型毛发 - 鼻 - 指（趾）综合征由 Giedion 于 1966 年首次报道，是一种常染色体显性遗传疾病，其临床特点是头皮毛发减少症。

主要表现为头发生长缓慢，前额发际线高，眉毛外侧稀疏；颅面畸形表现为鼻子呈梨形，人中细长，上唇薄，下巴向后倾斜，呈特殊面容；此外，患者可能会出现短指（趾）畸形、中间指骨膨出性偏离、髌关节畸形和身材矮小等。

【诊断】影像学主要表现为手和脚的中间指骨（趾骨）底部骨骺呈锥形。

诊断以临床特征和影像学为主要依据。TRPS I 型伴染色体核型异常的报道少。

II 型毛发 - 鼻 - 指（趾）综合征

【中文名】II 型毛发 - 鼻 - 指（趾）综合征、Langer-Giedion 综合征

【英文名】trichorhinophalangeal syndrome type II (TRPS2), Langer-Giedion Syndrome

【定义】II 型毛发 - 鼻 - 指（趾）综合征的致病基因为 *TRPS1* 和多发性骨疣（exostoses, *EXT1*）基因，定位于染色体 8q24.11-8q24.13，被认为是一种邻近基因综合征，存在大量基因缺失，是一种以头皮毛发、颅面和骨骼发育异常为特征的罕见遗传病，属常染色体显性遗传病，少数为散发。

【临床表现】目前国内仅见很少报道，且未见伴染色体核型异常报道。II 型毛发 - 鼻 - 指（趾）综合征包括 I 型中的 *EXT1* 基因改变和呈镶嵌状间隔性缺失，除具 I 型的特征外还伴智力发育迟缓和多发性外生骨疣。国外该病伴染色体核型异常常见于 TRPS II 型。

临床上可见典型的毛发、鼻、骨骼改变伴精神性发育迟缓和多发性外生骨疣；亦可能伴有传导性耳聋，语言功能发育迟缓，子宫、阴道积水。该病可伴发其他系统异常：反复发生呼吸道感染、原发性低血糖症、甲状腺功能减低、生长激素分泌不足、膀胱 - 输尿管连接处狭窄、膀胱 - 输尿管尿液反流以及心脏、肾疾病等。

【诊断】结合病史、临床表现、体格检查和辅助诊断（X 线片、超声检查）等可做出诊断。

DNA 检测：致病基因 *TRPS1* 和 *EXT1* 基因突变或缺失检测。

【鉴别诊断】本病临床呈现特殊面容，结合 X 线片检查诊断不难，但需与以下疾病鉴别：

（1）Larsen 综合征：颜面扁平、前额突出、眼距增宽、塌鼻梁、鼻孔上翻、腭裂、牙齿发育不良，四肢关节脱位、指骨短粗，其他畸形（脊柱前凸、后凸）等。

（2）Ellis-van Crevel 综合征：短肢、短肋，轴后多指（趾），牙齿及指（趾）甲发育不良，口腔系带异常增多，房间隔缺损和单心房等。

（3）毛发 - 牙 - 骨综合征：毛发稀疏、卷曲，额部隆起，正方形颌，牙小、牙间隙增宽、牙釉质发育缺陷，骨密度增加等。