

国家科技支撑计划：中国罕见疾病防治研究与示范

骨骼系统罕见病研究

韩金祥 周小艳 主编

Rare Diseases
Skeletal System

山东大学出版社

胆胰系统罕见病研究

CHANG PAN SYSTEM RARE DISEASES RESEARCH

胆胰系统罕见病研究

CHANG PAN SYSTEM RARE DISEASES RESEARCH

CHANG PAN SYSTEM RARE DISEASES RESEARCH

骨骼系统罕见病研究

韩金祥 周小艳 主编

山东大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

骨骼系统罕见病研究/韩金祥,周小艳主编. —1 版.
—济南:山东大学出版社,2013. 4
ISBN 978-7-5607-4768-2

I. ①骨…
II. ①韩… ②周…
III. ①骨疾病—诊疗
IV. ①R68

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 074683 号

策划编辑:张晓林
责任编辑:徐 翔
封面设计:赵 恒
美术编辑:牛 钧

出版发行:山东大学出版社

社 址 山东省济南市山大南路 20 号
邮 编 250100
电 话 市场部(0531)88364466

经 销:山东省新华书店
印 刷:山东鸿杰印务集团有限公司印刷
规 格:787 毫米×1092 毫米 1/16
38.25 印张 877 千字
版 次:2013 年 4 月第 1 版
印 次:2013 年 4 月第 1 次印刷
定 价:100.00 元

版权所有,盗印必究

凡购本书,如有缺页、倒页、脱页,由本社营销部负责调换

《骨骼系统罕见病研究》 编委会

主 编 韩金祥 周小艳

副主编 周晓英 刘泽英 栾 静
张秀梅 张永英

前 言

罕见疾病又称“孤儿病”,WHO的定义是发病率 $<0.65\%$ ~ 1% 的疾病。但各国、各地区根据其不同的经济、社会、人口情况予以罕见疾病不同的定义。如:美国的定义标准为患病率低于 0.751% ,患病人数低于20万的疾病;欧盟的标准为发病率低于 0.5% 的疾病;日本的标准为患病人数低于5万的疾病;台湾地区的标准为发病率低于 0.15% 的疾病。我国罕见疾病防治研究起步较晚,目前尚无公认的罕见疾病定义,也没有相关罕见病法律。

从事罕见病防治研究基于长期从事基因诊断和骨分子生物学的研究。在实践中发现罕见病不但可作为分子生物学的模型,更重要的是罕见病是典型的民生问题,正如钟南山院士所说“罕见病患者是弱势中的弱势。”我们科研团队在对罕见疾病患者的实地调查时,经常会问到“这病能治吗?为什么会得这种病呢?还能再要一个健康的孩子吗?”。看到一个一个被病魔折磨的患者,一个一个被拖累的家庭,激发了我们开展罕见病防治研究的想法。

几年来,我们注册成立了我国第一家省级罕见病协会即山东省罕见病防治协会;建立了第一家罕见病重点实验室即山东省罕见病防治研究重点实验室;主持承担着我国第一个罕见病防治国家支撑计划即“中国罕见病防治研究与示范”;与北京大学深圳医院联合全国27家医院组建罕见疾病的诊疗网络即罕见病/疑难病远程会诊平台(<http://www.17huizhen.com/>);与日本东京大学联合创办了世界第三本国际专业期刊即Intractable Rare Diseases Research;注册建立了中华罕见病学术网站(<http://www.chinards.com/home.action>);作为主编主持参与我国唯一一本罕见病中文期刊《罕见病杂志》的编辑工作;建立了罕见病资源库。但在罕见病防治研究的过程中,我们发现许多医务工作者、疾病控制工作者以及罕见病社会关注者对罕见病知识知之甚少,罕见病的诊治手段缺乏,于是编写《骨骼系统罕见病研究》,作为国家十二五支撑计划的内容之一供医务工作者、疾病控制工作者以及罕见病研究者和社会关注者参阅。

罕见病80%以上为遗传病。一个家庭发现一位患者就意味着可能会有

多位患者出现,造成一个家庭的贫困。目前已知有七千多种罕见病,估计我国罕见疾病的患病人数至少达到2千万,但罕见病属散发型疾病,迄今没有弄清我国罕见病的发病基数、发病谱等基础数据,这是我国罕见病定义的基点,也是我国罕见病立法的重要依据,同时也是“中国罕见病防治研究与示范”项目的主要内容,在此肯求各位医务工作者、疾病控制工作者以及罕见病研究者和社会关注者发现疑似性罕见病患者或家庭能和我们联系(E-mail: sdraredisease@sina.cn;或登录中华罕见病学术网站 <http://www.chinards.com/home.action>;或登录罕见病/疑难病远程会诊平台 <http://www.17huihen.com/>),相信通过全社会的共同努力中国的罕见病防治研究会取得显著的成绩。

本书参照国际骨发育不全协会于2006年总结的遗传性罕见骨病目录,总结了238种骨骼系统罕见病(多种疾病亚型归为一种疾病)的起源、流行病学特点、主要临床表现、发病机制、诊断依据、治疗方法。每种疾病分为概述、发病机制研究、诊疗三方面进行描述,概述中总括该病的起源、流行病学特点、临床表现等。因罕见疾病的“综合症状”特点、临床表现的多样化、异质性,本书中总结的临床表现为多数患者具有的,个别患者可能不具有某些症状或具有未提及的症状。这些疾病中绝大多数未公布诊疗标准,本书将多数案例报道中共有的临床表现作为诊断依据、将报道的治疗案例或潜在治疗方案列入“诊疗”中,供读者参考。发病机制研究的内容主要为疾病的遗传模式、致病基因的研究,力求将最新的研究成果呈现给大家,并且该部分中还将致病基因的主要突变位点以链接或表格的形式总结出来,以方便读者对照自己的研究成果或进行基因诊断。此外,在本书的绪论中还对这些疾病的骨骼症状与致病基因之间的关系进行了初步总结,供骨科基础研究者参考。为了便于不同读者的检索,本书目录以疾病中文名称的汉语拼音首字母排序,分为238个章节,并附基因索引和疾病英文名称索引。

希望本书的出版能帮助更多的医师认识罕见疾病、掌握某些疾病的诊疗知识,能为罕见疾病研究者提供时效的研究进展资料,能吸引更多的研究者到罕见疾病领域中,能促进常见疾病的相关研究成果向罕见疾病治疗领域的转化,从而推动我国罕见疾病的研究进展,提高我国罕见疾病的诊疗水平,为更多的患者解除痛苦。

尽管我们力争体现内容的全面性、时效性,但由于编著者的学术水平有限,特别是临床知识有限,书中难免有认识片面、阐述肤浅之处,为此,敬希广大读者提出宝贵意见。同时,本书参考了许多专家和学者的研究成果,为尊

◆ 前 言

重原作者的劳动,保持资料的真实性,我们对所引用的主要文献都在各章节予以注明,但疏漏或谬误之处在所难免,敬请谅解。

姜亮、王学政、杨晓萌、赵飞、赵恒、郑明洋、刘振兴、刘超参加了部分编写工作,特此致谢!

韩金祥

2012年12月于济南

目 录

绪 论	(1)
骨骼系统罕见疾病	(64)
Acromicric 发育不良	(66)
Adams-Oliver 综合征	(68)
Al-Awadi/Raas-Rothschild 综合征	(71)
Apert 综合征	(73)
Atelosteogenesis	(76)
Baller-Gerold 综合征	(79)
Beukes 家族性髋关节发育不良	(80)
Blomstrand 型骨软骨发育不良	(82)
Boston 型颅缝早闭	(84)
Braun-Tinschert 型干骺端发育不良	(87)
Bruck 综合征	(88)
Catel-Manzke 综合征	(90)
CDAGS 综合征	(91)
CHILD 综合征	(93)
Christian 型短指(趾)畸形	(95)
Conorenal 综合征	(96)
Crouzon 综合征	(97)
Cumming 型肢体弯曲	(100)
Currarino 综合征	(101)
Desbuquois 发育不良	(102)
Desmosterolosis	(104)
Diastrophic 发育不良	(107)
DMC 综合征与 SMC 综合征	(111)
Eiken 骨骼发育不良	(114)
Feingold 综合征	(115)
Fuhrmann 综合征	(117)

Geleophysic 发育不良	(118)
Genochondromatosis	(120)
Ghosal 综合征	(122)
GMI-神经节苷脂储积病	(123)
Grebe 型骨软骨异常增生症	(124)
Greig 头骨畸形并多指(趾)综合征	(126)
Hajdu-Cheney 综合征	(129)
Hanhart 综合征	(131)
HEM 骨骼发育不良	(132)
Kenny-Caffey 综合征	(134)
Keutel 综合征	(136)
Kniest 发育不良	(137)
Kozlowski 型脊椎干骺端发育不全	(139)
Kyphomelic 发育不良	(141)
Langer 肢中骨发育不良	(142)
Laurin-Sandrow 综合征	(144)
Lenz-Majewski 骨肥厚侏儒症	(146)
Leri-Weill 综合征	(147)
Maroteaux 型肢端发育不全	(148)
Marshall 综合征	(151)
Meier-Gorlin 综合征	(153)
Miller 综合征	(155)
Mononen 型短指(趾)	(156)
Muenke 综合征	(157)
Nager 综合征	(159)
Nievergelt 综合征	(160)
Opsismodysplasia	(161)
Osebold 综合征	(163)
Osteoglophonic 发育不良	(164)
Osteomesopyknosis	(166)
Pakistani 型脊柱骨骺干骺端发育不良	(166)
Pallister-Hall 综合征	(168)
Pseudodiastrophic 发育不良	(172)
Raine 综合征	(173)

Ramon 综合征	(175)
Roberts 综合征	(176)
Robinow 综合征	(180)
Saethre-Chotzen 综合征	(184)
Savarirayan 型肢中骨发育不良	(187)
Schimke 型免疫—骨发育不良	(188)
Schneckenbecken 发育不良	(191)
Shprintzen-Goldberg 综合征	(192)
Singleton-Merten 发育不良	(193)
Stanescu 型骨硬化	(194)
Stickler 综合征	(195)
Strudwick 型脊椎干骺端发育不良	(198)
Stuve-Wiedemann 综合征	(199)
Torg-Winchester 综合征	(202)
Torrance 型致死性扁平椎骨发育不良	(204)
Townes-Brocks 综合征	(206)
Weyers 颅面骨发育不全	(208)
Yunis-Varon 综合征	(210)
α -甘露糖苷储积症	(211)
β -甘露糖苷储积症	(212)
阿尔及利亚型脊椎干骺端发育不良	(213)
斑点状软骨发育异常	(214)
半乳糖唾液酸苷储积症	(217)
半肢骨骺发育异常	(218)
伴视椎—视杆营养不良的脊椎干骺端发育不全	(219)
波伦综合征	(220)
薄束骨发育不良	(222)
成骨不全	(223)
迟发性脊椎骨骺发育不全并渐进性关节病	(232)
尺骨—乳房综合征	(235)
脆弱性骨硬化	(237)
大脑—肋骨—下颌综合征	(239)
低磷酸盐血症性佝偻病	(240)
低磷酸酯酶症	(243)

顶骨发育不全·····	(247)
杜安—桡侧列综合征·····	(249)
短肋—多指(趾)综合征·····	(251)
短指(趾)·····	(254)
短指(趾)—智力障碍综合征·····	(261)
多发型骨骺发育不良·····	(262)
多发性骨性连接综合征·····	(269)
多发性关节脱位—身材矮小—颅面异形—先天性心脏缺损·····	(273)
多发性硫酸脂酶缺乏症·····	(274)
多发性内生软骨瘤病·····	(276)
多发性腕—跗骨骨质溶解·····	(278)
额鼻发育不良·····	(279)
耳—腭—指综合征·····	(282)
泛发性骨皮质增厚·····	(286)
范可尼贫血·····	(287)
非综合征型轴后多指(趾)·····	(292)
非综合征型轴前多指(趾)·····	(294)
腓骨发育不良并复杂性短指·····	(299)
斐弗综合征·····	(300)
干骺端顶部杯状发育不全·····	(303)
干骺端骨软骨发育不良·····	(304)
高血压伴短指(趾)畸形·····	(309)
宫内发育迟缓—干骺端发育不良—先天性肾上腺发育不全	
—生殖器异常·····	(311)
股骨发育不全—特殊面容综合征·····	(312)
股骨—腓骨—尺骨综合征·····	(313)
股骨头发育不良·····	(314)
骨发育异常并老年样皮肤营养不良·····	(315)
骨干髓质狭窄伴恶性纤维组织细胞瘤·····	(317)
骨硬化性发育不良·····	(318)
骨硬化症伴婴儿神经轴索发育不良·····	(319)
骨质疏松—假性神经胶质瘤综合征·····	(320)
海—韦综合征·····	(321)
郝—吉早衰综合征·····	(325)

颌骨—骨干异样增生·····	(328)
混合性软骨瘤病·····	(330)
霍—奥综合征·····	(332)
脊柱—跗骨—腕骨联合综合征·····	(334)
脊柱肋骨发育不全·····	(335)
脊柱—视力发育不良·····	(338)
脊椎发育不良并内生软骨瘤·····	(340)
脊椎骨骺发育不良·····	(342)
脊椎骨骺发育不良伴先天性关节脱位·····	(346)
脊椎骨骺干骺端发育不全·····	(348)
脊椎周发育不良·····	(352)
季肋发育不全·····	(354)
家族性干骺端发育不良·····	(355)
家族性扩张性溶骨·····	(357)
家族性颅盖骨损伤·····	(359)
甲—髌综合征·····	(360)
假性软骨发育不良·····	(363)
肩部发育不良·····	(367)
肩胛骨—髌骨发育不良·····	(369)
角状骨折型脊椎干骺端发育不全·····	(370)
近端指(趾)关节粘连·····	(371)
进行性骨发育异常·····	(373)
进行性骨化性纤维发育不良·····	(375)
胫骨发育不全伴多指(趾)畸形·····	(378)
巨颌症·····	(379)
卡—恩病·····	(382)
卡彭特综合征·····	(384)
抗激素性肢端骨发育不全·····	(386)
科尔—卡彭特综合征·····	(387)
科妮莉亚德兰格综合征·····	(388)
科—斯综合征·····	(393)
克—费综合征·····	(394)
口—面—指综合征·····	(396)
拉尔森综合征·····	(401)

泪管—耳—齿—指(趾)综合征·····	(403)
裂手裂足畸形·····	(406)
颅-额-鼻综合征·····	(412)
颅缝早闭伴皮肤松垂·····	(413)
颅骨干骺端发育不全症·····	(415)
颅骨骨干发育不良·····	(418)
鲁—塔综合征·····	(419)
麦—奥综合征·····	(423)
慢性婴儿神经皮肤关节综合征·····	(425)
毛发—鼻—指(趾)综合征·····	(428)
毛发—牙齿—骨综合征·····	(430)
青少年帕哲病·····	(432)
青少年特发性骨质疏松症·····	(434)
躯干发育不良·····	(435)
桡尺骨融合伴低巨核细胞性血小板减少症·····	(438)
软骨成长不全·····	(439)
软骨发育不全·····	(443)
软骨外胚层发育不良·····	(446)
软骨营养不良性肌强直·····	(448)
生殖器—髌骨综合征·····	(450)
石 骨 症·····	(452)
手—足—子宫综合征·····	(460)
舒—戴综合征·····	(462)
四肢缺陷综合征·····	(464)
四肢—乳房综合征·····	(465)
锁骨颅骨发育不全·····	(467)
天冬氨酰葡萄糖胺尿症·····	(469)
条纹状骨病伴颅硬化症·····	(470)
唾液酸沉积症·····	(473)
唾液酸储积病·····	(474)
腕—跗骨软骨瘤病·····	(475)
韦—马综合征·····	(476)
沃姆骨型颅骨—干骺端—骨干发育不良·····	(479)
无手足畸形·····	(480)

下颌面骨发育不全·····	(481)
先天性脊柱骨骺发育不良·····	(483)
先天性缺指(趾)—外胚层发育不全—唇(腭)裂综合征·····	(485)
纤维软骨增生症·····	(488)
小髌骨综合征·····	(490)
小脑发育不全伴骨内膜硬化症·····	(492)
小头畸形—骨发育不良—原基性侏儒·····	(493)
新生儿重症甲状旁腺机能亢进·····	(496)
胸廓—喉—骨盆发育不全·····	(497)
血小板减少—桡骨缺失综合征·····	(498)
岩藻糖苷累积病·····	(500)
眼耳脊椎发育不良综合征·····	(501)
眼—牙—指发育不良·····	(503)
遗传性多发性骨软骨瘤病·····	(505)
婴儿骨皮质增生症·····	(509)
婴儿型全身性玻璃样变性·····	(510)
硬化性狭窄症·····	(512)
原发性肥大性骨关节病·····	(514)
黏多糖储积症·····	(516)
肢端—胼胝体综合征·····	(520)
肢端—胸骨—椎骨综合征·····	(522)
肢端—胸骨综合征·····	(523)
肢端肢中部软骨发育不全伴生殖器异常·····	(524)
肢根型斑点状软骨发育不良·····	(525)
肢骨纹状肥大症·····	(528)
肢中骨骨性连接综合征·····	(530)
脂肪营养障碍并下颌末端发育不良·····	(531)
致密性骨发育不全症·····	(534)
致死性骨发育不全·····	(536)
窒息性胸廓发育不良·····	(538)
重型软骨发育不全伴发育迟缓和黑棘皮症·····	(540)
椎体分节异常·····	(542)
I A 型假性甲状旁腺功能减退症·····	(544)
I 型并指(趾)·····	(546)

◆ 骨骼系统罕见病研究

I 型并指(趾)多指(趾)症	(547)
I 型家族性低钙尿高钙血症	(550)
I 型颅骨外胚层发育不良	(551)
II 型并指(趾)多指(趾)	(554)
II 型黏脂症	(556)
3M 综合征	(558)
III 型并指	(562)
III 型黏脂症	(563)

绪 论