

# 155种 罕见病

丁广谦 郑秀银 高兰英 杨荣生 **主编**

罕见病又称“孤儿病”，是指发病率极低的一些疾病。罕见病的分类方法不一，本书分为五类、一是代谢异常类病变；二是功能失调类病变；三是组织类病变；四是系统功能病变；五是其他病变。本书共介绍罕见病155种。

内蒙古出版集团  
内蒙古科学技术出版社

# 155 种罕见病

丁广谦 郑秀银 高兰英 杨荣生 主编

内蒙古出版集团  
内蒙古科学技术出版社

## 《155 种罕见病》编委会

主 编 丁广谦 郑秀银 高兰英 杨荣生  
杨永忠 任晓东 翟燕燕 梁桂杰  
副主编 蔡君东 辛建会 曾淑超 李亚平

郭 灿 李淑娟 吕春兰 郭 利  
编 委 丁明海 龙雅君 丁明会 黄 亮  
王艳东 张 健 孟 焱 毕连红  
于国刚 郭翠伟 孙艳萍 曹景慧  
毛 慧 王晓波 刘哲峰 刘 娟

# 序 论

## 【罕见病的定义】

罕见病又称“孤儿病”，是指发病率极低的一些疾病。根据世界卫生组织(WHO)的定义，患者数占总人口的0.65‰~1‰的疾病为罕见病。根据美国国立卫生院的统计，目前被确定为罕见病的已有6500种疾病，约占人类疾病的10%。按此比例，我国各类罕见病患者总数应在千万人以上。

世界各地在不同时间、不同地区，界定罕见病的标准也不一致。根据自己国家和地区的具体情况，认定罕见病的标准也有一定差异。如美国对罕见病的定义为每年患者数少于20万人(或占患病者比例<1/1500)的疾病，都属于罕见疾病；日本的定义为患者数少于5万(或占患病者比例1/2500)的疾病，属于罕见疾病；而台湾地区以发病率<1/10000以下的疾病为罕见病的标准。过去，曾将艾滋病定为罕见病，北欧地区将地中海贫血定为罕见病。现在，这两种疾病都已是常见病。

目前，很多国家和地区都成立了相关的组织，制定了专门的法律法规。美国罕见疾病组织所公布的罕见疾病高达一千多种，为保障患罕见疾病者的健康权益，制定了罕见疾病保障法。

我国对罕见病尚无明确定义，因为对罕见病的发病情况尚不十分清楚，外国数据又不一定适合我国国情。国内为人熟

知的罕见病包括:Fabry 病、高雪氏病、黏多糖症、苯酮尿症、地中海贫血、成骨不全症(玻璃娃娃)、高血氨症、有机酸血症、肝豆状核变性(威尔森氏症)。

### 【罕见病的分类】

罕见病的分类方法不一,本书分为五类。一是代谢异常类病变,分为氨基酸/有机酸代谢异常、尿素循环代谢异常、其他代谢异常;二是功能失调类病变,分为心肺功能失调、消化系统失调、泌尿系统失调;三是组织类病变,分为脑部或神经病变、皮肤病变、肌肉病变、骨骼病变、结缔组织病变;四是系统功能病变,分为造血系统疾病、免疫系统疾病、内分泌系统疾病;五是其他病变,分为不正常细胞增生(瘤)、外观异常疾病。共介绍罕见病 155 种。

# 目 录

## 第一章 代谢异常类病变

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| 第一节 氨基酸/有机酸代谢异常 .....       | 3  |
| 一、苯酮尿症(PKU) .....           | 3  |
| 二、遗传性高酪氨酸血症 .....           | 7  |
| 三、高甲硫氨酸血症(MAT 缺乏症) .....    | 10 |
| 四、枫糖尿症(MSUD) .....          | 11 |
| 五、非酮性高甘氨酸血症 .....           | 13 |
| 六、胱氨酸症 .....                | 15 |
| 七、高离氨酸血症 .....              | 18 |
| 八、组氨酸血症 .....               | 19 |
| 九、甲基丙二酸血症(MMA) .....        | 20 |
| 十、异戊酸血症(IVA) .....          | 21 |
| 十一、丙酸血症(PA) .....           | 23 |
| 十二、戊二酸血症(第 I 型) .....       | 25 |
| 十三、三甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症 .....  | 27 |
| 十四、多发性羧化酶缺乏症(生物素酶缺乏症) ..... | 28 |
| 十五、芳香族 L-氨基酸类脱羧基酶缺乏症 .....  | 30 |
| 第二节 尿素循环代谢异常 .....          | 33 |
| 一、瓜氨酸血症 .....               | 33 |
| 二、N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症(NAG) .....  | 35 |

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 三、精胺丁二酸酶缺乏症 .....                     | 38 |
| 四、鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症 .....                 | 39 |
| 第三节 其他代谢异常 .....                      | 42 |
| 一、肝糖原储积病 .....                        | 42 |
| 二、黏多糖症 .....                          | 47 |
| 三、高雪氏病 .....                          | 49 |
| 四、法布瑞氏症(Fabry 氏症) .....               | 51 |
| 五、鞘髓磷脂储积症,尼曼匹克症氏症(Niemann-Pick) ..... | 55 |
| 六、短链脂肪酸去氢酶缺乏症 .....                   | 56 |
| 七、肾上腺脑白质失养症(ALD) .....                | 57 |
| 八、亚硫酸盐氧化酶缺乏 .....                     | 57 |
| 九、遗传性果糖不耐症(果酸尿症) .....                | 59 |
| 十、岩藻糖代谢异常(储积症) .....                  | 60 |
| 十一、原发性肉碱缺乏症 .....                     | 61 |
| 十二、MLD 症候群 .....                      | 62 |
| 十三、线粒体缺陷 .....                        | 63 |
| 十四、紫质症(卟啉病) .....                     | 69 |
| 十五、肝豆状核变性(威尔森氏症) .....                | 72 |
| 十六、Reye 氏综合征 .....                    | 77 |
| 十七、持续性幼儿型胰岛素过度分泌低血糖症 .....            | 80 |
| 十八、半乳糖血症 .....                        | 82 |
| 十九、黏脂质症 .....                         | 84 |

## 第二章 功能失调类病变

|                      |    |
|----------------------|----|
| 第一节 心肺功能失调 .....     | 89 |
| 一、原发性肺血铁质沉积症 .....   | 89 |
| 二、原发性肺动脉高压症 .....    | 90 |
| 三、Alstrom 氏症候群 ..... | 91 |
| 四、特发性婴儿动脉硬化 .....    | 93 |

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| 五、囊状纤维化 .....                      | 94  |
| 六、Holt-Oram 氏症候群 .....             | 95  |
| 七、Andersen 氏症候群 .....              | 96  |
| 第二节 消化系统失调 .....                   | 98  |
| 一、进行性家族性肝内胆汁滞留症 .....              | 98  |
| 二、先天性胆酸合成障碍 .....                  | 100 |
| 三、先天性 Cajal 氏间质细胞增生合并肠道神经元发育异常 ... | 102 |
| 第三节 泌尿系统失调 .....                   | 104 |
| 一、肾因型尿崩症 .....                     | 104 |
| 二、性联遗传型低磷酸盐佝偻症 .....               | 106 |
| 三、Lowe 氏症候群 .....                  | 108 |
| 四、家族性低血钾症 .....                    | 109 |
| 五、多囊肾病 .....                       | 110 |
| 六、Bartter 氏症候群 .....               | 111 |

### 第三章 组织类病变

|                                            |     |
|--------------------------------------------|-----|
| 第一节 脑部或神经病变 .....                          | 117 |
| 一、毛毛样脑血管疾病 .....                           | 117 |
| 二、胼胝体发育不全症 .....                           | 119 |
| 三、脊髓小脑性共济失调(小脑萎缩症/企鹅家族) .....              | 120 |
| 四、亨汀顿氏舞蹈症 .....                            | 122 |
| 五、结节性硬化症 .....                             | 123 |
| 六、多发性硬化症(demyelinating) .....              | 126 |
| 七、Zellweger 氏症候群 .....                     | 129 |
| 八、瑞特氏(Rett)症候群 .....                       | 131 |
| 九、脊髓性肌萎缩(SMA) .....                        | 132 |
| 十、Menkes 氏症候群 .....                        | 133 |
| 十一、肌萎缩性侧索硬化症(运动神经元疾病/渐冻人) .....            | 135 |
| 十二、进行性神经性腓骨萎缩症(Charcot Marie Tooth 氏症) ... | 138 |

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| 十三、GM1/GM2 神经节苷脂储积症 .....    | 140 |
| 十四、Lesch-Nyhan 氏症候群 .....    | 141 |
| 十五、共济失调微血管扩张症候群 .....        | 142 |
| 十六、涎酸酶缺乏症 .....              | 144 |
| 十七、先天性痛不敏感症合并无汗症 .....       | 146 |
| 十八、下视丘功能障碍症候群 .....          | 147 |
| 十九、Miller Dieker 症候群 .....   | 148 |
| 二十、神经元蜡样脂褐质储积症 .....         | 149 |
| 第二节 皮肤病变 .....               | 152 |
| 一、遗传性表皮分解性水疱症(泡泡龙) .....     | 152 |
| 二、层状鱼鳞癣(自体隐性遗传型) .....       | 153 |
| 三、外胚层增生不良症 .....             | 154 |
| 四、胶膜儿 .....                  | 155 |
| 五、斑色鱼鳞癣 .....                | 156 |
| 六、水泡型先天性鱼鳞癣样红皮症 .....        | 158 |
| 七、色素失调症 .....                | 159 |
| 八、眼睛皮肤白化症 .....              | 162 |
| 九、婴儿型全身性玻璃样变性 .....          | 163 |
| 十、Meleda 岛病 .....            | 164 |
| 十一、毛囊角化症(Darier 氏病) .....    | 166 |
| 十二、先天性角化不全症 .....            | 168 |
| 第三节 肌肉病变 .....               | 171 |
| 一、遗传性细胞浆内体肌病变(石膏宝宝) .....    | 171 |
| 二、裘馨氏肌肉萎缩症/贝克氏肌肉萎缩症 .....    | 172 |
| 三、肌中央轴空病 .....               | 174 |
| 四、Nemaline 线状肌肉病变 .....      | 175 |
| 五、Schwartz Jampel 氏症候群 ..... | 176 |
| 六、肌肉强直症 .....                | 178 |
| 七、肌小管病变 .....                | 180 |
| 八、面肩胛肱肌失养症 .....             | 181 |

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| 第四节 骨骼病变 .....                        | 183 |
| 一、成骨不全症(玻璃娃娃,瓷娃娃) .....               | 183 |
| 二、软骨发育不全症(小小人儿) .....                 | 185 |
| 三、骨质石化症(大理石宝宝) .....                  | 186 |
| 四、进行性骨化性肌炎(木头人) .....                 | 188 |
| 五、原发性变形性骨炎 .....                      | 189 |
| 六、锁骨颅骨发育异常 .....                      | 191 |
| 七、纤维性骨失养症(McCune Albright 氏症候群) ..... | 192 |
| 八、骨骼发育异常 .....                        | 193 |
| 九、裂手裂足症 .....                         | 194 |
| 十、假性软骨发育不全 .....                      | 195 |
| 十一、Conradi-Hunermann 氏症候群 .....       | 197 |
| 第五节 结缔组织病变 .....                      | 199 |
| 一、马凡氏症(蜘蛛人症) .....                    | 199 |
| 二、瓦登伯格氏症候群(蓝眼珠) .....                 | 200 |
| 三、先天结缔组织异常第Ⅳ型 .....                   | 202 |
| 四、毕耳氏症候群 .....                        | 203 |

## 第四章 系统功能病变

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| 第一节 造血系统疾病 .....              | 207 |
| 一、重型海洋性贫血 .....               | 207 |
| 二、血小板无力症 .....                | 208 |
| 三、同基因合子蛋白质 C 缺乏症 .....        | 211 |
| 四、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症 ..... | 213 |
| 第二节 免疫系统疾病 .....              | 216 |
| 一、布鲁顿氏低免疫球蛋白血症 .....          | 216 |
| 二、原发性慢性肉芽肿病 .....             | 217 |
| 三、先天性高免疫球蛋白 E 症候群 .....       | 219 |
| 四、Wiskott-Aldrich 氏症候群 .....  | 221 |

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| 五、严重复合型免疫缺乏症 .....            | 222 |
| 六、补体成分 8 缺乏症 .....            | 224 |
| 七、IPEX 症候群 .....              | 226 |
| 第三节 内分泌系统疾病 .....             | 229 |
| 一、先天性肾上腺发育不全 .....            | 229 |
| 二、假性甲状旁腺低能症 .....             | 230 |
| 三、纯合子家族性高胆固醇血症 .....          | 232 |
| 四、家族性高乳糜微粒血症 .....            | 235 |
| 五、肢端肥大症(大肢症) .....            | 236 |
| 六、Laron 氏侏儒症候群 .....          | 240 |
| 七、Kenny-Caffey 氏症候群 .....     | 241 |
| 八、WAGR 症候群 .....              | 242 |
| 九、威尔姆氏肿瘤( Wilmstumor) .....   | 243 |
| 十、肾上腺皮促素抗性 .....              | 245 |
| 十一、1 $\alpha$ -羟化酶缺乏症候群 ..... | 246 |
| 十二、Kallmann 氏症候群 .....        | 248 |

## 第五章 其他病变

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| 第一节 不正常细胞增生(瘤) .....            | 253 |
| 一、神经纤维瘤症候群 .....                | 253 |
| 二、视网膜母细胞瘤 .....                 | 255 |
| 三、神经母细胞瘤 .....                  | 257 |
| 四、Beckwith Wiedemann 氏症候群 ..... | 259 |
| 五、淋巴血管平滑肌肉增生症 .....             | 261 |
| 六、逢希伯-林道症候群 .....               | 263 |
| 第二节 外观异常疾病 .....                | 265 |
| 一、爱伯特氏症 .....                   | 265 |
| 二、Crouzon 氏症候群 .....            | 266 |
| 三、罗素-西弗氏症 .....                 | 267 |

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| 四、CorneliadeLange 氏症候群 .....   | 269 |
| 五、X 脆折症 .....                  | 270 |
| 六、CHARGE 联合畸形 .....            | 272 |
| 七、Aarskog-Scott 氏症候 .....      | 274 |
| 八、Smith-Lemli-Opitz 症候群 .....  | 275 |
| 九、Bardet-Biedl 氏症候群 .....      | 277 |
| 十、顎裂-先天性脱位症候群 .....            | 278 |
| 十一、皮尔罗宾氏症 .....                | 279 |
| 十二、Treacher Collins 氏症候群 ..... | 281 |
| 十三、多发性翼状膜症候群 .....             | 282 |
| 十四、克斯提洛氏弹性蛋白缺陷症(小黑人症) .....    | 284 |
| 十五、Fraser 氏症 .....             | 286 |
| 十六、先天性家族性睑口狭小症 .....           | 287 |
| 十七、歌舞伎症候群 .....                | 289 |

# **第一章**

## **代谢异常类病变**



## 第一节 氨基酸/有机酸代谢异常

### 一、苯酮尿症(PKU)

苯酮尿症(PKU)是因肝脏先天缺乏苯氨酸羟化酶(PAH)或 PAH 活性减低而导致苯氨酸代谢障碍的一种常染色体隐性遗传性疾病。本病在遗传性氨基酸代谢缺陷疾病中比较常见。临床主要特征性表现为智力低下、神经精神症状、湿疹、皮肤抓痕征、色素脱失、汗液与尿液有鼠气味、脑电图异常,如果能得到早期诊断和早期低苯氨酸饮食疗法治疗,可不发生临床表现,智力正常,脑电图异常也可得到恢复。

#### 【发病机理】

苯酮尿症是常染色体隐性遗传所致的先天代谢性疾病,因染色体基因突变导致肝脏中苯氨酸羟化酶(PAH)缺陷,从而引起苯氨酸(PA)代谢障碍所致。PA 是人体必需的氨基酸之一。正常每日需要的摄入量约为 200~500mg,其中 1/3 合成蛋白,2/3 通过肝细胞中 PAH 转化为酪氨酸,以合成甲状腺素、肾上腺素和黑色素等。苯氨酸转化为酪氨酸的过程中,除需 PAH 外,还需四氢生物蝶呤(BH<sub>4</sub>)作为辅酶参与。体内 BH<sub>4</sub> 是由鸟苷三磷酸(GTP),经鸟苷三磷酸环化水合酶(GTP-CH)、6-丙酮酸四氢蝶呤合成酶(PTPS)和二氢生物蝶呤还原酶(DHPR)等一系列酶的催化而合成,PAH、GTP-CH、DHPR 三种酶的编码基因分别定位于 12q24.1,14q11,4p15.1~p16.1,上述任一编码基因的突变都有可能造成相关酶的活性缺陷,导致苯氨酸异常累积。引起中枢神经系统的损伤。神经系统的异常体征可有脑小畸形,肌张力增高,步态异常,腱反射亢进,手部细微震颤,肢体重复动作等。由于缺乏黑色素,患儿头发黄、皮肤和虹膜色浅,缺乏黑色素更容易使患者受到太阳光中紫外线伤害,

因此患者白天应减少户外活动,尽量避免阳光照射的机会。患儿尿液中有鼠尿味。同时,患儿易合并有湿疹、呕吐、腹泻等。

本病分为典型和  $\text{BH}_4$  缺乏型两类,多数为典型 PKU,约 10%~15% 为  $\text{BH}_4$  缺乏型。典型 PKU 是因患儿肝细胞缺乏 PAH,不能将苯氨酸转化为酪氨酸,因此苯氨酸在血、脑脊液、各种组织和尿液中的浓度极度增高,同时经旁路代谢产生大量的苯酮酸、苯乙酸、苯乳酸和对羟基苯乙酸,并从尿中排出。由于酪氨酸生成减少,导致甲状腺素、肾上腺素和黑色素等合成不足,而蓄积的高浓度的苯丙氨酸及其旁路代谢产物导致细胞受损。 $\text{BH}_4$  缺乏型是由于 GTP-CH、PTPS 或 DHPR 等任何一种酶缺乏所导致, $\text{BH}_4$  是苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸在羟化过程中所参与的必需辅酶,因缺乏  $\text{BH}_4$  不能将苯丙氨酸转变成酪氨酸,造成酪氨酸不能转变成多巴胺,色氨酸不能转变成 5-羟色胺,这一重要的神经递质缺乏加重了神经系统的损害。所以, $\text{BH}_4$  缺乏型 PKU 的临床症状更重,治疗更难。

### 【临床表现】

出生时正常,随着进奶,在 3~6 个月时,即可出现症状,1 岁时症状明显。

1. 躯体生长发育迟缓 主要是智力发育迟缓,出生后 4~9 个月即出现,智商低于同龄正常婴儿,重型者智商低于 50,约 14%以上儿童达白痴水平。

2. 神经精神表现 由于有脑萎缩而有小脑畸形,抽搐反复发作,但随年龄增大而减轻。早期可有神经行为异常,如兴奋不安、多动、嗜睡或萎靡、少数肌张力增高,腱反射亢进,惊厥约占 25%,继之智力发育落后逐渐明显,有 80%脑电图异常。 $\text{BH}_4$  缺乏型的神经系统症状出现早且严重,常见肌张力减低、嗜睡、惊厥,如不治疗,常在幼儿期死亡。

3. 外貌 因黑色素合成不足,在生后数月毛发、皮肤和虹膜色泽变浅呈棕色。皮肤常干燥,常伴有湿疹。

4. 其他 由于尿和汗液中排出苯乙酸,尿和汗液有特殊的鼠尿臭味。

### 【诊 断】

1. 有家族遗传史。

2. 新生儿期筛查 **PKU** 患儿出生时无典型表现,必须借助实验室检测。正常人血浆苯丙氨酸  $0.06\sim0.18\text{mmol/L}$  ( $1\sim3\text{mg/d}$ ),而患儿可高达  $1.2\text{mmol/L}$  ( $20\text{mg/d}$ )以上,且血中酪氨酸正常或稍低。

方法是:新生儿喂奶 3 日后,采足跟末梢血,吸收于再生厚滤纸上晾干,寄筛查中心,采用格思里(Guthrie)细菌生长抑制试验半定量测定,当苯丙氨酸含量两倍于正常参考值时,即  $>0.24\text{mmol/L}$  ( $4\text{mg/d}$ ),再复查或采静脉血定量测定苯丙氨酸和酪氨酸。

3. 尿三氯化铁试验 适于较大婴儿和儿童筛查,将三氯化铁滴入尿液,若立即出现绿色为阳性,表明尿中苯丙氨酸浓度增高。二硝基苯胂试验也能测尿中苯丙氨酸,出现黄色沉积为阳性。

4. 血浆氨基酸和尿液有机酸分析 能为本病提供生化诊断依据,还可鉴别其他的氨基酸、有机酸代谢病。

5. 尿蝶呤分析 用高压液相层析(PHLC)测定尿液中新蝶呤和生物蝶呤含量,以鉴别各型 **PKU**。典型 **PKU** 尿中蝶呤总排出量增高,新蝶呤与生物蝶呤比值正常;**DHPR** 缺乏者蝶呤总排出量增加,四氢生物蝶呤减少;**6-PTS** 缺乏者新蝶呤排出量增加,与生物蝶呤的比值增高;**GTP-CH** 缺乏的患儿其蝶呤总排出量减少。

6. 酶学诊断 **PAH** 仅存在于肝细胞,需经肝活检测定,并不适用于临床诊断。其他 3 种酶的活性可取外周血中红细胞、白细胞或皮肤成纤维细胞测定。

7. **DNA** 分析 **DNA** 分析已广泛用于 **PKU** 诊断,杂合子检出的产前诊断。但由于基因的多态性、分析结果必须谨慎。

### 【鉴别诊断】

1. 区别典型和辅因子缺乏引起的 **PKU** 两种患者均有高苯丙氨酸血症,但有高苯丙氨酸血症者不一定引起 **PKU**,故 **PKU** 应与其他高苯丙氨酸血症进行鉴别。

2. 一过性高苯丙氨酸血症 此症的病因也是因 **PAH** 有缺陷,但不是由 **PAH** 基因突变导致,是因 **PAH** 未成熟,导致血中苯丙氨酸浓度升高达  $1.2\text{mmol/L}$ ,但随时间的推移,血苯丙氨酸浓度可降至正常,可通过