

罕见病 临床与诊断

“十二五”国家科技支撑计划项目

Rare
Diseases

• 王凯娟 聂伟 主编

清华大学出版社



罕见病 临床与诊断

“十二五”国家科技支撑计划项目

Rare Diseases

• 王凯娟 聂 伟 主编

清华大学出版社
北 京

内 容 简 介

本书分6章,总结了罕见病的流行病学与群体特征,并介绍疾病定义、临床表现、诊断、鉴别诊断。全书搜集了罕见病相关致病基因及分子诊断技术数据,提供了迄今为止在罕见病诊断方面较为系统、前沿的信息。本书主编及其团队为国家“十二五”科技支撑计划“中国罕见疾病防治研究与示范”项目主要执行者,本书具有较高的学术权威性,可供全国广大临床医师参考。

本书封面贴有清华大学出版社防伪标签,无标签者不得销售。

版权所有,侵权必究。侵权举报电话: 010-62782989 13701121933

图书在版编目(CIP)数据

罕见病临床与诊断/王凯娟,聂伟主编. —北京: 清华大学出版社, 2017

“十二五”国家科技支撑计划项目

ISBN 978-7-302-46614-7

I. ①罕… II. ①王… ②聂… III. ①疑难病—诊断 IV. ①R442.9

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第031280号

责任编辑: 李 君 王 华

封面设计: 罗超霖

责任校对: 王淑云

责任印制: 王静怡

出版发行: 清华大学出版社

网 址: <http://www.tup.com.cn>, <http://www.wqbook.com>

地 址: 北京清华大学学研大厦 A 座 邮 编: 100084

社 总 机: 010-62770175 邮 购: 010-62786544

投稿与读者服务: 010-62776969, c-service@tup.tsinghua.edu.cn

质量反馈: 010-62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

印 装 者: 三河市金元印装有限公司

经 销: 全国新华书店

开 本: 185mm×260mm

印 张: 17.25

字 数: 485 千字

版 次: 2017 年 11 月第 1 版

印 次: 2017 年 11 月第 1 次印刷

印 数: 1~2000

定 价: 99.80 元

产品编号: 056528-01

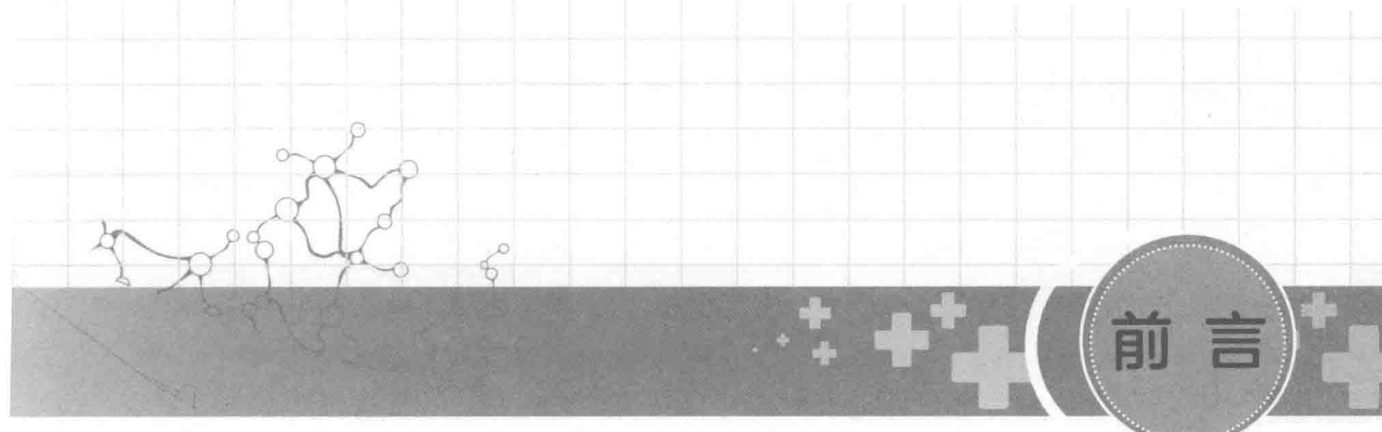
编者名单

主 编 王凯娟 聂 伟

副主编 宋春花 马 楠

编 者 (按姓氏拼音排序)

曹 祯	曹晶晶	曹小琴	陈 艺	陈晓霖
董凯艳	范琦琪	和 红	江继承	李向旭
彭 瑞	秦洁洁	渠彦红	王 鹏	王 石
王静娴	王帅兵	王天昌	闫雅丽	杨 倩
叶 华	张 璐	张 叶		



前言

罕见病 (rare disease) 又称“孤儿病 (orphen disease)”, 指那些发病率极低的疾病。根据世界卫生组织的定义, 罕见病患者人数占总人口的 0.065%~0.1%, 目前已确认的罕见病有 5000~6000 种, 约占人类疾病的 10%。国际上, 规范化的罕见疾病临床资源的监测、登记和随访是获得罕见疾病流行病学数据的重要手段。根据世界卫生组织的定义及其他国家的数据推算, 我国有罕见病患者近千万, 是我国发现人类免疫缺陷病毒感染以来累计报告人数的 30 倍, 高于我国现患恶性肿瘤患者的总人数。

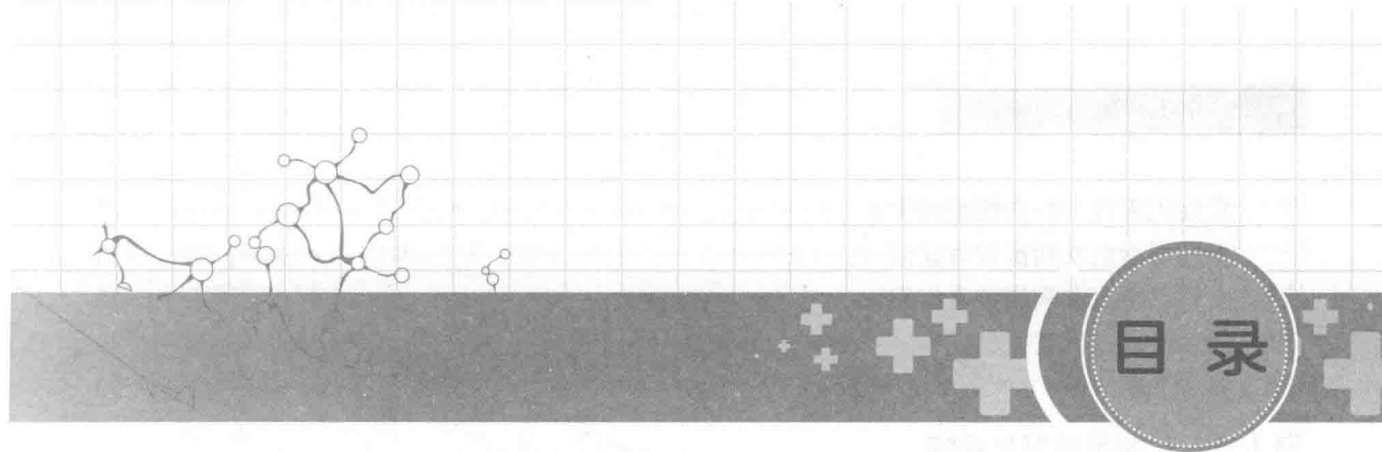
我国罕见病的防治研究起步较晚, 目前尚无公认的罕见病定义, 也没有相关法律。目前仅有约 1% 罕见病有有效治疗药物, 因为发病人数稀少, 罕见病患者的处境往往被忽视, 成为“医学孤儿”。医务工作者因缺乏对罕见病的认识和诊治能力, 很多罕见病患者都是辗转多家医院后才得到正确诊断, 错过了最佳治疗时机。随着我国经济的发展和社会的进步, 我国的罕见病患者群体亟待得到全社会的关注与支持。

本书的编者为来自不同单位的知名专家和具有专长的中青年学者, 团队在实施国家“十二五”科技支撑计划——“中国罕见疾病防治研究与示范”过程中, 根据项目确定的罕见病目录, 查阅大量文献, 尽可能对罕见病致病基因及其检测技术进行收集、编纂, 总结了罕见病的中文名、英文名、定义、临床表现、诊断及鉴别诊断。另外, 在罕见病致病基因及分子诊断技术方面, 作者结合多年分子遗传学科研基础, 搜集了基因组学、蛋白质组学、代谢组学等多组学最新、最全的数据, 提供了迄今为止在遗传性罕见病分子诊断方面最为系统、前沿的信息。本书的出版对国家人口优生优育普查、疾病谱制定、罕见病公共预防和治疗具有重要价值, 可供国家疾病预防与控制及其相关机构决策参考, 给临床提供科学诊断、鉴别依据, 供临床、预防医学工作者以及罕见病研究者参阅。

本书搜集、编写了大量罕见病的临床资料, 包括文献报道的个案, 尽量做到内容全面、新颖, 并附有按中文疾病名称字母顺序排列的检索目录, 以更方便读者检索。希望本书的出版能够帮助更多的医师认识罕见病、掌握相关疾病的诊疗, 并吸引更多的研究者进入到罕见病研究领域, 减轻罕见病患者的痛苦, 从而推动我国罕见病的研究进展, 推动我国罕见病相关法规立法进程。

王凯娟 聂伟

2017年8月



目录

第1章 罕见病概述	1
1. 罕见病的界定	1
2. 罕见病的分类	2
3. 罕见病的特点	3
4. 罕见病的流行病学	3
5. 罕见病的诊断	5
6. 罕见病研究进展	5
参考文献	6
第2章 血液系统罕见疾病	7
先天性白细胞颗粒异常综合征	7
家族性非溶血性黄疸间接胆红素增高型	8
慢性家族性肉芽肿综合征	9
先天性家族性白细胞空泡形成	9
骨髓增生异常综合征	10
意义未明的特发性血细胞减少症	12
先天性红细胞生成性卟啉病	12
特发性巨球蛋白血症	13
镰状细胞- β 地中海贫血	14
遗传性球形红细胞增多症	15
嗜酸性粒细胞增多症	16
先天性低丙种球蛋白血症	17
传染性单核细胞增多症	18
肝性血卟啉病综合征	19
慢性肝性卟啉病	21
氨基乙酰丙酸脱水酶缺乏卟啉症	21
维生素K依赖因子缺乏症	22
先天性红细胞生成异常性贫血	23
血友病	24
冯·维勒布兰德病	25
遗传性血管性水肿	26
遗传性出血性毛细血管扩张症	27

重症先天性中性白细胞减少症	27
女性甲型血友病携带者症候	28
女性乙型血友病携带者症候	28
遗传性高铁血红蛋白症	29
参考文献	30
第3章 骨骼系统罕见疾病	31
致死性发育不全	31
重型软骨发育不全伴发育迟缓和黑棘皮症	31
软骨发育不全	32
季肋发育不全	32
Blomstrand type 软骨发育不全	33
软骨成长不全	33
1A 型软骨成长不全	33
1B 型软骨成长不全	34
Torrance 型扁平椎骨发育不良	34
先天性脊柱骨骺发育不良	34
脊椎干骺端发育不良	35
Kniest 发育不良	35
家族性巨颌症	36
Carpotarsal 骨软骨瘤病	36
Craniofrontonasal 综合征	36
Stickler 综合征	37
Léri-Weill 软骨生成障碍	38
Ramon 综合征	38
I 型 Geleophysic 发育不良	38
颅骨外胚层发育不良	39
I 型韦尔 - 马尔凯萨尼综合征	39
II 型韦尔 - 马尔凯萨尼综合征	39
I 型毛发 - 鼻 - 指 (趾) 综合征	40
II 型毛发 - 鼻 - 指 (趾) 综合征	40
III 型毛发 - 鼻 - 指 (趾) 综合征	41
3M 综合征	41
3 型短躯干症	42
黏脂症	42
黏脂贮积症 II 型	42
黏脂贮积症 III 型	43
Gnathodiaphyseal 发育不良	44
Acrocallosal 综合征	44
Acrocapitofemoral 发育不良	44

Acromicric 发育不良	44
Acropectoral 综合征	45
ACRPV 综合征	45
Adams-Oliver 综合征	45
天使形指(趾)骨骺发育不良	45
Braun-Tinschert 型干骺端发育不良	46
尖头并指综合征	46
Barnes 综合征	46
Beemer 综合征	47
Boston 型颅缝早闭	47
Bruck 综合征	47
Campomelia cumming 综合征	48
Catel-Manzke 综合征	48
CDAGS 综合征	48
先天性半身发育不良伴鱼鳞癣样红皮病及缺陷	48
Christian 型短指(趾)畸形	49
慢性炎症性神经-皮肤-关节综合征	49
Beare-Stevenson 皮肤旋纹综合征	49
遗传性家族性颅面骨发育不全	50
遗传性骶骨发育不良	50
Desbuquois 发育不良	51
链甾醇症	51
Eiken 骨骼发育不良	51
软骨外胚层发育不良症	51
Feingold 综合征	52
Fuhrmann 综合征	52
内生软骨瘤	52
Ghosal 综合征	53
GMI- 神经节苷脂贮积病	53
Gnathodiaphyseal 发育不良	54
眼-耳-脊椎综合征	54
Grebe 型骨软骨异常增生症	55
Greenberg 综合征	55
多并指伴异常颅形-牛面样综合征	56
遗传性骨发育不良并肢端溶骨症	56
眼皮肤酪氨酸血症	56
Hobaek 型 I 型短躯干症	57
I 型并指	58
I 型并指(趾)多指(趾)	58
II 型并指(趾)多指(趾)	58

Ⅲ型并指(趾)多指(趾).....	58
家族性低尿钙高血钙症.....	58
Jansen 型干骺端软骨发育不全.....	59
Keutel 综合征.....	60
Kimberley 型脊椎骨骼发育不全.....	61
Kozlowski 型脊椎干骺端发育不全.....	61
Kyphomelic 发育不良.....	61
Langer 肢中部发育不良.....	61
Laurin-Sandrow 综合征.....	62
Lenz- Majewski 骨肥厚侏儒症.....	62
Mainzer-Saldino 综合征.....	62
短肋多指(趾)综合征Ⅱ型.....	63
Mandibuloacral 发育不良.....	63
Maroteaux 型脊椎骨骺发育不全.....	64
Marshall 综合征.....	64
Matrilin-3 相关的脊椎骨骺干骺端发育不全.....	65
干骺端发育不良 Mckusick 型.....	65
耳 - 髌骨 - 身材矮小综合征.....	65
Miller 综合征.....	66
Missouri 型脊椎骨骺干骺端发育不全.....	66
Ⅳ型口 - 面 - 指综合征.....	66
Mononen 型短指(趾).....	67
FGFR3- 相关颅骨过早融合症.....	67
肢中段发育不良 Nievergelt 型.....	68
Omani 型脊柱干骺端发育不良.....	68
Omodysplasia-1 型肩部发育不良.....	68
Omodysplasia-2 型肩部发育不良.....	69
成熟延迟型骨发育异常.....	69
Osteoglophonic 发育不良.....	69
Pakistani 型脊柱干骺端发育不良.....	69
先天性下丘脑错构瘤.....	70
Pseudodiastrophic 发育不良.....	70
Raine 综合征.....	71
尖头并指畸形Ⅲ.....	71
短肋多指(趾)综合征Ⅲ型.....	72
Schimke 型免疫 - 骨发育不良.....	72
Schmid 型干骺端骨软骨发育不全.....	73
Schneckenbecken 发育不良.....	74
Sedaghatian 型脊椎干骺端发育不全.....	74
Shprintzen-Goldberg 综合征.....	75

Silverman-Handma 综合征	75
Spahr 型干骺端软骨发育不全	75
Sponastrime 型脊椎骨骺干骺端发育不全	76
Spondyloen 软骨发育异常	76
颅骨面骨发育不全型骨干畸形	76
Stuve-Wiedemann 综合征	77
Toledo 型短躯干症	77
Torg-Winchester 综合征	77
多器官和系统先天畸形综合征	78
下颌骨颜面发育不全综合征	78
van Buchem 型骨内骨增殖症	78
Weyers 面骨发育不全	79
多发性骨骺发育不全并早发性糖尿病	79
X- 连锁迟发性脊椎骨骺发育不全	80
肢体缺陷 - 锁骨发育不良	80
巴 - 格综合征	80
斑点状软骨发育异常	81
半肢骨骺发育异常	81
伴随多发性脱位的脊椎骨骺干骺端发育不良	81
伴随关节松弛的脊椎骨骺干骺端发育不良	82
伴随抗激素性肢端骨发育不全	82
伴有视感视锥营养不良的脊椎干骺端发育不全	82
伴有生殖器异常性肢端肢中部软骨发育异常	83
乳房 - 胸大肌缺损 - 并指综合征	83
薄束骨发育不良	83
颅骨干骺端发育不全症	84
成骨不全	84
尺骨腓骨缺如 - 重度四肢缺陷综合征	85
尺骨 - 乳房综合征	86
脆弱性骨硬化	86
大脑 - 肋骨 - 下颌综合征	87
低磷酸盐血症性佝偻病	88
迪格弗 - 梅尔基奥尔 - 克劳森的综合征	88
顶骨发育不全	89
杜安 - 桡侧列综合征	89
短肢 - 手型脊椎骨骺干骺端发育不良	89
多发型骨骺发育不良	90
多发性关节错位 - 身材矮小 - 颅颜畸形 - 先天性心脏缺损	90
多发性内生软骨瘤病	91
多发性腕骨、跗骨骨质溶解	91

额鼻发育异常 I 型	91
儿童期渐进性关节病	91
耳鼻 - 脊柱 - 骨骼发育异常	92
耳腭指综合征	92
范可尼贫血	93
非综合征型轴后多指 (趾)	93
非综合征型轴前多指 (趾)	93
肥大性骨关节病	94
腓骨发育不良和复合体短指	94
斐弗综合征	94
干骺端顶部杯状发育不全	95
高血压并短指症	95
宫内发育迟缓 - 干骺端发育不良 - 先天性肾上腺发育不全 - 生殖异常	95
股骨发育不全 - 异常面容综合征	96
股骨 - 腓骨 - 尺骨综合征	96
骨发育不全症	96
II 型骨发育不全症	96
骨发育不全 III 型	97
骨发育异常性老年状皮肤	97
骨干髓质狭窄伴恶性纤维组织细胞瘤	98
骨畸形性发育不良	98
骨硬化性发育不全	98
骨硬化症伴有婴儿神经轴索发育不良	99
骨质疏松 - 假神经胶质瘤综合征	100
混合性软骨瘤病	100
霍 - 奥二氏综合征	101
脊柱 - 视力发育不良	101
脊柱 - 跗骨 - 腕骨联合综合征	101
脊柱肋骨发育不全	102
家族型颅盖骨损伤	102
家族性短指关节病	102
家族性干骺端发育不良	103
Beukes 家族性髋关节发育不良	103
家族性膨胀性溶骨	104
甲骱综合征	104
假性软骨发育不良	105
肩胛骨 - 髂骨发育不良	105
睑缘粘连 - 外胚层发育不良 - 唇腭裂综合征	106
进行性骨发育异常	107
进行性骨化性纤维发育不良	107

胫骨发育不全伴多指(趾)畸形	108
胫骨-掌骨型斑点状软骨发育异常	108
卡-恩二氏病	109
颅缝早闭综合征	110
骨脆弱伴颅缝早闭综合征	110
科妮莉亚德兰格综合征 I	110
小指(趾)综合征	111
克-费二氏综合征 I 型	111
肯-卡二氏综合征	112
口-面-指综合征	112
拉尔森综合征	112
泪管-耳-牙-指(趾)综合征	113
棱角骨折型脊椎干骺端发育不全	113
颅骨骨干发育不良	114
鲁-塔二氏综合征	114
罗伯茨综合征	115
马罗塔肢端发育不全	115
麦-奥二氏综合征	115
毛发-牙齿-骨综合征	116
纳赫尔面骨发育不全症	116
青少年帕哲病	117
青少年特发性骨质疏松症	117
躯干发育异常	117
缺指(趾)畸形-外胚层发育不良-唇腭裂综合征	118
生殖器-骺骨综合征	119
软骨营养不良肌强直	119
石骨症	119
手足裂畸形	121
手-足-子宫综合征	121
舒-戴二氏综合征	121
四肢-乳房综合征	122
四肢-无肢畸形	123
锁骨颅骨发育不全	123
天冬氨酰葡萄糖胺尿症	124
条纹状骨病	124
无手足畸形	125
纤维软骨增生症	125
小骺骨综合征	125
小儿系统性玻璃样变性	126
小脑发育不全伴骨内膜硬化症	126

小头 - 骨发育不良 - 先天性矮小	126
辛 - 梅二氏综合征	127
血小板减少 - 桡骨缺失综合征	127
眼 - 牙 - 指发育不良	128
大脑 - 肋骨 - 下颌综合征	129
显性罗比挠侏儒综合征	129
隐性罗比挠侏儒综合征	129
婴儿骨皮质增生症	129
硬化性狭窄	130
早衰综合征	130
黏多糖贮积症	131
肢根斑点状软骨发育异常	133
肢骨纹状肥大症	133
肢中骨发育不良 Savarirayan 型	134
致密性骨发育不全症	134
窒息性胸廓发育异常	135
短指 (趾) 症 - 智力低下综合征	135
中轴骨硬化	136
桡尺骨融合伴低巨核细胞性血小板减少症	136
多发性骨性联结综合征	136
参考文献	136

第 4 章 代谢系统罕见疾病 138

先天性甲状腺功能低下	138
先天性醛固酮增多症	139
遗传性甲状旁腺功能亢进症	140
重度型新生儿甲状旁腺功能亢进	141
假性甲状旁腺功能减退症	142
家族性假性甲状旁腺功能减退	142
家族性周期性麻痹	143
先天性磷酸酶缺乏症	145
先天性高尿酸血症综合征	145
遗传性淀粉样肾病综合征	146
X- 连锁肾上腺脑白质营养不良	147
典型性黄嘌呤尿症	148
联合垂体激素缺乏症	148
先天性中枢性尿崩症	149
先天性垂体功能减退	150
岩藻糖苷累积病	150
先天性甲状腺功能减退	151

家族性先天性垂体功能减退症	152
葡萄糖脑苷脂酶缺陷	152
低磷酸酯酶症	153
遗传性雌激素相关性血管神经性水肿	154
遗传性雌激素依赖性血管性水肿	154
先天性无痛无汗症	155
鞘磷脂沉积病	155
眼 - 皮肤白化病	156
X- 连锁发育不良巨人症综合征	156
黏多糖病	157
脆性型糖尿病	158
特发性血色病	158
鱼臭综合征	158
汗足臭综合征	159
异戊酸血症	159
黑酸尿综合征	160
胱氨酸尿症	160
淀粉样变性综合征	160
唾液酸贮积病	161
系统性淀粉样变性	161
广泛性淀粉样变	163
矮小化综合征	163
胸腺发育不全	164
短肢体侏儒免疫缺陷症	164
获得性缓激肽介导的血管性水肿	165
肾上腺脊髓神经病	165
中枢性尿崩症	166
脑肌酸缺乏	166
脑性巨人症	167
中枢性青少年成人型 Gaucher 病	167
高胱氨酸尿症	168
皮质类固醇敏感性无菌性脓肿	169
异位库欣综合征	169
家族性非免疫性甲状腺功能亢进	170
肾上腺皮质功能亢进	171
去甲肾上腺素缺乏症	171
非获得性孤立性中枢性尿崩症	172
促甲状腺激素抵抗	172
肌氨酸血症	173
婴儿骨皮质增生病	173

幼年发作性低磷酸酯酶症	174
腭裂 - 心脏缺损 - 生殖器畸形 - 缺指 (趾) 畸形	174
胱氨酸病	174
胱氨酸尿病	176
早发型扭转痉挛症	176
脐膨出 - 巨舌 - 巨大畸形	177
外翻 - 尿道上裂综合体	177
家族性地中海热	178
胎儿戈谢病	178
骨纤维异常增殖症	180
6- 磷酸葡萄糖去氢醇素缺乏症	181
妊娠性类天疱疮	181
耳聋 - 甲状腺肿综合征	182
肝豆状核变性	182
肝肾型糖原病	183
前脑无裂畸形	183
吉福德综合征	184
脑水肿 - 无脑回 - 视网膜发育不良	184
婴儿肥大性神经病	185
家族性呆小聋哑症	185
围生期致死性戈谢病	185
围生期致死性碱性磷酸酶过少症	185
苯丙酮尿症	186
多小脑回畸形	186
脑穿通畸形	186
原发性常染色体隐性遗传小头畸形	187
原发性无眼畸形	187
先天性腭咽闭合功能不全	188
半叶前脑无裂畸形	188
X- 连锁无汗性外胚层发育不良	188
X- 连锁少汗性外胚层发育不良	189
低血磷性佝偻病	189
α - 甘露糖苷贮积症	190
β - 甘露糖苷贮积症	190
半乳糖唾液酸苷贮积症	190
多发性硫酸酯酶缺乏症	191
参考文献	191
第 5 章 神经系统罕见疾病	192
一侧大脑半球发育不全	192

积水型无脑畸形	192
大脑灰质异位症	193
第四脑室孔闭塞综合征	194
中脑导水管狭窄及闭塞	195
先天性透明隔缺如	195
脊髓纵裂畸形	195
先天性脑结节性硬化症	196
终丝牵拉综合征	197
无嗅脑畸形综合征	199
先天性阅读障碍综合征	200
遗传性舞蹈病	201
早老性痴呆 - 皮质盲综合征	202
人类新型克雅病	203
家族性帕金森痴呆综合征	203
阿尔茨海默病	204
早发性家族性小脑变性综合征	207
小脑发育不全综合征	207
小脑扁桃体下疝畸形	208
先天性脑积水伴软骨发育障碍综合征	209
先天性痉挛性肢体僵硬	209
家族性先天性双侧手足徐动症	211
良性先天性肌弛缓综合征	212
先天性肌强直	213
强直性肌营养不良	213
假肥大型肌营养不良	215
先天性睑裂狭小 - 肌病综合征	215
遗传性感觉神经病	216
青年发病型帕金森病	218
巨轴索神经病	218
遗传性血管神经性水肿	218
遗传性臂丛神经病	219
遗传性多发脑梗死性痴呆	220
遗传性神经痛性肌萎缩	221
青少年脊髓型肌萎缩	221
发育不良性节细胞瘤	221
巨脑 - 囊性脑白质营养不良	222
遗传性铜吸收异常	223
原发性侧索硬化症	224
纯小脑综合征 - 轻度锥体征象	225
遗传性痉挛性截瘫	225

脊髓延髓肌肉萎缩症	227
遗传性压力易感性周围神经病	227
X- 连锁中央核性肌病	228
肾上腺脑白质营养不良	229
家族性自主神经官能症	230
家族性帕金森病	231
家族性发作性共济失调	234
Joubert 综合征	236
参考文献	237
第 6 章 其他系统罕见疾病	238
先天性肝内胆管囊状扩张症	238
先天性多囊肝	239
特发性非硬化性门脉高压综合征	240
肝内胆管消失综合征	241
先天性肝内胆管发育不良综合征	241
进行性家族性肝内胆汁淤积症	242
Alport 耳聋 - 肾病	244
常染色体隐性肾髓质囊性病	246
常染色体隐性肾结核	248
常染色体显性多囊肾	248
常染色体隐性多囊肾	250
先天性肾病综合征	251
先天性肾单位减少症伴代偿性肥大	253
Wilms 瘤合并假两性畸形	253
X- 连锁隐性高尿钙性肾结石	254
Leber 先天性黑蒙症	255
肺透明膜病	256
参考文献	257