

Genoken®

基信源科 | 基因

基源黄宝书

(罕见病第二版)

罕见病基因型——表型关联手册

The Handbook of the Genotype-phenotype Correlations
of Rare Diseases

—— 厦门基源医学检验实验室 ——

前言

2016年2月，上海市卫计委发布《上海市主要罕见病名录（2016版）》，56种罕见病被纳入目录。

2016年9月，罕见病发展中心发布《中国罕见病参考名录》，收录147种罕见病。

2018年5月，国家卫健委、科技部、工业和信息化部、国家药品监督管理局、国家中医药管理局等五部门联合发布《第一批罕见病》目录，涉及121种罕见病。

上述3份名录共覆盖174个病种，其中超过90%的疾病具有明确的遗传致病基础，并可以进行基因检测辅助诊断，为方便临床医生快速检索罕见病基因型-表型关联信息和拟定基因检测策略，我们对有关信息做了分类整理，汇编成册——基源黄宝书（罕见病第二版）。

基因检测应用于临床是浩瀚的多学科知识交融，对于罕见病的诊疗知识，笔者团队仍知之甚少，在编写本手册过程中难免出现错误，在此，我们由衷感谢曾对本手册第一版内容提出过宝贵意见的专业人士们，望继续批评指正。

在以后的学习与工作中，我们仍将持续优化本手册内容，使之更具备临床实用性。

厦门基源医学检验实验室遗传咨询中心

2019年9月2日

编写人员（按姓名首字母顺序）

郭莉莎 廖晓佳 林伟胜 林芳菲 熊慧 张丰丰 郑文英

目 录

| | |
|----------------------------|--------------|
| 一、 遗传代谢病 | - 1 - |
| 1. 21-羟化酶缺乏症 | - 1 - |
| 2. 白化病 | - 2 - |
| 3. 精氨酸酶缺乏症 | - 3 - |
| 4. β -酮硫解酶缺乏症 | - 4 - |
| 5. 生物素酶缺乏症 | - 5 - |
| 6. 原发性肉碱缺乏症 | - 6 - |
| 7. 瓜氨酸血症 | - 7 - |
| 8. 法布雷病 | - 9 - |
| 9. 半乳糖血症 | - 11 - |
| 10. 戈谢病 | - 13 - |
| 11. 戊二酸血症 1 型 | - 14 - |
| 12. 糖原累积病 | - 15 - |
| 13. 肝豆状核变性 | - 17 - |
| 14. 遗传性果糖不耐症 | - 19 - |
| 15. 全羧化酶合成酶缺乏症 | - 20 - |
| 16. 同型半胱氨酸血症 | - 21 - |
| 17. 纯合子家族性高胆固醇血症 | - 22 - |
| 18. 高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症综合征 | - 24 - |
| 19. 高苯丙氨酸血症 | - 26 - |
| 20. 低碱性磷酸酶血症 | - 27 - |
| 21. 异戊酸血症 | - 28 - |
| 22. 长链 3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 | - 29 - |
| 23. 赖氨酸尿蛋白不耐受症 | - 30 - |
| 24. 溶酶体酸性脂肪酶缺乏症 | - 31 - |
| 25. 枫糖尿症 | - 32 - |
| 26. 中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 | - 34 - |

| | |
|-------------------------|--------|
| 27. 甲基丙二酸血症 | - 35 - |
| 28. 黏多糖贮积 | - 37 - |
| 29. 多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 | - 39 - |
| 30. N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症 | - 40 - |
| 31. 尼曼匹克病 | - 41 - |
| 32. 鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症 | - 43 - |
| 33. 苯丙酮尿症 | - 44 - |
| 34. 卟啉病 | - 45 - |
| 35. 丙酸血症 | - 47 - |
| 36. 谷固醇血症 | - 48 - |
| 37. 四氢生物蝶呤缺乏症 (BH4 缺乏症) | - 49 - |
| 38. 原发性酪氨酸血症 | - 51 - |
| 39. 极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 | - 52 - |
| 40. 尿素循环障碍 | - 53 - |

二、遗传性皮肤病 - 55 -

| | |
|-----------------------------|--------|
| 1. 遗传性大疱性表皮松懈症 | - 55 - |
| 2. 系统性硬化症 (硬皮病) | - 58 - |
| 3. 神经纤维瘤 | - 59 - |
| 4. 掌跖角化病 | - 61 - |
| 5. 先天性角化不良 | - 62 - |
| 6. 色素失禁症 | - 64 - |
| 7. 竹节状毛发综合征 (Netherton 综合征) | - 66 - |
| 8. X 连锁鱼鳞病 | - 66 - |

三、神经系统疾病 - 69 -

| | |
|----------------|--------|
| 1. 遗传性多发脑梗死性痴呆 | - 69 - |
| 2. 遗传性痉挛性截瘫 | - 71 - |
| 3. 亨廷顿病 | - 72 - |

| | |
|----------------------------|--------|
| 4. 多灶性运动神经病 | - 73 - |
| 5. 多发性硬化 | - 74 - |
| 6. 多系统萎缩 | - 75 - |
| 7. 帕金森病(青年型、早发型) | - 77 - |
| 8. 婴儿严重肌阵挛性癫痫 (Dravet 综合征) | - 79 - |
| 9. 脊髓小脑性共济失调 | - 80 - |
| 10. 结节性硬化症 | - 81 - |
| 11. X-连锁肾上腺脑白质营养不良 | - 83 - |
| 12. 雷特综合征 | - 84 - |
| 13. 烟雾病 | - 85 - |
| 14. 无脑回畸形 | - 86 - |
| 15. Lennox-Gastaut 综合征 | - 88 - |

四、 遗传性肌病 - 89 -

| | |
|----------------|---------|
| 1. 肌萎缩侧索硬化 | - 89 - |
| 2. 腓骨肌萎缩症 | - 92 - |
| 3. 先天性肌无力综合征 | - 97 - |
| 4. 先天性肌强直 | - 99 - |
| 5. 全身型重症肌无力 | - 100 - |
| 6. 线粒体脑肌病 | - 102 - |
| 7. 强直性肌营养不良 | - 106 - |
| 8. 原发性遗传性肌张力不全 | - 108 - |
| 9. 进行性肌营养不良 | - 110 - |
| 10. 脊髓延髓肌萎缩症 | - 112 - |
| 11. 脊髓性肌萎缩症 | - 113 - |
| 12. 进行性骨化性肌炎 | - 114 - |
| 13. 低血钾型周期性麻痹 | - 114 - |

| | |
|------------------------------------|----------------|
| 五、 遗传性眼病 | - 118 - |
| 1. ___ Leber 遗传性视神经病变 | - 118 - |
| 2. ___ 视神经脊髓炎 (Devic 病或 Devic 综合征) | - 120 - |
| 3. ___ 视网膜色素变性症 | - 121 - |
| 4. ___ 视网膜母细胞瘤 | - 122 - |
| 六、 血液病 | - 124 - |
| 1. ___ 先天性纯红细胞再生障碍性贫血 | - 124 - |
| 2. ___ 范可尼贫血 | - 125 - |
| 3. ___ 血友病 | - 125 - |
| 4. ___ 镰刀型细胞贫血病 | - 129 - |
| 5. ___ 地中海贫血 | - 130 - |
| 6. ___ 红细胞增多症 | - 133 - |
| 7. ___ 骨髓增生异常综合征 | - 135 - |
| 8. ___ Chediak-Higashi 综合征 | - 136 - |
| 七、 心血管病 | - 138 - |
| 1. ___ 心脏离子通道病 | - 138 - |
| 2. ___ 冠状动脉扩张病 | - 142 - |
| 3. ___ 遗传性血管性水肿 | - 143 - |
| 4. ___ 特发性心肌病 | - 144 - |
| 5. ___ 遗传性出血性毛细血管扩张症 | - 148 - |
| 八、 染色体病或基因组病 | - 150 - |
| 1. ___ Angelman 氏症候群 (天使综合征) | - 150 - |
| 2. ___ Prader-Willi 综合征 | - 152 - |
| 3. ___ Russell-Silver 综合征 | - 153 - |
| 4. ___ 威廉姆斯综合征 | - 154 - |
| 5. ___ 脆性 X 染色体综合征 | - 155 - |

6. 特纳综合征 - 157 -
7. 克氏综合征 - 158 -
8. 猫叫综合征 (5P-综合征) - 159 -

九、泌尿系统疾病 - 160 -

1. Alport 综合征 - 160 -
2. 非典型溶血性尿毒症 - 161 -
3. Gitelman 综合征 - 163 -
4. 遗传性低镁血症 - 164 -
5. 阵发性睡眠性血红蛋白尿 - 166 -
6. 常染色体隐性多囊肾病 - 167 -
7. 家族性低血钾症 - 168 -
8. 高前列腺素 E 综合征 (巴特综合征) - 170 -

十、内分泌系统疾病 - 172 -

1. 先天性肾上腺发育不良 - 172 -
2. 先天性高胰岛素性低血糖血症 - 173 -
3. 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症 - 175 -
4. 卡尔曼综合征 - 178 -
5. 莱伦氏综合征 - 180 -
6. 新生儿糖尿病 - 181 -
7. 生长激素缺乏症 - 183 -

十一、遗传性骨病 - 185 -

1. 热纳综合征 (室息性胸腔失养症) - 185 -
2. 先天性脊柱侧凸 - 186 -
3. 低磷性佝偻病 - 188 -
4. 成骨不全症 - 189 -
5. 软骨发育不全 - 191 -

6. 多发性骨髓瘤 - 193 -
7. 轴前肢端骨发育不全 - 195 -
8. 多发性骨骺发育不良 - 197 -
9. 躯干发育异常 - 199 -
10. 假性软骨发育不全 - 201 -

十二、呼吸系统疾病 - 202 -

1. 特发性肺动脉高压 - 202 -
2. 特发性肺纤维化 - 204 -
3. 淋巴管肌瘤病 - 206 -
4. 肺泡蛋白沉积症 - 207 -
5. 肺囊性纤维化 - 208 -
6. 新生儿呼吸窘迫综合征 - 210 -

十三、遗传性耳聋 - 211 -

1. 非综合征性耳聋 - 211 -

十四、免疫系统疾病 - 214 -

1. 自身免疫性脑炎 - 214 -
2. 自身免疫性垂体炎 - 216 -
3. 自身免疫性胰岛素受体病 - 217 -
4. 家族性地中海热 - 218 -
5. IgG4 相关性疾病 - 219 -
6. 朗格汉斯组织细胞增生症 - 220 -
7. 原发性联合免疫缺陷 - 221 -
8. 原发性轻链型淀粉样变 - 222 -
9. 重症先天性粒细胞缺乏症 - 223 -
10. 湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征 - 225 -
11. X-连锁丙种球蛋白缺乏血症 - 226 -

12. ___ X-连锁淋巴增生症_____ - 227 -
13. ___ 白塞病_____ - 228 -
14. ___ X-连锁高 IgM 综合征_____ - 230 -
15. ___ 自身免疫性肠病第 I 型_____ - 232 -
16. ___ 共济失调-毛细血管扩张症_____ - 233 -
17. ___ 家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症_____ - 235 -
18. ___ Castleman 病_____ - 237 -

十五、多系统综合征_____ - 238 -

1. ___ Erdheim-Chester 病_____ - 238 -
2. ___ 马凡综合征_____ - 239 -
3. ___ McCune-Albright 综合征_____ - 240 -
4. ___ 努南综合征_____ - 241 -
5. ___ POEMS 综合征_____ - 243 -
6. ___ 林岛综合征 (VHL 综合征)_____ - 245 -
7. ___ Aicardi-Goutières 综合征_____ - 247 -
8. ___ Rubinstein-Taybi 综合征_____ - 248 -
9. ___ 隐眼-并指(趾)综合征_____ - 249 -
10. ___ 指甲腭骨综合征 (Turner-Kieser 综合征)_____ - 250 -
11. ___ 歌舞伎面谱综合征_____ - 253 -
12. ___ Joubert 综合征_____ - 255 -
13. ___ 先天性中性粒细胞减少伴胰腺机能不全综合征_____ - 257 -

十六、消化系统疾病_____ - 259 -

1. ___ 先天性胆汁酸合成障碍_____ - 260 -
2. ___ 黑斑息肉综合征_____ - 260 -
3. ___ 进行性家族性肝内胆汁淤积_____ - 261 -
4. ___ 克罗恩病_____ - 262 -
5. ___ Gilbert 综合征_____ - 263 -

| | |
|---------------------------------|---------|
| 6. 动脉肝脏发育不良综合征 | - 264 - |
| 7. 先天性 Cajal 氏间质细胞增生合并肠道神经元发育异常 | - 266 - |
| 8. 弗里曼-谢尔登氏综合征 | - 267 - |
| 9. 神经病-共济失调-色素性视网膜炎综合征 | - 268 - |
| 10. 腹膜假黏液瘤 | - 268 - |

| | |
|----------------------|-----|
| 附录一 罕见病有关名录列表 | 271 |
| 附录二 罕见病诊疗专业资源 | 287 |
| 附录三 罕见病诊疗参考书目 | 288 |

一、遗传代谢病

21-羟化酶缺乏症

疾病英文名: 21-Hydroxylase Deficiency

发病率: 全球平均发病率为 1/1.5 万 (经典型), 1/1000 (非经典型)

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

21-羟化酶缺乏症 (21-hydroxylase deficiency, 21-OHD) 是先天性肾上腺皮质增生症 (CAH) 中最常见的一种类型, 占 CAH 的 90%–95%, 21-OHD 是一组由编码皮质激素合成必需酶基因突变致肾上腺皮质激素合成障碍所引起的疾病, 其导致肾上腺产生大量的雄性激素, 从而导致相应症状。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 生殖系统 | 女性胎儿外阴男性化、女性无乳房发育和月经来潮、男性假性性早熟 |
| 骨骼 | 体格发育过快, 骨龄超前, 成年后身材矮小 |
| 皮肤 | 可有粘膜色素沉着 |
| 循环系统 | 电解质紊乱, 严重者出现失盐危象, 循环衰竭 |
| 实验室检查 | 1. 血清 17-羟孕酮测定: 可见血清 17-OHP 显著升高 2. 肾上腺雄激素: 可见 δ 4-雄甾酮、21 脱氧皮质醇和孕酮增高 3. 血浆肾素活性在 21-OHD CAH 失盐型的个体中显著升高。 |

基因型:

致病基因为 *CYP21A2* 基因。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|----------------|------------|----------------|
| <i>CYP21A2</i> | 序列分析 | 70%–80% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 20%–30% |

基因检测: 结合长片段 PCR+MLPA+Sanger 测序技术。

信息来源

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1171/>
2. 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童遗传病遗传检测临床应用专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(3):172–176.

白化病

疾病英文名: Albinism

发病率: 我国平均发病率为 1/2 万

遗传方式: 常染色体隐性/常染色体显性/X 连锁

疾病概述:

该病的发病机制是黑色素细胞的酪氨酸酶缺乏, 或酪氨酸酶相关酶异常的共同作用, 使黑色素小体内酪氨酸不能转化为黑色素, 造成毛发、皮肤、眼的颜色变浅, 酪氨酸酶缺乏, 同时造成其它的代谢改变, 产生一些伴随症状。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 皮肤 | 皮肤呈粉红色或乳白, 柔嫩发干, 易角化 |
| 毛发 | 毛发为淡白或淡黄 |
| 眼 | 虹膜和视网膜色素减少, 视力减退、视神经错位, 眼震, 眼球震颤 |
| 实验室检查 | 1. 虹膜透析法: 虹膜色素显著降低 2. 检眼镜检查: 脉络膜血管减少视网膜(色素上皮)色素沉着 3. 中心凹发育不良伴有视力大幅下降 |

基因型: 主要致病基因为 *TYR*、*OCA2*、*TYRP1*、*SLC45A2*、*SLC24A2*、*LRMDA*、*GPR143*。

| 表型分类 | 致病基因 | 遗传模式 |
|--------------|----------------|---------------|
| 眼皮肤白化病 I 型 | <i>TYR</i> | 常染色体显性/常染色体隐性 |
| 眼皮肤白化病 II 型 | <i>OCA2</i> | 常染色体隐性 |
| 眼皮肤白化病 III 型 | <i>TYRP1</i> | 常染色体隐性 |
| 眼皮肤白化病 IV 型 | <i>SLC45A2</i> | 常染色体隐性 |
| 眼皮肤白化病 VI 型 | <i>SLC24A2</i> | 常染色体隐性 |
| 眼皮肤白化病 VII 型 | <i>LRMDA</i> | 常染色体隐性 |
| 眼白化病 | <i>GPR143</i> | X 连锁 |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1166/>

精氨酸酶缺乏症

疾病英文名: Arginase Deficiency

发病率: 我国平均发病率为 1/30-100 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

精氨酸酶缺乏症会导致氨基酸精氨酸和氨在血液中逐渐积聚, 蛋白质在体内积聚分解形成氨, 如果氨的水平太高, 它会对神经系统造成损伤, 从而导致相应的症状发生。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 四肢 | 瘫痪、抽搐、舞蹈样动作、“剪刀”步态 |
| 神经系统 | 共济失调、精神发育迟缓、惊厥、烦躁 |
| 肝脏 | 厌食、进食后呕吐 |
| 全身 | 营养不良、癫痫发作 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 一般血生化检测: 血氨正常或中度增高、谷丙转氨酶、谷草转氨酶不同程度增高2. 血液氨基酸分析: 精氨酸轻中度增高, 瓜氨酸、鸟氨酸偏低, α-酮-δ-β-氨基戊酸、α-N-乙酰精氨酸增高, 精氨酸与鸟氨酸比值大于 0.8 提示精氨酸血症3. 尿液分析: 发作期患者尿液乳酸浓度升高4. 精氨酸酶活性测定降低 |

基因型:

致病基因为 *ARG1* 基因, 突变类型主要为点突变, 迄今已报道了至 30 种 *ARG1* 基因变异, 主要有 263-266del、78delA、365G>A、842delC、32T>C、413G>T 等。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1159/>

《可治性罕见病》, 陈静主编

β-酮硫解酶缺乏症

疾病英文名: Beta-Ketothiolase deficiency

发病率: <1 / 1 000 000

遗传方式: 常染色体隐性遗传

疾病概述:

β-酮硫解酶缺乏症又称粒线体内乙酰乙酰辅酶A 硫解酶 (T2) 缺乏症, 因乙酰辅酶A 乙酰转移酶-1 基因突变导致异亮氨酸和酮体代谢异常的一种罕见的有机酸代谢异常疾病。其特点为间歇性酮酸中毒, 伴呕吐、呼吸困难, 呼吸急促, 肌张力低下, 嗜睡和昏迷, 通常在婴儿期或学步期起病, 在青春期停止。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 代谢异常 | 呕吐、酮症酸中毒、血糖升高或降低、高氨血症及高甘氨酸血症 |
| 神经系统 | 发育迟缓、张力减退, 构音障碍、嗜睡和昏迷 |
| 实验室检查 | 1. 常规检测: 尿常规显示酮体阳性, 血气分析 pH<7.0 多见, 血常规及肝功能多无明显异常; 2. 血酰基肉碱谱检测: 血 3 羟基戊酰肉碱、3-羟基丁酰肉碱及异戊烯肉碱浓度升高; 3. 尿有机酸检测: 尿 2-甲基-3-羟基乙酸、甲基巴豆酰甘氨酸及 3-羟基丁酸明显升高 |

基因型:

目前已知该疾病致病基因: *ACAT1*, 国际上已报道 70 余种突变, 其中多为剪接点突变。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.orpha.net>

生物素酶缺乏症

疾病英文名: Biotinidase Deficiency

发病率: 我国平均发病率为 1/6 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

生物素酶缺乏症是一种遗传性疾病,生物素酶缺乏导致机体无法回收维生素,如果这种情况没有被发现并治疗,那么在生命的最初几个月就会出现相应的症状和体征。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 神经系统 | 癫痫发作、惊厥、共济失调、视神经萎缩、神经性耳聋 |
| 四肢 | 四肢乏力、走路不稳、摇摆步态、手足部脱皮 |
| 皮肤 | 红糠样皮疹、头顶毛发稀疏 |
| 胃肠道 | 营养不良、食欲缺乏、短肠综合征 |
| 实验室检查 | 1. 尿有机酸分析: α -酮戊二酸、三氯醋酸、3-羟基异戊酸增高 2. 血浆酰基肉碱谱分析: 丙酰肉碱、3-羟基异戊肉碱浓度增高 |

基因型:

致病基因为 *BTB* 基因,突变类型主要为点突变,在土耳其,常见的变异为第 2 外显子的 c. 235C > T 和第 4 外显子的 c. 470G > A、c. 557G > A、c. 1330G > C、c1368A > C、c1489C > T 以及 c1595C > T。

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|------------|------------|----------------|
| <i>BTB</i> | 序列分析 | 99% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 目前有两例报道 |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/>

原发性肉碱缺乏症

疾病英文名: Primary Carnitine Deficiency

发病率: 亚洲平均发病率为1/4万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

发性肉碱缺乏症 (primary carnitine deficiency, PCD) 是肉碱转运体 OCTN2 功能缺陷所致的脂肪酸氧化代谢病, 肉碱缺乏导致长链脂肪酸不能进入线粒体参与 β 氧化, 使乙酰 CoA 生成减少, 当机体需要脂肪动员供能时, 组织不能得到足够能量, 且细胞内脂质蓄积, 继而出现一系列生化异常及脏器损害。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 心脏 | 扩张性心肌病、心室肥厚、心功能不全、心律失常 |
| 循环系统 | 低酮性低血糖、高血氨、代谢性酸中毒 |
| 肝脏 | 肝大、脂肪肝、肝功能异常 |
| 肌肉 | 肌无力、肌张力减退、肌痛、运动耐力差 |
| 实验室检查 | 1. 串联质谱检测: 血浆游离肉碱及多种酰基肉碱降低 2. 心脏彩超检查: 心脏扩张 3. 血生化检查: CK 增高、ALT 和 AST 增高、血糖降低、乳酸增高 |

基因型:

致病基因为 *SLC22A5* 基因, 突变类型主要为点突变, 不同人群的热点突变区域已有较详细研究和报道, 其中以 *R254X* 为中国人群常见的变异。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|----------------|------------|----------------|
| <i>SLC22A5</i> | 序列分析 | 70% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 6% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84551/>

瓜氨酸血症

瓜氨酸血症 I 型

疾病英文名: citrullinemia

发病率: 我国平均发病率为 1/10 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

瓜氨酸血症 I 型, 又称典型瓜氨酸血症, 是由精氨酸琥珀酸合成酶缺陷引起的, 它会引起血液中氨和其他有毒物质的积聚, 从而导致相应系统受损引发相应症状和体征。临床按发病时间分为: 新生儿期急性型 (典型)、轻症迟发性、无症状型/无高血氨型、孕期或产后严重型。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 神经系统 | 昏睡、昏迷、癫痫、共济失调、大脑水肿、发育迟滞、智力缺陷、脑卒中 (罕见) |
| 胃肠道 | 呕吐、蛋白不耐受 |
| 肝脏 | 肝大、肝硬化 (迟发型) |
| 实验室检查 | 1. 血浆氨基酸定量分析: 瓜氨酸常高于 1000 $\mu\text{mol/L}$ (正常小于 50 $\mu\text{mol/L}$ 、精氨酸低于正常范围、血氨过高, 赖氨酸、谷氨酰胺和丙氨酸均增高) 2. CT 扫描: 大脑萎缩 (以扣带回、岛叶、颞叶内侧明显) 双侧对称性、瘢痕性脑回 3. 头颅磁共振: 双侧基底核区、丘脑、双侧颞叶、顶叶、枕叶皮质下白质 T ₂ 高信号影、3~4 月龄可发现多囊软化症和脑萎缩 |

基因型:

致病基因为 *ASS1* 基因, 位于 9 号染色体长臂 3 区 4 带 1 亚带 (9q34.1), 基因组坐标为 (GRCh37): 9: 133320094-133376661, 该基因有 10~14 个拷贝, 其中位于 9 号染色体的拷贝可能是唯一的琥珀酸合成酶基因, 其变异可导致瓜氨酸血症。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-------------|------------|----------------|
| <i>ASS1</i> | 序列分析 | 96% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | Unknow |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1458>

瓜氨酸血症 II 型

疾病英文名: citrullinemia, type II

发病率: 日本平均发病率为 1/10~23 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

瓜氨酸血症 II 型 (citrullinemia, type II), 包含 Citrin 缺乏所致新生儿胆汁淤积症、citrin 缺陷导致的生长发育落后和血脂异常, 和成年发作瓜氨酸血症 II 型 3 种不同表型。3 种表型临床和生化表现均缺乏特异性, 不同患者之间甚至同一患者在疾病不同阶段临床表现也存在很大差异。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 肝脏 | 非酒精性脂肪肝病、肝细胞癌、肝纤维化、肝脂肪肝病、肝细胞气球样变 |
| 胰腺 | 胰腺炎 |
| 神经系统 | 定向障碍、意识模糊、意识障碍、昏迷、脑水肿 |
| 实验室检查 | 1. 血液分析: 可有高血氨症、瓜氨酸血症、肝酶浓度升高、白蛋白浓度升高、三酰甘油浓度升高和琥珀酸合成酶浓度降低。其中以谷氨酸浓度增高、琥珀酸合成酶降低较为异常。此外, 其胰腺分泌性胰蛋白酶抑制剂 PST1、SPINK1 浓度也可能增高 2. 超声检查: 可见非特异性肝脂肪样变 3. 病理切片: 肝脏组织检查可发现干细胞气球样变、肝脂肪样变或非酒精性脂肪性肝病样改变 |

基因型:

致病基因为 *SLC25A13* 基因, 突变类型主要为点突变, 突变分布在基因整个编码区, 无突变热点, GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-----------------|------------|----------------|
| <i>SLC25A13</i> | 序列分析 | 85%-90% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 10%-15% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1181/>

法布雷病

疾病英文名: Fabry Disease

发病率: 欧洲男性平均发病率为 1/5 万, 女性未统计

遗传方式: X 连锁遗传

疾病概述:

法布雷病 (Fabry Disease) 又称为弥漫性体血管角质瘤或糖鞘脂类沉积症, 为性连锁遗传先天性糖鞘磷脂代谢异常病, 男性半合子呈完全表现型, 女性杂合子表现轻微或无症状。本病为 α -半乳糖苷酶 A (GLA) 缺乏引起糖鞘脂代谢障碍, 致使酰基鞘氨酸己糖苷在组织中积聚而发病。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 肾脏 | 高血压性血尿, 蛋白尿和脂肪尿, 一半患者出现水肿、肾小管浓缩, 稀释, 酸化功能障碍、最终肾衰竭 |
| 皮肤 | 血管胶质瘤 (特征性改变) (阴囊部角化血管瘤最明显)、常伴有面部毛细血管扩张, 有出血倾向, 压之不褪色, 较大皮疹可有过度角化、随年龄增长角质瘤数量与面积也增多增大 |
| 神经系统 | 发作性痉挛性掌痛与四肢蚁行感、可伴有中枢神经系统损害 (癫痫发作、脑卒中、痴呆、被动或压抑社会交往活动障碍等) 人格改变)、自主神经功能受损 (少汗或无汗、瞳孔缩小、泪液减少、阳痿、直立性低血压) |
| 消化系统 | 胃肠道症状表现为餐后发作性腹痛、腹泻、恶心、呕吐、脂肪不能耐受等, 多数患者明显消瘦 |
| 眼部 | 角膜混浊 (特征性改变)、晶状体前部和后部出现异常, 出现白内障、视网膜血管迂回曲张、角膜混浊、角膜漩涡状沉积物 |
| 心脏 | 传导障碍、心肌病、冠状动脉功能不全或冠状动脉阻塞导致心肌梗死、高血压、瓣膜与升主动脉退行性改变 (二尖瓣脱垂多见)、心绞痛 |
| 其它 | 进行性感性听力丧失、面部水肿, 嘴唇增厚、唇皱褶增多畸形、部分患者可出现溶血性贫血、淋巴结病、肝脾大、骨无菌性坏死、肌病、肺功能减退、免疫功能低下、易发生血栓或栓塞 |
| 实验室检查 | 1. 血清酶检查: 白细胞半乳糖苷酶 (α -GalA) 活性异常降低、酰基鞘氨醇三己糖苷 (Gb3/lyso-Gb3) 水平升高 2. 病理电镜检查: 特征性髓样小体 (斑马小体) 3. 尿液检查可表现高血压性血尿、蛋白尿和脂肪尿 4. 影像学检查: 头颅可出现脑卒中表现、腹部可查示双肾弥漫性病变 5. 眼科检查: 可有结膜下方血管扩张, 角膜基层浅层轮辐状浑浊, 晶体后皮质楔形浑浊, 眼底小静脉扭曲、静脉淤血 |

基因型：

致病基因为 *GLA* 基因，位于 X 染色体长臂 2 区 2 带（Xq22）

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|------------|------------|----------------|
| <i>GLA</i> | 序列分析 | 95% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 5% |

基因检测：第一步：Sanger 测序或二代测序；第二步：MLPA 检测。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/>

半乳糖血症

疾病英文名: Galactosemia

发病率: 欧美新生儿平均发病率经典型 1/4.5 万、II 型小于 1/10 万、III 型非常罕见

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

半乳糖血症 (Galactosemia) 是一种先天性遗传性代谢性疾病, 临床表现以低血糖、黄疸、肝大、肝功能异常等为主。进入机体的半乳糖主要来自食物所含乳糖, 正常情况下, 乳糖进入肠道后即被水解为半乳糖和葡萄糖经肠黏膜吸收。半乳糖被吸收后, 先后经 GALK、GALT 和 GALE 的作用最终生成 1-磷酸葡萄糖进入葡萄糖代谢途径。该病的患者在这一途径中因任一酶的缺陷导致了体内半乳糖、1-磷酸半乳糖和 UDP-半乳糖急剧增高, 积聚的半乳糖转而从旁路途径代谢, 生成半乳糖醇和半乳糖酸, 各种代谢产物在机体各组织器官中积聚, 通过改变组织细胞内的渗透压及能量代谢过程, 致使器官功能受损。临床上通常分为经典型半乳糖血症 (GALT 缺陷)、II 型半乳糖血症 (GALK 缺陷)、III 型半乳糖血症 (GALE 缺陷)。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 胃肠道症状 | 呕吐、拒食、体重不增 |
| 神经系统 | 嗜睡、肌张力低下 |
| 肝脏 | 黄疸、肝大、腹水、肝衰竭 |
| 眼部 | 先天性白内障 (II 型主要表现) |
| 实验室检查 | 1. 气相色谱-质谱联用分析法 (GC/MS): 半乳糖、半乳糖醇、半乳糖酸异常堆积 2. 血清酶检测: GALT 或 GALK 或 GALE 降低 3. 肝功能检测: ALT、AST 升高、白蛋白低, 总胆红素和结合胆红素升高 4. 头颅影像学检查: 可提示脑积水、可提示侧脑室和第三脑室扩大 |

基因型:

致病基因为 *GALT*、*GALK*、*GALE* 基因, 最常见的经典型半乳糖血症 *GALT* 基因突变类型目前已发现超过 300 种, 在欧美地区最常见的变异为 O188T、K285N、S135L、N314D。亚洲地区报道较少。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|------|------------|--------------------|-------|
| GALT | 序列分析 | >95% | |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 未知 | |
| | 靶向分析 | 90% | |
| GALE | 序列分析 | ~90% | |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 未知 | |
| GALT | 对致病变异的靶向分析 | D ₂ 变异体 | 致病变异体 |
| | | 100% | 未知 |
| | 序列分析 | 100% | >95% |
| | 缺失/重复分析 | 0 | <1% |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK258640/>

戈谢病

疾病英文名: Gaucher Disease

发病率: 欧洲平均发病率为 1/7.5 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

戈谢病 (Gaucher Disease, GD) 又名葡萄糖脑苷脂酶缺乏症是一种遗传代谢类疾病, 主要是由于编码葡萄糖脑苷脂酶 (GBA) 的基因突变引起的体内该酶活性下降, 从而导致其底物葡萄糖脑苷脂不能被正常降解而在溶酶体中贮积, 在多种组织中形成典型的溶酶体贮积细胞即戈谢细胞, 临床表现为多脏器受累并呈进行性加重, 甚至危及生命。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 神经系统 | 癫痫发作、角弓反张、精神运动发育落后 |
| 脾脏 | 脾大、脾功能亢进 (疲乏无力、皮肤及牙龈出血) |
| 骨 | 急性或慢性骨痛, 严重者出现骨危象 (严重骨痛急性发作, 伴发热及白细胞计数增高、ESR 加快)、病理性骨折、关节受损 |
| 肺部 | 间质性肺病、肺实变、肺动脉高压 |
| 实验室检查 | 1. 骨髓细胞学检查: 能找到戈谢细胞 (特征细胞) 2. X 线检查: 桡骨远端的烧瓶样畸形、骨质减少、骨质疏松、重者出现骨的局部溶解、骨梗死、关节受损 3. 葡萄糖脑苷脂酶活性检测 (确诊): 外周血白细胞或皮肤成纤维细胞中的葡萄糖脑苷脂酶活性明显降低 (常为正常活性的 0%~30%) 4. 分子标记物检测: 血浆壳三糖酶活性平均增加数百至上千倍 |

基因型:

致病基因为 *GBA* 基因, 目前已发现的 *GBA* 基因突变类型达 400 多种, 不同人群的热点突变区域已有较详细研究和报道, 中国戈谢病人最常见的变异主要是 L444P (c. 1448T>C), 约占 33%, 其次还有 N188S (c. 680A>G), F213I (c. 754T>A), D409H (c. 1342G>C) 等。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|------------|------------|----------------|
| <i>GBA</i> | 序列分析 | ~99% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | <1% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/>

张为民, 邓亮生, 孟岩, 等. 中国人戈谢病基因突变的分析 [J]. 中华医学杂志, 2009, 89 (48): 3397-3400

戊二酸血症 1 型

疾病英文名: Glutaric Acidemia Type I

发病率: 欧洲平均发病率为 1/3.5 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

戊二酸血症 1 型 (Glutaric Acidemia Type I, GA1) 为戊二酸辅酶 A 脱氢酶 (glutaryl-CoA dehydrogenase, GCDH) 基因缺陷所致的常染色体隐性遗传性疾病。GCDH 缺陷时, 戊二酸和 3-羟基戊二酸在组织和体液堆积导致神经毒性, 引起一系列神经系统损伤, 感染、腹泻、免疫接触等刺激而诱发急性脑病。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 脑 | 基底神经核受损、进行性肌张力障碍、震颤等锥体外系症状、精神运动发育迟缓、肌张力低下、惊厥、表情怪异、运动障碍较智力损害严重、大头畸形 |
| 其他 | 早期症状无特异性, 包括兴奋、食欲减退、呕吐、生长发育落后等 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 头颅影像学表现: 大脑外侧裂及前纵裂增宽、脑白质减少、额颞叶脑发育不全、颞极蛛网膜囊肿、颞顶部硬膜下慢性血肿2. 头颅磁共振检查: 双侧基底核区、丘脑、大脑脚可见对称性 T₁、长 T₂ 异常信号, Flair 像呈高信号影3. 头颅 FDG-PET 扫描表现为基底核、丘脑、脑岛和颞叶皮质区葡萄糖摄取减低4. 病理切片: 脑内明显的灰质坏死和白质减少 |

基因型:

致病基因为 *GCDH* 基因, 突变类型主要为点突变和剪接突变, 不同人群的热点突变区域已有较详细研究和报道, 其中 c. 1244-2A>G 可能为中国人常见的变异。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

《神经系统单基因病诊断学》, 王拥军, 王晨, 汪建, 杨焕明主编

糖原累积病

糖原累积病 I 型

疾病英文名: Glycogen storage disease type I

发病率: 亚洲平均发病率为 1/10 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

糖原累积病 I 型 (Glycogen storage disease type I, GSDI) 是由于细胞线粒体膜上的葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6PC) 催化亚单位或葡萄糖-6-磷酸交换体 (glucose-6-phosphate) SLC3A4 转运蛋白先天性缺陷所致, 以糖原在全身各器官组织中过度沉积为特征, 主要累及肝脏, 是肝糖原累积病中最常见的类型。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 肝脾 | 肝脾肿大甚至占据整个腹腔 |
| 神经系统 | 软弱呕吐、无力、出汗、惊厥和昏迷 |
| 生长发育 | 智力低下、肥胖, 矮小、皮肤暗淡 |
| 面部 | 面部脂肪沉积出现娃娃脸表现、易反复鼻出血 |
| 实验室检查 | 血液分析: 空腹血糖浓度 < 60 mg/dL (参考范围: 70~120 mg/dL)、血乳酸 > 2.5 mmol/L (参考范围: 0.5~2.2 mmol/L)、血尿酸 > 5 mg/dL (参考范围: 2.0~5.0 mg/dL)、甘油三酯 > 250 mg/dL (参考范围: 150~200 mg/dL)、高甘油三酯血症使血浆出现“乳白色”、胆固醇 > 200 mg/dL (参考范围: 100~200 mg/dL) |

基因型:

致病基因为 *G6PC* 和 *SLC37A4* 基因。*G6PC* 致病变异有近 90 种, 多数为错义突变, 亚洲人中 c. 648G>T 和 R83H 是常见变异。*SLC37A4* 基因的致病变异有 84 种, 多数为错义突变, 中国人群中 p. Gly149Glu、p. pro191Ileu 及 c. 870+5G>A 最常见。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 该基因在 GSDI 中所占比例 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|----------------|-----------------|----------------|------------|
| | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>G6PC</i> | 80% | ~95% | 未知 |
| <i>SLC37A4</i> | 20% | ~95% | 未知 |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/>

糖原累积病 II 型

疾病英文名: Glycogen storage disease type II, GSDII

发病率: 亚洲平均发病率为 1/5 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

糖原累积病 II 型 (Glycogen storage disease type II, GSDII) 又称为庞贝病 (Pompe Disease), 是由于溶酶体内酸性- α -葡萄糖苷酶 (acid- α -glucosidase, GAA) 缺陷所致, 以糖原在全身各器官组织中过度沉积为特征, 主要累及肌肉, 是肌糖原累积病中最常见的类型。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|--|
| 骨骼肌 | 四肢松软、无力、运动发育迟缓、肌张力低下、眼睑下垂或斜视 |
| 心肌 | 心肌衰竭、心肌肥厚 |
| 呼吸肌 | 呼吸困难、咳嗽无力、夜间睡眠障碍 |
| 其他 | 肝大、舌体增大、晨起头痛 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 血清生化检查: 血清肌酸激酶 (CK) 浓度升高 (高达 2000 IU/L; 正常: 60-305 IU/L)2. 胸部 X 线检查: 心脏扩大3. 心电图检查: 提示 P-R 间期缩短, QRS 波群电压增高4. 超声心动图: 心肌肥厚, 左室肥大, 早期伴或不伴左心室流出道梗阻5. 肺功能测定: 用力肺活量低于预测值的 80%6. 肌电图检查: 多为肌源性损害7. GAA 活性检查: GAA 活性降低 |

基因型:

致病基因为 *GAA* 基因。*GAA* 致病变异有近 200 种, 多为家系散发, 基因检测可辅助糖原累积病 II 型 (Glycogen storage disease type II, GSDII) 临床诊断, 建议常规进行。GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 可选技术 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|------------|------------|---------------------------|----------------|
| <i>GAA</i> | 序列分析 | Sanger 测序、NGS 测序或核 酸质谱 | 83%-93% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | PCR, MLPA, 靶基因芯片 | 5%-13% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/>

肝豆状核变性

疾病英文名: Hepatolenticular Degeneration

发病率: 欧洲平均发病率为 1/3 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

肝豆状核变性 (Hepatolenticular Degeneration) 又名 Wilson 病, 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病, 致病基因的变异导致铜转运 P 型 ATP 酶功能减弱或丧失, 以致血清铜蓝蛋白 (CP) 合成减少及胆道排铜障碍, 蓄积于体内的铜离子在肝、脑、肾、角膜等处沉积, 引起相应器官出现症状。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 脑 | 帕金森综合征、运动障碍 (扭转痉挛、手足徐动、舞蹈症、步态异常、共济失调等)、精神症状 |
| 肝脏 | 转氨酶升高、慢性肝炎、肝硬化、肝衰竭 |
| 肾脏 | 镜下血尿、微量蛋白尿、肾小管酸中毒 |
| 眼 | 角膜色素环 (K-F 环) |
| 血液 | 贫血 |
| 骨关节和肌肉 | 骨关节病和肌肉损害 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 脑部 MRI 检查: 最常见对称性基底核区、丘脑有长 T_1 长 T_2 信号、Flair 像高信号, 偶有短 T_1 信号。T_2 高信号以壳核最常见、累及中脑的长 T_2 信号可以形成“大熊猫脸征”, 同时累及脑桥后方的 T_2 高信号可形成“小熊猫脸征”2. 铜代谢相关的生化检查: 血清铜蓝蛋白 $<200\text{mg/L}$ (正常值: $200\text{--}500\text{mg/L}$)3. 血常规: 血常规出现血小板、白细胞和(或)红细胞减少、尿常规镜下可见血尿、微量蛋白尿4. 肝肾功能: 不同程度的肝功能改变, 如血清总蛋白降低、球蛋白增高, 晚期发生肝硬化 |

基因型:

致病基因为 *ATP7B* 基因, 突变类型主要为点突变, 不同人群的热点突变区域已有较详细研究和报道, 其中以 8 号外显子 Arg778Leu 突变为中国人群常见的变异。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-------|------------|----------------|
| ATP7B | 序列分析 | 98% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 很少 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1512/>

遗传性果糖不耐症

疾病英文名: Hereditary Fructose Intolerance

发病率: 全球平均发病率为 1/2.5 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

遗传性果糖不耐症 (Hereditary Fructose Intolerance, HFI) 是一种先天的乳糖代谢障碍, 由醛缩酶 B 缺乏引起。HFI 患者只有在消化乳糖、蔗糖或山梨醇的时候才会出现症状, 如果乳糖被消化, 醛缩酶 B 阻滞导致果糖-1-磷酸堆积。这种堆积对糖异生有下游效应, 再生三磷酸腺苷 (ATP), 从而导致相应症状的发生发展。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 神经系统 | 恶心、呕吐、不安、脸色苍白、出汗、发抖、嗜睡、易激惹、惊厥、厌恶水果或含大量乳糖的食物 |
| 肝脏 | 肝大、黄疸 |
| 血液 | 低血糖、高尿酸血症、出血 |
| 肾脏 | 可能肾衰竭 |
| 实验室检查 | 血液分析: 血浆葡萄糖 < 60 mg/dL (参考范围 70~120 mg/dL)、血浆乳酸 > 2.5 mmol/L (参考范围: 0.5~2.2 mmol/L)、血浆尿酸 > 5 mg/dL (参考范围 2.0~5.0 mmol/L)、低磷酸盐血症、高镁血症、高丙氨酸血症、凝血时间延长等 |

基因型:

致病基因为 *ALDOB* 基因, 53% 的患者是由于 p. A149P 变异致病的。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|--------------|------------|----------------|
| <i>ALDOB</i> | 序列分析 | 66%~100% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 0%~20% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333439/>

全羧化酶合成酶缺乏症

布鲁加达综合征

疾病英文名: Holocarboxylase Synthetase Deficiency

发病率: 欧洲平均发病率为 1/8.7 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

全羧化酶合成酶缺乏症 (Holocarboxylase Synthetase Deficiency, HCS) 是导致多种羧化酶缺乏 (MCD) 病因之一。由于 HCS 基因突变导致 HCS 活性下降, 不能催化生物素与生物素依赖的多种羧化酶结合, 从而影响多种羧化酶的活性, 使脂肪酸合成、糖原异生及氨基酸的分解代谢发生障碍, 与生物素酶缺乏相同, 导致异常代谢产物在体内蓄积, 出现不同程度的临床症状, 大部分患者对生物素治疗效果显著。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 神经系统 | 惊厥、精神萎靡、嗜睡、呼吸困难、肌张力低下 |
| 胃肠道 | 喂养困难、呕吐、腹泻 |
| 皮肤 | 顽固皮疹、脱皮 |
| 全身 | 发育落后、酮症酸中毒 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">串联质谱分析: 血 3-羟基异戊酸肉碱 (C5-OH) 增高, 可伴有丙酰肉碱 (C3)、或 C3 与乙酰肉碱 (C2) 增高气相色谱质谱分析: 尿中遗传代谢产物包括 3-甲基巴豆酰甘氨酸、3-羟基异戊酸、3-羟基丙酸、甲基枸橼酸、甲基巴豆酰甘氨酸可增高, 可伴有乳酸、丙酮酸、3-羟基丁酸、乙酰乙酸、丙酰甘氨酸等代谢产物明显增高酶活性测定: 生物酶活性正常 |

基因型:

致病基因为 *HCS* 基因, 突变类型主要为点突变, 多数基因变异发生在蛋白的生物素结合区, 变异频率较高的为 p.R508W、p.V550M。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

《临床遗传代谢病》, 顾学范主编

同型半胱氨酸血症

疾病英文名: Homocysteinemia

发病率: 全球平均发病率为 1/27 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

同型半胱氨酸血症 (Homocysteinemia, HCY) 是含硫氨基酸蛋氨酸 (甲硫氨酸) 代谢过程中由于某种酶缺乏导致血浆同型半胱氨酸 (Hcy) 浓度增高, 而 Hcy 是动脉粥样硬化、急性心肌梗死、脑卒中、冠状动脉病变以及与外周血管病变等发病的独立危险因素。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 神经系统 | 运动神经发育迟滞、智能低下、癫痫、步态不稳、脑卒中、帕金森、精神分裂症、抑郁症、呕吐、喂养困难、嗜睡、肌张力低下、呼吸暂停发作、阵挛性痉挛、小头畸形 |
| 眼 | 晶体脱位、继发性青光眼、白内障、视网膜脱落、视力下降 |
| 心血管异常 | 血管栓塞、动脉粥样硬化、出现瘫痪、冠心病及高血压、心肌梗死 |
| 骨骼异常 | 骨质疏松、脊柱侧弯、膝外翻、蜘蛛指趾 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 血浆 Hcy 测定: 血浆 Hcy、甲硫氨酸增高, 但胱硫醚降低或血浆 Hcy 增高、甲硫氨酸减低或正常2. 尿液检查: Hcy 升高, 硝普钠试验以检验尿中含硫氨基酸, 如尿出现红色或紫红色为阳性3. 血常规检查: 可出现巨幼红细胞性贫血4. 脑脊液检查: 可出现脑脊液中 5-甲基-四氢叶酸明显减低5. 脑电图和颅脑 CT: 脑电图可有异常、CT 可有脑萎缩的表现 |

基因型:

致病基因为 *CBS*、*MTR*、*cb1C*、*MTRR*、*MTHFR* 基因等, *CBS* 基因突变较常见, 目前人类基因突变数据库收录了 *CBS* 基因变异 100 多种, 分布在整个编码区, 有两个热点突变, 分别是 p. I278T 和 p. G307S。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|------------|------------|----------------|
| <i>CBS</i> | 序列分析 | 95%-98% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | <5% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/>

纯合子家族性高胆固醇血症

疾病英文名: Homozygous Hypercholesterolemia

发病率: 我国平均发病率为 1/100 万

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

纯合子家族性高胆固醇血症 (Homozygous Hypercholesterolemia) 是一种导致严重脂代谢紊乱的遗传病, 患者由于体内 *LDLR* 基因或其配体基因的突变, 导致低密度脂蛋白受体 (*LDLR*) 缺如、表达降低或结构功能异常, 导致体内低密度脂蛋白 LDL 代谢障碍, 使得血浆总胆固醇和 LDL-C 水平升高, 过量的 LDL-C 沉积于吞噬细胞和富含 LDL 的其他细胞中, 形成黄色瘤和粥样斑块, 最终导致心血管疾病的发生。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 皮肤及跟腱 | 肌腱黄色瘤和结节性黄色瘤、眼睑处可形成扁平状黄色瘤 |
| 心血管 | 动脉粥样硬化、冠心病、心瓣膜和心内膜表面形成黄色瘤斑块 |
| 眼睛 | 角膜老年环 |
| 关节 | 反复性的多关节炎和腱鞘炎 |
| 实验室检查 | 1. 血脂测定: 血浆总胆固醇升高 (TC 约 17-26mmol/L, 16 岁以下 TC >6.7mmol/L)、LDL-C 升高 (TC 约 >15.5mmol/L, 18 岁以下的儿童 LDL-C >第 95 百分位)、APOB 升高, TG 正常或偏高, HDL-C 降低 2. 超声心动图检查: 瓣膜反流、主动脉口狭窄 |

基因型:

致病基因为 *LDLR*、*APOB*、*PCSK9* 基因, 其中以 *LDLR* 基因变异最主要, 中国 FH 患者 *LDLR* 基因变异均发生在 1~17 外显子, 第 18 外显子突变尚未见报道。此外, 内含子 3、5、11 以及启动序列的-152 位和-44 位的 *LDLR* 基因变异也有报道。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 该基因导致此病所占比例 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|--------------|-------------|----------------|------------|
| | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>APOB</i> | 1%-5% | >99% | 未知 |
| <i>LDLR</i> | 60%-80% | >90% | ~2.5%-10% |
| <i>PCSK9</i> | 0%-3% | ~100% | 未知 |
| 其他 | 20%-40% | NA | |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174884/>

高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症综合征

疾病英文名: Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome

发病率: 全世界有报道者不到 100 人

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症综合征

(Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome, HHHS), 是一种氨基酸代谢异常疾病, 由 *SLC25A15* 基因变异而导致, *SLC25A15* 基因编码线粒体膜上的鸟氨酸转运体, 将鸟氨酸转运到线粒体内部参与尿素循环。HHHS 患者胞质内鸟氨酸堆积, 线粒体内鸟氨酸缺乏、氨基甲酰磷酸堆积, 从而导致相应症状的发生发展。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 肝脏 | 肝功能不全甚至肾衰竭, 凝血功能障碍, 蛋白质不耐受, 呕吐 |
| 神经及认知系统 | 智力低下、学习障碍、肌张力异常、意识不清、癫痫发作、肌阵挛性癫痫、阵挛、痉挛性瘫痪、急性脑病、共济失调、锥体系功能障碍、反射亢进、锥体束征、皮质萎缩 |
| 实验室检查 | 1. 头部影像学检查: CT 检查可见弥漫性脑白质低密度, 小脑萎缩、MRI 检查可见皮质萎缩, 皮质下白质 T ₂ 加权像为高信号 2. 病理切片: 肌肉组织病理活检显示线粒体增生、扩大、形状异常 3. 血尿分析: 血中鸟氨酸升高 (可能为正常值的五到十倍)、瓜氨酸明显升高、餐后血氨增高, 禁食后正常、尿液中同型瓜氨酸、乳清酸和尿嘧啶也显著增高 |

基因型:

致病基因为 *SLC25A15* 基因, 目前 HGMD 数据库收录变异有 30 多种, 其中 c. 562_564delTTC (p. F188del) 在法裔加拿大患者中常见, 大约在 50% 的患者中存在。c. 535C>T (p. R179*) 在日本和中东患者中常见, 中国暂未见详细报道。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 检测方法 | 等位基因变异检测 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|----------|------------|------------------|----------------|
| SLC25A15 | 序列分析 | 序列变体 | 99% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 外显子或全基因检测 | 未知 |
| | 致病变异体靶向分析 | c. 562_564delTTC | 100% |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97260/>

高苯丙氨酸血症

疾病英文名: Hyperphenylalaninemia

发病率:

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

高苯丙氨酸血症 (Hyperphenylalaninemia, HPA) 病因两大类: 85%~90% 为苯丙氨酸羟化酶缺乏症 (hydroxylase deficiency, PAH) 和 10%~15% 为辅酶四氢生物蝶呤缺乏症 (tetrahydrobiopterin deficiency, BH4)。苯丙氨酸羟化酶缺乏导致苯丙酮尿症 (phenylketonuria, PKU)。

表型和基因型请参考 46 页“苯丙酮尿症”及 51 页“四氢生物蝶呤缺乏症”词条部分。

信息来源

《临床遗传代谢病》，顾学范主编

低碱性磷酸酶血症

疾病英文名: Hypophosphatasia

患病率: 国内患病率尚不祥, 欧洲重型 HPP 的患病率约为 1/30 万

遗传方式: 常染色体显性/常染色体隐性

疾病概述:

低碱性磷酸酶血症 (HPP) 是一种罕见的以骨和/或牙齿矿化障碍, 伴血清碱性磷酸酶 (ALP) 活性降低为特征的遗传性骨代谢疾病。

表型: 临床上根据诊断年龄和表型严重程度可分为 6 种亚型, 分别为围生期 (重型)、围产期 (轻性)、婴儿型、儿童 (少年) 型、成人型、牙型。

| 分型 | 主要表现 |
|--------------|--|
| 围生期 (重型) | 严重者因骨矿化障碍出现死胎, 幸存至出生的新生儿因胸部畸形如胸腔小、连枷胸等导致肺功能不全, 常于出生数天因呼吸系统并发症而死亡。X 线: 表现长骨弯曲、软骨样骨刺。 |
| 围产期 (轻性) | 产前超声检查: 显示长骨短呈弓形, 伴正常或轻度下降的骨矿化。出生后骨骼异常可缓慢改善。 |
| 婴儿型 | 出生正常, 出生后 6 月龄之内可出现佝偻病表现。病死率较高, 50% 患儿死于矿化不全的肋骨所致呼吸系统并发症。并发症: 颅缝早闭, 颅内高压; 高血钙症、易激惹、喂养差、生长发育差、肌张力低下、维生素 B ₆ 依赖性癫痫发作。年长儿可能有肾损害。 |
| 儿童 (少年) 型 | 骨折伴骨密度低, 佝偻病, 乳牙脱落早 (<5 岁); 身材矮小, 走路晚伴肌病步态; 骨和关节疼痛, 骨干和干骺端骨折。 |
| 成人型 | 小儿佝偻和 (或) 乳牙过早脱落病史; 下肢应力性骨折和假骨折; 负重部位的骨痛, 多见于足部、大腿及臀部, 也可表现为软骨钙化和骨关节炎。 |
| 牙型 | 乳牙过早脱落和 (或) 严重龋齿, 牙槽骨量减少、牙髓腔变大。 |
| 实验室检查 | 1、血清总 ALP 活性降低, 5'-磷酸吡哆醛 (PLP) 升高 2、尿磷酸乙醇胺 (PEA)、无机焦磷酸盐 (PPi) 升高 3、血清钙升高或正常 |

基因型:

致病基因为 *ALPL* 基因。

GeneReviews 推荐分子遗传学检测相关信息:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-------------|------|----------------|
| <i>ALPL</i> | 序列分析 | 95% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/>

异戊酸血症

疾病英文名: Isovaleric Acidemia

患病率: 1-9/100000

遗传方式: 常染色体隐性遗传

疾病概述:

异戊酸血症是由于先天缺乏亮氨酸代谢酶（异戊酸辅酶 A 脱氢酶），导致血中异戊酸量增加或从尿中大量排出异戊酸甘氨酸。本病主要症状为剧烈呕吐，重症的有酮症酸中毒伴间歇性嗜睡、昏睡发作，由于异戊酸蓄积，呼气及体表均有恶臭。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|--|
| 神经系统 | 惊厥、脑出血、精神运动发育迟滞 |
| 内分泌系统 | 酮症酸中毒、脱水、体温低下、低钙血症、乳酸血症、高氨血症 |
| 消化系统 | 剧烈呕吐、肝大、腹泻 |
| 血液系统 | 中性粒细胞减少、血小板减少 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 血浆异戊酸浓度可为正常或有 10 倍增高（$10\sim 450\mu\text{mol/L}$），在急性发作期浓度高于正常的 $100\sim 400$ 倍（$600\sim 5000\mu\text{mol/L}$）。2. 高场质子磁共振（NMR）：可直接检测小量尿样中的异戊酰甘氨酸，是一种快速诊断有机酸尿症的新方法。3. 确诊：利用 GC/MS 检测尿液中相关代谢有机酸含量，MS/MS 分析血液中 C5 肉碱的含量，最后测定皮肤纤维母细胞或白血球中异戊酰辅酶 A 去氢酶的活性。 |

基因型:

致病基因为 *IVD* 基因。

基因检测：首选二代测序。

信息来源

《神经系统单基因病诊断学》，王拥军，王晨，汪建，杨焕明主编

长链 3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症

疾病英文名: Long Chain 3-hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency

患病率: 全球发病率为 1/250000

遗传方式: 常染色体隐性遗传

疾病概述:

长链 3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症是一种脂肪氧化缺陷疾病, 由于编码长链 3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶的基因突变导致的遗传病。该病临床表现多样, 主要受累脏器有心脏、肝脏和骨骼肌, 常见的症状有低酮性低糖昏迷、心肌病、横纹肌溶解、外周神经病变及视网膜病变。

表型:

| 分型 | 主要表现 |
|-------|---|
| 早发严重型 | 发病年龄早, 出生即可发病, 多器官受累, 死亡率高。通常以伴有肝性脑病或致死的心肌病等严重机体代谢紊乱为首表现, 其他临床表现为低酮性低血糖、伴或不伴有心包积液的肥厚性心肌病、心律失常、肌酸激酶升高、严重宫内心肌病、肝性脑病、急性呼吸窘迫综合征等。 |
| 肝型 | 幼儿后期或儿童发病, 病情较轻, 伴或不伴有肝大的低酮性低血糖, 脂肪肝, 运动耐力差, 视网膜色素沉着。 |
| 肌型 | 青少年或成年发病, 肌无力或肌痛, 反复性偶发性横纹肌溶解伴 CK 明显升高。 |

基因型: 致病基因为 *HADHA* 基因, 热点突变 1528G>C。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

《临床遗传代谢病》, 顾学范主编

赖氨酸尿蛋白不耐受症

疾病英文名: Lysinuric Protein Intolerance

发病率: 欧洲平均发病率为 1/6 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

赖氨酸尿蛋白不耐受症 (Lysinuric Urinary Protein Intolerance) 是由于有缺陷的阳离子氨基酸 (CAA) 在肾脏和小肠的上皮细胞基底膜上运输造成的, 主要的代谢异常表现为肾脏排泄 CAA 增加, 小肠吸收 CAA 减少和乳清酸尿症。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|--|
| 肺 | 呼吸功能不全、肺泡蛋白沉积症、肺出血 |
| 肝脾 | 肝脾肿大 |
| 胰腺 | 胰腺炎 |
| 胃肠道 | 恶心、呕吐、腹泻、对高蛋白食物不耐受、胃肠道吸收阳离子氨基酸功能受损 |
| 肾脏 | 慢性肾脏病、肾脏吸收阳离子氨基酸功能受损 |
| 骨骼 | 骨质疏松症、骨龄延迟、频发的骨折 |
| 皮肤、毛发 | 皮肤松弛、头发薄而稀疏 |
| 肌肉、软组织 | 肌张力降低、肌无力、肌萎缩 |
| 中枢神经系统 | 高蛋白饮食后可能发生昏迷、精神迟滞 |
| 实验室检查 | 1. 胸部 X 片检查: 肺间质改变 2. 常规尿液分析: 鸟氨酸、精氨酸及赖氨酸增多, 而胱氨酸正常 3. 骨平片可见骨质缺乏, 骨量减少 |

基因型:

致病基因为 *SLC7A7* 基因, 突变类型主要为点突变, 暂无相应突变热点的报道。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|---------------|------------|----------------|
| <i>SLC7A7</i> | 序列分析 | 92%-95% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 15%-20%在非芬兰人口中 |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1361/>

溶酶体酸性脂肪酶缺乏症

疾病英文名: Lysosomal Acid Lipase Deficiency

患病率: 1/40000~300000

遗传方式: 常染色体隐性遗传

疾病概述:

溶酶体酸性脂肪酶缺乏症是由于溶酶体酸性酯酶基因突变导致溶酶体酸性酯酶缺乏，溶酶体内胆固醇脂和甘油三脂水解障碍而沉积在细胞内。目前有两种表型：Wolman 病：常于新生儿期起病，进展快，累及多个系统，为重型；胆固醇脂沉积病（CESD）：为轻型，起病较晚，进展较慢，主要表现为高脂血症及肝功能损伤。

表型:

| 分类 | 主要表现 |
|----------|---|
| Wolman 病 | 多数患儿出生时正常，生后 2 周左右出现体重不增，呕吐、腹泻、脂肪泻、腹胀，肝脾进行性肿大，病情进行性加重，伴贫血、肝功能损伤，凝血功能障碍，可伴有肾上腺皮质功能低下，常于生后 3~6 个月死亡。严重时表现为非免疫性水肿胎、单纯腹腔积液等。腹部 X 线平片、超声检查发现双侧肾上腺钙化。 |
| 胆固醇脂沉积病 | 儿童期到成年期起病，多数在 5 岁前发病，主要表现为肝大，脂肪肝及肝硬化，可伴有脾大，肝功能异常、高胆固醇血症、高甘油三脂血症、HDL 减低等。少数有腹痛、腹泻、消化不良，低体重、鼻出血、肠出血、凝血功能异常，可出现早发性动脉粥样硬化，偶可见神经系统异常。 |

基因型:

致病基因为 *LIPA* 基因，突变类型主要为点突变。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305870/>

枫糖尿症

疾病英文名: Maple Syrup Urine Disease

患病率: 1-9 / 1 000 000

遗传方式: 常染色体隐性遗传

疾病概述:

枫糖尿病是由于支链酮酸脱氢酶复合体 (BCKAD) 缺陷导致各种支链氨基酸的酮酸衍生物氧化脱羧作用受阻, 大量支链氨基酸及其相应酮酸衍生物在体内蓄积, 对脑组织产生神经毒性作用, 干扰正常氨基酸脑转运, 使谷氨酸、谷氨酰胺及 γ -氨基丁酸降低; 脑苷脂等合成不足, 抑制髓鞘形成, 导致严重的脑发育障碍等一系列神经系统损害。经典型患者可在出生数天发病, 发展迅速, 在出生 7~10 天出现昏睡、昏迷、角弓反张及中枢性呼吸衰竭; 血浆亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和别亮氨酸浓度异常升高; 因尿中排出大量的支链 α -酮酸, 具有特殊的枫糖气味而得名。

表型:

| 分型 | 主要表现 |
|----------|---|
| 经典型 | 最常见, 占 75%。发病早, 病情严重, 发展迅速。患儿多于生后 4~7 天出现哺乳困难、阵发性呕吐、厌食、嗜睡、昏迷、惊厥发作、肌张力增高、酮症酸中毒、低血糖等症状, 出生 12~24 小时尿液或汗液有特殊气味 (枫糖浆味), 若不及时治疗多数患儿在生后数天死于严重的代谢紊乱。 |
| 轻型 (中间型) | 任何年龄均可发病, 表现生长、智能发育落后, 应激情况下也可表现为严重的代谢紊乱和脑损伤, 甚至致死。 |
| 间歇型 | 间歇发作, 间歇期无症状; 多在感染、手术等应激情况下诱发, 表现为发作性共济失调和酮症性酸中毒, 严重者可引起死亡; 少数出现智能低下。 |
| 硫铵有效型 | 表现与轻型类似, 智能发育轻度落后, 无明显神经系统症状。用维生素 B ₁ 治疗可使临床及生化指标得到明显改善。 |
| 脂酰脱氢酶缺陷型 | 罕见, 类似轻型, 但往往伴有严重的乳酸血症, 也可有神经系统受损, 如生长发育延迟、肌张力低下等。 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 血浆氨基酸检测: 经典型患儿血浆中亮氨酸水平增高, 伴异亮氨酸及缬氨酸水平增高, 异亮氨酸及别亮氨酸是诊断金指标。2. 尿支链 α-酮酸测定: 尿中亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸的代谢产物: 2-酮异己酸、2-酮-3-甲基戊酸 (产生气味)、2-酮异戊酸排出增多。3. 三氯化铁及 2, 4 二硝基苯肼 (DNPH) 试验: 生后 48~72 小时患儿, 当血浆亮氨酸浓度达到 1000 $\mu\text{mol/L}$, 两种试验可阳性。4. 生化检测: 血糖可减低或正常, 尿酮体阳性, 血氨可增高, 代谢性酸中毒, 阴离子间隙增加。5. 头颅 MRI: 脑髓鞘发育异常和脑性水肿。 |

基因型：

致病基因为 *BCKDHA*、*BCKDHB*、*DBT* 基因。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 表型分类 | 致病基因 | 检出基因变异占比 | 热点突变位点 |
|--------------|---------------|----------|--------------------------------------|
| MSUD type 1A | <i>BCKDHA</i> | 45% | c. 1312T>A |
| MSUD type 1A | <i>BCKDHB</i> | 35% | c. 548G>C c. 832G>A c. 1114G>T |
| MSUD type 1A | <i>DBT</i> | 20% | / |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/>

中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症

疾病英文名: Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency

发病率: 欧洲平均发病率为 1/1.7 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 (Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency, MCADD) 是由于中链酰基辅酶 A 脱氢酶功能缺陷, 中链脂肪酸 β 氧化受阻, 导致能量生成减少和毒性代谢中间产物蓄积引起的疾病。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|--|
| 神经系统 | 发作时嗜睡、呕吐、抽搐、窒息、昏迷 (长时间饥饿为最常见诱因) |
| 肝脏 | 肝脏肿大、脂肪肝 |
| 心脏 | 横纹肌溶解 |
| 其他 | 约 1/3 患者急性发作后出现后遗症, 包括生长发育迟滞、运动发育迟缓、智力障碍、语言发育缺陷、心理行为问题、癫痫、脑瘫、偏瘫、慢性肌无力等 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 常规实验室检查: 低酮型低血糖、转氨酶升高、血氨升高、肌酸激酶升高、代谢性酸中毒 2. 血酰基肉碱谱检测: C6-C10 升高, 以 C10 升高显著 3. 尿有机酸检测: 发作期时尿气相色谱有机酸分析发现鸟二羧酸 (如己二酸、辛二酸、葵二酸等) 浓度升高、尿酰基甘氨酸升高 4. 酶学检测: 患者 MCAD 酶活性低于 10% 时, 症状较重 |

基因型:

致病基因为 *ACADM* 基因, 突变类型主要为错义突变, 最常见的突变是位于第 11 外显子的 c. 985A>G 突变。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 地区 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|--------------|------|----------------|------------|
| | | c. 985A>G 靶向分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>ACADM</i> | 亚洲 | 0% | 100% |
| | 澳大利亚 | 67% | 97% |
| | 欧洲 | 50% | 100% |
| | 美国 | 68% | 96% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424/>

甲基丙二酸血症

疾病英文名: Methylmalonic Acidemia

患病率: /

遗传方式: 常染色体隐性遗传

疾病概述:

甲基丙二酸血症主要是由于甲基丙二酰辅酶 A 变位酶自身缺陷或其辅酶钴胺素 (cobalamin, cbl, 维生素 B12) 代谢缺陷, 导致甲基丙二酸、3-羟基丙酸及甲基枸橼酸等代谢物异常蓄积引起的疾病。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|--|
| 代谢系统 | 出生时可正常, 在发热、感染等应激状态或输血、药物等因素诱发下引起急性代谢紊乱, 出现类似急性脑病样症状, 如拒乳、呕吐、脱水、昏迷、惊厥、酸中毒、酮尿、低血糖、呼吸困难、肌张力低下并发脑病。 |
| 神经系统损害 | 智力落后; 脑损伤, 大多位于双侧苍白球, 可表现为惊厥、运动功能障碍以及舞蹈手足徐动症等。 |
| 生长发育 | 生长发育障碍, 可见小头畸形。 |
| 肝肾损害 | 肝脏肿大、肝功能异常以及肾小管酸中毒、间质性肾炎、高尿酸血症、尿酸盐肾病、遗传性尿毒症等慢性肾损害, 严重时合并溶血尿毒综合征。 |
| 血液系统异常 | 多见巨幼红细胞性贫血、粒细胞及血小板减少, 严重时出现骨髓抑制。 |
| 免疫功能低下 | 少数患儿易合并皮肤念珠菌感染, 常见口角、眼角、会阴部皲裂和红斑, 少数合并口炎、舌炎、肠病性肢皮炎等。 |
| 发病时间 | MUT ^o 起病早: 在生后数小时至 1 周内发病; MUT 多在生后 1 个多月发病; cblA、cblB: 多在生后 1 个多月发病; cblD: 发病较晚。 |
| 其他 | 并发肥厚性心肌病或血管损害、急性胰腺炎、视神经萎缩以及骨质疏松。 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none"> 1、常规: 贫血、全血细胞减少、酸中毒、血氨升高、乳酸升高。 2、血氨基酸谱及酰基肉碱谱检测: 血丙酰肉碱及 C3/C2 比值增高。部分 MMA 伴同型半胱氨酸血症患者血蛋氨酸水平降低。 3、尿有机酸检测: 尿甲基丙二酸及甲基枸橼酸增高, 可伴 3-羟基丙酸增高。 4、MRI: 见对称性基底节损害, 双侧苍白球信号异常, 可表现为脑白质脱髓鞘变性、软化、坏死、脑萎缩及脑积水等。 5、脑电图: MMA 伴抽搐患者脑电图主要呈高峰节律紊乱、慢波背景伴痫样放电, 部分无抽搐患者脑电图为局灶性样放电和慢波背景。 |

基因型：

致病基因为 *MUT*、*MMAA*、*MMAB*、*MMACHC*、*MMADHC*、*LMRD1* 基因，不同人群的热点突变区域已有较详细研究和报道，其中以 p. G427D 和 p. G544X 为亚洲人群常见的变异。

GeneReviews 收录分子遗传学检测相关信息：

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-------------|------|----------------|
| <i>MUT</i> | 序列分析 | 96% |
| <i>MMAA</i> | | 97% |
| <i>MMAB</i> | | 98% |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231/>

黏多糖贮积

疾病英文名: Mucopolysaccharidosis

患病率: /

遗传方式: 常染色体隐性/MPS II 型为 X 连锁隐性

疾病概述:

黏多糖贮积症是由于人体细胞的溶酶体内降解黏多糖的水解酶发生突变, 导致其活性丧失, 黏多糖不能被降解代谢, 最终贮积在体内而发生的疾病。根据致病基因不同可分为 I、II、III A、III B、III C、III D、IV A、IV B、VI、VII、IX 型。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|-----------|---|
| 骨骼 | 脊椎鸟嘴突、椎骨扁平、飘带肋骨, 可导致即鸡胸、骨质疏松、膝外翻、股骨头变平、腕和膝关节肿大、腕关节松弛、过度背曲及关节强直等 |
| 身高 | 颈短、多数患儿身材矮小, 但部分身高正常甚至可高于正常儿童 |
| 面部 | 粗糙面容、头大、前额突出、眉毛浓密、眼睑肿胀、鼻梁低平、鼻孔上翻、嘴唇大而厚、舌大、牙龈增生、牙齿细小且间距宽、皮肤厚、汗毛多、头发浓密粗糙、发际线低 |
| 眼、耳鼻喉 | 角膜混浊、失明; 耳鼻喉特点: 慢性复发性鼻炎、呼吸粗、打鼾、讲话声粗、听力缺失 |
| 皮肤 | 皮肤增厚且松弛 |
| 其他 | 心肺病变、肝脾大、脊髓压迫、麻痹性截瘫和呼吸麻痹等症状 |
| 影像学、实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. X 线: 椎体前缘“鸟嘴样”改变、脊柱弯曲、肋骨呈“带状”、蝶鞍增大呈“乙”形等; 寰枢脱位者可占 63%。MPS VI 型部分患者可有骨骺缺血性坏死样改变, 以股骨头骨骺多见。MPS VII 型主要为多发性骨发育不良。2. CT、MRI: 示颅骨发育不良, 蝶鞍前后径增大, 呈仰卧的“J”形或鞋形, 大脑白质改变, 脑积水, 蛛网膜下腔狭窄, 蛛网膜囊肿, 颅颈关节的硬脑膜增厚, 颈髓受压及放射冠、侧脑室和胼胝体多发囊性变。3. 尿黏多糖定性试验: 尿斑处呈紫蓝色环状或点状4. 24h 尿黏多糖测定: 尿中的黏多糖常超过 100mg/24h, MPS II 及 MPS VII 型尿中的黏多糖为硫酸软骨素和硫酸类肝素, MPS IV 型为硫酸角质素, MPS VI 型主要为硫酸软骨素。5. 尿酶活性测定: 各型黏多糖增多症均有相应的酶活性降低。6. Reilly 小体: 各型均可在未梢血或骨髓的淋巴细胞和中性粒细胞 |

内见有大小不等、形态各异的深紫色黏多糖颗粒。

基因型:

致病基因有 *IDUA*、*IDS*、*SGSH*、*NAGLU*、*HGSNAT*、*GNS*、*GALNS*、*GLB1*、*ARSB*、*GUSB*、*HYAL1* 基因，包含各种突变类型。

GeneReviews 收录分子遗传学检测相关信息:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|--------------|------------|----------------|
| <i>IDUA</i> | 序列分析 | 95%-97% |
| <i>GALNS</i> | 序列分析 | 94% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 2%-3% |
| <i>IDS</i> | 序列分析 | 82% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 9% |
| | 复杂重排 | 9% |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148668/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1274/>

多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症

疾病英文名: Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency

患病率: 1-9/1000000

遗传方式: 常染色体隐性遗传

疾病概述:

多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 (MADD) 是由于 *ETF* 或 *ETFDH* 基因缺陷, 引发多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏或功能障碍, 从而导致脂肪酸 β -氧化代谢障碍, 继发脂肪酸、氨基酸及胆碱代谢紊乱的疾病。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 脑 | 脑部畸形、脑积水、智力发育落后 |
| 肝脏 | 转氨酶高、肝大、脂肪肝 |
| 骨骼肌 | 四肢近端无力、伸颈困难、肌红蛋白尿、吞咽困难 |
| 肾脏 | 代谢性酸中毒、尿酸高、肾囊肿、肾髓质发育不良 |
| 心脏 | 呼吸无力、心肌肥大、心肌酶升高 |
| 肌肉病理分析 | 1. HE 染色: 肌纤维大小不等, 病变纤维程度不一的空泡样变或筛孔状改变, 与 ATPase 染色对比可知, 病变纤维以 1 型纤维为主 2. O. R. O 染色: 肌纤维内见大小不等、密集程度不一的红染脂滴 3. NADH 染色: 可见深蓝色颗粒不均匀沉积、肌间网格结构紊乱 |

基因型:

致病基因为 *ETFA*、*ETFB*、*ETFDH* 基因。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

《神经系统单基因病诊断学》, 王拥军, 王晨, 汪建, 杨焕明主编

N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症

疾病英文名: N-acetylglutamate synthase deficiency

发病率: 全球发病率<1/100万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

尿素循环过程中谷氨酸和乙酰辅酶 A 在 N-乙酰谷氨酸合成酶 (N-acetylglutamate synthase, NAGS) 的作用下生成 N-乙酰谷氨酸, 在此反应过程中由于 NAGS 的缺乏而引起的血氨增高的先天性代谢异常, 该病称为 N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症 (N-acetylglutamate synthase deficiency)。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 神经系统 | 惊厥、共济失调、神志模糊、焦虑、易激惹、攻击性行为等, 可出现嗜睡甚至昏迷、肌张力增高或低下、进行性脑变性、脑水肿 |
| 消化系统 | 肝大、拒食、呕吐 |
| 呼吸系统 | 呼吸深快、过度换气 |
| 其他 | 急慢性高氨血症、结节性脆发症 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 血液分析: 血氨升高、高浓度丙氨酸和谷氨酰胺2. 头颅影像学检查: 可表现为脑萎缩、颅内出血、大脑供血不足3. 病理切片: 高氨血症昏迷者有脑水肿, 脑内有广泛星形细胞肿胀。肝的线粒体呈多形性。慢性期可有脑皮质萎缩、脑室扩大、髓鞘生成不良、海绵样变形 |

基因型:

致病基因为 *NAGS* 基因, 突变类型主要为点突变, 暂无相关突变热点的报道。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/>

尼曼匹克病

疾病英文名: Niemann-Pick Disease

发病率: A、B型欧洲平均发病率为1/25万，C型欧洲平均发病率为1/15万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

尼曼-匹克病 (Niemann-Pick Disease) 又称为鞘磷脂贮积病、鞘磷脂酶缺乏症，是一组由于细胞溶酶体内酸性鞘磷脂酶缺乏或活力减退导致酸性鞘磷脂沉积于内脏和神经系统的遗传代谢疾病，包括A、B、C型。A、B型与C型的病理过程及临床表现不同。

A、B型表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 眼 | 视网膜樱桃红斑 |
| 肺 | 反复肺部感染、浸润性肺疾病 |
| 消化系统 | 肝脾大、脾功能亢进、新生儿黄疸、肝硬化 |
| 神经肌肉 | 肌张力减退、腱反射减退、神经运动发育迟缓 |
| 皮肤 | 黄瘤病 |
| 骨骼 | 骨质疏松 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">血液分析：小细胞性贫血、血小板减少血鞘磷脂酶活性测定：鞘磷脂酶活性减低$<5\%$骨髓涂片/外周血淋巴细胞和单核细胞：胞质内见泡沫细胞腹部超声：肝脾大，实质内多发结节形成肺部CT：肺纹理增粗，磨玻璃样改变，小叶间隔增厚 |

C型表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 眼 | 垂直性眼肌麻痹 |
| 消化系统 | 脾大 |
| 神经系统 | 肌张力减退、构音障碍、吞咽障碍、痴呆、痉挛、癫痫、小脑性共济失调、猝倒发作、小脑萎缩、注意力缺陷、偏执、幻视幻听 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">生化检测：皮肤成纤维细胞的细胞核周围有大量未酯化胆固醇聚集头颅影像学检查：无特异性，表现为小脑萎缩、婴儿早期起病患儿表现为脑白质发育不良 |

基因型：

其中 A、B 型致病基因为 *SMPD1*, C 型致病基因为 *NPC1*、*NPC2*, 突变类型主要为点突变, *SMPD1*、*NPC1* 基因突变分布在基因整个编码区, 无突变热点, *NPC2* 基因的突变热点是 p. E20X。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 该基因导致尼曼匹克病 C 型所占比例 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-------------|--------------------|------------|----------------|
| <i>NPC1</i> | 90% | 序列分析 | 80%–90% |
| | | 靶基因缺失/重复分析 | 未知 |
| | | 致病变异体靶向分析 | 很少 |
| <i>NPC2</i> | 4% | 序列分析 | 接近 100% |
| | | 靶基因缺失/重复分析 | 未知 |
| | | 致病变异体靶向分析 | 很少 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1296/>

鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症

疾病英文名: Ornithine Transcarbamylase Deficiency

发病率: 全球平均发病率为 7.1/10 万

遗传方式: X 连锁显性

疾病概述:

鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症 (Ornithine Transcarbamylase Deficiency, OTCD) 是因为鸟氨酸氨甲酰转移酶 (Ornithine Transcarbamylase, OTC) 基因突变导致的一种以高氨血症为主要表现的遗传性代谢病, 又称“高氨血症 2 型”。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|--|
| 神经系统 | 易激惹、喂养困难、呼吸急促、昏睡、痉挛、昏迷、呼吸衰竭、癫痫、 |
| 肝脏 | 肝大 |
| 全身 | 生长发育障碍、行为异常、可合并感染 |
| 胃肠道 | 发作性呕吐、厌食高蛋白食物 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 常规检查: 血氨升高2. 尿有机酸检测: 尿乳酸排出明显增加3. 血氨基酸: 部分患者血瓜氨酸水平降低、谷氨酸水平增高4. 酶活性分析: 鸟氨酸氨甲酰转移酶为正常人的 5%-25% |

基因型:

致病基因为 *OTC* 基因, 突变类型主要为点突变, 其次是为缺失型突变, 突变所在位置覆盖了 *OTC* 基因外显子、内含子、启动子区, 暂未发现有种族或地区特异性的热点突变。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|------------|------------|----------------|
| <i>OTC</i> | 序列分析 | 60%-80% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 5%-10% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154378/>

苯丙酮尿症

疾病英文名: phenylketonuria

发病率: 我国平均发病率为 8.5/10 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

该病的发病机制是肝脏中苯丙氨酸羟化酶 (phenylalanine hydroxylase, PAH) 活性降低或缺乏, 或其辅酶四氢生物蝶呤 (tetrahydro-biopterin, BH4) 缺乏, 导致苯丙氨酸 (phenylalanine, Phe) 不能正常代谢为酪氨酸, 而是沿旁路代谢与 α -酮戊二酸 (α -ketoglutaric acid) 在苯丙氨酸转氨酶催化下进行转氨基作用形成苯丙酮酸、苯乙酸和苯乳酸, 苯丙酮酸随尿液排出形成苯丙酮尿, 因此该病被称为苯丙酮尿症。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 神经系统 | 神经运动发育迟滞、癫痫发作、肌张力增高 |
| 头 | 小头畸形、弥漫性脑皮质萎缩 |
| 肾脏 | 尿液有鼠臭味 |
| 皮肤 | 常干燥、易有湿疹和皮肤划痕症、毛发色淡呈棕色、汗液有鼠臭味 |
| 实验室检查 | 1. 血 Phe 测定: 可见 Phe 浓度升高, 正常血 Phe 浓度 $<120 \mu\text{mol/L}$; (荧光定量或串联质谱) 2. 尿蝶呤谱分析: 可见新蝶呤和生物蝶呤升高 (高效液相色谱); 3. Phe、BH4 负荷试验; 4. 脑电图: 约 80% 患儿有脑电图异常; 5. CT/MRI: 可见脑发育不良影像。 |

基因型:

致病基因为 PAH 基因, 突变类型主要为点突变, 不同人群的热点突变区域已有较详细研究和报道, 其中以 R243Q、Ex6-96A>G、1VS4-1G>A、R413P、Y356X、R111X、R241C 和 V399V 为中国人常见的突变。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-----|------------|----------------|
| PAH | 序列分析 | 97%-99% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | <1%-3% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

《临床遗传代谢病》, 顾学范主编

卟啉病

疾病英文名: porphyria

发病率: 全球发病率在 1/500~1/50000 波动

遗传方式: 常染色体隐性/常染色体显性/X 连锁显性

疾病概述:

卟啉病 (porphyria) 亦称为血脂质病, 是由于血红素生物合成途径中酶缺乏引起的一组罕见病。某些酶异常导致合成过程受阻, 从而使没有转化成血红素的卟啉 (一种大分子化合物) 在体内累积, 造成细胞损伤。本病分为遗传性和获得性两大类, 主要临床表现为光敏性皮炎、腹痛和神经精神障碍。可广义地分为急性或缓发性两类, 又或根据紫质累积的部位分为肝脏性及皮肤性两类。

表型:

| 受累部位/ 系统 | 主要表现 |
|-------------|---|
| 神经系统 | 精神障碍、感觉异常、癫痫发作、焦虑抑郁、麻痹、运动、感觉或自主神经病变、无力、瘫痪、吞咽困难、面瘫 |
| 皮肤 | 红斑、水肿、水疱、大疱、糜烂、溃疡、血痂、皮肤、脆性增加、面部紫红色、多毛 |
| 消化系统 | 腹部绞痛间歇发作、恶心、呕吐、腹泻、便秘、麻痹性肠梗阻 |
| 泌尿系统 | 尿液暴露于日光下可转变为红色或茶色、尿潴留、排尿困难、尿失禁 |
| 心血管系统 | 心动过速、高血压 |
| 呼吸系统 | 呼吸麻痹 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 常规检查: 急性期可出现 24h 尿卟啉、粪卟啉排泄增多、24h 尿卟啉原、δ-氨基丙酮酸增加。测定血氨基乙酰丙酸脱水酶及红细胞尿卟啉原合成酶 (HMBS) 可缺乏2. X 线检查可表现为小肠充气或液平面3. 病理切片: 肝组织特征性原卟啉色素颗粒在光镜下表现为暗褐色鱼籽样, 在偏光显微镜下表现为双折光“十”字形结晶物, 在电子显微镜下为眉毛样、棒状排列成束的结晶物; 肾活检可见大部分肾小球、肾小动脉及肾小管出淀粉样沉积、免疫组化染色可见淀粉蛋白 A 阳性 |

基因型:

致病基因为 *ALAD*、*ALAS2*、*CPOX*、*FECH*、*HMBS*、*PPOX*、*UROD* 和 *UROS* 等基因, 突变类型主要为点突变, *PPOX* 基因存在一个热点突变 p. R59W, *HMBS* 基因无热点突其他基因暂无突变热点报道。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 检测方法检出致病变异百分比 |
|--------------|------------|---------------|
| <i>HMBS</i> | 序列分析 | 98% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | |
| <i>UROS</i> | 序列分析 | ~90% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | ~10% |
| <i>GATA1</i> | 序列分析 | 未知 |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 未知 |
| <i>FECH</i> | 序列分析 | ~91.5% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | ~8.5% |
| <i>UROD</i> | 序列分析 | ~16% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 未知 |
| <i>CPOX</i> | 序列分析 | 29/31 |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 未知 |
| <i>PPOX</i> | 序列分析 | 96-100% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 未知 |
| <i>ALAS2</i> | 序列分析 | 16/16 |
| | 选择外显子的序列分析 | 16/16 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1193/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154652/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100826/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143129/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114807/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121283/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121284/>

丙酸血症

疾病英文名: Propionic Acidemia

患病率: 发病率为 1: 5000~1: 2000

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

丙酸血症也称为丙酸尿、丙酰辅酶 A 羧化酶缺乏症、酮症甘氨酸血症, 在新生儿期发病, 症状包括食欲不振、呕吐、脱水、酸中毒, 低肌张力, 癫痫发作、嗜睡。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|--------------------------|
| 心脏 | 心肌病 |
| 肺 | 呼吸急促、呼吸暂停 |
| 肝 | 肝大 |
| 胰 | 胰腺炎 |
| 胃肠道 | 食欲下降、喂养困难、呕吐、脱水 |
| 骨骼 | 骨质疏松症 |
| 脑 | 急性脑病、昏睡、肢体肌张力增高、癫痫发作、脑萎缩 |
| 实验室检查 | 头部 MRI: 可见脑萎缩、白质受累和苍白球受累 |

基因型:

致病基因为 *PCCA*、*PCCB* 基因。

GeneReviews 收录分子遗传学检测相关信息:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-------------|------------|----------------|
| <i>PCCA</i> | 序列分析 | 78% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 18% |
| <i>PCCB</i> | 序列分析 | 97% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 3% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/>

谷固醇血症

疾病英文名: Sitosterolemia

发病率: <1 / 1 000 000

遗传方式: 常染色体隐性遗传

疾病概述:

谷固醇血症是一种罕见的常染色体隐性遗传性甾醇贮积症,其特点为植物甾醇在血液和组织中累积。临床表现包括:黄色瘤、关节痛和早发的动脉粥样硬化。血液学表现包括:溶血性贫血伴口形红细胞增多症、巨血小板减少症。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 心血管 | 冠状动脉粥样硬化, 动脉粥样硬化; |
| 腹 | 腹痛; 肝: 胆固醇合成严重受抑制; 脾肿大; |
| 骨骼 | 关节痛, 关节炎; |
| 肌肉, 软组织 | 腱和结节的黄色瘤; |
| 血液 | 慢性溶血性贫血; 口形红细胞增多症; 网状细胞过多症; 血小板异常; 巨型血小板; 血小板聚集障碍; 出血倾向; |
| 实验室检查 | 血浆谷固醇升高; 油菜籽固醇升高; 豆固醇升高; 胆固醇升高。 |

基因型:

目前已知该疾病致病基因有 2 个: *ABCG5*, *ABCG8*。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 患者中检出该基因致病变异百分比 | 检测方法 | 检出变异 |
|--------------|-----------------|---------|------------|
| <i>ABCG5</i> | 约 35% (30/85) | 序列分析 | 序列变异 |
| | | 片段缺失/重复 | 外显子或整个基因缺失 |
| <i>ABCG8</i> | 约 65% (55/85) | 序列分析 | 序列变异 |
| | | 片段缺失/重复 | 外显子或整个基因缺失 |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131810/>

四氢生物蝶呤缺乏症（BH4 缺乏症）

疾病英文名： tetrahydrobiopterin deficiency

发病率： 全球平均发病率为 1/50 万-100 万；在高加索地区的流行率为 1/1 00 万；在台湾的流行率是 1/132000

遗传方式： 常染色体隐性

疾病概述：

该病是苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸的羟化还原反应过程中，作为辅酶的 BH4 缺乏引起的先天性代谢病的总称。较常见的 BH4 有 6-丙酮酰四氢蝶呤合成酶缺乏症 (6-pyruvoyltetrahydropterinsynthase, PTPS) 和二氢蝶呤还原酶缺乏症 (dihydropteridinereductase, DHPR)，少见为 GTP 环水解酶 I 缺乏症 (GTPcyclohydrolase I, GTPCH)、和蝶呤-4 α -甲醇胺脱水酶缺乏症 (pterin-4 α -carbinlaminedehydratase, PCD) 及墨蝶呤还原酶 (SR) 缺乏症。

表型：

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 神经系统 | 神经运动发育迟滞、癫痫、共济失调、帕金森症、肌张力障碍、嗜睡、易怒 |
| 头颈部 | 小头畸形（70%）、眼动危象、多涎 |
| 骨骼、肌肉 | 出生体重较轻、生长发育迟缓 |
| 皮肤、毛发 | 毛发、皮肤及巩膜色素稀薄，湿疹、鼠臭味等 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 血 Phe、Tyr 测定：可见血 Phe 及 phe/Tyr 升高，正常血 Phe 浓度 <120 μmol/L；（荧光法或串联质谱）2. 尿蝶呤谱分析：可见新蝶呤和生物蝶呤异常（高效液相色谱）；3. BH4 负荷试验；4. 酶学分析：红细胞二氢蝶呤还原酶（DHPR）活性测定，PTP 活性测定，GTPCH 活性测定等；5. 脑电图：80%有脑电图异常；6. CT/MRI：显示脑室周围脑白质高信号改变，脑发育不良、脑萎缩；7. 肝脏活检：可见 GCH1 环化水解酶减少或缺失；8. 脑脊液蝶呤和神经递质代谢产物测定：脑脊液中 HVA 和 5HIAA 减少。 |

基因型：

致病基因为 *GCH1*、*PCBD1*、*PTS*、*SPR* 和 *QDPR* 基因，突变类型主要为点突变，不同人群的热点突变区域已有较详细研究和报道，中国大陆地区发现 32 种 PTS 基因变异中，以 c. 155A>G、c. 259C>T、c. 286G>A 和 c. IVS1-291A>G 为热点突变。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-------------|------------|----------------|
| <i>GCH1</i> | 序列分析 | ~60% (20%-80%) |
| | 靶基因缺失/重复分析 | ~5%-10% |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1508/>

原发性酪氨酸血症

疾病英文名: Tyrosinemia

发病率: I型全球发病率为1/10万、II型全球发病率少于1/20万、III型仅有几例报导

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

原发性酪氨酸血症 (Tyrosinemia) 是一种因富马酰乙酰乙酸盐水解酶缺乏引起酪氨酸代谢异常、严重肝损伤及肾小管缺陷的常染色体隐性遗传性临床综合征, 多于新生儿及婴儿时期发病, 临床上分为3种类型, I型是最严重的类型, 常导致肝肾功能衰竭、佝偻病、增加肝癌风险、神经系统症状; II型可影响眼睛、皮肤和智力发育; III型的特征包括智力残疾、癫痫发作、间歇性共济失调。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 胃肠道 | 呕吐、腹泻 |
| 肝肾 | 肝大、黄疸、腹水、凝血功能障碍、可发展为肝癌或肝硬化、肾小管性肾功能障碍 |
| 全身 | 体重不增、低磷性佝偻病、掌跖角化过度 |
| 神经系统 | 卟啉症性神经危象、精神发育迟滞、癫痫发作、智力残疾 |
| 眼部 | 眼睛疼痛和红肿、过度撕裂、畏光 |
| 实验室检查 | 1. 血尿分析: 血尿中琥珀酰丙酮浓度增加、血液中酪氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸浓度升高、尿液中羟苯丙酮酸、对羟基苯甲酸酯、对羟基苯乙酸浓度升高、尿液中 δ -氨基- γ -酮戊酸(δ -ALA)升高 2. 肝功能检查: 血清甲胎蛋白显著增高、凝血酶原时间和部分凝血活酶时间延长 |

基因型:

致病基因为 *FAH*、*TAT*、*HPD* 基因, 分别对应酪氨酸血症 I 型、II 型、III 型, 突变类型主要为点突变, 其次是剪接突变。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|------------|------------|----------------|
| <i>FAH</i> | 序列分析 | >95% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 未知 |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/>

极长链酰基酶 A 脱氢酶缺乏症

疾病英文名: Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency

发病率: 欧洲国平均发病率为 1/8 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

极长链乙酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症 (Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, VLCAD 缺乏症) 是一种线粒体脂肪酸 β 氧化先天缺失性疾病, 由 ACADVL 基因突变引起编码极长链乙酰辅酶 A 脱氢酶活性降低或完全缺乏, 极长链脂肪酸无法正常分解代谢, 进而引起机体功能不足, 患者出现嗜睡、低血糖等症状。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 心脏 | 肥厚型心肌病, 心力衰竭 |
| 肝脏 | 肝细胞损伤、肝功能异常 |
| 骨骼肌 | 横纹肌溶解、肌红蛋白尿 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">免疫学检查: VLCAD 蛋白免疫抗体缺乏常规实验室检查: 低酮性低血糖、肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 及乳酸脱氢酶 (LDH) 水平升高、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平升高血串联质谱检测: 空腹检测显示多种长链酰基肉碱谱水平升高, 其中以肉豆蔻烯酰基肉碱 (C14:1) 升高显著, 可伴有游离肉碱水平降低病理切片: 肝脏脂肪变性, 心肌、骨骼肌脂质沉积 |

基因型:

致病基因为 *ACADVL* 基因, 突变类型主要为点突变, 该基因无明显的热点突变, 但是在新生儿筛查中发现的患者, 大约 20% 的个体携带 c. 848T>C 突变。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|---------------|------------|----------------|
| <i>ACADVL</i> | 序列分析 | ~99% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 未知 |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6816/>

尿素循环障碍

疾病英文名: Urea cycle disorder

发病率: 未知

遗传方式: X连锁/常染色体隐性

疾病概述:

尿素循环: 是精氨酸, 鸟氨酸和瓜氨酸的内源性产生的唯一来源; 是蛋白质周转所产生的废氮清除的主要机制; 是其他含氮代谢化合物(如腺苷一磷酸)代谢的主要机制; 包括与一氧化氮生成途径(ASS1和ASL)重叠的酶。

5种催化酶: 氨基甲酰磷酸合成酶I(CPS1); 鸟氨酸转氨甲酰基转移酶(OTC); 精氨酸琥珀酸合成酶(ASS1); 精氨酸琥珀酸裂解酶(ASL); 精氨酸酶(ARG1)。

1种辅助因子产生酶: N-乙酰谷氨酸合成酶(NAGS)。

2种氨基酸转运蛋白: 鸟氨酸转位酶(ORNT1; 鸟氨酸/瓜氨酸载体; 溶质载体家族25, 成员15); 希特林蛋白(天冬氨酸/谷氨酸载体; 溶质载体家族25, 成员13)。

尿素循环障碍(UCD)是由六种酶中的任何一种或尿素循环途径的两种转运蛋白(CPS1, OTC, ASS1, ASL, ARG1, NAGS, ORNT1或citrin)的遗传缺陷引起的。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 神经系统 | 呕吐、喂养困难、体温不升、嗜睡、甚至昏迷、癫痫发作、脑水肿 |
| 呼吸系统 | 过度换气、通气不足、甚至呼吸停止 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">血液分析: 患儿血氨通常高于200$\mu\text{mol/L}$;血尿素测定: 多正常或偏低;血气分析: 呼吸性碱中毒、代谢性酸中毒;质谱分析: 可发现体内有机酸、氨基酸等各种成分异常;酶活性检测: 可对肝脏、肠粘膜、皮肤成纤维细胞、红细胞进行相关酶活性检测可确诊。 |

基因型：

致病基因为 *CPS1*、*OTC*、*ASS1*、*ASL*、*ARG1*、*NAGS*、*SLC25A15*、*SLC25A13* 基因。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 疾病名称 | 基因 | 蛋白 | OMIM 号 |
|----------------------|-----------------|----------------|----------------------------|
| 氨基甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症 | <i>CPS1</i> | 氨基甲酰磷酸合成酶 I | 608307 237300 |
| 鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症 | <i>OTC</i> | 鸟氨酸氨甲酰基转移酶 | 300461 311250 |
| ASS1 缺乏症 (瓜氨酸血症 I 型) | <i>ASS1</i> | 精氨酸琥珀酸合成酶 | 603470 215700 |
| ASL 缺乏症 (精氨酸琥珀酸尿症) | <i>ASL</i> | 精氨酸琥珀酸裂解酶 | 608310 207900 |
| 精氨酸酶缺乏症 | <i>ARG1</i> | 精氨酸酶-1 | 608313 207800 |
| NAGS 缺乏症 | <i>NAGS</i> | N-乙酰谷氨酸合成酶 | 608300 237310 |
| 鸟氨酸转位酶缺乏症 (ORNT1) | <i>SLC25A15</i> | 鸟氨酸转位酶 (ORNT1) | 603861 238970 |
| 希特林蛋白缺乏症 | <i>SLC25A13</i> | 希特林蛋白 | 603859 605814 603471 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/>

二、遗传性皮肤病

遗传性大疱性表皮松懈症

疾病英文名: Hereditary Epidermolysis Bullosa

发病率: 欧洲平均发病率: 单纯型 1/4 万、营养不良型 6.5/100 万、交界型 1/100 万

遗传方式: 常染色体隐性或常染色体显性

疾病概述:

遗传性大疱性表皮松懈症 (Hereditary Epidermolysis Bullosa) 是一种遗传性皮肤病, 超微结构研究证明其基本病理改变是位于表皮真皮交界处的各种连接蛋白缺陷所致, 基因突变在本病的发病中起重要作用。

依据发病部位不同可分为三类:

- ①单纯性大疱性表皮松懈症 (Epidermolysis Bullosa Simplex, EBS), 水疱在表皮内;
- ②交界性大疱性表皮松懈症 (Junctional Epidermolysis Bullosa, JEB), 水疱发生于透明层;
- ③营养不良性大疱性表皮松懈症 (Dystrophic Epidermolysis Bullosa, DEB), 水疱发生在致密下层。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 头部 | 可有部分或完全性秃发、口鼻部可形成高度增生的肉芽组织, 累及鼻孔导致鼻孔狭窄 |
| 皮肤 | 全身泛发水疱、糜烂和萎缩性瘢痕、皮肤脆性增高, 常见甲营养不良、甲脱落、甲床被瘢痕组织覆盖 |
| 食道 | 小口畸形、舌系带短缩、食道狭窄、少数患者幽门闭锁 |
| 牙齿 | 乳牙和恒牙釉质发育不良 |
| 实验室检查 | 1. 透射电镜和免疫组化显示: EBS 的水疱位于表皮内, JEB 的水疱位于透明层内, DEB 的水疱位于致密下层 2. 病理切片: 疱液内浸润细胞中中性粒细胞数目较嗜酸性粒细胞多。直接免疫荧光示基底膜带线状 IgG 沉积。可见 C3 沉积 |

基因型:

EBS 的主要致病基因为 *KRT5*、*KRT14*、*EXPH5*、*TGM5* 基因; JEB 的主要致病基因为 *LAMB3*、*COL17A1*、*LAMC2*、*LAMA3* 基因; DEB 的主要致病基因为 *COL7A1* 基因。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

EBS:

| 基因 | 该基因导致 EBS 所占比例 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|--------------|----------------|----------------|------------|
| | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>EXPH5</i> | ~1%-2% | >90% | 未知 |
| <i>KRT5</i> | ~37% | ~99% | 未知 |
| <i>KRT14</i> | ~37% | ~99% | 未知 |
| <i>TGM5</i> | ~ 5% | >90% | 未知 |
| 其他 | ~19% | 未知 | |

JEB:

| 基因 | 该基因导致 JEB 所占比例 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|----------------|----------------|------------|----------------|
| <i>LAMB3</i> | 70% | 序列分析 | >98% |
| | | 靶基因缺失/重复分析 | ~2% |
| <i>COL17A1</i> | 12% | 序列分析 | >98% |
| | | 靶基因缺失/重复分析 | ~2% |
| <i>LAMC2</i> | 9% | 序列分析 | >98% |
| | | 靶基因缺失/重复分析 | ~2% |
| <i>LAMA3</i> | 9% | 序列分析 | >98% |
| | | 靶基因缺失/重复分析 | ~2% |

DEB:

| 基因 | DEB 遗传类型 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|--------|----------|------------|----------------|
| COL7A1 | 显性 DEB | 序列分析 | 95% |
| | | 靶基因缺失/重复分析 | <1% |
| | 隐性 DEB | 序列分析 | 95% |
| | | 靶基因缺失/重复分析 | <2% |

EB 表型关联已知明确致病基因列表（有待持续更新）:

| | | | | | |
|---------------|--------------|----------------|---------------|---------------|--------------|
| <i>ATP2C1</i> | <i>GDSN</i> | <i>COL17A1</i> | <i>COL7A1</i> | <i>DSG1</i> | <i>DSG2</i> |
| <i>DSG4</i> | <i>DSP</i> | <i>DST</i> | <i>EXPH5</i> | <i>FERMT1</i> | <i>GRIP1</i> |
| <i>ITGA3</i> | <i>ITGA6</i> | <i>ITGB4</i> | <i>KRT1</i> | <i>KRT14</i> | <i>KRT5</i> |
| <i>LAMA3</i> | <i>LAMB3</i> | <i>LAMC2</i> | <i>PKP1</i> | <i>PLEC</i> | <i>TGM5</i> |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1304/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1369/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1125/>

系统性硬化症（硬皮病）

疾病英文名： Systemic Sclerosis

发病率： 1-5 / 10 000（受累的男女比例大约 女:男=4:1）

遗传方式： /

疾病概述：

系统性硬化症通常在 40-50 岁发病。雷诺氏现象（Raynaud's phenomenon）通常是其首发症状。弥漫性皮肤异常通常在几个月后出现，而局限性皮肤异常通常在几年后出现。局限性皮肤异常见于手、脸部、脚和前臂，而弥漫性皮肤异常则快速扩散至全身。食管运动功能障碍常见，引起胃食管反流、吞咽困难。可能出现危及生命的症状，如肺纤维化、肺动脉高压（较罕见）。

表型： 疾病主要表现为皮肤纤维增生及血管洋葱皮样改变，可累及皮肤、消化道、骨、关节及肾脏。

遗传致病基础： 暂不明确。

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/systemic-scleroderma>

神经纤维瘤

疾病英文名: Neurofibromatosis

发病率: 1型平均发病率为1/3000-4000; 2型平均发病率为1/3.3万

遗传方式: 常染色体显性遗传

疾病概述:

神经纤维瘤(NF)分为两型,神经纤维瘤病1型(NF1)是最常见的影响神经功能的单基因病之一,其致病基因是NF1(neurofibromin gene),NF1基因编码神经纤维蛋白,负责调控Ras蛋白转导信号。NF1的主要临床特征为咖啡-牛奶斑,眼部Lisch小结和皮肤纤维瘤。

神经纤维瘤病2型(NF2)是由于编码神经纤维瘤蛋白2(也称为merlin)的基因缺陷导致神经嵴细胞发育异常而引起身体多个部位肿瘤生长,从而引发相应症状,常见的临床表现为双侧听神经瘤、多发性脑膜瘤、脊髓背根神经鞘瘤。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|--|
| 头部 | 蝶骨发育不良 |
| 眼 | Lisch小结、青光眼、眼距增宽 |
| 血管 | 肾血管狭窄、高血压 |
| 骨骼 | 脊柱侧弯、脊柱裂、假关节、长骨骨皮质变薄 |
| 皮肤 | 咖啡-牛奶斑,神经纤维瘤,腋窝、腹股沟雀斑样斑点 |
| 神经系统 | 学习能力缺失、轻度神经发育迟缓、中脑导水管硬化、脑积水 |
| 其他 | 视神经胶质瘤、下丘脑肿瘤、神经纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、十二指肠良性肿瘤、甲状旁腺腺瘤、嗜铬细胞瘤、星形细胞瘤、恶性周围神经鞘瘤等 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 产前诊断: 若为体外受精,可行着床前胚胎遗传学诊断筛查NF1;绒毛膜或羊水穿刺取样进行诊断2. 眼科检查: 裂隙灯下可见Lisch小结3. X线检查: 可观察骨骼异常改变,如长骨畸形、骨折、脊柱侧弯或假性关节4. MRI: 可见视神经胶质瘤或颅内其他异常病损如其他部位肿瘤、脑积水等5. 病理改变: 咖啡-牛奶斑表皮内角质形成细胞及黑素细胞中色素增加,黑素细胞及基底细胞内可见巨大黑素颗粒;神经纤维瘤瘤体无包膜,界限清楚,可至皮下脂肪组织,以神经鞘细胞的增生最明显,瘤组织内除有大量纤维组织增生外,还有大小不等的血管及条索状的粗大神经 |

基因型:

致病基因为 *NF1* 和 *NF2* 基因。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|------------|-----------------|----------------|
| <i>NF1</i> | 基因组 DNA 序列分析 | ~90% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | ~5% |
| | CMA | ~5% |
| | 细胞遗传学分析 | <1% |
| <i>NF2</i> | 序列分析 | 75% |
| | 靶基因缺失/重复分析或 CMA | 20% |

基因检测: 首选二代测序

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1201/>

掌跖角化病

疾病英文名: Palmoplantar keratoderma

发病率: /

遗传方式: 多数为常染色体显性遗传

疾病概述:

掌跖角化病是一组以掌跖皮肤增厚、角化过度为特征的一组慢性皮肤病，又称掌跖角皮症。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--------------------------------------|
| 皮肤 | 角化过度；手掌和足底厚厚的蜡状皮肤；手足癣；粉状鳞屑及毛发苔藓等。 |
| 实验室检查 | 组织活检：角质形成细胞在棘层和颗粒层的细胞溶解；细胞表面聚集的张力微丝。 |

基因型: 致病基因有 *KRT1*、*KRT9*、*DSG1*、*KRT16*、*AAGAB* 等

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<http://www.omim.org>

先天性角化不良

疾病中文名：先天性角化不良

疾病英文名：Dyskeratosis congenita

发病率：平均发病率为1/100万

遗传方式：常染色体隐性/常染色体显性/X连锁隐性

疾病概述：

先天性角化不良（DC）是由端粒酶相关基因突变所致的先天遗传性疾病，多起病于儿童期，具有皮肤色素沉着，指趾甲发育不全和口腔黏膜白斑等特征性临床“三联征”表现。此外，常可伴有其他各种畸形，以及继发造血功能衰竭，因此也是先天性再生障碍性贫血的主要类型之一。

表型：

| 主要典型表现 | 发生率/% | 其他常见表现 | 发生率/% |
|--------------|--|---------|-------|
| 皮肤色素沉着 | 89 | 肺部病变 | 20 |
| 指趾甲发育不良 | 88 | 身材矮小 | 20 |
| 口腔黏膜白斑 | 78 | 过早脱发 | 16 |
| 造血功能衰竭 | 86 | 继发性恶性肿瘤 | 10 |
| 泪道阻塞 | 31 | 骨质疏松坏死 | 5 |
| 智力落后 | 25 | 泌尿系统畸形 | 5 |
| 实验室检查 | 1. 皮肤活检：提示角化过度或角化不全，表皮萎缩；真皮层黑素颗粒沉着及噬黑素细胞聚集 2. 端粒长度测定：提示端粒长度较正常同龄儿童明显缩短 3. 如存在外周血细胞下降，尤其是血小板较少者，需进一步进行骨髓检查，以明确是否存在造血功能降低，同时年长患者应考虑可能存在的肺部影像学改变，警惕继发恶性肿瘤 | | |

基因型：

致病基因为 *CTC1*、*DKC1*、*RTEL1*、*TERC*、*TERT*、*TINF2* 等基因。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 遗传模式 | 该基因导致 DC 所占比例 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|--------------|---------|---------------|----------------|------------|
| | | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>CTC1</i> | AR | 1%~3% | ~100% | 未知 |
| <i>DKC1</i> | XL | 20%~25% | ~100% | 未知 |
| <i>RTEL1</i> | AD 或 AR | 2%~8% | ~100% | 未知 |
| <i>TERC</i> | AD | 5%~10% | ~100% | 未知 |
| <i>TERT</i> | AD 或 AR | 1%~7% | ~100% | 未知 |
| <i>TINF2</i> | AD | 12%~20% | ~100% | 未知 |
| 其他 | / | 20%~30% | 见原文 | |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22301/>

色素失禁症

疾病英文名: Incontinentia pigmenti

发病率: 1-9 / 1 000 000

遗传方式: X染色体显性遗传

疾病概述:

Incontinentia pigmenti (IP) 是一种影响皮肤和其他身体系统的遗传病。皮肤症状随着时间的推移而变化,并开始于婴儿期出现皮疹,随后出现类似疣的皮肤生长。儿童时期的生长变成灰白色或棕色斑块,然后在成年期旋转光斑。其他症状和体征可能包括脱发,牙齿小或缺失,导致视力丧失的眼睛异常,以及有衬里或有凹痕的指甲。大多数具有正常的智力,但有些人有发育迟缓,智力残疾,癫痫发作和/或其他神经问题。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 高度 | 身材矮小 |
| 头和颈部 | 小头畸形 |
| 眼睛 | 小眼、白内障、视神经萎缩、斜视、视网膜血管增生、视网膜缺血、视网膜出血、视网膜纤维化、视网膜脱离、葡萄膜炎、角膜炎、黄斑中心凹发育不全、视网膜外新生血管、牙齿发育不全、延迟生长 |
| 胸部 | 多余的肋骨 |
| 乳房 | 乳头发育不全、乳房发育不全 |
| 骨骼 | 半椎体、脊柱后侧凸 |
| 皮肤 | 第1阶段:皮肤红斑,水疱,脓疱、影响四肢和躯干以线性分布发生 第2阶段:皮肤丘疹,疣状病变,角化过度、影响远端肢体和头皮 第3阶段:皮肤色素沉着过度、主要影响躯干、遵循布莱克的路线、条纹和螺纹、青春期淡化 第4阶段:皮肤苍白,萎缩和疤痕、最明显的是小腿 |
| 神经 | 癫痫发作、精神发育迟滞、痉挛 |
| 血液学 | 第1阶段的嗜酸粒细胞增多症 |

| | |
|--------------|----------------|
| 实验室检查 | 红斑期时嗜酸性粒细胞升高显著 |
|--------------|----------------|

基因型：

检测 X 染色体上的 *IKBK* (*NEMO*) 基因序列，有文献报道 50% 以上患者都能检测到 X 染色体 *IKBK* 基因异常。

| 基因 | 检测方法 | 通过这种方法检测出致病性变体的先证者比例 | |
|-------------|-------------------|----------------------|------------|
| | | 女性 | 男性 |
| <i>IKBK</i> | ~11.7kb 常见缺失的目标分析 | ~65% | 3/18 (16%) |
| | 序列分析 | ~8.6% | 2 |
| | 目的基因的重复/缺失分析 | ~4% | 未报道 |

基因检测策略：第一步：选择 MLPA 或染色体微阵列对~11.7kb 大片段缺失进行检测；第二步：再行二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1472/>

竹节状毛发综合征 (Netherton 综合征)

疾病英文名: Netherton syndrome

发病率: 1/200,000

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

Netherton 综合征是一种鱼鳞病。症状各不相同,但通常包括发炎,红色,鳞状皮肤,短而脆,无情的头发,以及过敏问题的易感性(例如坚果,枯草热和哮喘)。症状可能是轻微或严重的,往往出现在婴儿期。对于患有这种综合症的婴儿,未能茁壮成长和复发感染是可能的并发症。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 呼吸 | 哮喘 |
| 肤发 | 广泛性红皮病、旋线形鱼鳞病、先天性板层鱼鳞病、荨麻疹 头发稀疏,脆弱的头皮、内陷毛发破裂(“竹毛”)、稀疏的眉毛 |
| 肌肉,软组织 | 血管性水肿 |
| 神经 | 发育迟缓 |
| 代谢特征 | 高钠血症脱水 |
| 血液学 | 嗜酸细胞增多症 |
| 免疫学 | 升高的免疫球蛋白 E (IgE)、反复感染、花粉过敏、哮喘、血管性水肿 食物过敏 |
| 实验室检查 | 1. 实验室检查 二维聚丙烯酰胺凝胶电泳显示,患发磺基羧甲基化纤维蛋白异常。光学显微镜下显示毛干特征性的结节类似竹节;杯口部分在近端,球部分在远端。除结节外,还有毛干扭曲、直径的变化。管状狭窄、发辫样片段,甚至有的呈结节性脆发。 2. 组织病理学检查 表皮棘层增厚,角化过度,伴灶状角化不全;真皮上部水肿;血管周围有淋巴细胞浸润。 |

基因型：

Netherton 综合征是由 *SPINK5* 基因突变引起的。*SPINK5* 基因的突变导致 LEKT1 蛋白不能控制丝氨酸蛋白酶活性。缺乏 LEKT1 功能使得丝氨酸蛋白酶具有异常活性并且分解角质层中过多的蛋白质，导致皮肤脱落及更多的皮肤异常。LEKT1 功能的丧失还会导致毛发生长异常和免疫功能障碍，从而导致过敏，哮喘和湿疹。

基因检测：首选二代测序**信息来源**

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/netherton-syndrome>

X 连锁鱼鳞病

疾病英文名: Recessive X-linked ichthyosis

发病率: 1-5 / 10 000

遗传方式: X 连锁隐性

疾病概述:

X 连锁鱼鳞病是由于皮肤细胞不能在角质层（皮肤的最外层）适当分离而产生。这减缓了皮肤细胞脱落的速度，导致鳞屑积聚。X 连锁鱼鳞病的鳞片通常是黑色的，通常只覆盖身体的一部分。通常，颈部和颈部后部更容易受到影响。而在脸部，头皮，手掌和脚掌上都没有发现鳞屑。X 连锁鱼鳞病主要影响男性。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 眼睛 | 角膜混浊 视力通常不受影响 |
| 内生殖器（男） | 隐睾症 |
| 皮肤 | 皮肤损伤通常是对称的 病变主要发生在四肢，头皮，颈部和躯干上 病变通常呈褐色 |
| 瘤变 | 睾丸癌的风险增加 |
| 实验室检查 | 组织病理：角化过度，颗粒层正常或稍增厚，汗腺减少。真皮内有以淋巴细胞为主的围管性炎性细胞浸润。 |

基因型:

在 85%-90% 的病例中，它是由包含 *STS* 基因的缺失引起的。

基因检测：首选二代测序

信息来源

<https://www.omim.org/entry/300747>

三、神经系统疾病

遗传性多发脑梗死性痴呆

疾病英文名: Hereditary Multy-infarct Dementia

发病率: /

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

遗传性多发脑梗死性痴呆 (Hereditary Multy-infarct Dementia) 又称伴皮质下梗死和脑白质病的常染色体显性遗传性脑动脉病 (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) 是一种遗传性小动脉疾病, 本病最常见的临床表现是偏头痛和短暂性脑缺血发作或缺血性脑卒中, 通常发生在 40-50 岁。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 神经系统 | 反复发作的皮质下梗死和白质脑病、假性球麻痹、皮质下痴呆、偏头痛、精神情绪障碍 |
| 眼 | 急性视力减退 (罕见)、非动脉炎性前部缺血性视神经病变、异常视网膜电图、异常视觉诱发电位 |
| 膀胱 | 尿失禁 |
| 皮肤 | 静脉曲张 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 头颅 MRI: 双侧脑白质多发长 T_1、长 T_2 信号 (尤其是在颞叶的前部和枕叶的脑室周围部)、病变可累及脑干、基底核、丘脑、外囊和胼胝体2. 头颅 CT 扫描: 可显示脑皮质和脑白质内多发的大小不等等低密度梗死灶, 侧脑室体旁星状低密度区脑白质疏松症和脑萎缩等3. EEG 检查: α 节律减慢至 8~9Hz 以下, 双侧额区、颞区和中央区出现弥漫性 θ 波, 伴局灶性阵发高波幅 δ 节律4. 诱发电位: MEP 和 SEP 均出现潜伏期延长和波幅下降, 大面积脑梗死的阳性率 80%~90%或以上, 小灶性梗死阳性率 30%~50%; 约 40% 的枕叶梗死导致皮质盲患者, VEP 可显示异常波形和潜伏期时限延长, 视觉恢复后 VEP 波形明显改善; 缺血性卒中 BAEP 的异常检出率为 20%~70%, 表现为 I-V 峰间潜伏期 (IPL) 延迟, 脑梗死患者双侧 BAEP 异常, IV-V 波形消失, 绝对潜伏期 (PL) 延长 |

基因型：

致病基因为 *NOTCH3* 基因，突变类型主要为点突变，我国患者的致病突变热点区域为 4 号外显子。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|---------------|------------|----------------|
| <i>NOTCH3</i> | 序列分析 | > 95% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 未知 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1500/>

遗传性痉挛性截瘫

疾病英文名: Hereditary Spastic Paraplegia

发病率: 不同类型有不同发病率

遗传方式: 常染色体显性/常染色体隐性/X连锁隐性/线粒体遗传

疾病概述:

遗传性痉挛性截瘫 (Hereditary Spastic Paraplegia) 是一种具有临床异质性和遗传异质性的神经系统疾病, 是由参与编码皮质脊髓束神经元维持蛋白的基因突变引起。根据致病基因的不同, 又分为几十种类型。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 脑 | 精神发育迟滞、认知障碍、锥体束征、锥体外系受累、小脑受损体征、癫痫 |
| 脊髓 | 双下肢肌张力增高、腱反射亢进 |
| 膀胱 | 括约肌功能障碍 |
| 眼 | 白内障、视神经萎缩、视网膜变性 |
| 骨骼 | 骨骼畸形 |
| 周围神经 | 周围神经病 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">电生理表现: 大部分患者下肢诱发电位的中枢运动传导速度消失或波幅降低、约 2/3 患者的体感诱发电位检查波幅和中枢传导速度显著下降, 且以双下肢为主、约 1/2 患者有脑干诱发电位异常、肌电图可发现失神经改变, 但周围神经传导速度正常头颅 CT 和 MRI 检查: 常无异常发现, 但有时检查可发现有胼胝体萎缩, 有时还可发现脊髓和小脑萎缩眼底检查: 某些患者可发现色素性视网膜病变 |

基因型:

致病基因为 *KIF5A*、*SPG11*、*RTN2*、*HSPD1*、*ZFYVE26*、*BSCL2*、*ERLIN2* 等基因, 突变类型主要为点突变

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>

亨廷顿病

疾病英文名: Huntington Disease

发病率: 欧洲平均发病率为 5.5/10 万

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

亨廷顿病 (Huntington Disease, HD) 是一种进行性发展的神经退行性疾病, 多中年起病, 以慢性进行性舞蹈样动作、认知障碍和精神行为异常三联征为典型特点, 一般病程在 15-20 年, 该病中 HTT 蛋白的突变是由 CAG 重复导致 N 末端的多聚谷氨酰胺重复且获得一个毒性功能。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 神经系统 | 舞蹈样动作、认知障碍、精神行为异常、烦躁、抑郁、学习能力低下、做决策困难 |
| 实验室检查 | 1. 头颅 MRI 检查: 全脑皮质萎缩、尾状核萎缩变小、脑室扩大、部分患者 T ₂ 像壳核信号增强 2. 病理切片: 患者纹状体、大脑皮质等部位的神经元核内可见亨廷顿病蛋白凝聚物和核内包涵体, 电镜下显示这种神经毡亨廷顿病蛋白凝聚物存在于神经元树突和树突棘内 |

基因型:

致病基因为 *HTT* 基因, 致病突变类型为 CAG 动态突变, 当 CAG 的重复数不少于 41 时, 该病是完全显性的。当重复数在 36-40 时是不完全显性的。重复数中 60% 的突变是由年龄引起的, 剩余的是由基因修饰和环境决定的。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|------------|-----------|----------------|
| <i>HTT</i> | 致病变异体靶向分析 | 100% |

基因检测: 首选 PCR-Sanger 测序 (片段分析)

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305/>

多灶性运动神经病

疾病英文名: Multifocal Motor Neuropathy

发病率: 欧洲平均发病率为 0.6/10 万

遗传方式: /

疾病概述:

多灶性运动神经病 (Multifocal Motor Neuropathy, MMN) 是一种由免疫介导的、主要累及运动纤维的多灶性运动神经病。运动神经的神经传导阻滞 (conduction block, CB) 是 MMN 发病的关键, CB 影响了髓鞘动作电位的传递, 阻滞部位以下由于缺乏生理性神经冲动下传, 出现类似失神经表现; 在病程中后期, CB 影响了神经与肌肉间的相互营养作用, 继发神经源性损害, 而未阻滞的神经, 通过侧支芽生支配受累的肌肉。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 四肢 | 缓慢进展的和非对称性的肢体无力, 以上肢受累多见远端重于近端, 多表现为抓握、手指外展无力; 累及下肢时以足背屈无力最常见 |
| 肌肉 | 肌肉萎缩、肌束颤动、可出现痛性痉挛 |
| 实验室检查 | 1. 神经电生理检测: 持续的、节段性运动神经传导阻滞 (CB) 2. 常规肌电图: 可见纤颤电位、正锐波、运动单位动作电位时限及波幅增高、大力收缩时募集减少和幅度增高等神经源性损害表现 3. 血清或脑脊液 GM1 抗体检测: 阳性可诊断本病 |

遗传致病基础: 暂不明确。

信息来源

《可治性罕见病》, 陈静主编

多发性硬化

疾病英文名: multiple sclerosis

发病率: 北欧北美等平均发病率为 1/2000-2200, 亚洲等 1/2 万。

遗传方式: /

疾病概述:

多发性硬化是中枢神经系统白质炎性脱髓鞘性自身免疫性疾病, 侵犯大脑、脊髓白质、皮质下结构、脑干、小脑与视神经等。主要临床特点为中枢神经系统白质散在分布的多病灶与病程中呈现的缓解复发, 症状和体征的空间多发性和病程的时间多发性。多发性硬化症有几种形式: 复发性多发性硬化症、继发性渐进性多发性硬化症、原发性渐进性多发性硬化症和渐进性复发, 最常见的是复发的形式, 它影响了大约 80% 的多发性硬化症患者。好发年龄段为 20-55 岁。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 眼睛 | 单眼视力丧失、复视 |
| 膀胱 | 不完整的膀胱排空、尿失禁、排尿踌躇 |
| 神经系统 | 中枢神经系统: 痉挛或僵直、头部核磁共振中白质的高强度区域、抑郁、情绪不稳、认知功能障碍、分散的中枢神经系统脱髓鞘 周围神经系统: 虚弱、感觉异常、感觉丧失、共济失调 |
| 实验室检查 | 1. 脑脊液检查 (生化细胞学、IgG 鞘内合成率、脑脊液寡克隆区带): 脑脊液细胞可正常或轻度增高, 主要为淋巴细胞; 总蛋白可能正常, 但 IgG 量增加和 IgG 寡克隆带 95% 的阳性检出率; 2. 神经电生理学检查: 视觉诱发电位, 脑干听觉诱发电位, 体感诱发电位; 3. CT/MRI: 脑白质呈多发圆形或椭圆形长 T1、长 T2 信号; T2WI 可清晰显示脑白质和脊髓病变。 |

基因型:

遗传致病基础: 暂不明确。

易感基因: 易感位点 MS1—几个人类白细胞抗原 (HLA) 基因的变异与多发性硬化风险的增加有关, 包括 *HLA-A* (142800), *HLA-DRB1* (142857), *HLA-DQB1* (604305), *HLA-DRA* (142860), 在染色体 6p21.3。但是 *HLA-DRB1* 基因的一种特殊变体, 叫做 *HLA-DRB1*1501*, 是最紧密联系的遗传因素。。一种 *HLA-DRB1*1501-DQB1*0602* 单体型 (*HLA-DR15*) 已经在北欧血统的高危人群中反复出现。

额外的 MS 易感性位点包括 MS2 (612594) 在染色体 10p15 上, MS3 (612595) 在染色体 5p13, 染色体 1p36 上的 MS4 (612596) 和染色体 12p13 上受 *TNFRSF1A* 基因 (191190) 变异影响的 MS5 (614810)。

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/multiple-sclerosis#>

<http://www.omim.org/entry/126200>

郝洪军, 袁锦楣. 多发性硬化患者实验室辅助检查分析 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2000, 3(12): 1202-1203.

多系统萎缩

疾病英文名: multiple system atrophy

发病率: 我国平均发病率为 2-5/10 万

遗传方式: 常染色体显性/隐性

疾病概述:

多系统萎缩 (MSA) 是一种独特的临床病理实体, 表现为一种散发性、进行性的成人神经退行性疾病, 导致帕金森病、小脑性共济失调、自主神经、泌尿生殖和锥体功能障碍的各种组合, 从症状发起到死亡平均时间约为 9 年。既往 MSA 包括 Shy-Drager 综合征 (Shy-Drager syndrome, SDS)、纹状体黑质变性 (striatonigral degeneration, SND) 和橄榄脑桥小脑萎缩 (olivopontocerebellar atrophy, OPCA) 三种类型。目前 MSA 主要分为两种临床亚型, 其中以帕金森综合征为突出表现的临床亚型称为 MSA-P 型, 以小脑性共济失调为突出表现者称为 MSA-C 型。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 眼睛 | 凝视诱发的眼球震颤、眼外运动困难 |
| 血管 | 直立性低血压 |
| 泌尿生殖器 | 外生殖器: 勃起功能障碍 膀胱: 尿失禁, 不完整的膀胱排空, 尿紧迫性 |
| 皮肤 | 出汗减少 |
| 神经系统 | 中枢神经系统: 帕金森症, 动作迟缓, 刚度, 震颤, 姿势不稳定, 小脑性共济失调, 构音障碍, 伸肌足底的反应, 反射亢进, 自主功能障碍, 轻度认知障碍 (在某些病人中), 神经胶质细胞中含有阿尔法-突触核包涵体, 黑质神经变性, 小脑神经变性, 基底神经节的神经变性, 黑质纹状体退化, 橄榄体脑桥小脑退化 |
| 实验室检查 | 1. 神经影像学检查: 头颅核磁共振成像 (MRI) 表现壳核、小脑、脑桥萎缩; 18 氟-脱氧葡萄糖 PET 技术 (18F-FDG-PET) 可显示壳核、脑干或小脑的低代谢; 2. 直立试验: 分别测量平卧位、坐位和直立位血压; 3. 血液生化: 血浆去甲肾上腺素含量测定、24h 尿儿茶酚胺含量测定, 均明显降低 4. 间碘苄胍 (MIBG) 心肌显像: MSA 患者主要是心脏交感神经节前纤维的病变, 节后纤维相对完整, 无此改变。 5. 神经电生理: 肛门/尿道-括约肌肌电图 (EMG) 异常率为 82%-93%, 可出现纤颤电位 |

基因型：

目前 MSA 疾病尚无明确的致病基因，但研究发现 *SNCA* 基因、*COQ2* 基因变异位点可增加 MSA 的发病风险。*FMR1* 基因、*SCA1*、2、3、6、7、17 等基因的筛查有助于 MSA 的鉴别诊断。

遗传致病基础：暂不明确。

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/multiple-system-atrophy#>

<http://www.omim.org/entry/146500>

帕金森病(青年型、早发型)

疾病英文名: Parkinson Disease (Young-onset , Early-onset)

发病率: 美国平均发病率为 13/10 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

帕金森病, 又称为“原发性震颤麻痹”或“震颤麻痹”, 是一种进行性的神经退行性疾病, 40 岁以下人群触发帕金森病临床被叫做“青少年型帕金森病”, 与进行性认知障碍有关, 导致痴呆和自主神经衰弱。特点是僵硬、运动障碍和静息性震颤。病理改变包括黑质纹状体多巴胺能神经元丢失和含 α -突触核蛋白的 Lewy 小体形成。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 神经系统 | 静息震颤, 肌强直, 动作迟缓, 构音障碍, 姿势不稳定, 步态障碍, 肌张力障碍, 可能发生反射亢进, 昼夜波动的症状, 痴呆, 神经缺失和胶质细胞的胶质细胞增生, 蓝斑神经丧失, 路易小体 |
| 膀胱 | 尿失禁 |
| 头颈 | 面具面容、眼睑失用症, 急动眼跳, 扫视跟踪, 凝视麻痹, 下巴颤抖 |
| 胃肠 | 吞咽困难 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 单功能显像检测: 采用 PET 或 SPECT 与特定的放射性核素检测;2. 脑脊液检查: 可检出多巴胺水平降低, 其代谢产物高香草酸浓度降低。5-羟色胺的代谢产物与羟吲哚醋酸含量减低, 生长抑素明显降低及氨基酸水平减低等;3. 生化检测: 检测到脑脊液及尿中 HVA 含量降低 (高效液相色谱, HPLC) |

基因型:

帕金森病病例可能是由 *DJ1 (PARK7)*、*PINK1*、*PRKN*、*LRRK2*、*VPS13C*、*DNAJC6*、*SYNJ1* 或 *SNCA* 基因突变引起的。*PRKN* (以前是 *PARK2*) 是一种编码蛋白质 parkin 的基因, 是唯一一种已知致病变异会导致早期发病的基因。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|--------------|------------|----------------|
| <i>PINK1</i> | 序列分析 | >90% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | <10% |

| 基因 | 检测方法 | 致病性变异检测 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|-------------|--------------|-------------|----------------|-----|
| | | | 阳性 | 阴性 |
| <i>PRKN</i> | 序列分析/致病性变异扫描 | 序列变异 | ≤80%-90% | 见原文 |
| | 缺失/重复分析 | 杂合子缺失/复制/三倍 | | |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1478/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26472/>

婴儿严重肌阵挛性癫痫 (Dravet 综合征)

疾病英文名: Dravet Syndrome

发病率: 未知; 全球新生儿发病率估计 $<1/40,000$

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

Dravet 综合征, 又称婴儿严重肌阵挛性癫痫 (SMEI)。其特点是出生后第一年 (通常在 6 个月左右; 有些情况下在 3 个月之前) 起病的癫痫发作, 类型多样, 最初通常由发热触发, 且发作难以治疗。随后, 可表现为失神、肌阵挛和部分癫痫发作。患者可出现认知功能障碍、共济失调和精神运动退化。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 头颈部 | 小头畸形 (部分严重病例) |
| 眼 | 皮质视力障碍 (部分严重病例) |
| 神经系统 | 全面性阵挛或强直-阵挛发作、单侧阵挛性发作、失神发作、复杂部分性发作、肌阵挛性发作、精神运动发育迟缓、智力障碍、共济失调、癫痫持续状态、最初 EEG 可正常、脑萎缩。 |
| 其它 | 表型多变, 出生第一年起病, 癫痫发作时精神运动发育迟缓可能已经很明显, 发热或热水浴可诱发, 通常为难治性癫痫。 |

基因型:

目前研究发现 DS 主要由 *SCN1A* 基因突变导致, 且多为新发突变。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1318/>

脊髓小脑性共济失调

疾病英文名: Spinocerebellar Ataxia

发病率: 不同类型有不同发病率

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

脊髓小脑性共济失调 (Spinocerebellar Ataxia, SCA) 是一组以小脑功能失调或合并其他神经系统功能异常的神经系统变性疾病。绝大多数为遗传性, 且以常染色体显性遗传为主, 少数为散发性。该病具有明显的遗传、临床异质性。依据病变基因分为 30 余型。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 眼 | 眼震、眼肌麻痹、平稳追踪受损、视网膜色素变性、色盲 |
| 中枢神经系统 | 小脑性共济失调、辨距不良、构音障碍、吞咽困难、反射减低、震颤、帕金森综合征、舞蹈症、锥体束征、认知障碍、癫痫、小脑萎缩 |
| 周围神经系统 | 振动觉减低、温度觉减低、远端肌肉萎缩 |
| 耳 | 感音性耳聋 |
| 皮肤 | 皮肤红色角化病 |
| 泌尿生殖系统 | 尿急、尿失禁、无精症、睾丸萎缩 |
| 实验室检查 | 1. 头颅 MRI 检查: 小脑萎缩是各型常见表现, 可伴有脑干、皮质萎缩 2. 病理切片: 小脑、脑干萎缩, 小脑浦肯野细胞丢失, 核内包涵体形成, 神经胶质增生 |

基因型:

致病基因为 *ATXN1*、*ATXN2*、*ATXN3*、*SPTBN2*、*CACNA1A*、*ATXN7* 等基因, 突变类型主要为三核苷酸重复序列动态突变。

基因检测: 首选 PCR+Sanger 测序或毛细管电泳

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1184/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1275/>

结节性硬化症

疾病英文名: Tuberous Sclerosis Complex

发病率: 我国平均发病率为 1/0.6 万

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

结节性硬化症 (Tuberous sclerosis complex, TSC) 是一种常染色体显性遗传神经皮肤综合征, 以多个器官系统错构瘤为特征, 常大脑、皮肤、心脏、肾脏及肺受累。临床上常表现典型的“三联征”, 即癫痫、智力低下及颜面部皮脂腺瘤。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 神经系统 | 癫痫、室管膜下结节、精神发育迟滞、儿童痉挛症、学习困难、颅内钙化 |
| 心脏 | 心脏横纹肌瘤 |
| 肾 | 肾囊肿、肾部肿瘤 |
| 皮肤 | 血管平滑肌脂肪瘤、咖啡牛奶斑、色素脱失斑、甲周纤维瘤 |
| 眼部 | 视网膜错构瘤结节、视神经胶质瘤、视网膜星形细胞瘤 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 头颅 CT 检查: 室管膜下多发高密度钙化结节, 结节多为两侧发生, 位于侧脑室壁, 呈圆形或类圆形, 直径多为 2-5mm, 突入侧脑室2. 头颅 MRI 检查: 可敏感显示为钙化结节、皮质和皮质下结节及脑白质病变, 显示病变数目常较 CT 更多, 但对钙化不如 CT 敏感3. 病理切片: 脑部病变的特征性改变为神经胶质增生性硬化结节, 主要表现为室管膜下结节, 皮质或皮质下结节及白质病变, 灶内可见胶质纤维大量增生, 神经细胞相对减少并可见单个或成堆的巨大的星形细胞 |

基因型:

致病基因为 *TSC1*、*TSC2* 基因, 突变类型主要为点突变, 突变分布在基因整个编码区, 无突变热点。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 该基因导致 TSC 所占比例 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|-------------|----------------|------------|----------------|--------|
| | | | 家族病例 | 单纯病例 |
| <i>TSC1</i> | ~24% | 序列分析 | ~9.8% | ~13.5% |
| | | 靶基因缺失/重复分析 | ~0.1% | ~0.5% |
| <i>TSC2</i> | ~66% | 序列分析 | 13.8% | ~50% |
| | | 靶基因缺失/重复分析 | ~0.2% | ~2% |
| 其他 | 10% | NA | NA | |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/>

X-连锁肾上腺脑白质营养不良

疾病英文名: X-linked Adrenoleukodystrophy

发病率: 全球平均发病率为 1/4 万

遗传方式: X 连锁隐性

疾病概述:

X-连锁肾上腺脑白质营养不良 (X-linked Adrenoleukodystrophy, X-ALD) 是一种常见的 X 连锁隐性遗传病, 男性多发, 发病原因多为细胞中过氧化物酶体发生障碍等, 病变多累及肾上腺和脑白质, 临床表现特异, 主要有精神障碍、视力听力异常、性腺功能减退及肾上腺皮质功能低下等。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 神经系统 | 注意力不集中、记忆力减退、步态不稳、行为异常、视听觉障碍、瘫痪、癫痫发作 |
| 肾上腺 | 皮肤发黑、嗜盐、多汗、头发稀疏、疲劳无力、呕吐、腹泻、晕厥 |
| 实验室检查 | 1. 脑部 CT: 局限性脑白质低密度影 2. 脑部 MRI: 对称性顶枕区长 T_1 、长 T_2 信号影, 周边呈指状, Flair 像上明显。病变由后向前进展, 逐渐累及各个脑叶, 增强扫描可见病灶周围强化、NAA 峰明显下降及 Cho 峰升高 3. 病理切片: 脑组织、周围神经、肾上腺等处发现细胞内含有板层状结构的胞质包涵体可确诊 |

基因型:

致病基因为 *ABCD1* 基因, 目前已发现 1000 多种突变, 突变类型主要为点突变, 无热点突变。突变遍布整个基因, 47% 集中在 ALDP 跨膜区, 34% 在 ATP 结合区。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|--------------|------------|----------------|
| <i>ABCD1</i> | 序列分析 | 97% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 3% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1315/>

雷特综合征

疾病英文名: Rett syndrome

发病率: 女性平均发病率为 1/9000-10000

遗传方式: X 连锁显性

疾病概述:

雷特综合征 (RTT) 是一种严重影响儿童精神运动发育的疾病, 与孤独症、不典型孤独症、阿斯伯格综合征、童年瓦解性障碍、非特异性广泛性发育障碍一起被称为广泛性发育障碍。本病致病基因为 *MECP2*。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 神经系统 | 惊厥、癫痫、智力低下、手的失用与刻板样动作、语言倒退、自主神经功能异常 |
| 骨骼 | 脊柱侧弯、头围增长缓慢 |
| 其他 | 呼吸节律异常、咬牙 |
| 消化系统 | 便秘 |
| 实验室检查 | 1. 皮层、海马、丘脑和基底节, 胆碱乙酰基转移酶 (ChAT) 的活性显著降低, 在丘脑中, β -内啡肽水平升高, 脑脊液中谷氨酸水平升高 |

基因型:

致病基因为 *MECP2* 基因, 编码甲基-CpG 结合蛋白 2 (MeCP-2 蛋白)

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|--------------|------------|----------------|----------|
| | | 典型雷特综合征 | 非典型雷特综合征 |
| <i>MECP2</i> | 序列分析 | 80% | 40% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 8% | 3% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1497/>

烟雾病

疾病英文名: Moyamoya disease

发病率: 日本平均患病率为 5/10 万, 中国南京 3.92/10 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

烟雾病又称为脑底异常血管网病, 是一种罕见的脑血管疾病, 是一种双侧颈内动脉 (ICA)、大脑前动脉 (ACA) 及大脑中动脉 (MCA) 起始部进行性狭窄或闭塞, 颅底代偿形成异常血管网为特征的脑血管疾病。由于这种颅底异常血管网在脑血管造影图像上形似“烟雾”, 故称为“烟雾病”。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 血管 | 炎性动脉病、双侧颅内颈动脉闭塞、基底神经节毛细血管扩张、颅内动脉狭窄、缺血性中风 (部分患者)、高血压 (部分患者)、雷诺现象 (部分患者) |
| 实验室检查 | 1. 一般化验检查: 血常规白细胞计数多在 $10 \times 10^9/L$ 以下; 血沉可稍高, 多数正常; 抗“O”可稍高。 2. 脑脊液检查: 化验检查与其他脑血管疾病相似; 3. 脑血管造影; 4. 脑电图: 表现为病灶侧或两侧慢波增多, 并有广泛的中、重度节律失调; 5. CT/MRI: 表现为①多发性脑梗死②颅内出血者在所有成像序列中均呈高信号。③局限性脑萎缩以额叶底部及颞叶最明显。④颅底部异常血管网因流空效应而呈蜂窝状或网状低信号血管影像。。 |

基因型:

致病基因主要为 *RNF213*、*ACTA2*、*GUCY1A3* 基因, 突变类型主要为点突变, *RNF213* 基因以 R4859K、R4810K、14576G>A 为日本人群常见的突变, Guo 等 (2009) 和 Roder 等 (2011) 报道 *ACTA2* 基因 R258H、R258C、R179H 的突变。

基因检测: 首选 Sanger 测序或二代测序。

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/moyamoya-disease>

<https://www.omim.org/entry/252350>

无脑回畸形

疾病英文名: Lissencephaly

发病率: 未知

遗传方式: 常染色体显性/常染色体隐性/X连锁

疾病概述:

无脑回畸形 (Lissencephaly), 又称平滑脑, 包括大脑皮层异常增厚、脑表面的脑回结构减少或缺如, 大脑皮层纹理的减少或缺如, 以及常见的弥漫性神经组织异位。该病症的特征是无脑回或巨脑回, 其中完全性脑回缺如者, 大脑表面平滑, 称无脑回畸形; 而不完全性脑回缺如, 仅表现为脑回数目减少, 但是体积增大, 称巨脑回畸形。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| | <p>小头畸形、精神和身体发育迟缓 (轻微到严重)、癫痫发作 (80%患者, 婴儿痉挛症)、智力障碍 (正常到严重损伤)、吞咽和进食困难、肌张力减退和独特面部。</p> <p>无脑回畸形可以单独发生, 也可以作为 Miller-Dieker 综合征, Norman-Roberts 综合征或 Walker-Warburg 综合征等疾病的一部分发生。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 孤立型无脑回畸形: 伴有脑部畸形, 造成神经纤维发育不良, 头部异常小, 运动障碍, 癫痫发作, 智力障碍和面部特征。2. Miller-Dieker 综合征: 除严重智力障碍、运动障碍、喂食困难、头部异常小之外, 还包括多指、白内障、先天性心脏缺陷、肾脏及其他器官衰竭等致命性并发症。3. Norman-Roberts 综合征: 还包括颅面异常相关的症状, 例如枕骨突出、双眼间距过度远、额头低等。4. Walker-Warburg 综合征: 会导致严重的肌肉无力和消瘦。5. X连锁型无脑回畸形: 严重的癫痫发作及智力障碍, 喂养困难, 生长发育极为缓慢。 |

基因型:

| 疾病亚型 | 致病基因 |
|----------------------------------|--|
| 无脑回畸形 1 型和皮质下层状异位 | <i>PAFAH1B1</i> |
| Miller-Dieker 无脑回畸形综合征 | 17p13.3 连续基因缺失 (<i>PAFAH1B1</i> 、 <i>YWHAE</i> 等) |
| 无脑回畸形 2 型 (或 Norman-Roberts 综合症) | <i>RELN</i> |
| 无脑回畸形 3 型 | <i>TUBA1A</i> |
| 无脑回畸形 4 型 (伴小头畸形) | <i>NDE1</i> |
| 无脑回畸形 5 型 | <i>LAMB1</i> |
| 无脑回畸形 6 型伴头小畸形 | <i>KATNB1</i> |
| 无脑回畸形 7 型伴小脑发育不良 | <i>CDK5</i> |
| 无脑回畸形 8 型 | <i>TMT3</i> |
| 无脑回畸形 9 型伴复杂的脑干畸形 | <i>MACF1</i> |
| X-连锁无脑回畸形 1 型和皮质下层状异位 | <i>DCX</i> |
| X-连锁无脑回畸形 2 型和伴有生殖器异常的积水性无脑 | <i>ARX</i> |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5189/>

Lennox-Gastaut 综合征

疾病英文名: Lennox-Gastaut syndrome (LGS)

发病率: /

遗传方式: 常染色体显性遗传

疾病概述:

Lennox-Gastaut 综合征是一种严重的疾病，其特征是在生命早期开始的复发性癫痫。受影响的个体有多种类型的癫痫发作。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 神经系统 | 同时存在多种类型癫痫发作，最常见的发作形式是强直、不典型失神和失张力性发作。 |
| 实验室检查 | 脑电图检查: 显示慢棘-慢波综合波 (<2.5Hz) 以及睡眠中出现的阵发性快波节律爆发 (>10 Hz); 影像学检查: 10%-30%的患儿可在 MRI 上发现局灶性、多灶性或弥漫性改变。 |

基因型:

CHD2、*CUX2*、*DNM1*、*GABRB3*、*MAPK10*、*SCN1A* 与该疾病相关。

基因检测: 首选二代测序

信息来源

<https://www.orpha.net>

四、遗传性肌病

肌萎缩侧索硬化

疾病英文名: Amyotrophic Lateral Sclerosis

发病率: 我国平均发病率为 4/10 万

遗传方式: 常染色体显性、常染色体隐性和 X 连锁显性

疾病概述:

肌萎缩侧索硬化 (ALS) 是累及上运动神经元 (大脑, 脑干、脊髓), 又影响到下运动神经元 (颅神经核, 脊髓前角细胞) 及其支配的躯干、四肢和头面部肌肉的一种慢性进行性变性疾病。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|--|
| 四肢肌肉 | 肌无力、肌萎缩、肌束颤动 |
| 延髓肌 | 吞咽困难、构音障碍、饮水呛咳 |
| 呼吸肌 | 呼吸困难、进展为呼吸衰竭 |
| 神经系统 | 肌容积减少, 腱反射亢进、病理征阳性 |
| 实验室检查 | 1. 电生理检查: 下运动神经元损害 2. 针极肌电图: 进行性失神经和慢性失神经表现 3. 运动诱发电位有助于发现上运动神经元病变 |

基因型:

致病基因主要是 *C9ORF72*、*SOD1*、*TARDBP* 和 *FUS* 基因, 在美国和欧洲, *C9ORF72* 基因的变异占家族性 ALS 的 30%~40%。在世界范围内, *SOD1* 基因变异导致家族性 ALS 的 15%~20%, *TARDBP* 和 *FUS* 基因变异各约占 5% 的病例。

| 基因分型 | 染色体 | 致病基因 | 遗传模式 | OMIM |
|------------------|----------|----------------|--------|--------|
| 肌萎缩侧索硬化 1 | 21q22.11 | <i>SOD1</i> | AR, AD | 105400 |
| 肌萎缩侧索硬化, 易感性 | 2p13.1 | <i>DCTN1</i> | AR, AD | |
| | 12q13.12 | <i>PRPH</i> | AR, AD | |
| | 22q12.2 | <i>NEFH</i> | AR, AD | |
| 额颞痴呆和/或肌萎缩侧索硬化 1 | 9p21.2 | <i>C9orf72</i> | AD | 105550 |

| | | | | |
|------------------|----------|----------------|-----|--------|
| 额颞痴呆和/或肌萎缩侧索硬化 2 | 22q11.23 | <i>CHCHD10</i> | AD | 615911 |
| 肌萎缩侧索硬化 2, 青少年 | 2q33.1 | <i>ALS2</i> | AR | 205100 |
| 额颞痴呆和/或肌萎缩侧索硬化 3 | 5q35.3 | <i>SQSTM1</i> | AD | 616437 |
| 额颞痴呆和/或肌萎缩侧索硬化 4 | 12q14.2 | <i>TBK1</i> | AD | 616439 |
| 肌萎缩侧索硬化 4, 青少年 | 9q34.13 | <i>SETX</i> | AD | 602433 |
| 肌萎缩侧索硬化 5, 青少年 | 15q21.1 | <i>SPG11</i> | AR | 602099 |
| 肌萎缩侧索硬化 6 | 16p11.2 | <i>FUS</i> | / | 608030 |
| 肌萎缩侧索硬化 8 | 20q13.32 | <i>VAPB</i> | AD | 608627 |
| 肌萎缩侧索硬化 9 | 14q11.2 | <i>ANG</i> | / | 611895 |
| 肌萎缩侧索硬化 10 | 1p36.22 | <i>TARDBP</i> | AD | 612069 |
| 肌萎缩侧索硬化 11 | 6q21 | <i>FIG4</i> | AD | 612577 |
| 肌萎缩侧索硬化 12 | 10p13 | <i>OPTN</i> | / | 613435 |
| 肌萎缩侧索硬化 13, 易感性 | 12q24.12 | <i>ATXN2</i> | AD | 183090 |
| 肌萎缩侧索硬化 14 | 9p13.3 | <i>VCP</i> | / | 613954 |
| 肌萎缩侧索硬化 15 | Xp11.21 | <i>UBQLN2</i> | XLD | 300857 |
| 肌萎缩侧索硬化 16, 青少年 | 9p13.3 | <i>SIGMAR1</i> | AR | 614373 |
| 肌萎缩侧索硬化 17 | 3p11.2 | <i>CHMP2B</i> | AD | 614696 |
| 肌萎缩侧索硬化 18 | 17p13.2 | <i>PFN1</i> | / | 614808 |
| 肌萎缩侧索硬化 19 | 2q34 | <i>ERBB4</i> | AD | 615515 |
| 肌萎缩侧索硬化 20 | 12q13.13 | <i>HNRNPA1</i> | AD | 615426 |

| | | | | |
|-----------------|----------|---------------|----|--------|
| 肌萎缩侧索硬化 21 | 5q31. 2 | <i>MATR3</i> | AD | 606070 |
| 肌萎缩侧索硬化 22 | 2q35 | <i>TUBA4A</i> | AD | 616208 |
| 肌萎缩侧索硬化 23 | 10q22. 3 | <i>ANXA11</i> | AD | 617839 |
| 肌萎缩侧索硬化 24, 易感性 | 4q33 | <i>NEK1</i> | / | 617892 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1450/>

腓骨肌萎缩症

疾病英文名: Charcot-Marie-Tooth disease

发病率: 我国平均发病率为 1/0.25 万

遗传方式: 常染色体显性/常染色体隐性/X 连锁隐性遗传

疾病概述:

腓骨肌萎缩症 (Charcot-Marie-Tooth disease, CMT) 又称为遗传性运动感觉神经病, 是一组由不同致病基因引起的临床表型基本相似的遗传性周围神经病, 致病基因编码的蛋白多为髓鞘结构蛋白、细胞骨架蛋白、酶及转录因子, 这些蛋白丧失功能后会影响髓鞘、轴突的结构及功能。根据基因突变的位点可以将 CMT 分为 1 型 (CMT1)、2 型 (CMT2)、4 型 (CMT4)、中间型、X 型 (CMTX)。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 四肢 | 四肢远端进行性肌无力和肌萎缩、跨阈步态、行走异常、腿呈鹤腿状 |
| 神经系统 | 远端感觉减退或缺失、腱反射减弱或缺失、听力丧失 |
| 骨骼 | 高弓足、鹰爪手 |
| 眼 | 可有瞳孔异常、眼房积水、巨角膜 |
| 实验室检查 | 1. 肌电图: 弥漫性失神经改变 (神经传导速度下降、复合肌肉动作电位降低) 2. 病理切片: 脱髓鞘或轴索损害 (有髓神经纤维缺失伴小洋葱头样改变, 同时小的有髓神经纤维集群及轴索再生) |

基因型：

疾病的中间形式可能是由包括 *DNM2*、*MPZ*、*YARS*、*GDAP1* 在内的基因变异导致。

| 表型分类 | 致病基因 | 关联亚型 |
|-------------|--------------------|-------------|
| CMT1 | <i>PMP22</i> | CMT1A/CMT1E |
| | <i>MPZ</i> | CMT1B |
| | <i>LITAF</i> | CMT1C |
| | <i>EGR2</i> | CMT1D |
| | <i>NEFL</i> | CMT1F |
| CMT2 | <i>MFN2/KIF1B</i> | CMT2A |
| | <i>Rab7a</i> | CMT2B |
| | <i>LMNA</i> | CMT2B1 |
| | <i>TrPV4</i> | CMT2C |
| | <i>BsC1 2/GARS</i> | CMT2D |
| | <i>NEFL</i> | CMT2E |
| | <i>HSPB1</i> | CMT2F |
| | <i>MPZ</i> | CMT2I/CMT2J |
| | <i>GDAP1</i> | CMT2K |
| | <i>HSPB8</i> | CMT2L |
| | <i>DNM2</i> | CMT2 |
| CMT4 | <i>GDAP1</i> | CMT4A |
| | <i>MTMR2</i> | CMT4B1 |
| | <i>SBF2</i> | CMT4B2 |
| | <i>SH3TC2</i> | CMT4C |
| | <i>NDRG1</i> | CMT4D |
| | <i>EGR2</i> | CMT4E |
| | <i>PRX</i> | CMT4F |
| | <i>FGD4</i> | CMT4H |
| <i>FIG4</i> | CMT4J | |

疾病的中间形式可能是由包括 *DNM2*、*MPZ*、*YARS*、*GDAP1* 在内的基因变异导致。

CMTX 关联基因：包括 *GJB1* (CMTX1) 和 *PRPS1* (CMTX5)。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

CMT1:

| 位点名称 | 在 CMT1 中的致病变异百分比 | 基因 |
|----------|------------------|--------------|
| CMT1A | 70%–80% | <i>PMP22</i> |
| CMT1B | 10%–12% | <i>MPZ</i> |
| CMT1C | ~1% | <i>LITAF</i> |
| CMT1D | 未知 | <i>EGR2</i> |
| CMT1E | ~1% | <i>PMP22</i> |
| CMT1F/2E | 未知 | <i>NEFL</i> |

CMT2:

| 位点名称 | 在 CMT2 中的致病变异百分比 | 基因或染色体 |
|----------|------------------|------------------|
| CMT2A1 | 未知 | <i>KIF1B</i> |
| CMT2A2 | 20% | <i>MFN2</i> |
| CMT2B | 未知 | <i>RAB7A</i> |
| CMT2B1 | 未知 | <i>LMNA</i> |
| CMT2B2 | 未知 | <i>MED25</i> |
| CMT2C | 未知 | <i>TRPV4</i> |
| CMT2D | 3% | <i>GARS</i> |
| CMT2E/1F | 4% | <i>NEFL</i> |
| CMT2F | 未知 | <i>HSPB1</i> |
| CMT2G | 未知 | <i>12q12-q13</i> |
| CMT2H/2K | 5% | <i>GDAP1</i> |
| CMT2I/2J | 未知 | <i>MPZ</i> |
| CMT2L | 未知 | <i>HSPB8</i> |
| CMT2N | 未知 | <i>AARS</i> |
| CMT2O | 未知 | <i>DYNC1H1</i> |
| CMT2P | 未知 | <i>LRSAM1</i> |
| CMT2S | 未知 | <i>IGHMBP2</i> |
| CMT2T | 未知 | <i>DNAJB2</i> |
| CMT2U | 未知 | <i>MARS</i> |

CMT4:

| 位点名称 | 在 CMT2 中的致病变异百分比 | 基因 |
|--------|------------------|---------------|
| CMT4A | 未知 | <i>GDAP1</i> |
| CMT4B1 | | <i>MTMR2</i> |
| CMT4B2 | | <i>SBF2</i> |
| CMT4C | | <i>SH3TC2</i> |
| CMT4D | | <i>NDRG1</i> |
| CMT4E | | <i>EGR2</i> |
| CMT4F | | <i>PRX</i> |
| CMT4H | | <i>FGD4</i> |
| CMT4J | | <i>FIG4</i> |

中间型 CMT:

| 位点名称 | 在中间型 CMT 中的致病变异百分比 | 基因或染色体 |
|--|--------------------|---------------|
| D1-CMTA | 未知 | 10q24.1-q25.1 |
| DNM2-related intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy (D1-CMTB) | | <i>DNM2</i> |
| YARS-related intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy (D1-CMTC) | | <i>YARS</i> |
| MPZ-related intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy (D1-CMTD) | | <i>MPZ</i> |
| GNB4-related intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy | | <i>GNB4</i> |

| | | |
|----------------|--|--|
| athy (DI-CMTF) | | |
|----------------|--|--|

CMTX:

| 疾病名称 | 在 CMTX 中的致病变异百分比 | 基因或染色体 |
|-------------------------|------------------|--------------|
| CMTX1 | 90% | <i>GJB1</i> |
| CMTX2 | 未知 | Xp22.2 |
| CMTX3 | | 见原文 |
| CMTX4/Cowchock syndrome | | <i>A1FM1</i> |
| CMTX5 | | <i>PRPS1</i> |
| CMTX6 | | <i>PDK3</i> |

基因检测：首选二代测序, 对于相对常见的 CMT1A, 首选 *PMP22* 基因 MLPA 检测基因大片段缺失与重复。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1358/>

先天性肌无力综合征

疾病英文名: Congenital Myasthenic Syndrome

发病率: 发病率在 2.8~15.5/100 万

遗传方式: 常染色体隐性/常染色体显性

疾病概述:

先天性肌无力综合征 (Congenital Myasthenic Syndrome, CMS), 是一种以遗传缺陷导致神经肌肉接头功能障碍的疾病, 随着体力的消耗而加重, 常见于新生儿或婴儿, 也可见于儿童或成年。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 肌肉 | 肌肉易疲劳、肌无力、喂养困难、啼哭声弱、可有季节性波动、可出现肌病样表现, 如先天性肌病样狭长面容、翼状肩和关节挛缩等 |
| 肺部 | 因呼吸困难导致反复肺部感染 |
| 眼部 | 累及上睑肌和眼外肌时出现眼睑下垂和眼球活动障碍、瞳孔对光反射迟钝 |
| 肾脏 | 可有肾病综合征 |
| 实验室检查 | 1. 重复电刺激 (RNS): 可有特征性电生理改变如, 如: 重复复合肌肉动作电位 (R-CMAP)、部分患者仅在经连续 10Hz 电刺激后才出现 RNS 阳性, 并在 5-10 分钟内恢复 2. 乙酰胆碱酯酶 (AChE) 抑制剂的阳性反应: 血清中抗乙酰胆碱受体 (抗 AChR) 和抗肌肉特异性激酶 (MuSK) 抗体缺乏 |

基因型:

致病基因主要有 *CHRNE*、*RAPSN*、*CHAT*、*COLQ* 和 *DOK7* 基因, 其中 *CHRNE* 基因变异占所有病例的一半以上。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 该基因导致 CMS 所占比例 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|--------------|----------------|----------------|------------|
| | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>CHAT</i> | 4%-5% | ~100% | 未知 |
| <i>CHRNE</i> | 50% | ~99% | 未知 |
| <i>COLQ</i> | 10%-15% | ~100% | 未知 |
| <i>DOK7</i> | 10%-15% | ~100% | 未知 |
| <i>GFPT1</i> | 2% | ~100% | 未知 |
| <i>RAPSN</i> | 15%-20% | ~85% | 高达 15% |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1168/>

先天性肌强直

疾病英文名: Myotonia Congenita

发病率: 我国平均发病率为 1/10 万

遗传方式: 常染色体隐性或常染色体显性

疾病概述:

先天性肌强直 (Myotonia Congenita) 是一种是以肌强直和肌肥大为主要临床表现的一种遗传性肌病, 多见于肢体近端肌肉、眼睑和舌。目前认为本病是一种骨骼肌离子通道病, 常见有 2 种遗传类型: Thomsen 病常染色体显性遗传、Becker 病常染色体隐性遗传。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|--|
| 眼部肌 | 出生后不久啼哭难以睁开眼睛 |
| 四肢肌 | 握拳后不能松手、活动困难或笨拙、四肢僵硬, 反复运动可以缓解 (暖身现象) |
| 全身肌肉 | 肌肉肥厚、持续性肌紧张、肌肉叩诊引起肌强直收缩 |
| 实验室检查 | 1. 血清肌酸激酶浓度可能略有升高 2. 肌电图 (EMG): 显示特征性自发性强直肌电位 |

基因型:

致病基因为 *CLCN1* 基因, 突变类型包括点突变、短序列的插入与缺失、移码突变、错义突变、拼接错误, 其中大多是显性突变, 散在分布于整个 *CLCN1* 中, 无热点突变区域, 约 40%~70% 的患者可检出致病性变异。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|--------------|------------|----------------|
| <i>CLCN1</i> | 序列分析 | >95% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 1%-5% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1355/>

全身型重症肌无力

疾病英文名: Generalized Myasthenia Gravis

发病率: 全世界发病率为 20/10 万

遗传方式: /

疾病概述:

重症肌无力 (MG) 是指主要由乙酰胆碱受体抗体介导、细胞免疫依赖、补体参与、主要累及神经肌肉接头突触后膜乙酰胆碱受体的获得性自身免疫性疾病。其发病原因包括自身免疫、被动免疫及药源性 (如 D-青霉胺等) 因素等。

目前临床分型多采用 Osserman 分型:

I 型: 眼肌型, 病变仅局限于眼外肌, 两年之内其他肌群不受累。

II 型: 全身型, 有一组以上肌群受累。

(1) II A 型: 轻度全身型, 四肢肌群轻度受累, 伴或不伴眼外肌受累, 通常无咀嚼、吞咽和构音障碍, 生活能自理。

(2) II B 型: 中度全身型, 四肢肌群中度受累, 伴或不伴眼外肌受累, 通常有咀嚼、吞咽和构音困难, 生活自理困难

III 型: 重度激进型, 起病急、进展快, 发病数周或数月内即可累及咽喉肌, 半年内累及呼吸肌, 伴或不伴眼外肌受累, 生活不能自理。

IV 型: 迟发重度型, 隐袭起病, 缓慢进展, 开始表现为 I、II A、II B 型, 两年内逐渐发展至累及呼吸肌。

V 型: 肌萎缩型, 起病半年内可出现骨骼肌萎缩。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 免疫 | 胸腺瘤、乙酰胆碱受体 (AChR) 抗体 |
| 头颈 | 鼻音, 上睑下垂、复视、咀嚼困难、构音障碍、面部肌肉无力 |
| 内分泌 | 甲状腺毒症 |
| 肺 | 通气不足 |
| 肌肉 | 肢体近端肌肉无力 |
| 胃肠道 | 吞咽困难 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">血清学检查: 约 80%-90% 可以检测到乙酰胆碱受体抗体 AChRAB (ELISA 检测)、抗骨骼肌特异性受体酪氨酸激酶 (抗-MuSK) 抗体和抗横纹肌抗体可能检测到的。低频重复神经电刺激 (RNS)肌电图: 出现重复刺激递减现象, 单纤维肌电图纤维间兴奋传递不一致或传导阻断现象。CT/MRI: 可以发现胸腺增生或胸腺瘤。 |

基因型：

重症肌无力易感基因：人类白细胞抗原（HLA-II）基因如 *HLA-DP*、*HLA-DQ* 和 *HLA-DR*，细胞活化因子 (*BAFF*) 基因。

信息来源

中国免疫学会神经免疫学分会. 重症肌无力诊断和治疗中国专家共识[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19(6):401-408.

线粒体脑肌病

疾病英文名: Mitochondrial Encephalomyopathy

发病率: /

遗传方式: 常染色体隐性/X连锁隐性/常染色体显性/线粒体遗传

疾病概述:

线粒体脑肌病 (Mitochondrial Encephalomyopathy, ME) 是一组少见的线粒体结构和 (或) 功能异常所导致 ATP 合成不足而引起以脑和肌肉受累为主的多系统疾病, 是由基因突变 (包括线粒体 DNA 突变和核 DNA 突变) 所致, 线粒体脑肌病包括: MELAS 综合征、MERRF 综合征、KSS 综合征、Pearson 综合征、Alpers 病、Leigh 综合征、Menke 病、LHON、NARP、Wolfram 综合征

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 神经系统 | 卒中、癫痫反复发作、肌阵挛、偏头痛、共济失调、智能障碍以及视神经病变、偏轻瘫、失语、抑郁 |
| 全身 | 运动不耐受、肢体无力、抽搐 |
| 心脏 | 心脏传导阻滞 |
| 眼部 | 视网膜色素变性、眼外肌麻痹、可有视力丧失 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 肌肉活检: 可见 RRF、异常线粒体和晶格样包涵体2. 脑部影像学检查: MELAS 可见两侧半球后部即颞、顶、枕叶皮层多发卒中样异常信号, 但其特点不按解剖血管分布, 累及皮层和皮层下白质, 可见皮层的层状异常信号, Alpers 病亦常见到上述征象。Leigh 病的 CT 和 MRI 特征性所见为对称性双侧基底节、丘脑、脑干等灰质核团损伤的异常信号; 而 KSS 则见散在的既见于灰质又见于白质的异常信号。3. 肌电图: 以皮层损害为主的 MELAS、MERRF、Alpers 病不仅具有弥散全脑性脑电失律, 亦可有局灶性改变, 特别可见癫痫脑电图特有的棘慢波综合、尖波慢波综合。而 Leigh 病、KSS 和 Menke 病的脑电图改变则相对较轻, 局灶或特征性改变较少4. 血清生化检查: 血清乳酸升高、血清乳酸与丙酮酸比值升高 |

基因型:

核 DNA 突变:

| 变异 | | 核 DNA 突变 |
|-------------------------------|-------------|---|
| 线粒体呼吸链核基因变异 | 编码结构亚基的基因突变 | Leigh 综合征伴复合体 I 缺失 (<i>NDUFS1, NDUFS4, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1</i>) Leigh 综合征伴复合体 II 缺失 (<i>SDHA</i>) 脑白质营养不良伴复合体 II 缺失 (<i>SDHAF1</i>) 心肌病和脑病 (复合体 I 缺失) (<i>NDUFS2</i>) 视神经萎缩和共济失调 (复合体 II 缺失) (<i>SDHA</i>) 低钾血症和乳酸性酸中毒 (复合体 III 缺失) (<i>UQCRCB</i>) |
| | 编码装配因子的基因突变 | Leigh 综合征 (<i>SURF1, LRPPRC</i>) 肝病和酮症酸中毒 (<i>SCOT</i>) 心肌病和脑病 (<i>SCO2</i>) 脑白质营养不良和肾小管病变 (<i>COX10</i>) 肥厚型心肌病 (<i>COX15</i>) 脑病、肝功能衰竭、肾小管病 (伴复合体 III 缺失) (<i>BCS1L</i>) 脑病 (伴复合体 V 缺失) (<i>ATPAF2</i>) |
| | 编码翻译因子的基因突变 | Leigh 综合征, 肝功能衰竭, 乳酸酸中毒 (<i>GFM1</i>) 乳酸性酸中毒, 发育障碍和畸形 (<i>MRPS16</i>) 肌病和铁幼粒细胞性贫血 (<i>PUS1</i>) 脑白质营养不良和多小脑回 (<i>TUFM</i>) Leigh 综合征和视神经萎缩伴 COX 缺乏 (<i>TACO1</i>) |
| 核基因变异伴多重线粒体 DNA 缺失或线粒体 DNA 消耗 | | 常染色体进行性外眼肌麻痹 (<i>POLG, POLG2, TWNK, SLC25A4</i>) 线粒体神经消化道脑肌病 (胸苷磷酸化酶缺乏症) (<i>TYMP</i>) Alpers-Huttenlocher 综合征 (<i>POLG</i>) 共济失调神经病变症状 (<i>POLG, TWNK, OPA1</i>) 小儿肌病/脊髓性肌萎缩 (<i>TK2</i>) 脑肌病与肝功能衰竭 (<i>DGUOK</i>) 肌张力减退, 运动障碍, 和/或 Leigh 综合征伴甲基丙二酸尿 (<i>SUCLA2</i>) |

| 变异 | 核 DNA 突变 |
|----|--|
| | 低张力, 脑病, 肾小管病, 乳酸酸中毒 (<i>RRM2B</i>) 线粒体脑肌病合并 RC 缺乏症 (<i>A1F1</i>) 可逆的肝病 (<i>TRMU</i>) 肌病伴白内障和联合 RC 缺乏 (<i>GFER</i>) |
| 其他 | 辅酶 Q10 缺乏 (<i>COQ2, COQ9, CABC1, ETFDH</i>) Barth 综合征 (<i>TAZ</i>) 心肌病和乳酸酸中毒(线粒体磷酸盐载体缺乏) (<i>SLC25A3</i>) |

线粒体 DNA 突变:

| 变异 | 线粒体 DNA 突变 |
|------------|---|
| 重排 (缺失&重复) | 慢性进行性眼外肌麻痹 Kearns-Sayre 综合征 糖尿病和耳聋 |
| 单核苷酸变异 | 蛋白质编码基因 Leber 遗传性视神经病变 (LHON) (m. 11778G>A, m. 14484T>C, m. 3460G>A) 神经衰弱伴共济失调和色素性视网膜炎 / Leigh 综合征 (m. 8993T>G, m. 8993T>C) |
| tRNA 基因 | MELAS (m. 3243A>G, m. 3271T>C, m. 3251A>G) MERRF (m. 8344A>G, m. 8356T>C) 慢性进展性眼外肌麻痹 (m. 3243A>G, m. 4274T>C) 肌病 (m. 14709T>C, m. 12320A>G) 心肌病 (m. 3243A>G, m. 4269A>G) 糖尿病和耳聋 (m. 3243A>G, m. 12258C>A) 脑肌病 (m. 1606G>A, m. 10010T>C) 非综合性感音性耳聋 (m. 7445A>G) |

基因检测：线粒体基因二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>

强直性肌营养不良

疾病英文名: Myotonic Dystrophy

发病率: 全球平均发病率为 1/0.8 万

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

强直性肌营养不良 (Myotonic Dystrophy, DM) 是一种以肌强直和肌营养不良为临床特点的遗传病, 该病为常染色体显性遗传病, 根据致病基因不同分为 DM1 和 DM2 型, 分别由 *DMPK* 和 *ZNF9* 基因突变导致。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|--|
| 肌肉 | 肌无力、肌萎缩和肌强直、足下垂和跨阈步态, 斧状脸, 鹅颈、构音障碍和吞咽困难 |
| 心脏 | 传导阻滞、心房扑动、心房颤动 |
| 眼 | 白内障 |
| 胰腺 | 糖尿病 |
| 性腺 | 月经不调、阳痿、性欲下降和不孕 |
| 胃肠道 | 胃肠道平滑肌功能障碍 |
| 毛发 | 额秃 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">头颅 MRI 检查: 脑体积减少, 脑室扩大, 局灶性白质受损, 皮质萎缩。T₂上可见异常信号, 病灶通常是对称的, 好发于颞叶肌电图检查: 典型肌强直放电, 受累肌肉出现连续高频强直波逐渐衰减, 可有运动单位时限缩短、多相波心电图: 传导阻滞及心律失常裂隙灯检查: 白内障血清生化检查: 血清 CK 和 LDH 等肌酶滴度或轻度增高 |

基因型:

致病基因为 *DMPK* 和 *ZNF9* 基因, *DMPK* 基因 3' 端非翻译区 CTG 重复序列异常扩增导致 DM1, *ZNF9* 基因第一个内含子的 CCTG 序列扩增导致 DM2。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

DM1：

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-------------|---------------------|----------------|
| <i>DMPK</i> | PCR 定量测定重复的三核苷酸 CTG | 100% |

DM2：

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-------------|----------------------------|----------------|
| <i>CNBP</i> | PCR 定量测定内含子 1 重复的四核苷酸 CCTG | 99% |
| | 序列分析 | 未知 |

基因检测：首选 PCR+Sanger 测序（片段分析）

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1466/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>

原发性遗传性肌张力不全

疾病英文名: Primary Hereditary Dystonia

发病率: /

遗传方式: 常染色体显性/常染色体隐性

疾病概述:

肌张力障碍是由主动肌和拮抗肌的不协调收缩引起的以异常姿势和动作为特征的一大类运动障碍性肌病，是一种临床综合征，而非单一疾病，由肌张力基因（dystonin gene, Dst）突变所致，随着基因组学和蛋白质组学的研究进展，肌张力障碍的基因被相继发现，分别命名为 DYT1-DYT15。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 神经系统 | 肌张力障碍、帕金森表现、运动迟缓、姿势步态不稳、构音障碍、吞咽困难、下肢痛、静止性及姿势性震颤、精神行为异常（焦虑、抑郁、情绪不稳） |
| 头颈部 | 面部肌张力障碍、面具脸、扮鬼脸、斜颈 |
| 喉部 | 痉挛性发音困难 |
| 实验室检查 | 1. 暂无相关影像学表现资料 2. 病理表现：DYT3 部分病理见脑部尾状核和壳核有神经元丢失及神经胶质细胞的激活 |

表型特征

| 肌张力障碍类型 | | 基因 | 附加诊断特征 | 遗传方式 | |
|---------|------------------|---------------|---------------|-----------------|----|
| 孤立的 | | <i>TOR1A</i> | 儿童或青年期发病 | AD | |
| | | <i>THAP1</i> | 儿童期发作，全面性或头颈部 | AD | |
| | | <i>ANO3</i> | 成人期发作，节段性或部分性 | AD | |
| | | <i>GNAL</i> | 成人期发作，节段性或部分性 | AD | |
| | | <i>KMT2B</i> | 早发型、全身性、轻度症状 | AD | |
| 复合的 | 肌张力障碍伴帕金森综合征 | <i>GCH1</i> | 多巴胺反应 | AD, AR | |
| | | <i>TH</i> | 多巴胺反应 | AR | |
| | | <i>SPR</i> | 多巴胺反应，认知损害 | AR | |
| | | <i>TAF1 1</i> | 神经退行变 | XL | |
| | | <i>PRKRA</i> | 轻度帕金森 | AR | |
| | | <i>ATP1A3</i> | 快速发作 | AD | |
| | 发作性的肌张力障碍+其他运动障碍 | 肌张力障碍伴肌阵挛 | <i>SGCE</i> | 精神疾病 | AD |
| | | | <i>PNKD 2</i> | 发作性的非运动诱发性的运动障碍 | AD |
| | | <i>PRRT2</i> | 发作性运动诱发性运动障碍 | AD | |
| | | <i>SLC2A1</i> | 发作性的用力诱导性运动障碍 | AD | |
| | | <i>ECHS1</i> | 发作性的用力诱导性运动障碍 | AR | |

注：AD：常染色体显性遗传；AR：常染色体隐性遗传；XL：X连锁遗传

基因型：

致病基因为 *TOR1A*、*TAF1*、*TUBB4A*、*SLC2A1*、*THAP1*等基因，突变类型主要为点突变。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|--------------|------------|----------------|
| <i>TOR1A</i> | 序列分析 | >99% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 未知 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1492/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1155/>

进行性肌营养不良

疾病英文名: progressive muscular dystrophy

发病率: /

遗传方式: 常染色体显性/常染色体隐性/X连锁隐性遗传。

疾病概述:

进行性肌营养不良(PMD)是一类由于基因缺陷所导致的遗传性肌肉变性疾病,其特征主要为缓慢进行性加重的对称性肌肉无力和萎缩,无感觉障碍。有9种类型:假肥大型肌营养不良,包括 Duchenne 型肌营养不良(DMD)和 Becker 型肌营养不良(BMD)、面肩肱型肌营养不良、肢带型肌营养不良、Emery-Dreifuss 肌营养不良、先天性肌营养不良、眼咽型肌营养不良、眼型肌营养不良、远端型肌营养不良和强直性肌营养不良。

假肥大型肌营养不良,又称抗肌萎缩蛋白缺陷型肌营养不良,又分为 Duchenne 型(Duchenne muscular dystrophy, DMD)和 Becker 型(Becker muscular dystrophy, BMD),这些形式的肌肉萎缩症几乎只发生在男性身上。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 眼 | 红绿色盲 |
| 心脏 | 扩张型心肌病、充血性心力衰竭 |
| 肺 | 肺换气不足、呼吸衰竭 |
| 脊柱 | 增加的脊柱前凸、脊柱侧凸 |
| 四肢 | 弯曲挛缩 |
| 胸部 | Gower 征,翼状肩胛 |
| 肌肉 | 小腿肌肉假性肥大,肌无力 |
| 神经系统 | 智力迟钝、张力减退、鸭步态、反射减退 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 血生化检查:血清肌酸磷酸激酶(CK)、血清肌红蛋白(Mb)、丙酮酸激酶(PK)、乳酸脱氢酶(LDH)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)也常升高;2. 尿检:尿中肌酸增加,肌酐减少;3. 肌电图和肌活检;4. 心电图:多可出现窦性心动过速、异常R波、VI导联S波变浅、深的Q波、P-R间期缩短以及束支传导阻滞等异常;5. CT/MRI:变性肌肉呈“虫蚀现象”。 |

基因型：

致病基因为 *DMD* 基因，在染色体 Xp21 上，*DMD* 基因编码 dystrophin 蛋白（即抗肌萎缩蛋白）。这种蛋白质主要存在于骨骼和心肌中，有助于稳定和保护肌肉纤维。

基因检测：首选 *DMD* 基因 MLPA 或二代测序（含二代数据 CNV 分析）。

信息来源

<http://www.omim.org/entry/310200>

<http://www.omim.org/entry/300376>

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy#>

脊髓延髓肌萎缩症

疾病英文名: Spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA

发病率: 欧洲男性平均发病率为 1/15 万、女性非常罕见

遗传方式: X 连锁隐性

疾病概述:

脊髓延髓肌萎缩症 (Spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA) 又称 Kennedy 病, 是一种晚发的 X-连锁隐性遗传性神经系统变性疾病, 主要累及下运动神经元、感觉系统和内分泌系统, SBMA 是一种单基因遗传病, 中年起病, 病程进展缓慢, 致残率高, 平均确诊时间为 6-12 年, 早期诊断及与肌萎缩侧索硬化 (ALS) 的鉴别诊断尤为重要。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 肌肉 | 肌无力 (近端为主)、萎缩、肌震颤、痛性痉挛 |
| 延髓 | 延髓性麻痹、吞咽困难、饮水呛咳 |
| 性腺 | 男性乳房女性化、睾丸萎缩、早熟 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 肌电图检查: 呈广泛脊髓前角细胞损害、可出现巨大电位、神经传导速度正常或减慢、复合运动动作电位 (CMAP) 和感觉神经动作电位的波幅下降, 且后者异常较前者更常见、常提示感觉神经存在髓鞘和轴索损害2. 舌肌压力测定: 舌肌压力下降多出现在患者主观意识到吞咽困难之前3. 弥散张量成像分析: 患者脑干部分各向异性降低4. 脑部 MRI 检查: 显示白质有广泛改变5. 全脑体素的形态测量学分析: 额叶、小脑和脑干背部白质萎缩, 提示中枢神经系统中的白质存在整体性的微小改变 |

基因型:

致病基因为 AR 基因, 正常人群 AR 基因第一外显子 CAG 三核苷酸重复范围为 8~36 次, 而几乎所有 SBMA 患者都有 CAG 三核苷酸延展改变, 重复范围 ≥ 38 次即可导致 SBMA。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变 |
|----|------|------------|
| AR | 靶向分析 | 100% |

基因检测: 首选 PCR+Sanger 测序或毛细管电泳

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1333/>

脊髓性肌萎缩症

疾病英文名: Spinal Muscular Atrophy

发病率: 4-10/100,000

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

脊髓性肌萎缩症 (Spinal Muscular Atrophy, SMA) 是一组常染色体隐性遗传的神经肌肉疾病。表现为脊髓前角运动神经元的进展性退化和丧失所引起的对称性肌无力和肌萎缩。

表型:

根据发病年龄和严重程度, 分为 5 型:

0 型: 出生时严重肌无力、呼吸困难、面瘫等, 一般于 6 个月内死亡;

I 型: 6 个月内发病的关节挛缩、吮吸力差, 通常可存活至 2 岁;

II 型: 6-18 个月发病, 症状较轻, 放置时可独坐, 70% 可存活至 25 岁左右;

III 型: 18 个月发病, 寿命正常;

IV 型: 成人期发病, 多为下肢近端肌肉受累, 寿命正常。

基因型:

SMA 的致病基因为 *SMN1*。95% 以上患者为 *SMN1* 纯合缺失所致; 5% 左右患者为点突变所致。而 SMA 患者的疾病表型严重程度差异与 *SMN2* 拷贝数相关。

基因检测: 首选定量 PCR 或 MLPA

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>

进行性骨化性肌炎

疾病英文名: Myositis ossificans progressiva

发病率: 1/200万

遗传方式: 常染色体显性遗传

疾病概述:

进行性骨化性肌炎又叫进行性骨化性纤维发育不良 (FOP), 是一种骨骼肌和结缔组织, 如肌腱和韧带逐渐被骨骼 (僵化) 取代的疾病。这种情况导致骨骼外骨骼 (骨骼外或异位骨骼) 运动受限。通常在童年早期变得明显, 从颈部和肩部开始, 沿着身体向下移动并进入肢体。患有 FOP 的人出生时有异常的大脚趾 (拇外翻)。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 头和颈部 | 感觉神经性听力损失、传导性听力损失、下颌固定、宽间距的牙齿、近端内侧胫骨软骨瘤 |
| 呼吸 | 限制性肺病、呼吸衰竭 |
| 骨骼 | 头骨扁平, 宽阔的下颌骨髁、进行性颈椎椎体融合术、脊柱侧凸、小颈椎椎体、四肢肌腱疼痛肿胀、宽阔的股骨颈、受限制的手臂活动、肌腱和韧带的渐进性异位骨化、短拇指、第一掌骨短、拇外翻、畸形的第一跖骨、第一跖骨的单侧迷走神经症 |
| 肤发、软组织 | 脱发、腱膜疼痛肿胀、筋膜疼痛肿胀、进行性异位骨化 (颈部, 背侧躯干, 近端四肢, 胸锁乳突肌, 咬肌) |
| 神经 | 背侧髓质无症状的错构瘤样病变、腹侧脑桥中无症状的错构瘤样病变、扩大的髓质、基底神经节钙化、齿状核钙化、精神发育迟滞 |
| 实验室检查 | X线照片显示肿物的软组织当中有分散钙化影, 过一段时间, 急性期的症状和体征消失后, 肿物变小, 钙化影也缩小, 但密度增高, X线片上可见柱状或不规则形态的团块状不同密度的骨化阴影, 可与骨骼相连, 也可完全游离, 骨骼呈现失用性萎缩。 |

基因型：

ACVRI 基因突变导致骨化纤维发育不良进展。*ACVRI* 基因引导骨形态发生蛋白 (BMP) I 型受体的蛋白质家族成员的产生。 *ACVRI* 蛋白存在于身体的许多组织中，包括骨骼肌和软骨。它有助于控制骨骼和肌肉的生长和发育，包括逐渐从骨骼（骨化）中取代软骨，这种骨骼在从出生到成年期的正常骨骼成熟过程中发生。

基因检测策略：首选二代测序**信息来源**

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/fibrodysplasia-ossificans-progressiva>

低血钾型周期性麻痹

疾病英文名: Hypokalemic periodic paralysis

发病率: 1 /100,000

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

低钾性周期性麻痹(HOKPP)的特征是伴随血钾水平下降(低钾血症)的肌肉麻痹发作。发作通常涉及暂时无法移动手臂和腿部的肌肉。第一次发作通常发生在儿童期或青春期。攻击可持续数小时或数天,并且HOKPP患者的攻击频率也不同。频率通常在15至35岁之间最高,然后随着年龄而降低。一些患有HOKPP的人也会发展为迟发性近端肌病。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 肌肉, 软组织 | 发作性松弛无力或瘫痪、低钾血症、压力, 疲劳 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">血清钾检测 血清钾降低, 通常低于 3.5mmol/L。心电图 显示 PR 与 QT 间期延长, 出现 U 波, ST 段下降, T 波低平或倒置。肌电图 发作时肌电图可显示肌源性受损。葡萄糖诱发试验 在心电监护下, 口服葡萄糖 50g, 同时皮下注射胰岛素 10U 后, 每隔 1 小时观察肌力、血钾及心电图变化。 |

基因型:

表型对应的基因型情况如下:

| 亚型 | 基因 | OMIM |
|-----------------------------------|----------------|--------|
| Hypokalemic periodic paralysis, 1 | <i>CACNA1S</i> | 114208 |
| Hypokalemic periodic paralysis, 2 | <i>SCN4A</i> | 603967 |

GeneReviews 收录 Hypokalemic Periodic Paralysis 的检测方法:

| 基因 | HypoPP 中归因于该基因遗传变异的 | 用该方法发现致病变异的 | |
|----------------|---------------------|-------------|-------------|
| | | 序列分析 | 目标基因缺失/重复分析 |
| <i>CACNA1S</i> | ~40%-60% | ~100% | 未知 |
| <i>SCN4A</i> | 7%-14% | ~100% | 未知 |
| 未知 | ~30% | NA | |

基因检测：首选二代测序

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1338/>

五、遗传性眼病

Leber 遗传性视神经病变

疾病英文名: Leber Hereditary Optic Neuropathy

发病率: 欧洲 1/4.5 万

遗传方式: 线粒体遗传

疾病概述:

Leber 遗传性视神经病变是单基因缺陷导致视网膜神经节细胞退行性改变的视神经疾病，是眼科最常见的遗传性线粒体病。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 眼 | 视神经萎缩、视力下降、视野模糊、中心盲点、视网膜血管迂回曲折、视乳头周围毛细血管扩张 |
| 心脏 | 心律失常 |
| 肌肉 | 非特异性肌病 |
| 神经系统 | 体位性震颤、运动障碍、类多发性硬化症状、痉挛型肌张力障碍、共济失调、周围神经病变 |
| 实验室检查 | 1. 视觉电生理提示视觉神经功能障碍； 2. MRI 提示视神经白质病变； 3. 眼底荧光血管造影在急性期视盘呈强荧光，血管高度扩张，视盘黄斑束毛细血管充盈； 4. ERG 正常 |

基因型:

致病基因为线粒体基因，其中，*MT-ND1* m.3460G>A、*MT-ND4* m.11778G>A 和 *MT-ND6* m.14484T>C 3 个致病性变异占 90%-95%。

郝洪军, 袁锦楣. 多发性硬化患者实验室辅助检查分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2000, 3(12): 1202-1203.

GeneReviews 收录致病性基因变异信息如下：

| 基因 | 变异位点 | 致病变异占比 |
|----------------|-------------|--------|
| <i>MT-ND4</i> | m. 11778G>A | 90% |
| <i>MT-ND6</i> | m. 14484T>C | |
| <i>MT-ND1</i> | m. 3460G>A | 10% |
| | m. 3635G>A | |
| | m. 3700G>A | |
| | m. 3733G>A | |
| | m. 4171C>A | |
| | m. 4171C>A | |
| <i>MT-ND4L</i> | m. 10663T>C | |
| <i>MT-ND6</i> | m. 14459G>A | |
| | m. 14482C>A | |
| | m. 14482C>G | |
| | m. 14495A>G | |
| | m. 14568C>T | |

基因检测：可选 PCR-SSCP 或线粒体基因二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1174/>

视神经脊髓炎 (Devic 病或 Devic 综合征)

疾病英文名: neuromyelitis optica

发病率: 世界平均发病率为 1-2/10 万

遗传方式: /

疾病概述:

神经髓炎是一种由水通道蛋白 4 抗体介导的中枢神经系统自身免疫性炎性脱髓鞘病。特点是视神经炎和长节段 (>3 个垂直节段) 横贯性脊髓损害。形式有两种, 复发型和单发型。复发型是最常见的, 特点是反复发作的视神经炎和横向髓炎。好发于青壮年, 女性多见, 包括中国在内的亚洲地区, 患病率明显高于欧美。该病是中国中枢神经系统脱髓鞘疾病的最常见类型, 患病人数远多于多发性硬化。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 眼部 | 单眼或双眼视力下降、生理盲点扩大、视乳头炎、继发性视乳头萎缩、球后视神经炎、原发性视乳头萎缩等 |
| 脊髓 | 痛性痉挛发作, 躯体感觉运动和自主神经功能障碍 |
| 脑干 | 反复恶心呕吐、顽固性呃逆 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">血液检查: 血常规、血沉、免疫学指标;脑脊液检查: 约半数病例可有脑脊液细胞数增多, 以淋巴细胞为主, 蛋白质含量正常或轻度增高, γ 球蛋白轻度增高, 糖含量正常或偏低;影像学检查: 可见脊髓肿胀, 髓内散在性长 T1 长 T2 异常信号;视觉诱发电位: 多出现波形正常, 时程明显延长;CT/MRI: 大多数病灶超过 3 个椎体长度, 呈长 T1 和长 T2 信号改变, 增强可见斑片状强化, 病变主要位于脊髓中央, 受累节段可见脊髓肿胀。 |

基因型:

遗传致病基础: 暂不明确。

易感基因: 人类白细胞抗原 (HLA) 基因、水通道蛋白 4 (AQP4) 基因、AQP4 抗体生成基因、CD58 基因等

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/neuromyelitis-optica>

宋秀娟, 王慧词, 李彬, 等. 视神经脊髓炎谱系疾病遗传易感基因的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018(4).

视网膜色素变性症

疾病英文名: Retinitis Pigmentosa

发病率: 欧洲平均发病率为 1/4000

遗传方式: 常染色体隐性/常染色体显性/X 连锁隐性/线粒体遗传

疾病概述:

视网膜色素变性 (Retinitis Pigmentosa) 是一组以进行性感光细胞及色素上皮功能丧失为共同表现的遗传性视网膜变性疾病。典型症状为: 夜盲 (nyctalopia), 伴有进行性视野缺损, 眼底色素沉着和视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 显著异常或无波型为其临床特征。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 眼部 | 夜盲、暗适应障碍、可完全失明、蓝色盲、视网膜血管狭窄、视网膜色素沉着、白内障 |
| 实验室检查 | 1. 电生理检查: ERG 呈地波延迟型, 其改变常远比自觉症状和眼底改变出现为早; EOG 呈 LP/DT (Arden 比, 即 Q 值) 明显降低或熄灭 2. 眼底荧光造影: 可见脉络毛细血管萎缩, 视网膜血管有闭塞。有时还可见到黄斑, 后极部甚至周边部的荧光渗漏 |

基因型:

已知超过 80 个基因变异可导致非综合征性视网膜色素变性, 其中最常见的是 *RP1*、*RPGR*、*RP2*、*RHO*、*USH2A* 等基因。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1417/>

眼遗传病基因诊断方法专家共识, 中华实验眼科杂志, 2018, 36 (7) : 481-488.

视网膜母细胞瘤

疾病英文名: Retinoblastoma

发病率: 欧洲平均发病率为 1/2 万

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

视网膜母细胞瘤 (Retinoblastoma, Rb) 是一种来源于光感受器前体细胞的恶性肿瘤。常见于 3 岁以下儿童, 具有家族遗传倾向, 可单眼、双眼先后或同时罹患, 是婴幼儿最常见的眼内恶性肿瘤, 成人中罕见。本病易发生颅内及远处转移, 常危及患儿生命。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 眼部 | 白瞳症、瞳孔散大、眼球突出、斜视、眼痛、眼红、眼球可膨大形成“牛眼”外观、肿瘤可突出眼睑之外形成巨大肿瘤 |
| 神经系统 | 头痛、恶心、呕吐、瘤组织侵袭使视神经变粗 |
| 全身转移 | 肿瘤多数经视神经进入颅内、也可经血行转移至骨和各个器官、部分经淋巴管转移至附近淋巴结 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 眼部影像学检查: 眼内高密度肿块、肿块内钙化斑、视神经增粗, 视神经孔扩大说明向颅内蔓延2. 眼底检查: 可见圆形或椭圆形, 边界清楚, 单发或多发, 白色或黄色结节状隆起, 表面不平, 大小不一, 有新生血管或出血点; 裂隙灯检查, 前房内可能有瘤细胞集落, 形成假性前房积脓、角膜后沉着物, 虹膜表面形成灰白色肿瘤结节3. 荧光眼底血管造影: 早期即动脉期, 肿瘤即显荧光, 静脉期增强, 且可渗入瘤组织内, 荧光消退迟4. 前房细胞学检查: 在荧光显微镜观察下, 瘤细胞呈橙黄色5. 尿化验: 患者尿中香草扁桃酸 (VMA) 和高香草酸 (HVA) 24 小时排泄增多6. 乳酸脱氢酶 (LDH) 的活力测定: 当房水内 LDH 值高于血清中的值, 二者之比大于 1.5 时, 有强烈提示视网膜母细胞瘤的可能 |

基因型:

致病基因为 *RBI* 基因, 突变类型主要为点突变和小的插入突变, 突变散在分布于整个基因序列中。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 检测方法 | 样本 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-------------|------------|--------|----------------|
| <i>RB1</i> | 序列分析 | 胚系, 肿瘤 | 70%-75% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 胚系, 肿瘤 | 8%-16% |
| | 致病变异体靶向分析 | 胚系, 肿瘤 | 25% |
| | 甲基化分析 | 肿瘤 | 未知 |
| <i>MYCN</i> | 靶基因缺失/重复分析 | 肿瘤 | 未知 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1452/>

六、血液病

先天性纯红细胞再生障碍性贫血

疾病英文名: Diamond-Blackfan Anemia

发病率: 全球新生儿发病率为 5-7/100 万

遗传方式: 常染色体显性遗传

疾病概述:

Diamond-Blackfan Anemia (DBA) 的典型临床特征是正色素性大红细胞性贫血，通常具有正常白细胞和血小板水平。贫血症状通常在 2 岁前出现，高达 50% 患者表现矮小、先天性畸形（最常见颅面、拇指和泌尿生殖器的异常）。不同个体的表型有差异，从轻型的（如，轻度贫血，无贫血的红细胞轻微形态异常，身体畸形但无贫血）到重型的胎儿贫血致胎儿水肿。DBA 患者的急性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合征和骨原性肉瘤等肿瘤疾病风险增加。

基因型:

目前大约有 40-45% 患者检出致病基因变异，常见基因如下，均为编码核糖体蛋白 (RPs):

| 基因 | 患者中检出该基因致病变异百分比 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|---------------|-----------------|----------------|---------|
| | | 序列分析 | 片段缺失/重复 |
| <i>RPL5</i> | 6.6% | ~95% | 少数患者 |
| <i>RPL11</i> | 4.8% | ~94% | 少数患者 |
| <i>RPL35A</i> | 3% | 少数患者 | 少数患者 |
| <i>RPS10</i> | 2.6% | 少数患者 | 未见报道 |
| <i>RPS17</i> | 1% | 少数患者 | 少数患者 |
| <i>RPS19</i> | 25% | ~95% | 少数患者 |
| <i>RPS24</i> | 2% | 少数患者 | 少数患者 |
| <i>RPS26</i> | 6.4% | ~76% | 少数患者 |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7047/>

范可尼贫血

疾病英文名: Fanconi Anemia

发病率: 全球平均发病率为 0.3/10 万

遗传方式: 常染色体隐性/X-连锁隐性

疾病概述:

范可尼贫血 (Fanconi anemia, FA) 是先天性骨髓衰竭综合征中最常见的疾病, 属于先天性再生障碍性贫血, 具有高度异质性, 且疾病呈进展性, 造成其临床表现多样化, 其病因是多个基因突变的累积导致血液系统受累, 表现为造血系统增殖低下, 远期极易发生血液和其他系统的恶性转化。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 皮肤 | 皮肤色素异常沉重, 表现为褐色沉着斑或“咖啡牛奶斑” |
| 骨骼 | 骨骼畸形, 以多指、拇指异常、桡骨缺失或发育不良、下肢发育不良多见 |
| 内脏 | 异位肾、马蹄肾、肾脏发育不良、可有心脏、肺及胃肠道畸形 |
| 视觉及听觉 | 先天性白内障、眼睑下垂、斜视、传导性失聪、骨膜缺如或融合 |
| 神经系统 | 小脑畸形、先天性脑积水、贝尔氏麻痹、单侧脑室 |
| 生长及生殖发育 | 平均身高、体重及头围均接近正常人群的第五百分位、可继发身材矮小、女性多有初潮延迟、绝经期提前、近半数不孕、男性精子成熟障碍 |
| 肿瘤易感性 | 至少 20% 的 FA 发展为恶性肿瘤、最常发生的血液系统恶性肿瘤为骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病、易患实体瘤, 以头颈部鳞状细胞癌最常见 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">血液分析: 血小板减少、红细胞减少、中性粒细胞减少、胎儿血红蛋白增多染色体断裂试验 (已广泛用于初筛): 将患者细胞暴露于双环氧丁烷和撕裂霉素 C 等 DNA 交联剂中, 可见染色体断裂和环状染色体形成Western Blot 方法检测: FANCD2 蛋白可发生泛素化流式细胞术检测细胞周期: FA 细胞的 G2/M 期较正常细胞延长 |

基因型:

致病基因为 *FANCA*、*BRCA2*、*BRIP1*、*FANCB*、*FANCC* 等多个基因, 其中以 *FANCA* 突变最多见。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 该基因导致 FA 所占比例 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|---------------|---------------|----------------|-------------|
| | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>BRCA2</i> | ~3% | >90% | 未知 |
| <i>BRIP1</i> | ~2% | >90% | 未知 |
| <i>FANCA</i> | 60%-70% | ~60% | >20 个病例已被报道 |
| <i>FANCB</i> | ~2% | 未知 | 未知 |
| <i>FANCC</i> | ~14% | 未知 | 未知 |
| <i>FANCD2</i> | ~3% | 未知 | 未知 |
| <i>FANCE</i> | ~3% | >90% | 未知 |
| <i>FANCF</i> | ~2% | 未知 | 未知 |
| <i>FANCG</i> | ~10% | >90% | 未知 |
| <i>FANCI</i> | ~1% | 未知 | 未知 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1401/>

血友病

疾病英文名: Hemophilia

发病率: 我国平均发病率为 2.7/10 万

遗传方式: X 连锁隐性

疾病概述:

血友病 (Hemophilia) 是由于编码凝血因子的基因异常而导致凝血因子 FVIII 或 FIX 生成障碍, 表现为自发性出血或轻微损伤后出血不止。其中凝血因子 FVIII 缺乏为血友病 A (Hemophilia, HA); FIX 缺乏为血友病 B (Hemophilia, HB)。血友病 A 和血友病 B 的临床表现相似。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 关节 | 以膝、踝、肘和肩等大关节出血最常见、关节畸形 |
| 肌肉 | 肌肉出血导致肌肉坏死 |
| 血液系统 | 轻度外伤, 小手术后出血不止 |
| 皮肤 | 皮肤、软组织青斑、皮下血肿 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">凝血试验: 患者除了活化的部分凝血活酶时间 APTT 延长外, 其他 (凝血酶时间 PT、纤维蛋白原 Fib 或凝血活酶 TT、出血时间 BT、血小板凝集试验 PAgT 等) 试验均正常血常规检查: 血小板计数正常, 严重出血者血红蛋白减少凝血酶活性检测: 凝血因子 VIII 活性降低 (血友病 A), 凝血因子 IX 活性降低 (血友病 B) |

基因型:

致病基因为 *F8* 或 *F9* 基因。*F8* 基因庞大, 致病变异约有 3000 种, 给明确基因诊断带来一定困难, 外显子 14 是最多变异的外显子, 此前有报道该区域的变异以移码突变为, 而点突变较为少见, 内含子 22 倒位是重型血友病中最常见的变异。*F9* 基因相对较小, 致病变异约有 1000 多种, 以错义突变和无义突变最常见。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|----|------------|----------------|-------------|
| | | 重症型血友病 A | 中度型或轻型血友病 A |
| F8 | 致病变异体的靶向分析 | ~48% | 0% |
| | 序列分析 | ~43%-51% | 76%-99% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 1.5% | 0.2% |

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|----|------------|----------------|
| F9 | 序列分析 | 97%-100% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 2%-3% |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1495/>

镰刀型细胞贫血病

疾病英文名: Sickle Cell Disease

发病率: 美国平均发病率为 1/1000

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

镰刀型细胞贫血病 (Sickle Cell Disease, SCD) 是一种多系统疾病, 与一些急性疾病和进展性器官损害有关。血红蛋白聚合导致红细胞刚性变和血管闭塞是疾病的病理生理学核心。血红蛋白在低氧分压下, 易在红细胞内形成针状结晶, 从而导致红细胞变形。由于镰刀型红细胞寿命短, 其结果是产生溶血性贫血。

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 血管 | 微循环闭塞、肺高压、充血 |
| 肺 | 急性胸部综合征 |
| 腹部 | 腹部疼痛、功能性无脾、肾衰竭 |
| 四肢 | 关节缺血性坏死、关节和腿痛 |
| 神经系统 | 脑卒中、头晕、乏力 |
| 生殖系统 | 男性阴茎异常勃起 |
| 实验室检查 | 血液分析: 正常红细胞性贫血、外周血图片可见镰刀型红细胞、有核红细胞和其它异常红细胞、血红蛋白减少 |

表型:

基因型:

致病基因为 *HBB* 基因, 突变类型为点突变, β 珠蛋白基因上一个碱基的颠换, 造成了限制性内切酶 *MstII* 的一个识别位点的丢失导致了 SCD。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|------------|------------|----------------|
| <i>HBB</i> | 序列分析 | 100% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 未知 |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1377/>

地中海贫血

疾病英文名: Thalassemia

发病率: 未知

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

珠蛋白生成障碍性贫血原称地中海贫血又称海洋性贫血，是一组遗传性溶血性贫血疾病。珠蛋白链的分子结构及合成是由基因决定的。 γ 、 δ 、 ϵ 和 β 珠蛋白基因组成“ β 基因族”， ζ 和 α 珠蛋白组成“ α 基因族”。正常人自父母双方各继承2个 α 珠蛋白基因（ $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ）合成足够的 α 珠蛋白链；自父母双方各继承1个 β 珠蛋白基因合成足够的 β 珠蛋白链。由于珠蛋白基因的缺失或点突变，肽链合成障碍导致发病。地中海贫血分为 α 型、 β 型、 $\delta\beta$ 型和 δ 型4种，其中以 α 和 β 地中海贫血较为常见。

表型（ α 地中海贫血）:

| 受累部位/系统 | 主要表现 | |
|----------|----------|-----|
| 血液系统 | 血红蛋白异常 | 多数人 |
| | 微囊性贫血 | |
| 胃肠道、免疫系统 | 免疫系统生理异常 | 少数人 |
| | 胆石病 | |
| | 胆结石 | |
| | 认知障碍 | |
| | 溶血性贫血 | |
| | 脾功能亢进 | |
| | 黄疸、皮肤发黄 | |
| | 骨髓增生异常 | |
| | 脾肿大 | |

表型（ β 地中海贫血）:

| 受累部位/系统 | 主要表现 | |
|---------|---------------|------|
| 血液、免疫系统 | 血红蛋白异常 | 大多数人 |
| | 微囊性贫血 | |
| | 苍白 | |
| | 脾肿大 | |
| | 铁稳态异常 | |
| | 温度调节异常 温度调节不佳 | |
| | 头骨异常 | |

| | | |
|--------------|---|------|
| 骨、消化道、肌肉等系统 | 肝肿大 肝脏扩大 | 一部分人 |
| | 性腺功能减退症 | |
| | 易怒 急躁 | |
| | 肌肉无力 肌肉无力 | |
| | 骨密度降低 骨骼的坚固性和质量低 | |
| | 胆石病 胆结石 | |
| | 肝炎 肝脏炎症 | |
| | 肥厚型心肌病 心肌扩大和增厚 | |
| | 皮肤溃疡 打开皮肤酸痛 | |
| | 血小板减少 低血小板计数 | |
| 血液系统 | 静脉曲张形成 | 一部分人 |
| 实验室检查 | 1. 红细胞脆性试验 2. 血常规 (也叫血细胞分析) 3. 血红蛋白电泳、血红蛋白 A2 定量测定和血红蛋白 F 定量测定 4. 肽链分析 | |

基因型:

HBA1 和 *HBA2* 为 α 地中海贫血的致病基因。

HBB 为 β 地中海贫血的致病基因。

LCRB 为 γ 、 ϵ 和 β 地中海贫血的致病基因。

α 地中海贫血的分子遗传检测

| 基因 | 检测方法 | 该方法检测出致病变异的比例 |
|---------------------------|----------|---------------|
| <i>HBA1</i> 和 <i>HBA2</i> | 目标常见缺失分析 | ~85% |
| | 序列分析 | ~15% |
| | 缺失分析 | ≤5% |

β 地中海贫血的分子遗传检测

| 基因 | 检测方法 | 该方法检测出致病变异的比例 |
|------------|--------------|---------------|
| <i>HBB</i> | 序列分析 | 几乎 100% |
| | 目标基因的缺失-重复分析 | 罕见 |

基因检测策略：α 地中海贫血结合实时荧光定量 PCR、PCR 反向点杂交法及一代测序；β 地中海贫血首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1435/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1426/>

红细胞增多症

疾病英文名: Erythrocytosis

发病率: 未知

遗传方式: 常染色体显性/常染色体隐性

疾病概述:

家族性红细胞增多症特征在于血清红细胞量和血红蛋白浓度增加,红细胞祖细胞对 EPO 的超敏反应和低血清 EPO 水平, 由于血红蛋白氨基酸组成改变, 使血红蛋白对氧的亲合力增高, 向组织释放氧减少, 组织缺氧引起代偿性红细胞增多症。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|-----------|---|
| 心血管 | 心肌梗塞、冠状动脉疾病、高血压、外周血栓形成 |
| 呼吸 | 劳累性呼吸困难 |
| 腹部 | 脾肿大 |
| 皮肤, 指甲和头发 | 多血症 |
| 神经 | 头痛、头晕、脑出血 |
| 血液学 | 红细胞增多症、红细胞量增加、血细胞比容增加、增加血红蛋白、血红蛋白的正常氧亲和力、红细胞集落形成单位对促红细胞生成素的超敏反应 |

基因型:

各亚型关联的基因型情况如下:

| 亚型 | 基因 | OMIM |
|-----------------------------|--------------|--------|
| Erythrocytosis, familial, 3 | <i>EGLN1</i> | 606425 |
| Erythrocytosis, familial, 4 | <i>EPAS1</i> | 603349 |
| Erythrocytosis, familial, 2 | <i>VHL</i> | 608537 |
| Erythrocytosis, familial, 5 | <i>EPO</i> | 133170 |
| Erythrocytosis, somatic | <i>JAK2</i> | 147796 |
| Erythrocytosis 6 | <i>HBB</i> | 141900 |
| Erythrocytosis, somatic | <i>SH2B3</i> | 605093 |
| Erythrocytosis 7 | <i>HBA2</i> | 141850 |

| | | |
|-------------------------------|-------------|--------|
| Erythrocytosis, 7 | <i>HBA1</i> | 141800 |
| [Erythrocytosis, familial, 1] | <i>EPOR</i> | 133171 |

基因检测：首选二代测序

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/familial-erythrocytosis#genes>

骨髓增生异常综合征

疾病英文名: Myelodysplastic syndromes (MDS)

发病率: 1-9/100 000

遗传方式: /

疾病概述:

骨髓增生异常综合征 (MDS) 是一组异质性克隆性血液学干细胞疾病, 其特征是造血功能低下, 导致血细胞计数低, 最常见的是贫血, 并且有进展为急性髓性白血病的风险 (AML)。MDS 可根据形态学特征细分为几类, 如低度难治性贫血 (RA) 或高度难治性贫血 (过量胚细胞) (RAEB)。一些患者的骨髓活组织检查显示环状成纤维细胞 (RARS), 其反映了红细胞祖细胞核周围线粒体中的异常铁染色。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 免疫系统 | 感染、自身免疫异常、获得性血红蛋白 H 病、皮肤表现 |
| 实验室检查 | 血涂片和骨髓活检显示髓样细胞发育不良, 1 个或多个谱系 (红细胞, 骨髓, 巨核细胞) 的异常增殖和分化。 |

基因型:

SF3B1、*GATA2*、*TET2*、*ASXL1* 为致病基因。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.omim.org/entry/614286>

Chediak-Higashi 综合征

疾病英文名: Chediak-Higashi syndrome

发病率: 全球约有 200 例报道, 我国约 20 例

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

Chediak-Higashi 综合征 (CHS) 又称为又称为先天性白细胞颗粒异常综合征、异常白细胞包涵体综合征等, 其致病基因被称为溶酶体运输调节因子基因 (lysosomal trafficking regulator gene, LYST) LYST 基因的突变常导致异常 LYST 蛋白的生成。异常的蛋白质使囊泡转运调节异常, 细胞内生成粗大溶酶体, 异常溶酶体不能被转运到正常作用位点, 从而引发各系统的临床症状。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 眼部 | 畏光、眼球震颤、进行性视野缩小、视力低下、双侧上睑下垂、外展神经麻痹、角膜混浊、瞳孔不等大、晶状体囊下呈点状混浊等 |
| 皮肤毛发 | 出生后不久皮肤色素缺失呈乳白色, 可有广泛性皮疹、受光照射的暴露部位皮肤呈黑褐色或灰色斑条状, 境界清楚, 以面、颈和手背部较为明显、毛发干燥, 颜色由白色到棕褐色不等 |
| 免疫系统 | 长期反复感染、有眼周围蜂窝织炎、中耳炎、肺炎、脓皮病和鼻窦感染等 |
| 加速期及终末期 | 有发热、贫血、粒细胞减少、肝脾大、淋巴结病和黄疸、严重化脓性感染、肝脾淋巴结肿大、胃肠道出血、溶血性贫血、低丙种球蛋白血症、末梢性神经炎、痴呆、共济失调、癫痫、昏迷以及类帕金森症的震颤麻痹等 |
| 实验室检查 | 1. 血常规: 可表现为全血细胞减少, 尤以粒细胞和血小板减少为著 2. 血涂片: 粒细胞、淋巴细胞、血小板内出现粗大溶酶体颗粒, 颗粒明显, 大小不等, 呈现多形性, 颜色为深浅不一的黄褐色, 过氧化物酶染色阳性, 瑞氏染色呈灰绿色、淡紫色不等 3. 骨髓象: 原始粒细胞及早幼粒细胞可无明显变化, 有的含大而规则的嗜酸性颗粒呈串珠样排列。粒细胞除正常嗜天青颗粒外, 还含有过氧化物酶阳性棕色颗粒, 电镜观察可发现其胞浆内含许多大小不等的电子致密颗粒, 多较正常颗粒大, 其直径可为正常颗粒 10 倍以上。此颗粒系一种巨大的嗜天青颗粒, 内含髓过氧化物酶、酸性磷酸酶等, 属溶酶体性质, 过氧化物酶阳性、瑞氏染色为黄或浅棕褐色, 偶见吞噬体、胞浆内细胞器变性及空泡状结构。杆状核细胞中的异常颗粒较晚幼粒细胞中的少且着色深, 嗜酸、嗜碱粒细胞未见明显异常。红系增 |

| | |
|--|--|
| | 生活跃，中晚幼比例明显增加。细胞越成熟，颗粒越粗，颜色越深，而数目越少，可能是颗粒聚集或融合所致 |
|--|--|

基因型：

致病基因为 *LYST* 基因，突变类型主要是无义突变和移码突变。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-------------|------------|----------------|
| <i>LYST</i> | 序列分析 | 90% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 未知 |
| 其他 | 见全文 | 见原文 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5188/>

七、心血管病

心脏离子通道病

布鲁加达综合征

疾病英文名: Brugada Syndrome

发病率: 欧洲平均发病率为 5/10000, 亚洲更常见 (尤其是在日本和东南亚)

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

布鲁加达综合征 (Brugada Syndrome) 是新近认识的一组以反复发作严重心律失常致晕厥或猝死, 其病因尚未阐明, 常规体表心电图 ST 段呈尖峰状抬高及右束支传导阻滞 (RBBB) 为特征的新病征。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 神经系统 | 反复发作晕厥 (多在夜间突发), 严重者猝死、发作时呻吟、呼吸浅慢而困难 |
| 心脏 | 心律失常、室颤 |
| 实验室检查 | 心电图检查: 2002 年 8 月欧洲心脏病协会将心电图特征分为三型, Brugada 综合征心电图的 ST 段改变是动态的, 不同的心电图图型可以在同一个患者身上先后观察到。 I 型: 以突出的“穹隆型”ST 段抬高为特征, 表现为 J 波或抬高的 ST 段顶点 ≥ 2 mm, 伴随 T 波倒置, ST 段与 T 波之间很少或无等电位线分离 II 型: J 波幅度 (≥ 2 mm) 引起 ST 段下斜型抬高 (在基线上方并 ≥ 1 mm), 紧随正向或双向 T 波, 形成“马鞍型”ST 段图型 III 型: 右胸前导联 ST 段抬高 < 1 mm, 可以表现为“马鞍型”或“穹隆 |

基因型:

致病基因有多个基因, 最常见的是 *SCN5A* 基因。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 表型 | 该基因导致布鲁加达综合征所占比例 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|--------------|-----------|------------------|----------------|------------|
| | | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>SCN5A</i> | 布鲁加达综合征 1 | 15%~30% | >95% | 未知 |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1517/>

短 Q-T 间期综合征

疾病英文名: Short QT syndrome

发病率: /

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

短 Q-T 间期综合征 (Short QT syndrome) 是近年来发现的 QT 间期短于正常范围的心律失常综合征。按有无确切原因, 可分为继发性短 QT 和特发性短 QT。前者指短 QT 有明确的原因, 如发热、低氧血症、低钾血症、高钙血症、交感神经兴奋、洋地黄类药物作用等; 后者指通过现有检查手段未能发现短 QT 的原因者。短 QT 可表现为一过性或持久性。前者指 QT 间期暂时短于正常范围, 提示其原因常为一过性或可逆因素所致; 后者指 QT 间期持续性短于正常范围, 提示其原因多为固定因素或器质性病变所致。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 神经系统 | 头昏、晕厥、面色苍白 |
| 心脏 | 缓慢型心律失常 (窦性心动过缓、窦性停搏、窦房阻滞、房性游走节律、房室阻滞、交接区逸搏心律) 快速型心律失常 (房性早搏、房性心动过速、心房扑动和颤动、室性早搏、室速、心室扑动和颤动) |
| 实验室检查 | 心电图检查: QT 间期短于 300ms、几乎看不见 ST 段、T 波形态呈对称性高尖波 24h 心电图检查: 可发现一过性 QT 间期异常及伴发的心律失常 |

基因型:

已先后发现 SQTS 的 6 个单基因突变基因, 即 3 个钾通道基因 *KCNH2*、*KCNQ1*、*KCNJ2* 和 3 个编码 L 型钙离子通道的 $\alpha 1$ 、 $\beta 2b$ 、 $\delta 1$ 亚单位的基因 *CACNA1C*、*CACNB2* 和 *CACNA2D1*。突变类型主要为点突变, 由于该病发病率低, 暂无突变热点的报导。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/short-qt-syndrome#diagnosis>

郭成军. 短 QT 间期与短 QT 综合征 [J]. 中华心律失常学杂志, 2005, 9(5):364-367.

儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速

疾病英文名: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

发病率: 欧洲平均发病率为 1/1 万

遗传方式: 常染色体隐性、常染色体显性

疾病概述:

儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速 (CPVT) 是一种原发性心脏紊乱, 多发生于无器质性心脏病、QT 间期正常的青少年, 以运动或情绪激动时出现双向性或多形性室性心动过速, 导致晕厥和猝死为特征。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 神经系统 | 运动或情绪激动引起晕厥、发作时面色苍白、头晕、全身无力、严重时意识丧失、惊厥、抽搐 |
| 心脏 | 房性心律失常、室速、室颤、室早、房颤 |
| 实验室检查 | 心电图检查: 双向性 VT, 呈右束支阻滞样电极左偏于电极右偏逐跳交替 运动负荷试验: 当心率达到 120-130 次/分时, 开始出现室早, 随后室早出现的次数逐渐增多, 呈二联律或三联律, 并表现出多形性, 最终导致多形性或双向性 VT、检查过程中经常出现房性心律失常 |

基因型:

致病基因为 *RYR2* 和 *CASQ2* 基因, 突变类型主要为点突变, 国外的热点突变区域报道较多, 国内大多数是散发病例。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 该基因导致 CPVT 所占比例 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|--------------|-----------------|----------------|------------|
| | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>CALM1</i> | <1% | ~100% | 未知 |
| <i>CASQ2</i> | 2%-5% | ~100% | 未知 |
| <i>RYR2</i> | 50%-55% | ~99% | 未知 |
| <i>TRDN</i> | 1%-2% | ~100% | 未知 |
| 其他 | 35%-45% | | NA |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1289/>

长 QT 综合征

疾病英文名: Long QT interval syndrome

发病率: 欧洲平均发病率为 1/2500

遗传方式: 常染色体显性和常染色体隐性

疾病概述:

长 QT 综合征 (Long QT interval syndrome, LQTS), 是以心电图上 Q-T 间期延长和室性心律失常为特征的一种离子通道病。常因发生尖端扭转型室速 (Torsades de Pointes) 导致晕厥甚至猝死。常染色体隐性遗传则是罕见的遗传形式, 这种 LQTS 伴发先天性耳聋, 称为 Jervell and Lange-Nielsen 综合征。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 心脏 | 心律失常 (尖端扭转型室速)、心跳停搏、室颤、猝死、房性心律失常、房颤 |
| 神经系统 | 晕厥、面色苍白、惊厥、视物模糊、出汗、偶有肢体抽动 |
| 实验室检查 | 心电图检查: Q-T 间期延长综合征 (Q-T 间期延长、T 波宽大, 可有切迹、双相或倒置, u 波常较大)、昏厥发作时心电图呈室性心动过速, 多数为尖端扭转型, 也可有心室颤动或心室停搏、发作前后可有 T 波电压交替, 频发室性过早搏动 |

基因型:

致病基因至少有 15 个, 其中 *KCNQ1*、*KCNH2*、*SCN5A* 变异所致 LQTS 占 70% 以上, 其他类型约占 5%, 即使检测所有已知的 15 个基因, 阴性率仍达 15%-20%。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | LQTS 表型 | 该基因导致 LQTS 所占比例 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|--------------|---------|-----------------|----------------|----------|
| | | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复 |
| <i>KCNH2</i> | LQTS 2 | 25%-30% | 97%-98% | 2%-3% |
| <i>KCNQ1</i> | LQTS 1 | 30%-35% | 97%-98% | 2%-3% |
| <i>SCN5A</i> | LQTS 3 | 5%-10% | 未知 | 未知 |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1129/>

冠状动脉扩张病

疾病英文名: Coronary Artery Ectasia

发病率: /

遗传方式: /

疾病概述:

冠状动脉扩张病 (Coronary Artery Ectasia, CAE) 是一种少见但容易识别的解剖学形态异常。冠状动脉扩张是指心外膜冠状动脉的局限性或弥漫性扩张, 一般为超过邻近正常阶段的 1.5 倍。CAE 只是众多原发病引起的一种病理过程。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 心血管系统 | 心绞痛、心肌梗死、严重心律失常、心慌、胸闷 |
| 实验室检查 | 冠状动脉造影检查: 冠脉造影是诊断金标准, 不仅能提供动脉瘤大小、形状、位置、数量和钙化情况等信息, 还可以发现瘤体的异常血流(慢血流、后向血流和瘤体内造影剂滞留), 但在近端血管闭塞时可出现假阴性 |

基因型:

遗传因素可能是此类患者的易感性基础。目前研究发现, 和 CAE 相关基因异常改变的有: *HLA-DRB1*13*、*DR16*、*DQ2*、*DQ5*、基质金属蛋白 (*MMP-3*)、人类 8-氧鸟嘌呤 DNA 糖基化酶 1 (*hOGG1*)、内皮型一氧化氮合酶基因 (*eNOS*)、血管紧张素转化酶基因 (*ACE*) 的插入或缺失突变 (*DD* 基因型) 等。

基因检测: 遗传致病解释度较低, 可选二代测序。

信息来源

BamanTS, ColeJH, Devireddy CM, et al. Risk factors and out-comes in patients with coronary artery aneurysms[J]. Am J Cardiol, 2004, 93:1549-1551.

赵新祥, 苏方成. 冠状动脉扩张的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2011, (2): 263-265

遗传性血管性水肿

疾病英文名: Hereditary Angioedema

发病率: 欧洲平均发病率为 1/5 万

遗传方式: 常染色体显性/常染色体隐性

疾病概述:

遗传性血管性水肿 (Hereditary Angioedema, HAE) 是由于补体 C1 酯酶抑制剂 (Complement 1 esterase inhibitor, C1-INH) 先天缺乏所引起, 症状为急性反复发作的局限性一过性血管神经性水肿。主要侵犯四肢和颜面等皮肤及消化道和呼吸道黏膜。水肿的病理改变为皮下组织和黏膜下组织的水肿。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|--|
| 水肿 | 发作性皮下组织、胃肠道及上呼吸道局限性水肿, 非凹陷性 |
| 胃肠道 | 呕吐、腹泻、肠痉挛、反复腹痛 |
| 喉部 | 喉头水肿可导致窒息 |
| 实验室检查 | 血清生化检查: 血清 C4 和 C2 含量降低, C1 酯酶抑制物减少或功能下降 |

基因型:

致病基因为 *SERPONG1*、*F12* 基因, 基因变异存在很大的异质性, 已经报道 150 多种不同的基因变异, 暂无相关突变热点的报道。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/hereditary-angioedema#diagnosis>

特发性心肌病

疾病英文名: Idiopathic Cardiomyopathy

发病率: 全球肥厚性心肌病平均发病率为 1/500

遗传方式: 常染色体显性/常染色体隐性

疾病概述:

特发性心肌病, 依据临床和病理改变可分为扩张性心肌病(即充血性心肌病)、肥厚性心肌病、限制性或缩窄性心肌病、致心律失常性右室心肌病等, 以前两类常见。扩张性心脏病(DCM)的特征是左心室或双心室进行性扩张和收缩功能降低; DCM 通常会出现以下任何一种症状: 心力衰竭症状(水肿、端坐呼吸、阵发性夜间呼吸困难)/减少心脏输出(疲劳、运动呼吸困难)/传导系统疾病血栓栓塞病(左心室壁血栓), 包括中风。肥厚性心肌病(HCM)特征是心室壁肥厚/增生, 尤其是室间隔肥厚, 心室内腔变小; 常见的症状包括呼吸急促(特别是在用力)、胸痛、心悸、直立性、晕厥和晕厥。限制性心肌病以心内膜心肌纤维增生为主, 心室腔变小, 以舒张功能障碍为主。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 神经系统 | 神经系统检查正常, 阿斯综合症发作 |
| 心脏 | 传导缺陷、房颤或颤振、心室性心律失常、充血性心力衰竭、心包积液 |
| 实验室检查 | 1. 超声心动图和/或心脏磁共振成像(心脏 MRI) 2. 病症的组织病理学: 可见肌细胞紊乱和纤维化 3. 家族病史和分子基因检测 |

基因型:

超过 30 个基因的致病性变异约占扩张型心肌病(DCM)的 40%-50%, DCM 致病基因包括 *TTN/LMNA/MYH7/MYH6/TNNT2/TNNI3/SCN5A/BAG3* 等基因(见表 2)。HCM 的致病基因有 26 个, 最常见的原因是编码 sarcomere 的不同组分的其中一个基因(表 3 中列出)的致病变异, 如 *MYBPC3/MYH7* 等。

GeneReviews 收录 *LMNA* 相关的 DCM 分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-------------|------------|----------------|
| <i>LMNA</i> | 序列分析 | >99% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | unknown |

GeneReviews 收录家族性 DCM 相关基因的分子遗传学信息如下：

| 基因 | 蛋白 | 该基因致病性变异引起的 DCM 百分比 | 等位基因疾病 |
|---------------|--|---------------------|---|
| 常染色体显性 | | | |
| <i>TTN</i> | Titin (肌联蛋白) | 10%-20% | LGMD2J 早发性肌病, w /致命的心肌病肌病, 近端, 早期呼吸肌参与胫骨肌肉萎缩症, 迟缓的 |
| <i>LMNA</i> | 核纤层蛋白 A/ | 6% | 局部脂肪代谢障碍 CMT2B1 肌肉萎缩症 Hutchinson-Gilford 早衰症综合征 非典型沃纳综合征 LMNA-相关肌肉疾病 |
| <i>MYH7</i> | 肌球蛋白-7 | 4.2% | 莱恩远肌病 FHC 5 MYH7-related 肌凝蛋白性肌病 室心肌致密化不全 MYH7 相关的肩胛骨肌病 |
| <i>MYH6</i> | 肌球蛋白-6 | 3%-4% | FHC (家族性肥厚型心脏病) |
| <i>SCN5A</i> | α 亚基钠通道蛋白 5 | 2%-4% | 长 QT 综合征 3 Brugada 综合征 特发性心室纤维性颤动 病窦综合征 心脏传导系统疾病 |
| <i>MYBPC3</i> | 肌球蛋白结合蛋白 C, 心肌型 | 2%-4% | FHC |
| <i>TNNT2</i> | 肌钙蛋白 T, 心肌 | 2.9% | FHC 室心肌致密化不全 TNNT2-related 家族限制性心肌病 |
| <i>BAG3</i> | BAG 家族分子伴侣调控因子 3 | 2.5% | 进行性的肌纤维肌病 |
| <i>ANKRD1</i> | 锚蛋白重复结构域蛋白 1 | 2.2% | |
| <i>RBM20</i> | RNA 结合蛋白 20 | 1.9% | |
| <i>TMPO</i> | Lamina-associated polypeptide 2, isoform alpha | 1.1% | |
| <i>LDB3</i> | LIM 结构域结合蛋白 3 | 1% | 肌原纤维肌病 |

| | | | |
|-----------------|----------------------|----------|--|
| <i>TCAP</i> | 视松蛋白 | 1% | FHC LGMD2G 4 |
| <i>VCL</i> | 黏着斑蛋白 | 1% | |
| <i>TPM1</i> | 原肌球蛋白 α -1 链 | <1%-1.9% | FHC |
| <i>TNNI3</i> | 肌钙蛋白 I, 心肌 | ?1.3% | FHC 限制型心肌病 |
| <i>TNNC1</i> | 慢骨骼肌 C 亚型, 心肌 | <1%-1.3% | FHC |
| <i>ACTC1</i> | 肌动蛋白、 α 心肌 1 | <1% | FHC |
| <i>ACTN2</i> | 辅肌动蛋白 2 | <1% | FHC |
| <i>CSRP3</i> | 半胱氨酸, 富含甘氨酸的 蛋白 3 | <1% | FHC |
| <i>DES</i> | 富含甘氨酸的蛋白 | <1% | 结蛋白病 肌原纤维肌病 |
| <i>PSEN1</i> | 早老蛋白-1 | <1% | 早发性老年痴呆症 |
| <i>PSEN2</i> | 早老蛋白-2 | <1% | 早发性和晚发性阿尔茨海默病 |
| <i>SGCD</i> | Delta-肌聚糖 | <1% | Delta 肌聚糖病 (LGMD2F) 4 |
| <i>EYA4</i> | 眼缺乏同源框 4 | ? | DFNA10 非综合征听力丧失和耳聋 (见遗传性听力丧失和耳聋) |
| <i>PLN</i> | 心脏受磷蛋白 | ? | |
| <i>DSG2</i> | 桥粒芯蛋白-2 | | |
| X-染色体遗传 | | | |
| <i>DMD</i> | 肌营养不良蛋白 | ? | 营养不良症 (杜氏肌肉萎缩症, 贝 克肌肉萎缩症) |
| <i>TAZ</i> | Tafazzin | ? | 巴斯综合 心内膜纤维弹性组织增生 2 型 家族性孤立的左心室肌不压实 |
| 常染色体隐性遗传 | | | |
| <i>TNNI3</i> | 肌钙蛋白 I, 心肌 | <1% | |

GeneReviews 收录 HCM 相关基因的分子遗传学信息如下表 3:

| 基因突变引起的家族性 HCM 百分比 | 基因 | 蛋白 |
|--------------------|---------------|---------------------|
| 40% | <i>MYH7</i> | 肌球蛋白-7 |
| 40% | <i>MYBPC3</i> | 肌球结合蛋白 C, 心肌型 |
| 5% | <i>TNNT2</i> | 肌钙蛋白 T, 心肌 |
| 5% | <i>TNNI3</i> | 肌钙蛋白 I, 心肌 |
| 2% | <i>TPM1</i> | 原肌球蛋白 α -1 链 |
| Unknown | <i>MYL2</i> | 肌球蛋白调节光链 2, 脑室/心肌亚型 |
| 1% | <i>MYL3</i> | 肌球蛋白光链 3 |
| 未知 | <i>ACTC1</i> | 肌动蛋白, α 心肌 1 |
| 未知 | <i>CSRFP3</i> | 半胱氨酸和甘氨酸丰富蛋白 3 |
| 未知 | <i>ACTN2</i> | α -辅肌动蛋白-2 |
| 未知 | <i>MYH6</i> | 肌球蛋白-6 |
| 未知 | <i>TCAP</i> | 视松蛋白 |
| 未知 | <i>TNNC1</i> | 肌钙蛋白 C, 慢骨骼和心肌 |
| 未知 | <i>PLN</i> | 心肌受磷蛋白 |
| 未知 | <i>MYOZ2</i> | Myozenin-2 |
| 未知 | <i>NEXN</i> | Nexilin (微管连接蛋白) |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1674/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1768/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1309/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>

遗传性出血性毛细血管扩张症

疾病英文名: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)

发病率: 1/5000-10000

遗传方式: 常染色体显性遗传

疾病概述:

遗传性出血性毛细血管扩张症 (HHT) 是一种遗传性血管疾病, 可引起过度出血。患有 HHT 的人可以在身体的几个区域发展称为动静脉畸形 (AVM) 的异常血管。皮肤上的 AVM 称为毛细血管扩张。AVM 还可以在身体的其他部位发育, 包括脑, 肺, 肝或肠。

1 型表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 头和颈部 | 结膜毛细血管扩张症、自发性, 复发性鼻出血 (发病时期)、鼻粘膜毛细血管扩张症、唇毛细血管扩张症、舌头毛细血管扩张、腭毛细血管扩张症 |
| 心血管 | 从右到左分流、高输出充血性心力衰竭、动脉瘤、静脉曲张、腹腔和肠系膜血管的动静脉瘘 |
| 呼吸 | 呼吸困难、肺动静脉畸形 (PAVM), 黄萎病 |
| 腹部 | 肝硬化、肝动静脉畸形、胃肠道出血 (通常发生在第 5 至第 6 个十年)、血管发育不良、毛细血管扩张症 (胃, 十二指肠, 小肠, 结肠)、动静脉畸形、便血、吐血 |
| 骨骼 | 甲床毛细血管扩张症 |
| 神经 | 脑动静脉畸形、偏头痛、短暂性脑缺血发作、缺血性中风、癫痫发作、蛛网膜下腔出血、脊柱动静脉畸形、脑出血、脑脓肿、反常的脑栓塞 |
| 血液学 | 红细胞增多症、贫血 |

基因型: HHT 主要分为 5 个分子亚型

| 亚型 | 基因 | OMIM |
|---|-------------|--------|
| Telangiectasia, hereditary hemorrhagic, 3 | <i>HHT3</i> | 601101 |
| Telangiectasia, hereditary hemorrhagic, 4 | <i>HHT4</i> | 610655 |
| Telangiectasia, hereditary hemorrhagic, 1 | <i>ENG</i> | 131195 |
| Telangiectasia, hereditary hemorrhagic, 5 | <i>GDF2</i> | 605120 |

| | | |
|---|---------------|--------|
| Telangiectasia, hereditary hemorrhagic, 2 | <i>ACVRL1</i> | 601284 |
|---|---------------|--------|

HHT 的分子遗传检测:

| 基因 | HHT 中归因于该基因的致病变异的比例 | 用该方法找到致病变异的比例 | |
|---------------|---------------------|---------------|--------------|
| | | 序列分析 | 目的基因的缺失/重复分析 |
| <i>ACVRL1</i> | 25%-57% | 90% | 10% |
| <i>ENG</i> | 39%-59% | 90% | 10% |
| <i>GDF2</i> | 3 个人 | ~100% | 未知 |
| <i>SMAD4</i> | 1%-2% | >99% | 未知 |
| 其它 | NA | NA | |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351/>

八、染色体病或基因组病

Angelman 氏症候群（天使综合征）

疾病英文名： Angelman Syndrome

发病率： 我国平均发病率为 1/1.6 万

遗传方式： /

疾病概述：

Angelman 氏症候群（AS）是一种复杂的遗传性疾病，主要影响神经系统。它的特征是严重的发育迟缓或智力残疾、严重的言语障碍、步态共济失调和/或四肢颤抖，以及一种不合时宜的快乐举止，包括频繁的大笑、微笑和兴奋。

表型：

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 神经系统 | 智力低下、运动或平衡障碍、癫痫发作 |
| 面部 | 经常发笑、伸舌不正常 |
| 四肢 | 动作机械、脚下不稳 |
| 全身 | 肌张力低下、发育迟缓 |
| 实验室检查 | 1. 脑电图：特征性脑电图放电（EEG 图形的构成为高振幅双侧峰与波活动，呈对称同步并常为单一性节律，且有每秒两个循环的慢波成分） 2. CT：单侧脑萎缩 3. 检眼镜检查：脉络膜异常色素沉着，部分患者可有视神经萎缩、眼白化病 |

基因型：

AS 是由于母源染色体 *UBE3A* 等位基因的表达缺陷造成。该缺陷通常有以下几种类型导致：AS 患者中，大约 80% 是由于 *UBE3A* 基因所在区域 15q11.2-q13 的缺失、单亲二体或印记缺陷所致；11% 是由于 *UBE3A* 基因致病变异所致；少于 1% 是由于细胞遗传学可见的染色体重排所致。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 检测方法 | 遗传致病基础 | | | | | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|--------------------------|----------------|------|------|----------|-------------|----------------|
| | 15q11.2-q13 缺失 | 单亲二体 | 印记缺失 | UBE3A 序列 | UBE3A 缺失/重复 | |
| DNA 甲基化分析 | X | X | X | | | ~80% |
| 多重连接探针扩增技术 | X | X | X | | | ~80% |
| 荧光原位杂交技术 | X | | | | | ~68% |
| 染色体微阵列 | X | X | | | | ~68% |
| 多态 DNA 标记检测 双亲 DNA 样本 | | X | | | | ~7% |
| AS 印记中心缺失分析 | | | X | | | ~3% |
| UBE3A 序列分析 | | | | X | | ~11% |
| UBE3A 基因靶向缺失/重复分析 | | | | | X | Rare |

注：X：适用对应检测方法

基因检测：第一步：MS-MLPA；第二步：UBE3A 基因二代测序；第三步：UBE3A 基因靶向缺失/重复分析。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>

Prader-Willi 综合征

疾病英文名: Prader-Willi syndrome

发病率: 1-9 / 100 000

遗传方式: /

疾病概述:

PWS 是一种罕见的先天性疾病，其特点是新生儿期和两岁内的下丘脑-垂体异常伴严重的肌张力低下，在婴儿期和成年期出现食欲过盛导致病理性肥胖风险。此外，患者还表现为轻微的外观异常、生长延迟、智力发育落后，以及情绪失控、易怒等精神异常。

表型: (按不同年龄段)

| | |
|-----------------|---|
| 出生至 2 岁 | 肌张力低下，新生儿期吮吸力差； |
| 2 至 6 岁 | 肌张力低下，曾新生儿期吮吸力差；全面发育落后； |
| 6 至 12 岁 | 肌张力低下和新生儿期吮吸力差（肌张力低下通常持续）；全面发育落后；过度饮食，若不加控制则导致向心性肥胖； |
| 13 岁至成人期 | 认知缺陷，通常有轻度智力障碍；过度饮食，若不加控制则导致向心性肥胖；下丘脑性腺机能减退和/或典型行为问题； |

基因型:

目前已知遗传学致病基础为 15 号染色体相关区域（15q11-q13 区域）的父源性基因表达缺失引起的。

| 检测方法 | 所检测的遗传学异常 | PWS 患者中检出该类型百分 |
|-------------|--------------|----------------|
| DNA 甲基化 | 缺失, UPD & ID | >99% |
| MS-MLPA | 缺失, UPD & ID | >99% |
| FISH | 缺失 | 65%-75% |
| CMA | 缺失 | 65%-75% |
| CMA-SNP 微阵列 | 缺失& 部分 UPDs | 80%-90% |
| DNA 多态性检测 | UPD & ID | 20%-30% |
| DNA 测序 | ID 伴 IC 缺失 | <1% |

基因检测: 首选 MS-MLPA 检测。

信息来源:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>

Russell-Silver 综合征

疾病英文名: Russell-Silver syndrome

发病率: 欧洲平均发病率为 1/6.5 万

遗传方式: 常染色体隐性/常染色体显性

疾病概述:

Russell-Silver 综合征 (Russell-Silver syndrome, RSS) 是一种罕见的遗传异质性疾病, 以严重的宫内及生后生长发育受限为主。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|-------------------------|
| 全身 | 身材矮小、躯体不对称、极低体重指数 (BMI) |
| 颅面部 | 三角脸、小下颌、前额突出、牙列不齐 |
| 四肢 | 肢体不对称 (主要表现为长短或粗细不一) |
| 脊柱 | 两下肢长短之差 > 3cm 可导致脊柱侧弯 |
| 实验室检查 | 暂无特别的实验室检查方法可供诊断 RSS |

基因型:

以往的研究表明该病主要由 7 号染色体母源性单亲二倍体 [UPD7 (mat)] 和 11p15 区域母源性或父源性印记基因 *IGF2* 和 *H19* 表达缺陷所致, 分别占 7%–10% 和 38%–62%; 另外有 1% 的患儿在 11p 和 7 号染色体上有结构的微小改变, 随着技术的进步, 越来越多的印记基因表达异常可能与 RSS 有关, 如 *CDKN1C* 和 *GRB10* 基因, *OSBPL5* 基因的低甲基化也可能会导致 RSS 的临床表现有关。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| RSS 类型 | 遗传机制 | 基因检测 | 突变/改变检测 | 该遗传机制导致 RSS 所占比例 |
|--------------------|-------------------------|--|---------------|------------------|
| 染色体 11p15.5 相关 RSS | 父系 11p15.5 的 IC1 甲基化的丢失 | 甲基化分析 | 父系 IC1 低甲基化 | ~35%–50% |
| | 母系 11p15.5 重复 | 缺失/重复分析 | 11p15.5 重复 | 未知 |
| 染色体 7 相关 RSS | 单亲源二体 UPD (母系) | UPD 分析 [多方法可以检测, 如 SNP 或标记分析、MS-MLPA (甲基化特异性多重连接依赖探针扩增)] | 母系染色体 7 单亲二体性 | ~7%–10% |
| | 缺失/重复分析 | 缺失/重复分析, 细胞遗传学分析 | 染色体 7 异常 | 很少 |

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1324/>

威廉姆斯综合征

疾病英文名: Williams Syndrome

发病率: /

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

威廉姆斯综合征是一种罕见的多系统神经发育疾病，其典型特征为特殊面容、心血管疾病（最常见为主动脉瓣上狭窄）、认知和发育异常以及结缔组织异常（如关节松弛）。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 心血管疾病 | 动脉狭窄，主动脉瓣上狭窄最常见；婴儿期常见外周肺动脉狭窄。 |
| 特殊面容 | 宽额，眶周浮肿，鼻短，宽口，唇厚，小下巴。 |
| 结缔组织 | 关节受限或松弛，皮肤松弛等。 |
| 神经系统 | 多数有不同程度的智力障碍。典型认知特点是语言短记忆力强、视觉空间构建能力极弱。独特的人格特征包括过度友好、普遍性焦虑、特殊恐惧症和注意力缺陷。 |
| 生长发育 | 胎儿期生长不足，70%婴儿期生长受限，成人平均身高小于第三百分位。 |
| 内分泌功能紊乱 | 特发性高钙血症、高钙尿、甲状腺功能减退、亚临床甲状腺功能减退，以及青春期提前。肥胖、糖尿病风险增加，尤其在成人期。 |

基因型:

目前已知遗传学致病基础为 7q11.23 连续基因缺失（大约 1.5-1.8Mb）的检测，而该缺失区域为包含了弹性蛋白基因 (*ELN*) 的威廉斯综合征的关键区域 (WBSCR)。

基因检测: 首选 FISH 或 CMA (染色体微阵列)。

信息来源:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1249/>

脆性 X 染色体综合征

疾病英文名: Fragile X syndrome, FXS

发病率: 男性发病率为 1/4000, 女性发病率为 1/8000。

遗传方式: X 连锁显性遗传

疾病概述:

脆性 X 综合征是指缺乏叶酸或胸腺嘧啶时 Xq27.3 处出现脆性部位, 一种发病率仅次于先天愚型(21-三体综合征)的遗传性智力低下疾病。男性的发病率及病情严重程度明显高于女性, 男性发病率为 1/4000, 占有男性智力低下患者的 10%-20%。1943 年, Martin 和 Bell 在一个家系两代人中发现 11 名逻辑性智力低下患者和两名轻度智力低下女性, 认为该家系智力低下与 x 连锁, 称为 MartinBell 综合征。

发病的分子机理:

几乎所有脆性 X 综合征的病例都是由 *FMR1* 基因内的 DNA 片段(称为 CGG 三联体重复序列)扩增而引起的。通常情况下, 这个 DNA 片段会重复 5 到 40 次。前突变(55 到 200 次重复)无或只有轻微症状。然而, 在脆性 X 综合征患者中, CGG 部分重复了 200 多次。异常扩增的 CGG 区段沉默 *FMR1* 基因(全突变), 阻止该基因产生脆性 X 智力低下蛋白(FMRP)蛋白。FMRP 蛋白质的缺失破坏神经系统的功能并导致脆性 X 综合征的体征和症状。

遗传病理学-(CGG)n 动态突变

正常等位基因: n=5-44

过渡区等位基因: 也称“灰区” n=45-54

前突变等位基因: n=55-200

全突变等位基因: n>200

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 头颈部 | 巨头, 粗脸, 大前额, 长脸, 下颌突出, 大耳朵 |
| 心血管 | 二尖瓣脱垂 |
| 胸部 | 漏斗胸 |
| 泌尿生殖系统 | 青春期后的大睾丸, 先天性大睾丸(某些患者) |
| 骨骼系统 | 脊柱侧弯, 关节松弛, 扁平足 |
| 神经系统 | 智力低下(男性中度至重度), 癫痫发作(大约 15%的男性和约 5%的女性患者), 头部运动异常, 室周异位, 过度活跃行为, 无眼神接触, 自闭症特征 |
| 其他 | 不完全外显率; 50%的女性患有学习障碍或轻度智力低下; 大多数病例(99%)由 <i>FMR1</i> 基因中扩增的三核苷酸重复(CGG)n 引起(309550.0004); |

| | |
|--------------|--|
| | 如果> 52 次重复, 重复是不稳定的; 如果> 200 次重复则有症状; 一些有前突变 (55 到 200 次重复) 的男孩可能表现出较温和的特征, 包括自闭症特征。 |
| 实验室检查 | 1. 常规染色体核型分析 2. 分子遗传检测: PCR、Southern blot、RT-PCR, 长链 PCR, 甲基化特异性三重 PCR, 细胞免疫化学方法可以检测 FMRP, FISH、序列分析等 |

基因型:

致病基因为 *FMR1*, 位于 Xq27.3, 长度为 38kbp, 有 17 个外显子和 16 个内含子。目前认为, 99% 的患者是由 *FMR1* 的**动态突变**引起, 即 5' 端非编码区 (CGG) 重复次数异常扩增及其上游 CpG 岛异常甲基化引起基因转录失活, 导致 *FMRP* 表达水平降低或缺失; 另外 1% 的患者是由基因非动态突变即**错义突变或缺失型突变**引起。

GeneReviews 收录该症分子遗传学信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 致病性变异的检测 | 该方法检测致病变异的比率 |
|-------------|-----------|--|--------------|
| <i>FMR1</i> | 致病变异的靶向分析 | PCR: <i>FMR1</i> 中的 CGG 扩增 (正常和较低的前突变范围内的等位基因大小) | >99% |
| | | Southern 印迹: <i>FMR1</i> 中的 CGG 扩增 (所有重复范围); 甲基化状态 | |
| | | AGG 三核苷酸重复基因分型。可能中断 <i>FMR1</i> CGG 重复的 AGG 三核苷酸重复的数量和位置 | 100% |
| | 甲基化分析 | <i>FMR1</i> 启动子区的甲基化 | 100% |
| | FISH | 大片段 (部分或全基因) <i>FMR1</i> 缺失 | <1% |
| | 缺失/重复分析 | 大片段 (部分或全基因) <i>FMR1</i> 缺失/重复 | <1% |
| | 序列分析 | <i>FMR1</i> 序列变异 | <1% |

基因检测: 首选 PCR+毛细管电泳 (片段分析) 或选择 Southern 印迹或甲基化特异性 PCR。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/>

特纳综合征

疾病英文名: Turner syndrome

发病率: 新生儿中占 1/5000

遗传方式: /

疾病概述:

特纳综合征是一种影响女性发育的染色体病症。特纳综合征的最常见特征是身材矮小，在 5 岁左右就会变得明显。早期卵巢功能丧失（卵巢功能减退或卵巢早衰）也很常见。特纳综合征患者中约有 30% 的女性颈部有额外的褶皱（蹼颈部），脖子后面的低发际线，浮肿或肿胀（淋巴水肿）手脚，骨骼异常或肾脏问题。三分之一到二分之一特纳氏综合征是天生的心脏缺陷，如大血管导致心脏（变窄的缩窄主动脉）或连接主动脉的瓣膜异常与心脏（主动脉瓣）。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|----------|---|
| 骨骼、生殖系统等 | 身材矮小、体弱多病、骨质疏松，且智力略低于正常；心血管畸形、肾畸形；原发性卵巢功能衰竭；成年后多发糖尿病、心脏病、高血脂、高血压及各种自身免疫性疾病且听力会过早衰弱甚至耳聋。 |
| 实验室检查 | 1. 实验室检查 激素水平检测、染色体检查、骨密度检查。 2. 其他辅助检查 阴道镜检查、腹腔镜检查。 |

基因型:

女性一条 X 染色体丢失 (45, X)，导致特纳综合征。

基因检测策略: 首选核型分析

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/turner-syndrome>

克氏综合症

疾病英文名： Klinefelter syndrome

发 病 率： 平均发病率为 1/500~1000

遗 传 方 式： /

疾病概述：

克氏综合症是人类常见的性染色体疾病，也是男性无精子症最常见的病因，其中只有 1/4 的病例被诊断，约 80% 的病例为染色体数目畸变 47, XXY，剩余 20% 包括 46, XY/47, XXY 的嵌合体，更多的 X 染色体（如 48, XXXY；49, XXXXY）

表型：

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 泌尿生殖系统 | 小而硬的睾丸、不育、小阴茎、两侧乳房肥大 |
| 生长发育 | 青春期时身材细长、皮肤细嫩，声音尖细，无胡须，体毛少 |
| 神经系统 | 部分患儿可有热性惊厥的表现 |
| 实验室检查 | 1. 精液检查：为无精症或极度少精子症 2. 激素检查：促性腺激素 FSH、LH 明显升高，血浆 T 降低，呈两高一低的表现 |

基因型： 染色体数目异常。

基因检测： 首选染色体核型分析。

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/klinefelter-syndrome>

猫叫综合征（5P-综合征）

疾病英文名： cri-du-chat syndrome

发病率： 平均发病率为 1/2~5 万

遗传方式： /

疾病概述：

猫叫综合征是由于患者第 5 号染色体短臂部分缺失引起的染色体缺失综合征，故又名 5p-综合征。

表型：

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 神经系统 | 严重的智力低下、语言障碍、童年期肌张力过低，成年期转为肌张力过高 |
| 生长发育 | 生长发育迟缓、似猫叫哭声、颅面部发育不良、具有特殊面容：小头，圆脸，眼距宽，外眦下斜，耳位低，小下颌，牙错位咬合，随着年龄增长哭声和面部异常可以正常化、皮纹异常、脊柱侧弯、肋骨畸形 |
| 心血管系统 | 1/2 病例合并先天性心脏病或其他畸形 |
| 泌尿系统 | 尿路感染、尿浓缩功能下降及酸化功能减退、现肾衰时则有贫血、肾性骨病等尿毒症表现 |
| 其他 | 高血压、在胎儿期发病的患儿常有羊水过少以及难产史 |
| 实验室检查 | 影像学检查、心电图、脑电图：用于检测猫叫综合征合并的疾病和畸形，如先天性心脏病、脊柱侧弯、肋骨畸形等 |

基因型： 第 5 号染色体短臂部分缺失

基因检测： 首选 CMA

信息来源

<http://omim.org/entry/123450>

九、泌尿系统疾病

Alport 综合征

疾病英文名: Alport Syndrome

发病率: 全球平均发病率为 1-9/100,000

遗传方式: X 连锁显性/常染色体显性/常染色体隐性

疾病概述:

Alport 综合征是遗传的肾小球肾病伴血尿，最终发展为终末期肾衰竭，伴感音神经性耳聋。致病机理为 IV 型胶原蛋白的结构性缺陷，该蛋白是肾小球基底膜的组成成分。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 眼 | 前圆锥形晶状体，角膜病变 |
| 耳 | 感音神经性耳聋 |
| 肾 | 肾小球肾病，血尿，蛋白尿，终末期肾衰竭，疾病早期肾小球基底膜变薄，疾病晚期肾小球基底膜变厚，肾小球基底膜分裂，分散薄层状 |
| 其他 | 血小板减少和血管瘤 |

基因型:

该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 患者中检出该基因致病变异百分比 | 遗传模式 | 检测方法 |
|--------------------------------|-----------------|------|--------------|
| <i>COL4A5</i> | 65% | XLD | 序列分析；片段缺失/重复 |
| <i>COL4A3</i> <i>COL4A4</i> | 15% | AR | 序列分析；片段缺失/重复 |
| <i>COL4A3</i> <i>COL4A4</i> | 20% | AD | 序列分析；片段缺失/重复 |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1207/>

非典型溶血性尿毒症

疾病英文名: Atypical hemolytic-uremic syndrome

发病率: 美国平均发病率为 1/50 万

遗传方式: 常染色体显性或常染色体隐性

疾病概述:

非典型溶血性尿毒症是一种主要影响肾脏功能的疾病。这种疾病可以发生在任何年龄，导致异常的血栓形成在肾脏小血管中的形成。这些凝块如果限制或阻止血流，可能会引起严重的症状。非典型溶血性尿毒症征的特点是凝血异常三个主要特征：溶血性贫血、血小板减少和肾功能衰竭。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 皮肤 | 异常的苍白或发黄、容易擦伤、易出血 |
| 眼睛 | 黄疸 |
| 全身 | 头晕、恶心、呕吐、乏力、高血压、体液潴留 |
| 肾脏 | 血尿、蛋白尿、少尿或多尿 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">肾脏病理检查：系膜增宽，毛细血管壁增厚、内皮细胞肿胀，毛细血管微血栓、肾小动脉病变（小叶间动脉血栓，动脉内膜水肿，肌内膜细胞增生，肾小球缺血）、炎细胞浸润血常规：红细胞计数减少、血小板计数减少 |

基因型:

被称为 *CFH* 的基因变异是最常见的，在所有非典型溶血性尿毒症综合征患者中约有 30%，其他基因的变异在较小比例的病例中都被鉴定出来。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 (表型名称) | 该基因导致遗传性 aHUS 所 占比例 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|-----------------------------|------------------------|----------------|------------|
| | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>C3</i> (aHUS5) | 2%–8% | 100% | 未知 |
| <i>CD46</i> (aHUS2) | 5%–9% | 100% | 未知 |
| <i>CFB</i> (aHUS4) | 12 个病例 | 100% | 未知 |
| <i>CFH</i> (aHUS1) | 21%–22% | 95%–97% | 3%–5% |
| <i>CFH/CFHR1</i> 杂合等位基 因 | 3%–5% | NA | 100% |
| <i>CFHR1/CFH</i> 杂合等位基 因 | 12 个病例 | NA | 100% |
| <i>CFHR1/CFHR4</i> 缺失 | 12 个病例 | NA | 100% |
| <i>CFHR3/CFHR1</i> 缺失 | 26.5% | NA | 100% |
| <i>CFI</i> (aHUS3) | 4%–8% | 100% | 未知 |
| <i>DGKE</i> (aHUS7) | 27% 患病个体年龄 < 1 岁 | 100% | 未知 |
| <i>THBD</i> (aHUS6) | 5% | 100% | 未知 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1367/>

Gitelman 综合征

疾病英文名: Gitelman Syndrome

发病率: 全球我国平均发病率为 1/4 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

Gitelman 综合征 (Gitelman Syndrome) 是 Bartter 综合征 (BS) 的一种变异型, 又称伴低尿钙、低血镁的巴特综合征, 属常染色体隐性遗传的肾小管疾病, 患有 Gitelman 综合征的个体会有过度疲倦、低血压和关节软骨钙化症, 也可能增加室性心律失常发生的危险。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 肾 | 肾钾、镁消耗、肾小球旁细胞增生、尿钙低、夜尿增多、 |
| 神经系统 | 癫痫发作、感觉异常、剧烈运动后麻痹、嗜盐 |
| 甲状腺 | 甲状腺损伤、增加血浆肾素 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 血液尿液分析: 低血钾、低血镁、低氯性代谢性碱中毒、尿钙低2. 检眼镜检查: 双眼颞侧多个黄白色病灶3. 眼部 B 超检查: 显示多个回声区4. 骨关节 X 线检查: X 线片可显示焦磷酸钙沉积在左膝关节软骨区 |

基因型:

致病基因为 *SLC12A3* 基因, 突变类型主要为点突变, 目前, Thr60Met 是亚洲人最常见的变异, 但在其他种族中尚未发现。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/gitelman-syndrome#definition>

遗传性低镁血症

疾病英文名: Hereditary Hypomagnesemia

发病率: Gitelman 综合征全世界平均发病率为 1/4 万

遗传方式: 常染色体显性/常染色体隐性

疾病概述:

镁离子是存在于细胞内的主要阳离子，在蛋白合成、核酸稳定、神经肌肉兴奋性和氧化磷酸化方面起重要作用。在正常生理情况下，细胞外镁离子浓度较稳定(0.74～1.03mmol/L)。导致低镁血症的主要原因是摄入过少、肠吸收不良、肾脏丢失。

遗传性低镁血症包括

1. 家族性低镁血症合并高尿钙和肾钙质沉着 (HOMG3);
2. 常染色体显性遗传低镁血症合并低尿钙 (HOMG2);
3. 家族性低镁血症继发低钙血症 (HOMG1)
4. 常染色体显性遗传低钙血症;
5. 染色体隐性低镁血症 (HOMG4);
6. 经典型 Bartter 综合征 (包含 Gitelman 综合征)

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 神经系统 | 精神运动发育迟滞、癫痫 |
| 眼睛 | 远视、散光、斜视、近视、角膜钙化、眼球震颤、视野缺损、圆锥角膜、脉络膜视网膜炎 |
| 泌尿生殖器 | 复发性尿路感染、多尿、肾钙质沉着、肾结石、进行性肾功能不全、肾功能衰竭、肾脏镁丢失过多 |
| 胃肠 | 腹痛、喂食障碍 |
| 肌肉 | 肌无力和强直、肌肉痉挛、软骨钙质沉着病 |
| 代谢 | 烦渴、不完整的肾小管性酸中毒 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 血常规2. 血生化: 可见血镁或钙水平降低, 血 PTH 水平异常, 血浆肾素和醛固酮水平;3. 血气分析: 代谢性碱中毒;4. 尿生化: 钠/钾/镁/钙/氯异常;5. 内分泌功能测定: 甲状旁腺激素、FT3 和 ALD 升高;6. 脑电图: 正常;7. CT/MRI: 双侧额叶、颞叶蛛网膜下腔增宽。 |

基因型:

| 表型分类 | 致病基因 | 遗传模式 |
|------------------------------------|-----------------------|--------|
| 家族性低镁血症合并高尿钙和肾钙质沉着 (HOMG3 和 HOMG5) | <i>CLDN16/CLDN19</i> | 常染色体隐性 |
| 遗传低镁血症合并低尿钙 (HOMG2) | <i>FXYP2</i> | 常染色体显性 |
| 家族性低镁血症继发低钙血症 (HOMG1) | <i>TRPM6</i> | 常染色体隐性 |
| 低镁血症 (HOMG4) | <i>EGF</i> | 常染色体隐性 |
| 遗传低钙血症 | <i>CASR</i> | 常染色体显性 |
| 经典型 Bartter 综合征 I 型 | <i>SLC12A1</i> | 常染色体隐性 |
| 经典型 Bartter 综合征 II 型 | <i>KCNJ1</i> | 常染色体隐性 |
| 经典型 Bartter 综合征 III 型 | <i>CLCNKB</i> | 常染色体隐性 |
| 经典型 Bartter 综合征 IV 型 | <i>BSND</i> | 常染色体隐性 |
| 经典型 Bartter 综合征 V 型 | <i>CASR</i> | 常染色体显性 |
| Gitelman 综合征 | <i>SLC12A3/CLCNKB</i> | 常染色体隐性 |

遗传性低镁血症亚型汇总:

| HOMG 亚型 | HOMG1 | HOMG2 | HOMG3 | HOMG4 | HOMG5 | HOMG6 |
|---------|--------------|--------------|---------------|------------|---------------|--------------|
| 致病基因 | <i>TRPM6</i> | <i>FXYP2</i> | <i>CLDN16</i> | <i>EGF</i> | <i>CLDN19</i> | <i>CNNM2</i> |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/gitelman-syndrome#>

杨璐, 孙若鹏. 遗传相关性低镁血症[J]. 国际儿科学杂志, 2010, 37(5):524-526.

阵发性睡眠性血红蛋白尿

疾病英文名: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

发病率: 欧洲平均发病率为 2.5/100 万

遗传方式: /

疾病概述:

阵发性睡眠性血红蛋白尿 (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH) 是一种少见的获得性克隆性造血干细胞疾病, 表现为溶血性贫血、血栓和骨髓衰竭。PNH 是由造血干细胞出现磷脂酰肌醇糖苷 A (phosphatidylinositol glycan class A, PIGA) 基因一个或多个突变导致的。其突变导致糖基化磷酸酰基醇锚定蛋白

(glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins, GPI-APs) CD55 和 CD59 缺失, 引起补体旁路途径的持续性低速激活, 导致了慢性血管内溶血。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 泌尿生殖系统 | 夜间血红蛋白尿、男性勃起功能障碍 |
| 全身 | 疲倦、嗜睡、乏力 |
| 心血管系统 | 偶有静脉血栓、肺动脉高压 |
| 其他 | 可有腹痛、吞咽困难 |
| 实验室检查 | 外周血流失细胞术检测: 发现 2 个细胞系存在 GPI-APs 缺失或严重缺乏即可诊段。血细胞标记单抗和荧光气单胞溶素 (fluorescent aerolysin, FLAER) 后进行 FCM 检测已成为 PNH 诊断的指南共识 |

基因型:

致病基因为 *PIGA* 基因, 突变类型主要为点突变。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

《可治性罕见病》, 陈静主编

常染色体隐性多囊肾病

疾病英文名: Autosomal recessive polycystic kidney disease

发病率: 平均发病率为 1/2~4 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

常染色体隐性遗传性多囊肾病 (ARPKD) 是一种主要影响肾脏和胆道系统的遗传性和进行性疾病, 以肝门脉系统发育不全为特征, 包括胆管板重塑缺陷, 胆管增生和先天性肝纤维化。ARPKD 多发于新生儿期和婴儿期, 约 50% 的病例可于产前诊断, 但也有少数病例可在儿童期, 甚至是成年期才发病。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 肾脏 | 肾脏肿大、多囊肾、腹部显著肿块 |
| 呼吸系统 | 肺发育不全、呼吸窘迫 |
| 肝脏 | 先天性肝纤维化、肝肿大和门脉高压 |
| 泌尿系统 | 尿路感染、尿浓缩功能下降及酸化功能减退、现肾衰时则有贫血、肾性骨病等尿毒症表现 |
| 其他 | 高血压、在胎儿期发病的患儿常有羊水过少以及难产史 |
| 实验室检查 | 1、超声: 是最常用的初筛和产前诊断方法。严重病例孕 12 周就出现羊水减少、膀胱空虚; 大部分患者在婴儿期或儿童期出现特征性表现, 如肾脏体积增大, 皮、髓质回声增强, 肾脏集合系统显示不清, 肾脏与周围组织分界模糊; 成年患者肾脏超声表现有所改变, 肾脏体积可能正常, 但可见小于 1.5cm 的多发囊肿。皮髓质分界模糊, 扩张的集合管壁反射超声而使皮质回声增强 2、CT 及磁共振成像: 磁共振胆管造影能发现超声漏检的病变, 但不适用于 3 岁以下的儿童 3、病理表现: 显示门静脉纤维化 |

基因型:

致病基因为 *PKHD1* 基因, 突变散布于整个基因, 没有明显的突变热点。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|--------------|------------|----------------|
| <i>PKHD1</i> | 序列分析 | ~73% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 1%~2% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1326/>

家族性低血钾症

疾病英文名: Hypokalemic periodic paralysis

发病率: 1 /100,000

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

低钾性周期性麻痹(HOKPP)的特征是伴随血钾水平下降(低钾血症)的肌肉麻痹发作。发作通常涉及暂时无法移动手臂和腿部的肌肉。第一次发作通常发生在儿童期或青春期。攻击可持续数小时或数天,并且HOKPP患者的攻击频率也不同。频率通常在15至35岁之间最高,然后随着年龄而降低。一些患有HOKPP的人也会发展为迟发性近端肌病。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 肌肉, 软组织 | 发作性松弛无力或瘫痪、低钾血症、压力, 疲劳 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">血清钾检测 血清钾降低, 通常低于 3.5mmol/L。心电图 显示 PR 与 QT 间期延长, 出现 U 波, ST 段下降, T 波低平或倒置。肌电图 发作时肌电图可显示肌源性受损。葡萄糖诱发试验 在心电监护下, 口服葡萄糖 50g, 同时皮下注射胰岛素 10U 后, 每隔 1 小时观察肌力、血钾及心电图变化。 |

基因型:

表型对应的基因型情况如下:

| 亚型 | 基因 | OMIM |
|-----------------------------------|----------------|--------|
| Hypokalemic periodic paralysis, 1 | <i>CACNA1S</i> | 114208 |
| Hypokalemic periodic paralysis, 2 | <i>SCN4A</i> | 603967 |

GeneReviews 收录 Hypokalemic Periodic Paralysis 的检测方法:

| 基因 | HypoPP 中归因于该基因遗传变异的 | 用该方法发现致病变异的 | |
|----------------|---------------------|-------------|-------------|
| | | 序列分析 | 目标基因缺失/重复分析 |
| <i>CACNA1S</i> | ~40%-60% | ~100% | 未知 |
| <i>SCN4A</i> | 7%-14% | ~100% | 未知 |
| 未知 | ~30% | NA | |

基因检测：首选二代测序

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1338/>

高前列腺素 E 综合征（巴特综合征）

疾病英文名: Hyperprostaglandin E syndrome (Bartter syndrome)

发病率: /

遗传方式: 常染色体隐性/X 连锁隐性

疾病概述:

Bartter 综合征具有显著的盐消耗, 低钾代谢性碱中毒和高钙尿多个症状, 目前, OMIM 数据库已收录 1 型、2 型、3 型、4A 型、4B 型、5 型综合征和感觉神经性耳聋伴轻度肾功能不全共 7 种表型。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 发育 | 身材矮小、低出生体重 |
| 头和颈部 | 大头、突出的额头、三角脸、大耳廓、大眼睛 |
| 心血管 | 低血压或正常 |
| 腹部 | 便秘、呕吐、腹泻 |
| 泌尿生殖系统 | 肾盐消耗、肾脏钙萎缩、肾钙质沉着症、肾脏肾小球旁细胞肥大/增生多尿症 |
| 骨骼 | 骨质减少、软骨钙质沉着症 |
| 肌肉、软组织 | 普遍脆弱、肌肉痉挛、搐搦症 |
| 中枢神经系统 | 发育迟缓、精神发育迟滞、癫痫发作、感觉异常 |
| 代谢 | 脱水、烦渴、低钾代谢性碱中毒、发烧 |
| 内分泌 | 升高的血浆肾素、升高的血浆醛固酮 |
| 血液学 | 血小板聚集缺陷 |
| 产前表现 | 羊水、胎儿多尿、羊水过多、氯化物含量升高、早产 |
| 实验室检查 | 低钾血症、血清前列腺素 E ₂ 增加、前列腺素过多、高钙尿症、低色素血症、尿钾增加、尿氯化物增加 |

基因型:

与巴特综合征表型相关的基因型如列表所示:

| 亚型 | 基因 | OMIM |
|--|---------------|--------|
| Bartter syndrome, type 4b, digenic | <i>CLCNKA</i> | 602024 |
| Bartter syndrome, type 3 | <i>CLCNKB</i> | 602023 |
| Bartter syndrome, type 4b, digenic | <i>CLCNKB</i> | 602023 |
| Sensorineural deafness with mild renal dysfunction | <i>BSND</i> | 606412 |

| | | |
|--|----------------|--------|
| Bartter syndrome, type 4a | <i>BSND</i> | 606412 |
| Bartter syndrome, type 2 | <i>KCNJ1</i> | 600359 |
| Bartter syndrome, type 1 | <i>SLC12A1</i> | 600839 |
| Bartter syndrome, type 5, antenatal, transient | <i>MAGED2</i> | 300470 |

基因检测：首选二代测序

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/bartter-syndrome>

十、内分泌系统疾病

先天性肾上腺发育不良

疾病英文名: Congenital Adrenal Hypoplasia

发病率: 欧洲平均发病率 1/65 万、X 连锁发病率 1/1.25 万

遗传方式: X 连锁隐性/常染色体隐性

疾病概述:

先天性肾上腺发育不良 (Congenital Adrenal Hypoplasia, AHC) 是一大组由各种遗传病因所致的糖皮质激素产生不足、伴或不伴盐皮质激素不足的病变。该病临床表现存在个体差异, 病因不同, 发病年龄和病情严重程度也都不同, 多为慢性过程, 但随时可能发生肾上腺危象, 从而导致生命危险。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 神经系统 | 乏力、易疲劳、表情淡漠、嗜睡 |
| 消化系统 | 食欲缺乏、嗜咸食、体重减轻、消化不良 |
| 心血管系统 | 血压降低、常有头昏、眼花或直立性昏厥 |
| 皮肤 | 皮肤、黏膜色素沉着 |
| 生殖系统 | 阴毛脱落、女性闭经、男性性功能减退 |
| 实验室检查 | 1. 血液分析: 低血钠、高血钾、低血糖、血清皮质醇降低、血清促黄体生成素 (LH) 降低、血清促卵泡激素 (FSH) 降低、血清雄激素降低、血清睾酮降低、促肾上腺皮质激素 (ACTH) 增加 2. 葡萄糖耐量试验: 呈低平曲线 3. 肾上腺 CT 检查: 可发现相应病变 |

基因型:

致病基因主要为 *NROB1* 基因, 突变类型主要为点突变。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|--------------|------------|----------------|
| <i>NROB1</i> | 序列分析 | ~75% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | ~25% |
| | 染色体微阵列 | <25% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1431/>

先天性高胰岛素性低血糖血症

疾病英文名: Congenital Hyperinsulinemic Hypoglycemia

发病率: 我国平均发病率为 1/5 万

遗传方式: 常染色体隐性/常染色体显性

疾病概述:

先天性高胰岛素性低血糖血症 (Congenital Hyperinsulinemic Hypoglycemia, CHH) 是一种导致个体胰岛素水平异常增高的状态, 主要由胰岛 β 细胞异常分泌胰岛素所致。是婴幼儿和儿童持续性复发性低血糖的重要原因之一。胰岛素是一种激素, 它有助于控制血糖水平。患有这种疾病的人会反复发生低血糖, 可导致不可逆的中枢神经系统损伤, 故早期识别、诊断和合理处理十分重要。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 神经系统 | 嗜睡、易怒、呼吸困难、癫痫发作、智力残疾、脑损伤、昏迷 |
| 头部 | 面色苍白、多汗 |
| 心脏 | 心动过速 |
| 眼部 | 视力丧失 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 在低血糖期间 (无论是自发还是禁食期间, 血糖 < 40 mg/dL), 获得 3-6 份血液样本进行测量2. 获取尿液样本进行测量3. 进行胰高血糖素刺激实验。在注射 0.03 mg/kg 胰高血糖素后血糖升高超过 30mg/dl, 并且排除了原发性肝或代谢缺陷4. 计算葡萄糖需求量。大于 15 mg/kg/min (正常新生儿 5-8 mg/kg/min、年龄较大新生儿或儿童 3-5 mg/kg/min) 的需求则高度提示高胰岛素低血糖血症 |

基因型:

致病基因为 *ABCC8*、*KCNJ11*、*GLUD1*、*HNF4A*、*GCK*、*HADH*、*UCP2*、*SLC16A1*、*HNF1A* 等基因, 其中以 *ABCC8* 基因是该疾病最常见的基因。

GeneReviews 收录致病性基因变异信息如下:

| 基因 | 该检测方法检出致病变异百分比 | 检测方法 | 变异体检测 |
|---------------|----------------|-------------|--------------------------------|
| <i>ABCC8</i> | 45% | 致病性变异体的靶向分析 | p. Phe1387del, c. 3989-9G>A |
| | | | p. Val187Asp, p. Glu1506Lys |
| | | 靶基因缺失/重复分析 | 多外显子检测 |
| | | 序列分析 | 序列变异 |
| <i>KCNJ11</i> | 5% | 序列分析 | 序列变异 |
| | | 靶基因缺失/重复分析 | 未知 |
| <i>GLUD1</i> | 5% | 序列分析 | 序列变异 |
| | | 选择外显子的序列分析 | 外显子 6, 7, 10, 11, 12 |
| <i>HNF4A</i> | 5% | 序列分析 | 序列变异 |
| | | 靶基因缺失/重复分析 | 未知 |
| <i>GCK</i> | <1% | 序列分析 | 序列变异 |
| | | 靶基因缺失/重复分析 | 未知 |
| <i>HADH</i> | <1% | 序列分析 | 序列变异 |
| | | 靶基因缺失/重复分析 | 多外显子检测 |
| <i>UCP2</i> | <<1% | 序列分析 | 序列变异 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1375/>

特发性低促性腺激素性性腺功能减退症

疾病英文名: Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism

发病率: 平均发病率为 (1~10) / 10000

遗传方式: 常染色体显性/常染色体隐性/X连锁隐性

疾病概述:

特发性低促性腺激素性性腺功能减退 (IHH) 是由于先天性下丘脑 GnRH 神经元缺陷、或 GnRH 合成、分泌或作用障碍, 导致垂体分泌促性腺激素减少, 进而引起性腺功能不足。根据是否伴有嗅觉障碍分为两个亚型: 伴有嗅觉缺失或减退的称为卡尔曼综合征 (Kallmann syndrome, KS); 嗅觉正常者, 称为嗅觉正常的特发性低促性腺激素性性腺功能减退症 (normosmic idiopathic HH, nIHH)。男女比例为 4~5:1。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 头颈部 | 脸: 面部不对称 (有些病人) 鼻子: 嗅觉缺失症或嗅觉减退 耳朵: 听力损失, 外耳发育不良 (罕见) 眼睛: 虹膜缺损 (罕见) 口: 唇裂、腭裂 |
| 骨骼 | 骨质疏松症 (在一些病人中) 手: 指弯曲 (罕见)、第四和第五掌骨的融合 (罕见)、缺指畸形 |
| 泌尿生殖器 | 外生殖器 (男性): 小阴茎 内生殖器 (男): 单边或双边隐睾症、小睾丸、无精症 内生殖器 (女): 下丘脑性闭经 (一些携带者中) 肾脏: 单侧肾发育不全 (某些病人) |
| 神经系统 | 嗅球发育不全、双性同步运动 (手部的镜像运动, 在一些患者中) |
| 内分泌 | 性腺机能减退、自发青春期的失败、低睾酮水平、低促黄体激素 (LH) 水平、低促卵泡激素 (FSH) 水平、低睾酮水平、低雌二醇水平 |
| 实验室检查 | 1. 一般检查: 肝肾功能、血尿常规; 2. 性激素水平: FSH, LH, 睾酮, 雌二醇, 孕酮等低于正常水平; 3. GnRH 兴奋试验: LH 的分泌反应一般是减低的; 4. 影像学检查: 包括大脑、睾丸和肾脏 B 超 (检查有无单侧肾脏缺失) 和鞍区 MR (以排除各种垂体和下丘脑病变); MRI 可见嗅球发育不良, 脑白质改变, 胼胝体萎缩。 |

基因型：目前已明确 20 余种基因变异可导致 IHH：

| 表型分类 | 致病基因 | 遗传模式 |
|-------|---------------|-------------------|
| IHH1 | <i>KAL1</i> | X 连锁隐性遗传 |
| IHH2 | <i>FGFR1</i> | 常染色体显性遗传 |
| IHH3 | <i>PROKR2</i> | |
| IHH4 | <i>PROK2</i> | |
| IHH5 | <i>CHD7</i> | |
| IHH6 | <i>FGF8</i> | |
| IHH7 | <i>GNRHR</i> | |
| IHH8 | <i>KISS1R</i> | |
| IHH9 | <i>NELF</i> | 常染色体显性遗传 |
| IHH10 | <i>TAC3</i> | 常染色体隐性遗传 |
| IHH11 | <i>TACR3</i> | |
| IHH12 | <i>GNRH1</i> | |
| IHH13 | <i>KISS1</i> | |
| IHH14 | <i>WDR11</i> | 常染色体显性遗传 |
| IHH15 | <i>HS6ST1</i> | |
| IHH16 | <i>SEMA3A</i> | |
| IHH17 | <i>SPRY4</i> | |
| IHH18 | <i>IL17RD</i> | 常染色体显性遗传/常染色体隐性遗传 |
| IHH19 | <i>DUSP6</i> | 常染色体显性遗传 |
| IHH20 | <i>FGF17</i> | |
| IHH21 | <i>FLRT3</i> | |
| IHH22 | <i>FEZF1</i> | 常染色体隐性遗传 |
| IHH23 | <i>LHB</i> | |
| IHH24 | <i>FSHB</i> | |

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | IHH 归因于该基因的致病变异比例 | 该方法检测到的致病变异的比例 | |
|---------------------------------|---------------------|----------------|-------------------------|
| | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>ANOS1</i> (<i>KAL1</i>) | 5%-10% (KS) | ~88%-99% | ≤12%一项研究 (4/33 人/KS) |
| <i>CHD7</i> | 5%-10% (KS or nIHH) | ~100% | 未知 |
| <i>FGFR1</i> | ~10% (KS or nIHH) | ~99% | 罕有 |
| <i>GNRHR</i> | 5%-10% (nIHH) | ~100% | 未知 |
| <i>IL17RD</i> | 2%-5% (KS or nIHH) | ~100% | 未知 |
| <i>PROKR2</i> | ~5% (KS or nIHH) | ~100% | 未知 |
| | | | |
| <i>SOX10</i> | 2%-5% (KS) | ~100% | 未知 |
| <i>TACR3</i> | ~5% (nIHH) | ~100% | 未知 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1334/>

卡尔曼综合症

疾病英文名: Kallmann syndrome

患病率: 1-9 / 100 000

遗传方式: 常染色体显性/常染色体隐性/X连锁隐性

疾病概述:

卡尔曼综合症亦称幼稚嗅觉丧失综合征,是一种发育障碍的遗传性疾病,其特征是先天性促性腺激素释放激素(GnRH)缺乏导致的先天性促性腺激素性腺功能减退症(CHH)与嗅觉丧失或嗅觉减退(嗅球发育不全或发育不良)。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 生殖系统 | 性腺发育不良: 男性患者表现为阴茎短小, 睾丸体积小(容积<4 mL), 无精子发生或隐睾, 青春期无第二性征。女性患者表现为原发性闭经, 乳房发育差, 内外生殖器均呈幼稚型。 |
| 生长发育 | 由于性激素缺乏, 骨骺愈合延迟, 身材细长, 指距超过身高5mm以上, 骨龄落后。 |
| 面部 | 嗅觉丧失或减退, 可合并单侧肾发育异常、唇裂、腭裂, 肢体联带运动, 眼球运动异常, 感觉性神经性耳聋 |
| 实验室检查 | 1. 血卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)、睾酮(T)、雌二醇(E ₂)均降低。 2. 人绒毛膜促性腺激素(HCG)刺激试验显示血T、E ₂ 明显升高。 |

基因型:

致病基因为 *ANOS1*、*CHD7*、*FGF8*、*FGFR1*、*PROK2* 等基因

以下为 GeneReviews 推荐分子遗传学检测相关信息:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|---------------------------------|------------|----------------|
| <i>ANOS1</i> (<i>KAL1</i>) | 序列分析 | 88%–99% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | <12% |
| <i>CHD7</i> | 序列分析 | ~100% |
| <i>FGFR1</i> | 序列分析 | 99% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 罕见 |
| <i>IL17RD</i> | 序列分析 | ~100% |
| <i>PROKR2</i> | 序列分析 | ~100% |
| <i>TACR3</i> | 序列分析 | ~100% |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1334/>

莱伦氏综合症

疾病英文名: Laron syndrome

患病率: 极为罕见, 目前全世界已报道仅有 300 多例

遗传方式: 常染色体隐性遗传

疾病概述:

莱伦氏综合症是一种罕见的遗传性生长障碍疾病, 患者因生长激素受体 (GHR) 缺陷引发对生长激素抵抗或不敏感而导致严重的生长迟缓。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 生长发育 | 严重矮小, 出生后生长迟缓, 生长速率明显下降, 骨龄延迟; 躯干肥胖, 小手小足; 男性患者常有小阴茎, 青春期延迟, 但男女生育力一般正常。 |
| 面部 | 特殊面容: 头发稀少, 额颞部发际线后退, 前额突出; 与小身材不成比例的大头 (虽头尾正常), 低鼻梁, 浅眼眶, 蓝巩膜, 小下颌, 可有单侧上睑下垂及脸不对称。 |
| 代谢 | 空腹低血糖, 甚至惊厥; 胆固醇和低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 水平升高。 |

基因型:

致病基因为 *GHR* 基因, 突变类型有点突变、移码突变、剪接突变和一种独特的内含子突变导致一个假基因的插入等。

基因检测: 首选 Sanger 测序或二代测序。

信息来源

《可治性罕见病》, 陈静主编

新生儿糖尿病

疾病英文名: neonatal diabetes mellitus

发病率: 平均发病率为 1/21.5~40 万

遗传方式: 常染色体显性/常染色体隐性

疾病概述:

新生儿糖尿病是一种罕见的特殊类型糖尿病,指足月产后 6 个月内出现的高血糖,至少持续 2 周。特点是高血糖(高血糖),这是由于部分或完全胰岛素的缺乏引起的。根据临床特征的不同,NDM 又分为暂时性新生儿糖尿病(transient neonatal diabetes mellitus, TNDM)和永久性新生儿糖尿病(permanent neonatal diabetes mellitus, PNDM),各约占 50%。TNDM 在发病 3~6 个月内高血糖可以自行缓解或消失,但约半数会在青少年期疾病再现;PNDM 则高血糖持续终身。PNDM 缺少典型的“三多一少”表现约 40%的患儿就诊时即已处于酮症酸中毒状态。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 生长 | 低出生体重、宫内生长迟缓 |
| 头颈 | 头一突出额骨缝、脸一长人中、耳朵一厚的耳朵、眼睛一眼睑下垂、鼻子一小、短鼻子前倾的鼻孔、口一下滑的嘴 |
| 腹部 | 胰腺 β -细胞功能障碍 |
| 骨骼 | 肢体挛缩、手指弯曲 |
| 神经系统 | 中枢神经系统—发育迟缓,运动发育迟缓,轴向张力减退,分散张力减退,癫痫,高度节律失调 周围神经系统—糖尿病周围神经病变长期存在 |
| 肌肉、软组织 | 肌肉无力 |
| 实验室检查 | 1. 血糖测定:高血糖症的血糖浓度 $>7.0\text{mmol/L}$,低血糖症的血糖浓度 $<2.8\text{mmol/L}$ (葡萄糖氧化酶法) 2. 血浆胰岛素和 c 肽水平测定(化学发光法); 3. 口服葡萄糖耐量试验(OGTT); 4. 糖化血红蛋白(HbA1c)测定(高效液相色谱法); 5. 尿液分析:尿糖/尿酮/尿白蛋白。 |

基因型:

目前已发现 20 余种 PNDM 致病基因,其中以编码胰岛 β 细胞腺苷三磷酸敏感性钾通道(K_{ATP})的基因变异最为常见,即 *KCNJ11/ABCC8* 杂合变异。PNDM 还可能由葡萄糖激酶基因(*GCK*)的纯合突变引起的,或 *ABCC8* 和 *INS* 基因的杂合或纯合变异。

TNDM 分为 3 型:1 型 TNDM,即染色体 6q24 印迹异常所致的 TNDM,占 70%;2 型由 *ABCC8* 基因变异所致,3 型由 *KCNJ11* 基因变异所致,后两者合称为 KATP 通道基因相关性 TNDM,共占 25%。还有少部分由 *INS*、*HNF-1 β* 等基因异常所致。

GeneReviews 收录分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 该基因中 PNDM 致病变异比例 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|---------------|------------------|----------------|------------|
| | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>ABCC8</i> | 19% | 100% | 未见报道 |
| <i>GCK</i> | 4% | 100% | 未见报道 |
| <i>INS</i> | 20% | >99% | 1 family |
| <i>KCNJ11</i> | 30% | 100% | 未见报道 |
| <i>PDX1</i> | <1% | 100% | 未见报道 |

基因检测：首选二代测序。

GeneReviews 收录 6q24 相关的暂时性新生儿糖尿病分子遗传学检测信息如下：

| 分级检测策略 | 遗传机制 | 检测方法 | 与 6q24 有关的 TNDM 中确定的百分比 | |
|--------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-----|
| 1 级 | 6q24 DMR 区域低甲基化包括中心印迹缺失 | 甲基化/非甲基化 DNA 的比值分析 | 100% | |
| 2 级 | 单亲二体性 | 单性生殖的二体性研究 | ~41% | |
| | 6q24 重复 | 缺失/重复分析 (PCR, MLPA, CMA) | ~29% | |
| 3 级 | 母体 DMR 低甲基化与正常 2 级检测 | ZFP57 突变 | 序列分析 | 9% |
| | | 孤立的印记中心突变 | (排除其他原因) 没有发现额外的印记错误 | 10% |
| | | 作为 HIL 的一部分, 但原因不明 | NA | 11% |

基因检测：结合二代测序和 MS-PCR (甲基化 PCR)。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1447/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1534/>

生长激素缺乏症

疾病英文名: Growth hormone deficiency

发病率: 1 /4,000 ~10,000

遗传方式: 常染色体隐性/常染色体显性/X连锁

疾病概述:

生长激素缺乏症是由于严重缺乏或缺乏生长激素引起的一类内分泌障碍性疾病，导致无法以预期的速度生长并且身材异常矮小。

IA 表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|-----------|
| 面部 | 木偶（娃娃）相 |
| 代谢 | 低血糖症 |
| 身高 | 侏儒症 |
| 骨骼 | 肢体挛缩、手指弯曲 |

II 型表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|------|
| 身高 | 身材矮小 |
| 骨骼 | 骨龄延迟 |

III 型表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--------------------|
| 身高 | 身材矮小 |
| 头和颈部 | 鼻窦炎、慢性中耳炎、听力损失、结膜炎 |
| 呼吸系统 | 肺炎 |
| 泌尿生殖系统 | 附睾炎、前列腺炎、肾脏尿路感染 |
| 骨骼 | 化脓性关节炎、骨龄减慢 |
| 皮肤 | 脓皮病 |
| 肌肉 | 肠病毒性皮肌炎综合征 |
| 神经 | 脑膜炎、脑炎 |

IV 型表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|-----------------|
| 骨骼系统 | 身材矮小、前额凸起、躯干性肥胖 |
| 骨骼 | 骨龄延迟 |

V 型表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 生长 | 身材矮小、严重比例重量、中枢性肥胖 |
| 头和颈部 | 小头畸形、额凸 |
| 骨骼 | 骨骼成熟延迟 |
| 神经 | 垂体前叶发育不全 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 血 GH 测定。2. 血清 IGF-1 (胰岛素样生长因子)、IGFBP-3 (胰岛素样生长因子结合蛋白-3) 测定。3. 颅脑磁共振显像。4. 染色体检查。5. 根据临床表现可选择性地检测血 TSH (促甲状腺激素)、T3 (三碘甲状腺原氨酸)、T4 (甲状腺素)、PRL (催乳素)、ACTH (促肾上腺皮质激素)、皮质醇、LHRH (促黄体素释放素) 激发试验等, 以判断有无甲状腺、性腺激素等缺乏。 |

基因型:

分离的生长激素缺乏是由至少三种基因之一的突变引起的。分离的生长激素缺乏类型 IA 和 II 由 *GHI* 基因的突变引起。IB 型是由 *GHI* 或 *GHRHR* 基因的突变引起的。III 型是由 *BTK* 基因突变引起的。IV 型是由 *GHRHR* 基因的突变引起的, V 型是由 *RNPC3* 基因的突变引起的。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/isolated-growth-hormone-deficiency>

十一、遗传性骨病

热纳综合征（窒息性胸腔失养症）

疾病英文名：Jeune Syndrome (Asphyxiating Thoracic Dystrophy)

发病率：全球平均发病率为 1/10-13 万

遗传方式：常染色体隐性

疾病概述：

热纳综合征 (Jeune Syndrome) 也称为窒息性胸腔失养症 (Asphyxiating Thoracic Dystrophy) 是一种遗传性骨发育障碍, 多见于婴儿早期, 但可迟至青春期, 临床以胸廓狭小及伴发的呼吸系统异常, 肾消耗病的进行性加重为主要表现, 并可有其他系统合并症, 其特点是胸口狭窄、肋骨短、四肢短骨、身材矮小、多余的手指和脚趾 (多指畸形)。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 胸部 | 胸口狭窄、肋骨短、异形锁骨、钟形胸部、呼吸困难、气道狭窄、反复肺部感染 |
| 四肢 | 四肢骨短、多指畸形、中长骨锥形末端 |
| 肾脏 | 肾功能失常 |
| 胰腺 | 胰腺囊肿 |
| 实验室检查 | 1. X线检查: 表现严重的脊柱畸形, 主要是脊柱侧凸、侧后凸, 出现楔形脊椎、半脊椎、单侧未分节骨桥、块状脊椎、并肋、缺肋、肋骨短小、高肩胛等 2. CT 检查: 胸廓三维空间的变化以及凹侧胸腔和肺严重发育不良, 典型 CT 表现为“吹风样”胸廓外观, 胸椎高度旋转, 挤进凸侧, 凸侧肺受压严重, “剃刀背”畸形明显, 形如船帆被风吹一样 |

基因型:

目前至少发现 11 个基因变异导致热纳综合征。IFT80 基因是第一个被发现与热纳综合征相关的基因, 其后研究人员发现 DYNC2H1 基因变异导致热纳综合征占有病例的一半。其他基因变异引起的病例比例很小。总的来说, 大约 70% 的热纳综合征患者在已知基因中有一个变异。

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/asphyxiating-thoracic-dystrophy#resources>

陈文俊, 邱勇, 胸廓发育不良综合征[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2004, 18 (8): 635-637

先天性脊柱侧凸

疾病英文名: congenital scoliosis

发病率: CS 在活产婴儿中的发生率约为 1/1000

遗传方式: /

疾病概述:

先天性脊柱侧凸是指由于胎儿时期脊椎发育不良所造成的脊柱一个或多个节段的侧方弯曲。临床上将由于胚胎时期椎体结构异常导致脊柱弯曲 $>10^{\circ}$ 定义为 CS。根据畸形的类型对脊柱侧凸进行分型, 主要分为形成障碍, 分节不良和混合畸形。形成障碍最典型的例子即半椎体; 典型的分节不良为骨桥, 即两个或多个椎体一侧或双侧的骨性连接; 混合型即同一患者同时具有以上 2 种畸形。先天性脊柱侧凸的 X 线表现有以下两个“S”特点: 即脊柱侧弯较短 (short curve) 和侧弯角度较锐 (sharp curve)。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|--|
| 躯干 | 身材矮小, 不成比例 (短躯干) |
| 颈部 | 短颈 (有些病人) |
| 胸部 | 前胸壁凸起畸形、肋骨畸形、融合肋骨、额外的肋骨、丢失的肋骨 |
| 脊柱 | 脊柱侧凸、半椎体、蝴蝶椎骨、融合椎骨、脊髓空洞 (在一些病人中) |
| 实验室检查 | X 线/CT/MRI: 正立位冠状面上向一侧弯曲 $>10^{\circ}$ 的畸形 |

基因型:

有一种伴有 CS 的少见综合征—脊柱肋骨发育不良的遗传学模式研究则较为清楚。SCD 可以分为四种亚型,皆为常染色体单基因隐性遗传,其突变基因分别是 *DLL3* (I型)、*MESP2* (II型)、*LFNG* (III型)、*HES7* (IV型),这些基因均为 NOTCH 信号通路的相关基因。

Dunty 等发现, *WNT3A* 基因也可能与体节发育及 CS 相关, *WNT3A*/ β -catenin 通路通过激活 *DLL1* 和 *TBX6* 的活性来调节体节界限决定基因 *MESP2* 和 *Ripply2* 的表达,并最终决定体节发育过程的边界形成。邱贵兴等通过全基因组外显子测序及比较基因组杂交芯片的方法,锁定了 *TBX6* 基因可能与 CS 相关。*TBX6* 基因全称为 T-box6,位于 16p11.2,主要分布于胞核,翻译产物作为转录因子参与中胚层发育,并对形态发生过程进行转录调控。

原所茂等发现中国汉族人群中 *HES7*、*LMX1A*、*TBX6* 和 *WNT3A* 基因多态性与先天性脊柱侧凸发病相关,有可能是决定 CS 个体遗传易感性的重要因素。

另外, *SHOX* 基因、*PAX1* 基因等也与 CS 相关。

基因检测: 遗传致病解释度较低, 可选二代测序。

信息来源

原所茂. 汉族人群基因多态性与先天性脊柱侧凸遗传易感性的关联研究[D]. 北京协和医学院 中国医学科学院 北京协和医学院 清华大学医学部 中国医学科学院, 2009.

康新建, 吕明. 先天性脊柱侧凸病因学研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2011, 19(7):572-574.

低磷性佝偻病

疾病英文名: Hypophosphatemic Rickets

患病率: 新生儿发病率为 1: 20000

遗传方式: 染色体隐性/染色体显性/X 连锁显性/X 连锁隐性

疾病概述:

低磷性佝偻病 (HR) 是儿童常见的代谢性骨病, 由于遗传性或获得性的原因致使肾小管对磷酸盐的重吸收障碍, 大量磷从尿中丢失, 导致血磷降低和骨矿化障碍所致的一组骨骼疾病。

表型:

| 分型 | 主要表现 |
|------------------------|---|
| ARHR、XLHR | 生长发育落后, 呈非匀称型身材矮小, 表现为四肢短小; 下肢容易受累: 髌内翻、膝内翻、膝外翻; 牙齿发育和矿化不良、畸形: 非龉牙、釉质缺损、牙髓腔扩大、长冠牙; 骨外钙化: 在肌肉的骨骼附着点及关节周围和韧带常有钙质沉着, 可导致耳聋; 肾脏也可有钙质沉着。 |
| ADHR | 分为两个亚型: 一型在儿童期发病, 类似 XLHR 表现, 部分患者的生化异常可能在青春期后自发缓解; 另一型表现为青春期和成年人的骨痛、乏力、假性骨折, 但无畸形。 |
| HHRH (伴高钙尿症的遗传性低磷性佝偻病) | 儿童期出现佝偻病表现, 成年时期发展为肾结石; 骨痛、肌无力、假骨折。 |
| 实验室检查 | 1. 血清磷降低, $<1\text{mmol/L}$; 肾小管最大磷吸收/肾小球滤过率 (TMP/GFR) 比值减小; 血清碱性磷酸酶升高。 2. 甲状腺旁素正常或稍升高。 3. 骨骼 X 线: 骨软化表现, 长骨干骺端膨大, 呈杯口状, 干骺端边缘呈毛刷状, 严重时干骺端边缘模糊不清呈毛玻璃状。可见各种骨骼畸形和假性骨折。骨密度测量有明显的骨矿物质含量减少。 |

基因型:

致病基因为 *DMP1*、*ENPP1*、*FGF23*、*PHEX*、*CLCN5*、*SLC34A3*。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/hereditary-hypophosphatemic-rickets>

成骨不全症

疾病英文名: Osteogenesis imperfecta

发病率: 我国平均发病率为 6.5/10 万

遗传方式: 常染色体显性/常染色体隐性

疾病概述:

成骨不全症 (Osteogenesis imperfecta, OI) 又称为“脆骨病”，是一组全身性遗传性结缔组织疾病，以骨脆性增加、骨量减少、伴有其他结缔组织异常为特点。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 骨 | 骨脆弱、骨折、骨畸形、缝间骨 (Wormian 骨) |
| 牙齿 | 牙变色、龋齿、牙脆裂 |
| 眼部 | 蓝巩膜、灰巩膜 |
| 其他 | 可有听力丧失、心脏病、肺发育不良、三角脸、矮身材、皮肤大疱、幽门狭窄、关节挛缩等表现 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">骨骼 X 线检查: 表现为广泛骨质疏松、骨小梁减少、结构模糊、骨皮质变薄、多发性骨质并畸形、严重者四肢骨变粗变短, 多发性骨折和骨折断端骨痂形成, 髓腔封闭, 成角, 假关节形成、病变较轻的四肢长骨骨干变细而不短, 骨质变薄, 骨端增大、可有长骨囊状或蜂窝状改变、脊柱改变主要为多发性压缩性骨折和脊柱侧弯和后突畸形, 椎体骨质疏松受压变扁, 呈双面凹陷及楔形变、骨盆漏斗状或三叶型双能 X 线吸光分析检查骨密度: 骨密度明显下降, Z 值多低于-2SD 以下血钙、磷、碱性磷酸酶: 血钙、磷、碱性磷酸酶一般正常, 少数患者碱性磷酸酶可增高B 超: 主要用于产前胎儿重型 OI 诊断。胎儿四肢长骨均明显短小, 部分弯曲、成角, 骨折, 骨密度下降, 颅骨菲薄, 部分有轻度脑积水; 绝大部分合并羊水过多。胎儿软组织明显发育不良, 心胸比增大, 胸腹比减小, 部分胎儿有胸腹水, 胎盘发育不良 |

基因型:

致病基因为 *COL1A1*、*COL1A2*、*CRTAP*、*P3H1* 基因, 其中 *COL1A1*、*COL1A2* 基因变异致病占 90% 以上, 突变类型主要为点突变, 暂无相关突变热点的文献报道。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|--------|------------|----------------|
| COL1A1 | 序列分析 | > 95% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 1%-2% |
| COL1A2 | 序列分析 | > 95% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 1%-2% |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/>

软骨发育不全

疾病英文名: Achondroplasia

发病率: 平均发病率为 1/1.5~4 万新生儿

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

软骨发育不全 (ACH) 是一种常见的软骨发育不良, 又称胎儿型软骨营养不良、软骨营养不良障碍性侏儒等。这是一种由于软骨内骨化缺陷而导致的发育异常, 临床上以四肢短、躯干相对正常、巨头、脊柱胸腰段后凸、椎管狭窄为特征。本病的发病机制与成纤维细胞生长因子受体-3 (FGFR3) 基因跨膜区的点突变密切相关。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 骨骼发育 | 短肢侏儒症 (出生时可识别); 成年男性平均身高 131cm; 成年女性平均身高 124cm; 腰椎后凸 (婴儿期); 腰椎前凸 (儿童和成年期); 椎管狭窄 (特别是腰椎); 髌骨发育不良; 髌髌沟狭窄; 髌臼平直 |
| 神经系统 | 脑积水 (偶尔); 脑干受压; 运动发育延迟 |
| 头面部 | 额部隆起; 巨脑症; 面中部发育不全; 复发性中耳炎 (婴儿期和儿童期); 传导性耳聋; 低鼻梁 |
| 手足四肢 | 弓形腿; 四肢近端缩短; 股骨颈短; 四肢干骺端扩张; 肘部和臀部伸展受限; 短指畸形, 呈“三叉戟”样 |
| 其他 | 外显率 100%; 80%病例为新发突变; 已发现致病变异中 99%为 FGFR3 基因 p. G380R 变异 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. X 线检查: 表现为长管状骨干短粗, 髓腔变窄, 干骺端增宽, 以股骨远端、胫骨近端最显著; 短骨状骨致肩短小, 枕骨大孔呈漏斗形, 脊柱长度正常, 骨盆宽而浅, 髌骨翼呈方形; 脊柱畸形在 X 线片上的主要表现包括椎体小且伴有椎弓根短及腰椎椎弓根间距小。腰椎体不规则变扁, 后缘凹陷; 骶椎较小, 后翘呈水平位; 腰骶角增大2. 颅骨和面骨发育障碍, 面骨发育小, 颅面比例加大, 前额突出, 下颌前突; 掌指骨粗短, 指不能拉拢, 呈“车轮”或“三叉戟”状3. 病理表现: 病变部位软骨骨化延迟, 呈斑块状分布, 而斑块间的钙化过程则比较正常。分散的细胞束, 肥大的软骨细胞减少, 临时钙化带呈斑片状, 原始小梁厚而不规律地排列, 在生长带的周围有纤维聚集或纤维软骨组织 |

基因型：

致病基因为 *FGFR3* 基因。GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|--------------|------|----------------|
| <i>FGFR3</i> | 序列分析 | >99% |

基因检测：第一步：选择 sanger 测序对 *FGFR3* 基因 p. G380R 变异进行检测，第二步：如 sanger 测序阴性，再进行二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/>

多发性骨髓瘤

疾病英文名: Multiple myeloma

发病率: 平均发病率为 4/10 万

遗传方式: /

疾病概述:

多发性骨髓瘤 (MM) 是一种恶性浆细胞病, 其肿瘤细胞起源于骨髓中的浆细胞。目前 WHO 将其归为 B 细胞淋巴瘤的一种, 称为浆细胞骨髓瘤/浆细胞瘤。其特征为骨髓浆细胞异常增生伴有单克隆免疫球蛋白或轻链 (M 蛋白) 过度生成, 极少数患者可以是不产生 M 蛋白的未分泌型 MM。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|--|
| 骨骼 | 骨痛、骨骼变形和病理骨折 |
| 血液系统 | 贫血、出血 |
| 血管 | 血栓或阻塞 |
| 泌尿系统 | 慢性肾功能衰竭、高磷酸血症、高钙血症、高尿酸血症 |
| 神经系统 | 肢体瘫痪、嗜睡、昏迷、复视、失明、视力减退、高黏滞综合征 |
| 其他 | 肝、脾肿大, 颈部淋巴结肿大, 骨髓瘤肾、 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">生化常规检查: 血清异常球蛋白增多, 而白蛋白正常或减少。尿凝溶蛋白 (又称尿本周氏蛋白) 半数阳性血常规检查: 贫血多呈正细胞、正色素性, 血小板正常或偏低骨髓检查: 浆细胞数目异常增多 $\geq 10\%$, 为形态异常的原始或幼稚浆细胞骨骼影像学检查: 可见多发性溶骨性穿凿样骨质缺损区或骨质疏松、病理性骨折染色体、荧光原位杂交技术 (FISH) 等生物学检查: 骨髓染色体 17p13 缺失, 和/或 t (4; 14) 和/或 t (14; 16) 异常, 往往提示高危。荧光原位杂交技术 (FISH), 特别是用 CD138 (在大多数骨髓瘤细胞表达阳性) 磁珠纯化后的 FISH 即 iFISH 检查, 更能提高检验的阳性率。血清游离轻链检查: 较普通的血或尿轻链检查敏感性高, 已被国际骨髓瘤工作组 (IMWG) 专家定义为严格完全缓解 (sCR) 的疗效标准。 |

遗传致病基因：暂不明确，部分病例骨髓样本可检出染色体缺失或易位。

MM 遗传学异常对 MM 细胞生物学行为的改变及预后具有重要的意义。多数研究认为非整倍体核型在 MM 中具有独立预后意义。表现为亚二倍体患者预后差，超二倍体患者预后较好。其机制可能与“单倍基因功能不全” (hapoinsttfllic iency) 有关。

基因检测：可选染色体核型分析+FISH 检测。

信息来源

中国医师协会血液科医师分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订) [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(11).

轴前肢端骨发育不全

疾病英文名: Nager acrofacial dysostosis

发病率: /

遗传方式: 常染色体显性遗传

疾病概述:

Nager 综合征其特征在于颅面骨骼和四肢的畸形。面部包括睑裂下垂, 中面塌陷和小颌畸形, 肢体缺陷通常涉及上前肢的(径向)元件, 并表现为拇指小或不存在, 三指拇指, 桡骨发育不全以及桡尺骨骨赘。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|--|
| 高度 | 身材矮小 |
| 头和颈部 | 小头畸形、小颌畸形、脸中部后缩、下颌后缩、传导性耳聋、低矮的耳朵、向后旋转的耳朵、外耳道闭锁、下睑睑裂、部分完全没有下睫毛、下眼睑缺损、高鼻梁、腭裂、唇裂、巨口畸形、牙关紧闭、腭咽闭锁不全 |
| 心血管 | 法洛四联症(部分患者)、室间隔缺损(部分患者)、动脉导管未闭(部分患者) |
| 呼吸 | 喉发育不全、会厌的发育不全 |
| 胸部 | 增生的第一肋骨 |
| 腹部 | 先天性巨结肠症 |
| 泌尿生殖系统 | 双角子宫、单侧肾发育不全 |
| 骨骼 | 脊柱侧凸、颈椎异常、髌关节脱臼、尺桡关节滑膜炎、肘部伸展的限制、桡骨发育不全、拇指发育不全/发育不全、并指、指趾畸形、三趾大拇趾脚、缺少脚趾、拇趾外翻、马蹄足 |
| 肤发 | 荨麻疹色素、睫毛缺失 |
| 神经 | 正常智力、脑积水、导水管狭窄、多小脑回、语言延迟 |
| 实验室检查 | 产前诊断: 产前超声检查 细胞遗传学: 染色体检查 |

基因型：

超过一半的 Nager 综合征病例是由 *SF3B4* 基因突变引起的。*SF3B4* 基因突变会阻碍功能性蛋白 SAP49 的产生。研究人员怀疑该蛋白会破坏剪接体的形成，从而影响 mRNA 加工并改变参与体内几个部位发育的基因活性。*SAP49* 的缺失也可能影响 BMP 途径信号传导，导致面部，手和手臂骨骼的异常发育。

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/nager-syndrome>

多发性骨骺发育不良

疾病英文名: Multiple epiphyseal dysplasia, MED

发病率: 显性MED发病率为1/10万, 隐性MED的发生率尚不清楚。

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

多发性骨骺发育不良病理改变为骨骺和骺板不规则, 缺少骨样组织, 软骨细胞排列不规则, 骨小梁紊乱, 多数骨骺异常骨化。MED临床症状易变, 主要表现为关节疼痛、早发性关节炎、僵硬以及轻到中度的身材矮小。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 生长发育 | 身材矮小, 轻度至中度; 侏儒症, 轻度短肢; 最终成人身高145-170cm |
| 骨骼 | 关节松弛; 卵圆形椎体, 椎体终板轻度不规则; 股骨头缺血性坏死, 髋关节活动受限, 宽短股骨颈, 髋骨关节炎(早发型); 股骨颈宽、短, 肢体骨骺骨化中心出现晚、出现不规则, 膝外翻, 指骨、掌骨短小。 |
| 实验室检查 | X线检查: 全身骨骺出现迟缓, 呈斑点状、扁平或分裂, 密度增加。髌白增宽、变扁, 类似Perthes病, 股骨颈干角减小, 呈髌内翻。股骨髁不规则, 引起膝内翻。胫骨近端改变, 引起胫内翻。椎体出现楔形变。桡、尺、腕、掌、跖骨等均可发生相应的骨骺变化。 |

基因型:

COMP, *COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3* 或 *MATN3* 基因的突变可引起显性多发性骨骺发育不良。

隐性MED的致病基因为 *SLC26A2*, *CANT1*

GeneReviews 收录该症分子遗传学信息如下:

| 基因 | 归因于该基因致病变异的常染色体显性 MED 的比例 | 该方法检测的致病变异的比例 | |
|---------------|---------------------------|---------------|------------|
| | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>COMP</i> | 50% | 100% | 未报道 |
| <i>MATN3</i> | 20% | NA | 未知 |
| <i>COL9A1</i> | 10% | 100% | 未报道 |
| <i>COL9A2</i> | | 100% | 未报道 |
| <i>COL9A3</i> | | 100% | 未报道 |
| 未知 | ~20%? | NA | |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1123/>

躯干发育异常

疾病英文名: Campomelic dysplasia (CD)

发病率: 1/4 万到 20 万

遗传方式: 常染色体显性遗传

疾病概述:

躯干发育异常是一种影响骨骼和生殖系统的发育的遗传性疾病。受影响的儿童出生时通常有腿部长骨弯曲或手臂内弯曲。大约 75% 的儿童患有模糊的外生殖器。常见的表型包括独特的面部特征（包括小下巴，突出的眼睛，扁平的脸和与他们的体型相比的大头）以及其他如皮埃尔 - 罗宾综合征，腭裂和下颌不发达；短腿；髋关节脱臼；不发达的肩胛骨；颈部骨质异常；脚和异常旋转的脚（球杆脚）。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 身高 | 短肢侏儒症，产前发病、出生长度 35-49 厘米 |
| 头和颈部 | 大前凶门、高额头、扁平小脸、低耳、听力损失、短眼睑裂、低鼻根、腭裂 |
| 心血管 | 先天性心脏缺陷 |
| 呼吸 | 气管支气管软化、呼吸窘迫、呼吸暂停 |
| 胸部 | 小胸腔、细长的肋骨、11 对肋骨 |
| 泌尿生殖系统 | 一些核型男性的性逆转（卵巢，阴道发育等）、肾积水 |
| 骨骼 | 头骨增大、脊柱骨质疏松，骨化不良的颈椎、非矿化胸椎椎弓根 骨盆小髂翼、相对较宽的骨盆出口、脱臼臀部、双手和双脚短指骨、 胫骨前弓、短腓骨、股骨轻微弯曲、缺少胫骨近端和股骨远端骨骺的骨化 |
| 神经 | 低血压、缺乏嗅觉、脑积水 |
| 产前表现 | 羊水过多 |
| 实验室检查 | 对 17 周的胎儿进行超声检查，发现胎儿表现下肢短小弯曲，以胫骨和股骨更明显。股骨成角似 V 形。腓骨发育不良或缺失。由于胸腔狭窄，胸腹部呈钟形。胎儿侧脑室可出现扩张。生殖器发育不良或性别不清。 |

基因型：

它是由 *SOX9* 基因突变引起的，并且以常染色体显性模式遗传，大多数病例是由新突变引起。
分子遗传检测：

| 基因 | 方法 | 检测变异 | 变异频率 |
|-------------|---------|-----------|------|
| <i>SOX9</i> | 测序分析 | 编码区和剪接变异 | ~90% |
| | 缺失和重复分析 | 部分或全部基因缺失 | ~2% |

基因检测：首选二代测序**信息来源**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1760/>

假性软骨发育不全

疾病英文名: Pseudoachondroplasia

发病率: 平均发病率为 1/3 万

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

假性软骨发育不全又名假性软骨发育不全性结构不良、脊柱骨骺结构不良（假性软骨形成障碍型，系以广泛累及脊椎、骨骺、干骺端，而颅面骨不受侵及为特征的软骨发育障碍性疾病，属以短肢为主的短肢和短躯干侏儒，为脊椎骨骺发育不良的一种特殊类型。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 骨骼发育 | 身材矮小、四肢较短且不成比例分布、韧带松弛、关节过度伸展、主要关节变性显著、膝外翻、膝内翻、反屈、手部尺侧弯曲、手指较短且过度变形、手肘与髋部伸展受限、下肢肢体畸形、轻度脊柱侧弯、脊柱前凸、关节痛 |
| 实验室检查 | 影像检查：干骺端增宽不规则，侧缘刺状突出，临时钙化带不规则，骨骺出现晚形态变小，不规则呈碎裂样、点彩样或菜花样，部分骨骺呈包埋状；四肢长管状骨对称性粗短变形表现为愈向远端愈明显；四肢骨骺及干骺端的受累改变近远端均较重 |

基因型:

致病基因为 *COMP* 基因，突变散布于整个基因，没有明显的突变集中位点。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-------------|------------|----------------|
| <i>COMP</i> | 序列分析 | >99% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 极少 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1487/>

十二、呼吸系统疾病

特发性肺动脉高压

疾病英文名: idiopathic pulmonary arterial hypertension

发病率: 平均发病率为 1/10 万

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

特发性肺动脉高血压是一种罕见的、常致命的进行性血管性肺病，其特点是肺血管阻力增加，肺动脉高压持续升高，导致右心室肥大和右心衰。病理特征包括小肺血管和胸膜病变的狭窄和增厚。最初的症状包括呼吸困难（60%）、疲劳（19%）、晕厥（8%）、胸痛（7%）、心悸（5%）和腿部水肿（3%）。所有年龄都受到影响，但诊断的平均年龄为 36 岁。确诊后的平均存活时间为 2.8 年。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 心 | 心输出量减少、右心室肥大、右心室衰竭、右心房压力升高、心律失常（在一些病人中） |
| 血管 | 增加的肺动脉压（平均大于 25mm Hg，在运动中增加 30mm Hg）、肺血管阻力增加、肺动脉收缩、动脉血管壁重构、动脉显示内侧肥大、动脉显示内膜纤维化、丛状的血管病变、原位血栓形成 |
| 肺 | 呼吸困难、肺功能测试可能显示出限制性的模式 |
| 血液 | 血栓形成 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 实验室检查：肝功能与肝炎病毒标志物、HIV 抗体、甲状腺功能、凝血酶原时间与活动度、血气分析、BNP 或 NT-proBNP；2. 心电图（ECG）：提示右室超负荷、肥厚和右房扩张；3. 超声心动图：用于估测肺动脉压力4. 肺功能测试：可能显示轻度限制或正常；5. CT/MRI：显示正常肺实质；6. 胸片 X 线：右下肺动脉横径 $\geq 15\text{mm}$，肺动脉段突出 $\geq 3\text{mm}$，中央肺动脉扩张、外周肺血管丢失形成“残根征”，右房、右室扩大，心胸比增大；7. 右心导管检查和急性血管扩张试验。 |

基因型:

| 表型分类 | 致病基因 |
|-------|--------------|
| IPAH1 | <i>BMPR2</i> |
| IPAH2 | <i>SMAD9</i> |
| IPAH3 | <i>CAV1</i> |
| IPAH4 | <i>KCNK3</i> |

IPAH 也可与由 *ENG* 基因 (131195) 变异引起的遗传性出血性毛细血管扩张症 1 型 (HHT1 型;187300) 和由 *ACVRL1* (*ALK1*) 基因变异引起的 HHT2 (600376) 相关联。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | TPAH 归因于该基因致病性变异的比例 | 该方法检测出的致病性变异的比例 | |
|---------------|---------------------|-----------------|---------------|
| | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>BMPR2</i> | 75% | 37% | 48% |
| <i>ACVRL1</i> | 3% | >95% | None reported |

基因检测: 结合二代测序和 MLPA。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1485/>

特发性肺纤维化

疾病英文名: idiopathic pulmonary fibrosis

发病率: 13-20/10万

遗传方式: 常染色体显性遗传/常染色体隐性遗传

疾病概述:

特发性肺纤维化是一种病因未明的、特殊类型的慢性、渐进性纤维化性间质性肺炎，最常见的症状和体征是气短和持续干咳。这种疾病通常会影响到 50 到 70 岁的人。纤维化反应是由异常激活的肺泡上皮细胞（AECs）驱动的。这些细胞通过细胞间质细胞的增殖、循环纤维细胞的吸引力以及对上皮细胞间质过渡的刺激，产生成纤维细胞和肌纤维母细胞形成的介质。纤维母细胞和肌纤维母细胞分泌过多的细胞外基质，主要是胶原蛋白，导致肺脏结构的瘢痕和破坏，使得肺部无法有效地将氧气输送到血液中。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 血管 | 肺动脉高血压 |
| 呼吸系统 | 支气管癌(一些)、劳力性呼吸困难、咳嗽、肺间质纤维化、蜂窝纤维化、间质性肺炎、肺泡细胞癌(一些)、腺癌(一些) |
| 肝 | 隐源性肝硬化 |
| 手 | 手指杵状(在 50%的病人中见过) |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 体征检查: 干咳、进行性呼吸困难、杵状指和 Velcro 音等;2. X 线检查: 中后期出现两肺中下野弥散性网状或结节状阴影, 偶见胸膜腔积液, 增厚或钙化;3. CT/HRCT;4. 肺部活组织检查;5. 肺功能检测: 可见肺容量减少、弥散功能降低和低氧血症;6. 血液学检测: 血沉增快, 免疫球蛋白增高。 |

基因型:

在所有的家族肺纤维化病例中, 有 15% 的病例发现了 *TERC* 和 *TERT* 基因的变异, 并且在零星的特发性肺纤维化病例中所占比例较小。*TERC* 和 *TERT* 基因为一种叫做端粒酶的酶的组成提供了指导, 这种酶可以维持染色体末端的结构, 即端粒。一些特发性肺纤维化 (IPF) 的病例是由 *SFTPA2* 基因 (178642) 的杂合变异引起的 (在染色体 10q22 上编码肺表面活性剂蛋白 A2)。有证据表明, 对这种疾病的易感性也可以通过在 10 号染色体上的 *SFTPA1* 基因 (178630) 的多态性或在 11p15 染色体上的 *MUC5B* 基因 (600770) 的启动子突变来授予。有 8%-15% 的患者检出 *TERT*、*TERC*、*SFTPC* 以及 *SFTPA2* 基因致病性变异。

GeneReviews 收录家族性肺纤维化的分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 该基因突变导致的 FIPF 的比例 | 检测方法 |
|---------------|-------------------|---------|
| <i>TERT</i> | ~18% | 序列分析 |
| | | 缺失/重复分析 |
| <i>TERC</i> | ~1% | 序列分析 |
| | | 缺失/重复分析 |
| <i>SFTPC</i> | ~1%-25% | 序列分析 |
| | | 缺失/重复分析 |
| <i>SFTPA2</i> | <1% | 序列分析 |
| | | 缺失/重复分析 |

基因检测：遗传致病解释度较低，可选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1230/>

淋巴管肌瘤病

疾病英文名： lymphangiomyomatosis

发病率： /

遗传方式： /

疾病概述：

淋巴管肌瘤病（lymphangiomyomatosis, LAM）是一种以弥漫性肺部囊性病变为主的罕见疾病，主要发生在育龄期妇女。它可以散发或与遗传性结节硬化症（tuberous sclerosis complex, TSC）有关。病因不明，误诊普遍，诊断和治疗困难。

表型：

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 呼吸系统 | 呼吸困难、气胸、咳嗽、乳糜胸、咯血、胸痛 |
| 腹部 | 腹痛、腹胀 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">影像学检查：胸部 CT 发现薄壁双肺弥漫多发的囊性变、腹部超声或 CT 发现腹部病变，主要为肾血管肌酯瘤和腹膜后肿块肺功能检查：多为阻塞性通气功能障碍，也可为混合型通气功能障碍、限制性通气功能障碍、可有弥漫功能障碍病理切片：特征性的囊性病变以及多发的不成熟的平滑肌细胞和血管周上皮细胞异常增生 |

基因型：

致病基因为 *TSC1* 和 *TSC2* 基因，突变类型主要为点突变，暂无相关突变热点的报导。

基因检测：首选二代测序。

信息来源

胡晓文, 朱建荣, 徐凯峰. 1981 年至 2009 年中国淋巴管肌瘤病文献资料汇总分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2010, 9(5):508-511.

肺泡蛋白沉积症

疾病英文名: Pulmonary Alveolar Proteinosis

发病率: /

遗传方式: 常染色体隐性/常染色体显性

疾病概述:

肺泡蛋白沉积症 (Pulmonary Alveolar Proteinosis, PAP) 是一种以肺泡表面活性物质 (PAS) 积聚为特征的亚急性、进行性呼吸功能不良的罕见疾病, 又称肺泡磷脂沉积症, 其发病机制不清, 偶可见家族性, 提示与遗传因素有关。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 呼吸系统 | 咳嗽、胸痛、咯血、黄色浓痰 |
| 四肢 | 杵状指 |
| 皮肤 | 紫绀 |
| 全身 | 发热、无力、体重减轻、生长发育落后 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">痰液检查: PAS 染色可见 PAS 阳性蛋白质颗粒, 含有针叶状结晶分层小体血液分析: 在无肝脏病变情况下, 血清乳酸脱氢酶 (LDH) 常升高; 恢复健康时, LDH 即转为正常。血常规检查, 有半数病例淋巴细胞减少, 可见血清 IgA 降低胸部 X 线检查: 典型 X 线胸片可见肺门周围细小弥漫性羽毛状浸润阴影或表现为软状低密度的结节状阴影, 呈蝶形分布。病灶之间有代偿性肺气肿或形成小透亮区。纵隔明显增宽, X 线酷像肺水肿, 但无 K-B 线胸部 CT 检查: 病变肺组织常呈毛玻璃样改变, 叶间叶内胸膜增厚而不规则肺功能测定: 显示限制性通气功能障碍, 肺活量下降。呈弥散功能障碍。动脉血气分析提示血氧饱和度减低及慢性碱中毒。支气管肺泡灌洗液 (BALF) 检查: 典型的肺泡灌洗液呈乳状或浓稠浅黄液体。在光镜下见炎症细胞间有大量形态不规则、大小不等的嗜酸性颗粒状脂蛋白样物质, PAS 染色阳性。 |

基因型:

CSF2RA 基因变异可导致 PAP。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<http://www.omim.org/entry/610910>

T Suzuki, T Sakagami, BK Rubin, et al. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in *CSF2RA*[J]. J Exp Med, 2008, 205(12):2703-2710.

肺囊性纤维化

疾病英文名: Pulmonary Cystic Fibrosis

发病率: 亚洲平均发病率为 1/35 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

囊性纤维化 (Cystic Fibrosis, CF) 是一种侵犯多种脏器的遗传性疾病, 主要表现为外分泌腺的功能紊乱、黏膜腺增生、分泌液粘稠等。临床上最常影响呼吸道, 也有胰腺、肠道、肝脏、肾脏等器官损害。其致病机制是由于囊性纤维化跨膜传导调节蛋白 (CFTR) 缺失或活性降低, 氯离子和碳酸氢根离子运输也相应地减少, 易诱发强烈的分泌物浓缩、阻塞、并最终导致器官损伤。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|------------|--|
| 呼吸系统 | 反复支气管感染和气道阻塞症状如咳嗽、咳痰、肺炎、肺不张、呼吸急促、咳血、支气管扩张、肺脓肿、肺高压等、可见杵状指、反复鼻窦感染可出现鼻息肉增生 |
| 消化系统 | 可出现胎粪梗阻、肠梗阻、直肠脱垂、胰腺炎、腹胀、腹泻、营养不良 |
| 内分泌系统及生长发育 | 可发生胰岛素依赖型糖尿病、生长缓慢、青春期延迟、活动能力下降、汗腺分泌增加易脱水 |
| 生殖系统 | 男性输精管发育异常导致无精子或仅有少量精子、女性生殖能力降低或不孕 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. CF 新生儿血液胰蛋白酶水平升高, 可在滤纸上采集小滴血液进行新生儿筛查2. 汗液氯化物检测: CF 患儿汗液氯化物诊断标准为汗内氯含量 $> 60\text{mmol/L}$3. 胸部 X 线片及 CT 扫描: 可检测到相应地肺部组织破坏和感染情况4. 肺功能检测: 呼吸功能受损5. 粪检: 消化酶胰蛋白酶和糜蛋白酶水平降低或缺乏、脂肪含量增多6. 血液检测: 胰岛素分泌降低、血糖水平升高、肝功能异常、维生素缺乏等 |

基因型:

致病基因为 *CFTR* 基因, 突变类型主要为点突变, 不同人群的热点突变区域已有较详细研究和报道, 中国地区与欧美的突变有较大差异。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-------------|------------|----------------|
| <i>CFTR</i> | 序列分析 | 97%-98% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | <2%-3% |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250/>

新生儿呼吸窘迫综合征

疾病英文名: Neonatal respiratory distress syndrome

发病率: /

遗传方式: /

疾病概述:

新生儿呼吸窘迫综合征 (NRDS) 指不同病因引起的以肺部炎性细胞浸润、肺泡上皮细胞及肺泡毛细血管内皮细胞损伤、肺泡上皮屏障破坏及肺泡血管内皮渗透性增加为主要病理改变, 以严重低氧血症、呼吸窘迫、肺顺应性下降为主要临床特征的肺部急性炎症性疾病。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 呼吸系统 | 进行性加重的呼吸困难、吸气时呻吟、反复呼吸暂停 |
| 心血管系统 | 肺动脉高压、发绀、心力衰竭 |
| 实验室检查 | 1. 肺成熟度试验: 肺成熟低发生 NRDS 的概率高 2. 肺顺应性测定: NRDS 患儿出生后 24h 内肺顺应性一直处于很低水平 3. 胸部 X 线检查: 主要表现为肺泡充气不良和各级支气管过度充气扩张 |

遗传致病基础: 暂不明确。

信息来源

迟明, 梅亚波, 封志纯. 新生儿急性呼吸窘迫综合征研究进展 [J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20 (09): 724-728.

十三. 遗传性耳聋

非综合征性耳聋

疾病英文名: nonsyndromic hearing loss

发病率: 美国平均发病率为 2-3/1000

遗传方式: 常染色体显性/常染色体隐性/x 连锁或线粒体遗传

疾病概述:

新生儿中耳聋发病率为 1%~3%，其中 60%以上是遗传因素导致的。遗传性耳聋根据是否伴有耳外组织的异常或病变可将其分为综合征性耳聋和非综合征性耳聋。非综合征性耳聋为发病个体唯一的遗传性疾病，为单纯听力障碍，其他器官无遗传性损害，约占遗传性耳聋的 70%。它可能与中耳或内耳的异常有关。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 神经系统 | 耳聋，感觉神经性 |
| 耳朵 | 听力损失，感觉神经，语言前的深度，没有听觉脑干反应（ABR），U-或碗状的听图 前庭神经功能障碍（在一些患者中） |
| 实验室检查 | 1. 基因检测：PCR-SSCP，PCR-RFLP，等位基因特异 PCR、基因芯片及 NGS； 2. 前庭功能检查； 3. 听力检查：即电测听； 4. 耳镜检查：鼓膜常正常，也可微红； 5. 音叉试验：初步判断①双耳听力是否一致；②耳聋是传导性聋，感音神经性聋还是混合性聋；③和正常人听力进行比较。 6. 血象、血沉、出凝血时间、凝血酶原时间、血小板计数等。血清学检查分离病毒和抗体滴度测量，还可考虑血糖、血脂、血氮和血清梅毒试验。 |

基因型:

非综合征性耳聋 (NSHL) 到目前为止已定位了 100 多个疾病相关基因位点。大约一半的严重的常染色体隐性非综合征听力损失是由 *GJB2* 基因突变引起的, 这些病例被指定为 DFNB1。同时 *GJB6* 也会引起 DFNB1。*GJB2* 或 *GJB6* 基因的突变改变了它们各自的 connexin 蛋白, 它改变了缝隙连接的结构, 并可能影响听力所需的细胞的功能或存活。中度常染色体隐性非综合征听力损失最常见的原因是 *STRC* 基因变异, 被称为 DFNB16。

对 DFNA3 的诊断是在 *GJB2* (编码 connexin 26) 或 *GJB6* (编码 connexin 30) 中发现的一种杂合致病基因。虽然没有任何一种基因与大多数常染色体显性的非综合征听力损失病例有关, 但少数基因的变异, 如 *KCNQ4* 和 *TECTA*, 是相对常见的。

与 x 相关的和线粒体的非综合征听力损失是罕见的。大约有一半的 x 相关病例 (即 DFNX2) 是由 *POU3F4* 基因变异引起的。另外 DFNX1 是由 *PRPS1* 基因突变引起的在 mtDNA 中, 只有少数变异与听力损失有关。基因有 MT-RNR1、MT-TS1、MT-CO、MT-ND1、MT-TH、MT-TI、MT-TK、MT-TL1 和 MT-TS2。

与非综合征听力损失相关的一些基因变异也会导致综合征的听力损失, 如亚瑟综合征 (CDH23 和 MYO7A 等)、Pendred 综合征 (SLC26A4)、Wolfram 综合征 (WFS1) 和粘粘综合征 (COL11A2)。

GeneReviews 收录 DFNB1 分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-------------|------------|----------------|
| <i>GJB2</i> | 序列分析 | > 99% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | <1% |

GeneReviews 收录 DFNA2 分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|--------------|------------|----------------|
| <i>KCNQ4</i> | 序列分析 | 99% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 1% |

GeneReviews 收录 DFNA3 分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 由该基因的致病变异引起的 DFNA3 的比例 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|-------------|------------------------|----------------|------------|
| | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>GJB2</i> | >90% | 100% | No data |
| <i>GJB6</i> | >10% | 100% | No data |

GeneReviews 收录线粒体非综合征耳聋（最常见）分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 由该基因的致病变异引起的比例 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|----------------|----------------|----------------|------------|
| | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>MT-RNR1</i> | ~71% | ~100% | Unknown |
| <i>MT-TS1</i> | ~29% | ~100% | Unknown |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1272/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>

十四. 免疫系统疾病

自身免疫性脑炎

疾病英文名: autoimmune encephalitis

发病率: 一般认为脑炎的发病率在 5-10/10 万, 50% 的病人发病原因不明。在明确病因的 50% 病例中, 最常见的是病毒感染(48.2%), 免疫引起的脑炎大约占 32.5%。

遗传方式: /

疾病概述:

泛指一大类由于免疫系统针对中枢神经系统抗原产生反应而导致的自身免疫性疾病。

AE 合并相关肿瘤者, 称为副肿瘤性 AE; 而副肿瘤性 AE 中符合边缘性脑炎者, 称为副肿瘤性边缘性脑炎。

根据病因学及治疗方法, AE 可大致分为特异性抗原(抗体)相关性 AE 和非特异性抗原(或抗体)相关性 AE。非特异性抗原抗体相关性 AE 包括: 神经系统结节病、Behcet 病、急性播散性脑脊髓炎、原发性中枢神经系统血管炎。

特异性抗原(抗体)相关性 AE 可分为中枢神经系统副肿瘤综合征和非中枢神经系统副肿瘤综合征。非中枢神经系统副肿瘤综合征有: 桥本脑病、Sjogren 脑病、狼疮脑病、抗 NMO-IgG 相关脑病/视神经脊髓炎。而中枢神经系统副肿瘤综合征有:

I 型抗体(抗细胞内抗原抗体 AE): 主要包括抗 Hu、抗 Ma2、抗 CV2/CRMP5、抗 Ri 等。

II 型抗体(抗神经元表面抗原抗体 AE): 可以分为三类

1. 兴奋性递质受体: 抗 NMDAR、抗 AMPA。
2. 抑制性递质受体: 抗 GABA_AR、抗 GABA_BR、抗 mGluR、抗 Gly 受体。
3. 离子通道的亚单位或相关黏附分子: 抗 LGI1、抗 CASPR2 和抗 DPPX。

根据不同的抗神经元抗体和相应的临床综合征, AE 可分为 3 种主要类型:

1. 抗 NMDAR 脑炎: 抗 NMDAR 脑炎是 AE 的最主要类型, 约占 AE 患者的 80%。
2. 边缘性脑炎: 抗 VGKC 复合体(LGI1、CASPR2)抗体脑炎、抗 GABA_AR 抗体与抗 AMPAR 抗体相关的脑炎符合边缘性脑炎
3. 其他 AE 综合征: 包括莫旺综合征(Morvan' S syndrome)、抗 GABA_AR 抗体相关脑炎、伴有强直与肌阵挛的进行性脑脊髓炎等。

表型：

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 神经系统 | 精神异常、癫痫发作、意识障碍、认知障碍、运动障碍、中枢性低通气、低血压、自主神经功能紊乱、近记忆力障碍、言语障碍、共济失调 |
| 耳鼻喉 | 构音障碍、听力受损、吞咽障碍 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 血清学和脑脊液化验：白细胞增多或者呈淋巴细胞性炎症；寡克隆区带阳性；2. PET：可见某些脑区的代谢异常，如双侧枕叶代谢明显减低，伴额叶与基底节代谢升高；3. 脑电图：呈弥漫或者多灶的慢波，偶尔可见癫痫波；4. CT/MRI：各个脑区可出现 T2、FLAIR 或 DWI 的高信号。 |

遗传致病基础：暂不明确。

信息来源

中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(2):91-98.

自身免疫性垂体炎

疾病英文名： Autoimmune Hypophysitis

发 病 率： /

遗 传 方 式： /

疾病概述：

自身免疫性垂体炎（Autoimmune Hypophysitis）又称淋巴细胞性垂体炎，是垂体有淋巴细胞浸润的慢性炎症性疾病。其发病机制不明目前认为是一种自身免疫性疾病。目前建议将其按形态学分为3类：炎症局限于垂体前叶者为淋巴细胞性腺垂体炎，炎症局限于漏斗柄和神经垂体者为淋巴细胞性漏斗神经垂体炎，炎症同时累及腺垂体和漏斗柄神经垂体者为淋巴细胞性全垂体炎。

表型：

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 垂体 | 垂体肿大、头痛、视野障碍、头晕、肌肉痛、关节痛、 |
| 泌尿生殖系统 | 女性闭经，无乳汁分泌，溢乳、性欲减退、多饮多尿、尿崩症 |
| 全身 | 疲劳、无力、嗜睡、恶心呕吐、食欲不振、体重下降、脱毛、 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">影像学检查：MRI 和 CT 可发现垂体肿大、可发现空泡蝶鞍、形成的垂体肿物在 T1 权重呈低信号，钆造影时早期明显显影，并且邻近硬膜和垂体柄也显影病理切片：不同程度纤维化和坏死、大量淋巴细胞浸润、可形成真性淋巴中心内分泌检查：可出现 ACTH 缺乏、促甲状腺激素、卵泡刺激素和黄体生成素缺乏 |

遗传致病基础： 暂不明确。

信息来源

杨祖威, 孙首悦. 自身免疫性垂体炎[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, (11):1008-1012.

自身免疫性胰岛素受体病

疾病英文名： Autoimmune Insulin Receptopathy

发 病 率： /

遗 传 方 式： /

疾病概述：

自身免疫性胰岛素受体病（Autoimmune Insulin Receptopathy）又称B型胰岛素抵抗综合征是一种严重胰岛素抵抗状态，是由于循环中存在针对胰岛素受体的抗体所引起的自身免疫综合征，免疫机制紊乱导致胰岛素受体自身抗体产生，通过抗体与胰岛素受体的结合影响胰岛素正常作用发挥及其清除，从而导致胰岛素抵抗、高胰岛素血症及高血糖，该胰岛素受体自身抗体有时还可表现为胰岛素样作用促发空腹低血糖或自发低血糖。

表型：

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 糖代谢异常 | 多饮、多食、多尿、消瘦 |
| 皮肤 | 黑棘皮样变，常见于腋窝、腹股沟和颈部 |
| 生殖系统 | 女性卵巢多囊变，多毛，男性化 |
| 自身免疫系统 | 常合并系统性红斑狼疮 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 血液分析：血糖升高、血清胰岛素水平明显升高、部分患者可有基础卵泡刺激素和黄体生成素水平下降、可有高雄激素血症，血清睾酮水平明显升高2. 影像学检查：超声可显示多囊卵巢样改变，卵泡增大不均匀3. 免疫沉淀和免疫印迹检查：可检测到血清中有胰岛素受体自身抗体 |

遗传致病基础： 暂不明确。

信息来源

杨国庆, 窦京涛, 吕朝晖, 等. B型胰岛素抵抗综合征三例临床分析并文献复习[J]. 中华内科杂志, 2016, (1):11-15.

家族性地中海热

疾病英文名: Familial Mediterranean Fever

发病率: 地中海区域平均 1/600 人

遗传方式: 常染色体隐性/常染色体显性

疾病概述:

家族性地中海热 (Familial Mediterranean Fever, FMF), 也称亚美尼亚疾病, 是一种遗传性炎症紊乱, FMF 是一种自身性炎症疾病。多为儿童起病, 伴随有发热和 1 个或多个炎症表现, 如腹膜炎、关节炎、胸膜炎、丹毒样红斑等。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 腹部 | 腹膜炎表现、腹部疼痛、少数患者脾大 |
| 关节 | 通常累及大关节伴随急性疼痛和肿胀 |
| 心脏 | 少数患者有心包炎 |
| 皮肤 | 少数患者有丹毒样红斑 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">血检测: 血沉、滑液白细胞计数在发作期升高, 有核左移, IgG、IgM 中度增加, RF、ANA 阴性, C 反应蛋白水平升高X 线: 可能显示无特别的关节间隙狭窄、硬化和骨赘形成。骨膜活检不明显 |

基因型:

致病基因为 *MEFV* 基因, 该基因的 5 个主要突变是/为外显子 10 上的 M680I、M694V、M694I、和 V726A, 以及外显子 2 上的 E148Q。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-------------|------------|----------------|
| <i>MEFV</i> | 序列分析 | 75%-90% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 未知 |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1227/>

IgG4 相关性疾病

疾病英文名: IgG4 related Disease

发病率: /

遗传方式: /

疾病概述:

IgG4 相关性疾病 (IgG4 related Disease) 是一种与 IgG4 相关, 累及多器官或组织, 慢性、进行性自身免疫性疾病。该病临床谱广泛, 包括米库利次病、自身免疫性胰腺炎、间质性肾炎及腹膜后纤维化等多种疾病, 长期的石棉暴露可能是该病的诱发因素。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|------------------|---|
| 胰腺 (自身免疫性胰腺炎) | 轻微腹痛、周身不适、四肢乏力、恶心、厌食、阻塞性黄疸 |
| 泪腺及唾液腺 (米库利次病) | 泪腺及唾液腺肿胀增大 |
| 腹膜后组织 (腹膜后纤维化) | 肾盂积水、腰部酸痛、急性肾衰竭、肠梗阻、下肢水肿 |
| 垂体 (IgG4 相关性垂体炎) | 垂体组织弥漫性肿大、倦怠无力、身体疲惫、体重减轻、尿崩症、厌食 |
| 肺 (间质性肺炎) | 呼吸困难、限制性通气障碍、低氧血症 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 病理切片: 病变组织纤维化和硬化、病变组织明显的淋巴细胞浸润, 多伴有淋巴滤泡的形成2. 影像学检查: 胰腺弥漫性增大、可见脊柱两侧具有对称性软组织肿块, 肾积水敏感性较高、垂体弥漫性肿大、垂体柄增厚变大3. 血液分析: 血清 IgG4 升高具有很高的敏感性和特异性4. 内分泌检查: 垂体激素不同程度降低且激发试验不同程度减低、混乱 |

遗传致病基础: 暂不明确。

信息来源

方芳, 李燕明, 孙铭君等. IgG4 相关疾病的临床病理学特征[J]. 中华病理学志, 2014, (9): 618-622.

朗格汉斯组织细胞增生症

疾病英文名: Langerhans Cell Histiocytosis

发病率: 欧洲平均发病率为 1/10 万

遗传方式: /

疾病概述:

朗格汉斯组织细胞增生症 (Langerhans Cell Histiocytosis, LCH), 原称组织细胞增多症, 是一组由未成熟树突细胞活化增殖并且异常聚集为主要特征的罕见疾病。临床表现差异较大, 可发生于任何年龄段, 以婴幼儿和儿童常见, 男性多见, 白种人发病率较其他人种高。该病的发病机制尚不明确, 该病为免疫系统失调导致的反应性增生还是肿瘤性一直存在争议。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 骨骼 | 骨损害, 最常累及部位为颅骨, 其次大腿骨, 下颌骨, 骨盆。颅骨损害以眶周骨, 颞骨为主, 可导致眼突, 中耳炎 |
| 皮肤 | 皮疹可表现为脂溢性、湿疹样、脓疱性和结节性皮炎等 |
| 神经系统 | 受累时尿崩症是 LCH 的初期表现 |
| 呼吸系统 | 受累时表现为呼吸急促、呼吸困难、咳嗽等 |
| 肝脏 | 受累时可表现为低白蛋白血症、水肿、肝大、高胆红素等, 甚至可进展为硬化性胆管炎、肝纤维化、肝衰竭 |
| 实验室检查 | 1. 病理改变: 光镜下可见大量组织细胞增生, 常伴有嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞, 并偶伴有多核巨细胞浸润、电镜下组织细胞胞质中含有“Birbeck 颗粒”是诊断 LCH 的“金标准” 2. 免疫组化: 表现为 S-100、CD1a、Langerin 阳性 |

遗传致病基础: 暂不明确。

信息来源

《可治性罕见病》, 陈静主编

原发性联合免疫缺陷

疾病英文名: Primary combined immune deficiency

发病率: 欧洲平均发病率为 1/7.5 万

遗传方式: X 连锁隐性

疾病概述:

原发性联合免疫缺陷 (Primary combined immune deficiency) 又称 X 连锁重症联合免疫缺陷 (X-linked severe combined immunodeficiency) 是一种体液免疫、细胞免疫同时有严重缺陷的疾病, 一般 T 细胞免疫缺陷更为突出。是由患者通常容易反复感染细菌、真菌、寄生虫, 如不能成功地进行骨髓移植治疗, 患者通常会于 1 岁内死亡。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|--|
| 皮肤 | 反复感染、皮疹 |
| 呼吸道 | 上呼吸道感染、肺部感染 |
| 免疫系统 | 胸腺感染、淋巴结异常、免疫球蛋白减少 |
| 胃肠道 | 腹泻、胃肠炎 |
| 脑 | 颅内感染 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">免疫功能检查: 外周血淋巴细胞缺乏, 成熟 T 细胞缺如, 但 B 细胞数可呈现减少或增加、免疫球蛋白水平很低继发性感染会出现相应的影像学特征病理表现: 部分患者组织切片呈现移植物抗宿主病 (GVHD), 胸腺活检发现有胸腺不良无上皮小体, 淋巴结和肠粘膜固有层无生发中心 |

基因型:

致病基因为 *IL2RG* 基因, 突变类型主要为点突变。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|--------------|------------|----------------|
| <i>IL2RG</i> | 序列分析 | ~99% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | ~1% |

基因检测: 首二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1410/>

原发性轻链型淀粉样变

疾病英文名: Primary light chain amyloidosis

发病率: /

遗传方式: /

疾病概述:

原发性轻链型淀粉样变 (Primary light chain amyloidosis, pAL) 是一种多系统受累的单克隆浆细胞病, 其临床表现多样化, 发病率较低, 诊断和治疗都比较困难。pAL 是一种由具有反向 β 折叠结构的单克隆免疫球蛋白轻链沉积在器官组织内, 并造成相应器官组织功能异常的系统性疾病。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 肾脏 | 肢体水肿、尿中泡沫增多 |
| 心脏 | 活动后气短、腹水、晕厥等限制性功能不全表现 |
| 肝脏 | 可有轻微肝区不适或疼痛 |
| 神经系统 | 对称性的四肢感觉和(或)运动性周围神经病 |
| 胃肠道 | 上腹不适、消化不良、腹泻、便秘、吸收不良综合征和消化道出血等 |
| 软组织 | 巨舌、舌体活动障碍和勾音异常、皮肤黏膜可出现皮肤紫癜和瘀斑、也可出现指甲萎缩和毛发脱落 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 尿液分析: 单纯的中量蛋白尿或肾病综合征2. 心脏检查: 心电图可表现为肢导低电压和胸前导联的 R 波递增不良, 可以伴有多种心律失常。超声心动图可见全心增厚, 心肌内回声不均匀 (“雪花状”回声), 左室射血分数多数正常或轻度下降。心脏磁共振延迟显像可见心内膜下环形强化。3. 血清生化分析: 血清肌钙蛋白 T/I (cTnT/I) 和 N 末端前体脑钠肽 (NT-proBNP) 升高、血清胆管酶 (例如碱性磷酸酶和谷氨酰转肽酶) 升高、常会伴发凝血因子 X 缺乏4. 组织活检: 刚果红染色阳性的无定形物质沉积是诊断淀粉样变的金标准 |

基因型:

致病基因可能为 *ASB15*、*ASCC3*、*HIST1H1E*、*KRAS* 基因, 突变类型主要为重复突变。

基因检测: 遗传致病解释度较低, 可选二代测序。

信息来源

黄栩芾. 原发性轻链型淀粉样变的基因谱及其与临床相关性的研究[D]. 北京协和医学院; 中国医学科学院; 清华大学医学部; 北京协和医学院中国医学科学院, 2017.

重症先天性粒细胞缺乏症

疾病英文名: Severe Congenital Neutropenia

发病率: 欧洲平均发病率为 1/20 万

遗传方式: 常染色体隐性/常染色体显性/X 连锁隐性

疾病概述:

重症先天性粒细胞缺乏症 (Severe Congenital Neutropenia, SCN) 是一种以骨髓和外周血中成熟中性粒细胞缺乏为特征的异质性遗传综合征。由于先天性骨髓衰竭导致中性粒细胞减少, 从而增加了细菌和真菌感染的易感性, 增加了骨髓增生异常综合征和急性髓性白血病的风险。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 神经系统 | 精神运动发育迟滞、癫痫发作、学习能力障碍 |
| 全身 | 骨质疏松、反复发现严重感染, 如脐炎、皮肤脓肿、肺炎、败血症等、漏斗胸 |
| 肿瘤 | 骨髓增生异常综合征的风险增加、急性髓性白血病风险增加 |
| 头颈 | 小头畸形、宽鼻梁、腭裂、弓形上颌 |
| 耳 | 听力丧失 |
| 心脏 | 可有房间隔缺损 2 型、二尖瓣关闭不全、肺动脉瓣狭窄、三房心、动脉导管未闭、肺动脉高压 |
| 肝脾 | 肝大、脾大 |
| 泌尿生殖系统 | 隐睾、孤立肾、肾盂积水、第二性征发育不良 |
| 手 | 拇指近心端移位、宽拇指、指弯曲、猿线 |
| 实验室检查 | 1. 血液分析: 外周血中性粒细胞绝对值 (ANC) 常 $<0.5 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞减少、单核细胞增多 2. 骨髓涂片: 显示成熟中性粒细胞严重缺乏, 而前体髓细胞不少 |

基因型:

致病基因有 *HAX1*、*AK2*、*ELANE*、*G6PC3*、*GFI-1*、*WAS*、*GSF3R* 基因，突变类型主要为点突变，不同基因变异导致关联主要表型不同：

| 变异基因 | 遗传模式 | 主要临床表现 (中性粒细胞缺乏除外) |
|--------------|------|-----------------------|
| <i>HAX1</i> | AR | 骨质疏松、神经系统损害 |
| <i>AK2</i> | AR | 骨质疏松、神经系统损害 |
| <i>ELANE</i> | AR | 骨质疏松 |
| <i>G6PC3</i> | AR | 心脏、泌尿生殖系统畸形，血小板低下 |
| <i>GFI-1</i> | AR | 骨质疏松、单核细胞增多 |
| <i>WAS</i> | XLR | 淋巴细胞减少、吞噬活性丧失 |
| <i>CSF3R</i> | 获得性 | 易进展为 MDS/AML |
| | 体质性 | 对 G-CSF 治疗无效 |

注：AR：常染色体隐性遗传；XLR：X 连锁隐性遗传

基因检测：首选二代测序。

信息来源

《神经系统单基因病诊断学》，王拥军，王晨，汪建，杨焕明主编

湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征

疾病英文名: Wiskott-Aldrich Syndrome

发病率: 1-9/1,000,000

遗传方式: 常染色体显性/常染色体隐性/X连锁隐性

疾病概述:

WAS 是一种原发性免疫缺陷性疾病,其特征是血小板减少症、湿疹、反复感染以及自身免疫表现,部分患者的恶性肿瘤风险增加。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 头颈部 | 鼻窦炎、中耳炎、鼻出血、口腔出血 |
| 呼吸系统 | 上呼吸道感染、下呼吸道感染、肺炎 |
| 胃肠道系统 | 腹泻、黑便、炎症性肠病 |
| 泌尿系统 | 肾病 |
| 皮肤 | 湿疹、出血点、紫癜 |
| 神经系统 | 脑膜炎 |
| 血液 | 血小板形态小、血小板减少、溶血性贫血、缺铁性贫血、血管炎 |
| 实验室检测 | 出血时间延长, IgG 水平正常, IgA, IgE 水平升高, IgM 水平下降, C 反应蛋白 (CRP) 和红细胞沉降速率 (ESR) 升高 |

基因型:

目前研究发现 WAS 的致病基因包括: *WAS*, *WIPF1* 基因。大部分变异类型为 SNV 或小的 indel, 少数为 *WAS* 基因大片段缺失或重复。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1178/>

X-连锁丙种球蛋白缺乏血症

疾病英文名: X-linked agammaglobulinemia

发病率: 欧洲平均发病率为 1/20 万

遗传方式: X 连锁隐性

疾病概述:

X-连锁丙种球蛋白缺乏血症 (X-linked agammaglobulinemia, XLA) 又叫 Bruton 病, 属 X 连锁隐性遗传, 儿童期起病。编码 Bruton 酪氨酸激酶的基因突变, 导致 B 细胞成熟障碍, 属于原发性免疫缺陷病, 特征性表现为 B 细胞减少或缺如。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|----------|--|
| 中耳、外耳、关节 | 炎症 |
| 头颅 | 脑膜炎 |
| 肺及其他组织 | 肺部感染、炎症、鹅口疮、慢性腹泻 |
| 全身 | 容易发生细菌感染、脓毒症 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 颅内超声提示室周和脑实质钙化2. 头颅核磁共振提示右后侧顶叶 T₂ 序列高密度病灶3. 免疫学检查: 所有类别的血清免疫球蛋白显著降低 (血清 IgG 浓度通常 <200 mg/dL、血清 IgM 和 IgA 浓度通常低于 20 mg/dL、外周血中 B 淋巴细胞 (CD 19⁺ 细胞) 明显减少 (<1%)、严重的中性粒细胞减少) |

基因型:

致病基因为 *BTK* 基因, 突变类型主要为点突变, CpG 岛是研究热点, 经常发生突变, 突变高频位点 R520 也属 CpG 突变。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|------------|------------|----------------|
| <i>BTK</i> | 序列分析 | 92% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 8% |
| | 染色体微阵列分析 | 3%–5% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1453/>

X-连锁淋巴增生症

疾病英文名: X-linked Lymphoproliferative Disease

发病率: 欧洲平均发病率为 1/20 万

遗传方式: X-染色体连锁隐性

疾病概述:

X-连锁淋巴增生症 (X-linked Lymphoproliferative Disease, XLP) 是一种罕见的、常常是致死的原发性免疫缺陷症, 其发病常与 EB 病毒 (Epstein-Barr Virus, EBV) 感染密切相关, 患儿在感染 EBV 前通常无症状, 或仅表现为轻微的免疫异常, 只有在感染 EB 病毒后, 触发了免疫缺陷机制, 才会表现出各种各样的临床症状。根据致病基因将其区分为两型: XLP1 和 XLP2。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 全身 | 发热、疲劳、乏力、淋巴肿大、营养不良、反复感染 |
| 肝脾 | 肝脾肿大 |
| 头颈部 | 咽喉肿痛、脑膜炎表现、肝性脑病 |
| 消化道 | 胃肠道出血、结肠炎或炎症性肠炎 |
| 肺 | 肺出血、肺炎、咳嗽 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">免疫功能: XLP1 外周血 iNKT (invariant natural killer T cells) 细胞缺如, XLP2 外周血 iMKT 细胞数目正常或轻度减少EBV 相关: EBV 相关抗体阳性或 DNA 扩增阳性, 部分患儿出现 CD4/CD8 降低HLH 相关: 血细胞减少、肝功能异常、高三酰甘油三酯血症、铁蛋白升高、血浆 IL-2rα 升高及骨髓片可见嗜血细胞流式细胞术检测 SAP 蛋白或 XIAP 蛋白: 目前通过检测 T 或 NK 细胞表面 SAP 蛋白或 XIAP 蛋白已经成为快速诊断 XLP 的方法之一 |

基因型:

致病基因为 *SH2D1A* 和 *XLAP* 基因, *SH2D1A* 基因变异导致 *XLPL1*, *XLAP* 基因变异导致 *XLP2*。GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 该基因导致 XLP 所占比例 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|---------------|----------------|----------------|------------|
| | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>SH2D1A</i> | 83%–97% | ~75% | ~25% |
| <i>XIAP</i> | 12% | ~85% | ~15% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1406/>

白塞病

疾病英文名: Behcet's disease

发病率: 我国平均发病率为 1.4/1 万

遗传方式: /

疾病概述:

白塞病 (BD) 是一种以血管炎为病理基础的自身免疫性疾病, 它可累及所有形态及管径的血管, 以反复的口腔黏膜溃疡、外阴溃疡、皮肤损害和眼部病变为主要特征, 并可累及关节、肺、中枢神经系统和胃肠道系统。有证据表明, 携带 *HLA-B51* 基因的人群更容易患 BD, 但至今其病因还不明确, 也可能与感染、自身免疫等因素有关。因此, BD 可能为多因素性疾病。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 口腔黏膜 | 反复发作的溃疡, 好发于上颚、颊黏膜、齿龈、舌及唇内侧, 可单发或多发, 呈圆形或椭圆形, 境界清楚, 深浅不一, 中心可有假膜, 周围可见红晕, 有疼痛感及烧灼感 |
| 皮肤 | 女性以结节性红斑多见, 男性多为结节性红斑与毛囊炎样损害共存 |
| 生殖系统 | 生殖器溃疡 |
| 眼部 | 葡萄膜炎、虹膜炎、虹膜睫状体炎、视网膜炎、结膜炎、角膜炎、角膜溃疡、玻璃体混浊、晶体混浊、球后视神经炎、视乳头血管炎等 |
| 关节 | 反复疼痛及酸胀, 一般无红肿畸形, 可反复出现, 主要为四肢大关节受累 |
| 神经系统 | 头痛、偏瘫、锥体外系损害、颅神经受累、脊髓受累、癫痫、精神症状、周围神经受累等 |
| 胃肠道 | 腹痛、消化道出血、肠梗阻、肠穿孔 |
| 血管病变 | 血栓性静脉炎、动脉壁全层炎症 |
| 心脏 | 心脏瓣膜病变、心脏扩大、冠状动脉炎、心内膜纤维化或肉芽肿性心内膜炎、房室传导阻滞 |
| 血液系统 | 可合并骨髓增生异常综合征、可合并急性白血病 |
| 肾脏 | 无症状性蛋白尿及镜下血尿、肾病综合征、肾功能不全、急进性肾炎 |
| 实验室检查 | 1. 针刺反应: 在无菌条件下针刺后 12~48 小时开始出现米粒大小的红色斑丘疹, 继而发展为水疱、脓疱和结痂, 1~2 周消退, 有时 1 个月还有明显痕迹。阳性率为 35.2%~76.3% 2. 头颅 MRI: 急性期: 大脑中线结构出现散在高 T2 信号; 恢复期: T2 高信号缩小但脑干及皮质下白质 T2 高信号持续存在, 偶见小血肿在 T1、T2 中呈低信号; 慢性期: 后颅窝结构萎缩, 信号变低 |

- | | |
|--|--|
| | <ol style="list-style-type: none">3. 脑脊液检查：多表现为压力及蛋白升高，细胞数、糖及氯化物多正常4. 血管彩超：可观察到病变部位、大小、动脉瘤壁、其内血流及有无附壁血栓等5. 诊断心脏病变的常用方法有超声心动、介入性心室造影、选择性冠脉造影等6. 胸部 CT 及 MRI 较 X 线更有助于明确肺部病变的性质 |
|--|--|

遗传致病基础：暂不明确。

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/behcet-disease>

X-连锁高 IgM 综合症

疾病英文名: X-linked hyper IgM syndrome

发病率: 2/100 万

遗传方式: X 连锁隐性

疾病概述:

Hyper IgM 综合征是一种原发性免疫缺陷综合症。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 头和颈部 | 扁桃体肥大 牙龈炎 溃疡性口炎 |
| 腹部 | 肝肿大、慢性肝炎、脾肿大、胃肠道、腹泻、直肠炎 |
| 血液学 | 中性粒细胞减少症、慢性或循环性贫血、溶血性贫血、血小板减少症 |
| 免疫学 | 免疫缺陷、异常丙种球蛋白血症、B 淋巴细胞同种型转换和记忆 B 细胞生成的原发性功能障碍 正常或增加 IgM、血清 IgA, IgG 和 IgE 严重缺乏、细胞计数正常、T 细胞活化降低 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">血清 IgG、IgA、IgE 缺乏或明显降低, 极个别患者血清 IgA 和 IgE 可升高, 血清 IgM 水平正常或高达 1000mg/mL, 呈 IgM 多克隆扩增。T 细胞依赖性抗原 (如噬菌体 ϕx174) 抗体反应示 IgM 抗体反应降低, 无 IgG 抗体形成。B 细胞受抗原刺激后, 表面 IgM 的 V 区突变率减少, 影响其亲和性和特异性。外周血免疫学检查 T 细胞和 B 细胞、外周血 B 细胞数和表达膜 IgM、IgD 正常, 偶然可同时表达 IgM 和 IgG, 不表达其他类型免疫球蛋白。总 T 细胞数量和亚群百分率均在正常范围, 但 T 细胞增殖反应降低。其他检查 50% 的患儿呈现持续性或周期性的中性粒细胞计数减少, 25% 的患儿由于自身抗体导致贫血及血小板减少症。 |

基因型:

CD40LG (以前称为 *TNFSF5* 或 *CD154*) 是已知突变导致 X 连锁的高 IgM 综合征 (HIGM1) 的唯一基因。

分子遗传检测:

| 基因 | 检测方法 | 检测变异 | 该方法的变异检测频率 | |
|---------------|---------|-----------|------------|-------|
| | | | 致病男性 | 女性携带者 |
| <i>CD40LG</i> | 序列分析 | 序列变异 | 95% | 95% |
| | 缺失或重复分析 | 外显子和全基因缺失 | 5% | 5% |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1402/>

自身免疫性肠病第 I 型

疾病英文名： Immune dysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X-linked syndrome, IPEX

发病率： 发病率为 1/160 万

遗传方式： X 连锁染色体隐性

疾病概述：

IPEX 综合征是一种综合了免疫功能失调、多内分泌病变以及肠病的与 X 染色体性联遗传综合症，生后第一年内发生的不可逆的全身性自身免疫性疾病，男性患儿大多在第一年内死于代谢紊乱或脓毒症，少数存活者可以活到二三十岁。

表型：

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 肠病 | 慢性水样腹泻，一般在生后头几个月开始，肠道活组织检查提示绒毛萎缩伴单核细胞浸润 |
| 皮炎 | 湿疹性、红皮性、剥脱性和银屑病性皮炎 |
| 内分泌疾病 | 常见为 1 型糖尿病（胰岛素依赖性糖尿病），生后头几个月或头几年出现临床症状，也有的因为出现自身免疫性甲状腺病而表现为甲状腺功能降低或甲状腺功能亢进 |
| 实验室检查 | 1. 血清 IgE 浓度升高 2. 嗜酸性粒细胞增多 3. 自身免疫性贫血、血小板减少和或中性粒细胞减少症 |

基因型：

致病基因为 *FOXP3* 基因。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|--------------|------------|----------------|
| <i>FOXP3</i> | 序列分析 | ~99% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 1 例报道 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1118/>

共济失调-毛细血管扩张症

疾病英文名: Ataxia-telangiectasia (AT)

发病率: 1-9 / 1 000 000

遗传方式: 常染色体隐性遗传

疾病概述:

共济失调毛细血管扩张症(AT)是一种会影响神经系统,免疫系统和身体的许多其他部位的罕见的疾病。发病通常始于儿童早期,5岁之前。这种情况的典型特征是小脑性共济失调(肌肉运动不协调),动眼神经失活,毛细血管扩张,舞蹈病(四肢无法控制的运动),免疫系统减弱,经常感染,白血病和淋巴瘤等癌症风险增加。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 高度 | 身材矮小 |
| 头 | 鼻窦炎 |
| 呼吸系统 | 支气管炎、支气管扩张 |
| 泌尿生殖系统 | 性腺功能减退症、精子发生受损 |
| 皮肤 | 硬皮病皮肤改变 |
| 神经 | 小脑皮质变性、小脑性共济失调、减少/缺少深腱反射、舞蹈病、肌张力障碍、震颤、癫痫发作、动眼神经异常 |
| 内分泌特征 | 青春期延迟、糖尿病、葡萄糖不耐受 |
| 免疫学 | 胸腺发育不全、正常数量的B细胞、B细胞分化缺陷、淋巴细胞减少症、T细胞数量减少、携带 γ/δ 抗原受体的T细胞水平增加、IgM受体细胞水平降低 |
| 瘤变 | 非霍奇金淋巴瘤、白血病、霍奇金淋巴瘤 |
| 实验室检查 | <p>细胞学检查:外周血细胞计数常显示淋巴细胞减少和红细胞增多,粒细胞也可减少。</p> <p>体液免疫缺陷:80%病例有IgA缺乏,血清IgE缺陷也较常见,IgG降低较为少见,但常伴IgG2和IgG2/IgG4亚类缺乏。80%的病例血清中存在低分子量IgM,</p> <p>细胞免疫缺陷:外周血总T细胞和CD4+T细胞数减少,CD4/CD8 T细胞比率下降,TCR为α/β链。</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>其他检查：血清甲胎蛋白（AFP）癌胚抗原（CEA）增高，肝功能异常。尿 17-酮类固醇（17-Ks）降低，而促卵泡成熟素（FSH）增高。可有自身抗体。</p> <p>病理学检查：肝组织活检可发现肝门脉区实质细胞和小圆细胞浸润，实质细胞核肿胀和空泡变性为其特点。</p> <p>影像学检查：胸部 X 线平片常见胸腺缺如和肺部感染；头颅 CT 检查可见脑室扩张及弥漫性脑萎缩。脑电图、肌电图检查可异常。</p> |
|--|--|

基因型：

致病基因为 *ATM*。*ATM* 基因的突变影响 ATM 蛋白的功能，导致细胞变得不稳定并死亡。参与协调运动（小脑）的大脑部分的细胞更易受到 ATM 蛋白质损失的影响。这些脑细胞的损失引起共济失调 - 毛细血管扩张症的一些运动问题。*ATM* 基因中的突变也阻止细胞正确地响应 DNA 损伤，导致 DNA 链的断裂累积并有可能形成恶性肿瘤。

| 基因 | 测试方法 | 通过该方法可检测到具有致病变体的 Probands 的比例 |
|------------|---------|-------------------------------|
| <i>ATM</i> | 序列分析 | ~90% |
| | 删除/重复分析 | 1%-2% |

基因检测：首选二代测序

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26468/>

家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症

疾病英文名: Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis

发病率: 平均发病率为 1/5 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (FHL) 是一组以淋巴细胞、组织细胞增生伴噬血细胞增多而引起多脏器浸润及全血细胞减少为特征的综合征, 由异常活化 T 淋巴细胞和组织细胞增生引起过度炎性反应而又免疫无效引起。分为 5 种类型, 即 FHL1、FHL2、FHL3、FHL4、FHL5。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 全身 | 发热、淋巴结肿大、皮肤黏膜苍白、水肿、皮肤黏膜黄染、皮疹、出血倾向、少数可合并肾功能不全 |
| 神经系统 | 精神差、嗜睡、喷射状呕吐、抽搐 |
| 循环系统 | 房颤、心脏杂音、胸闷 |
| 腹部 | 腹痛、腹胀、肝脾肿大 |
| 实验室检查 | 1. 血生化检查: 血清铁蛋白高于 10 000 $\mu\text{g/L}$ 时对诊断 HLH 的特异性可达 96%, 敏感性达到 90% 2. 骨髓检查: 500 个有核细胞中发现 1~10 个噬血细胞 (特别是吞噬了红细胞或白细胞) 即具有诊断意义 3. 免疫功能检查: sCD25 升高和 NK 细胞活性减少或缺失也是 HLH 特异性诊断指标, 敏感性达 93% 4. 血常规检查: 白细胞计数及血小板计数明显降低或进行性降低 |

基因型:

致病基因为 *PRF1*、*UNC13D*、*STX11*、*STXBP2* 等基因。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 位点名称 / 基因 | 该基因导致 FHL 所占比例 | 检测方法 | 变异检测 |
|-----------------------------------|-----------------|------------------|------|
| <i>FHL2</i> / <i>PRF1</i> | 20%~30% >50% | 序列分析 / 全基因致病变异扫描 | 序列变异 |
| <i>FHL3</i> / <i>UNC13D</i> | 20%~30% | 序列分析 / 全基因致病变异扫描 | 序列变异 |

| 位点名称 / 基因 | 该基因导致 FHL 所占比例 | 检测方法 | 变异检测 |
|-----------------------------------|--|------------------|-----------|
| | 未知 | 致病变异靶向分析 | 253-kb 倒位 |
| <i>FHL4</i> / <i>STX11</i> | ~20% 在土耳其人群中 1% 在北美人群中 5% 在中欧人群中 | 序列分析 / 全基因致病变异扫描 | 序列变异 |
| | 未知 | 缺失/重复分析 | 外显子或全基因缺失 |
| <i>FHL5</i> / <i>STXBP2</i> | ~20% 在北美人群中 | 序列分析 | 序列变异 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1444/>

Castleman 病

疾病英文名: Castleman Disease

发病率: /

遗传方式: /

疾病概述:

Castleman 病 (Castleman Disease) 又称血管滤泡性淋巴组织增生症或巨大淋巴结增生症, 是一种少见的、淋巴结非肿瘤性增生的疾病, 可仅累及单个淋巴结, 也可累及全身, 病因和发病机制不清, 发病率较低, 临床表现多样且无特异性, 误诊率高, 多为术后病理确诊。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|-----------------------------------|
| 淋巴结 | 淋巴结肿大 (好发部位依次是: 纵膈、腹部、颈部、腋窝) |
| 全身 | 发热、乏力、体重减轻、皮疹、贫血 |
| 胸腹部 | 胸腹部积液、肝大、脾大 |
| 实验室检查 | 常规血液生化分析: 贫血、白细胞降低、低蛋白血症、红细胞沉降率加快 |

遗传致病基础: 暂不明确。

信息来源

《可治性罕见病》, 陈静主编

十五、多系统综合征

Erdheim-Chester 病

疾病英文名: Erdheim-Chester Disease

发病率: 在医学文献中, 有超过 500 名受影响的人被描述。

遗传方式: /

疾病概述:

Erdheim-Chester 病 (Erdheim-Chester Disease) 是一种罕见的组织细胞增生症, 其特征为富酯细胞浸润骨和内脏, 导致纤维化和骨硬化。男性稍多见, 发病高峰年龄在 40-70 岁, 多数患者确诊后 2-3 年死亡, 目前没有有效的治疗手段, 病程进展凶险。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 骨 | 骨痛 (特别是在下肢和上臂)、骨硬化、病变呈硫磺样黄色, 质地韧度变化不等、骨膜炎 |
| 泌尿系统 | 尿崩症 |
| 神经系统 | 头痛、癫痫发作、认知障碍、运动或感觉障碍、盗汗、共济失调、抽搐 |
| 其他 | 可有呼吸急促、心脏或肾脏疾病、眼突、不育、发烧、疲劳、虚弱、体重减轻 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">骨 X 线检查: 双侧和对称的皮质骨硬化的长骨核素骨扫描: 四肢骨干骺端双侧对称性的放射浓聚骨 MRI 检查: 可发现在 T₁、T₂ 加权像正常黄骨髓被异常密度信号替代头颅 MRI 检查: 损害表现为轴索内 T₂ 加权高密度以及钆造影增强腹部 CT: 可显示“多囊肾”标志性的组织学发现纤维灶处淋巴细胞、泡沫样组织细胞呈黄素肉芽肿样巢状浸润 |

遗传致病基础: 暂不明确。

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/erdheim-chester-disease#statistics>

马凡综合征

疾病英文名: Marfan Syndrome

发病率: 我国平均发病率为 1/0.4 万

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

马凡综合征 (Marfan Syndrome, MFS) 是较常见的遗传性结缔组织病, 可累及全身心血管、骨骼、眼部等多个系统, 患者的表现复杂, 变异性大, 表型在同一家系不同成员中均存在较大差异, 患者死亡率与其主动脉瘤和主动脉夹层的进展情况密切相关。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 心血管系统 | 主动脉瘤样扩张、主动脉瓣反流、主动脉夹层、二尖瓣脱垂 |
| 骨骼系统 | 长骨过长、关节松弛、蜘蛛脚样指趾、胸廓畸形、足跟外翻、脊柱侧弯和后凸、髌臼内陷、特殊面容 (长形头颅、眼球内陷、眼睑下裂、颧骨发育不全、下颌后缩) |
| 眼部 | 晶状体异位、扁平角膜、虹膜或睫状肌发育不全、早期白内障、青光眼 |
| 硬脊膜 | 硬脊膜膨出 |
| 肺部 | 可有肺气肿、肺大疱、自发性气胸的表现 |
| 皮肤 | 皮肤萎缩纹 |
| 其他 | 可合并复发性疝或切口疝、关节活动度过大和高腭弓 |
| 实验室检查 | 1. 影像学检查: 手、足、脊柱、胸部、骨盆、头颅 X 线摄片检查能发现骨骼系统异常; 髌部 CT 或 MRI 检查能发现轻度髌臼内陷; MRI 检查也有助于发现硬脊膜膨出; 眼部超声能发现球形角膜, 2. 眼部裂隙灯: 能发现晶状体异常 3. 心电图、心脏超声或 MRI 能发现心血管异常 |

基因型:

致病基因为 *FBN1* 基因, 常见的突变为点突变、插入突变、缺失突变和剪切点突变, 突变位点随机分布, 没有明显的热点突变区域。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-------------|------------|----------------|
| <i>FBN1</i> | 序列分析 | ~90%-93% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | ~5% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1335/>

McCune-Albright 综合征

疾病英文名: McCune-Albright syndrome

患病率: 1~9/100万

遗传方式: /

疾病概述:

McCune-Albright 综合征病变累及多种组织,系统如骨骼、皮肤和内分泌腺体等,并以骨纤维发育不良(FD)、皮肤色素沉着(牛奶咖啡斑)和功能亢进内分泌疾病多见,性早熟(PP)组成典型三联征。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 骨骼 | 可能涉及单个或多个骨骼部位,表现为跛行和/或疼痛,偶尔还会出现病理性骨折;脊柱侧凸很常见,可能是渐进性的。 |
| 内分泌 | 早熟:阴道出血或女孩乳房组织早期发育,男孩睾丸和阴茎增大以及性早熟性行为。其他功能亢进的内分泌疾病:甲状腺功能亢进,生长激素过多,库欣综合征和肾磷消耗。 |
| 皮肤 | 通常在新生儿期出现皮肤色素沉着。 |
| 实验室检查 | 1. X线:显像示骨密度均匀性减低或呈毛玻璃样或为条索状斑点样致密影。 2. 血FSH、LH与 E_2 和T水平分离,即 E_2 和T升高而FSH、LH降低。 |

基因型:

致病基因为 *GNAS* 基因,突变类型主要为点突变和小缺失。

GeneReviews 收录分子遗传学检测相关信息:

| 基因 | 检测方法 | 致病变异检测 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|-------------|------------------|------------------------------|--------------------|
| <i>GNAS</i> | 靶基因外显子8和外显子9序列分析 | p. Arg201His p. Arg201Cys | 8%-90% 75%-100% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274564/>

努南综合征

疾病英文名: Noonan syndrome

发病率: 欧洲平均发病率为 1/1800

遗传方式: 常染色体显性, 常染色体隐性

疾病概述:

努南综合征 (Noonan syndrome) 是以身材矮小、特殊面容和先天性心脏病为主要表现的一种罕见的常染色体显性遗传病。

表型:

| 受累部位/ 系统 | 主要表现 |
|-------------|--|
| 头面部 | 上睑下垂、突眼、眼距增宽、弱视、鼻梁塌、耳廓低位、高腭弓、小下颌、颈蹼、后发际低 |
| 骨骼 | 鸡胸、漏斗胸、脊柱侧弯、脊柱后凸、肘外翻、身材矮小、出生体重和身长正常、但随后生长延迟影响身高、体重和骨发育 |
| 泌尿生殖系统 | 生殖器发育不良、女性可有卵巢发育不良、男性可有隐睾 |
| 神经系统 | 肌张力低下、精神发育迟滞、学习困难 |
| 循环系统 | 肺动脉狭窄、继发孔型房间隔缺损 |
| 血液系统 | 婴儿期出现不明原因的肝脾大、出血倾向 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">血液分析: 血小板减少、PT 延长心电图检查: 电轴左偏及胸导联大 S 波心脏影像学检查: 肺动脉瓣狭窄最常见、也可见室间隔缺损、法洛四联症、三尖瓣下移畸形 |

基因型:

努南综合征具有遗传异质性, 致病基因有 *PTPN11*、*SOS1*、*RAF1*、*RIT1*、*KRAS* 等基因, 以点突变为主, 其中 *PTPN11* 基因突变最常见, 以错义突变为主, *LZTR1* 基因也有常染色体隐性遗传模式。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下：

| 基因 | 该基因导致努南综合征所占比例 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|---------------|----------------|----------------|------------|
| | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>PTPN11</i> | 50% | 100% | 未知 |
| <i>SOS1</i> | 10%–13% | 100% | 未知 |
| <i>RAF1</i> | 5% | 100% | 未知 |
| <i>RIT1</i> | 5% | 100% | 未知 |
| <i>KRAS</i> | <5% | 100% | 未知 |
| <i>NRAS</i> | 未知 | 100% | 未知 |
| <i>BRAF</i> | <2% | 100% | 未知 |
| <i>MAP2K1</i> | <2% | 100% | 未知 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/>

POEMS 综合征

疾病英文名: POEMS Syndrome

发病率: /

遗传方式: /

疾病概述:

POEMS 综合征是一种与浆细胞病有关的累及器官广泛、首发症状多样的多系统病变,根据其五大主征:多发性周围神经病变 (polyneuropathy, P)、脏器肿大 (organomegaly, O)、内分泌病变 (endocrinopathy, E)、单克隆性浆细胞疾病 (monoclonal plasma cell disorder, M) 和皮肤改变 (skin changes, S) 命名。该病起病隐匿,病因、发病机制尚不清楚,累及器官广泛;其误诊率和致残率高,目前仍存在多种争议。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 神经肌肉系统 | 多以慢性进行性四肢麻木乏力为首发症状、其他周围神经病包括肌肉萎缩、肌张力下降、腱反射减弱、深感觉减退、肌肉关节疼痛、四肢远端关节挛缩畸形,以双下肢为重、感觉神经及脑神经也可受累,但较运动神经损害轻、自主神经多不受累 |
| 头颅 | 可伴有颅内压增高、视乳头水肿、视力下降 |
| 骨骼 | 大多数病灶以骨质硬化为主、特征性骨改变为细针状或绒毛状的增殖性骨病变,其分布无特异性,以松质骨为主 |
| 淋巴 | 可有肿大的淋巴结,其病理活检表现为明显的淋巴滤泡、组织细胞、浆细胞及血管不同程度增生,可表现为慢性淋巴结炎、Castleman 病,即 Castleman 反应性增生 |
| 脏器 | 主要表现为肝、脾肿大 |
| 全身 | 水负荷过多,表现为水肿和多浆膜腔积液,以下肢凹陷性水肿最为多见,其次为腹腔积液、胸腔积液、全身性水肿,心包积液少见、皮肤改变主要表现为皮肤色素沉着、皮肤粗糙增厚、多毛症、多汗、多血症、雷诺现象、血管瘤及白甲等 |
| 内分泌系统 | 上腺、甲状腺、垂体、性腺、甲状旁腺或胰腺功能可有减退,在临床上主要表现为男性乳腺增生、性功能障碍、女性闭经、血 T_3 、 T_4 降低,血糖增高 |
| 其他 | 血管病变、血小板增多症、杵状指、体重减轻、肺动脉高压、限制性肺病、肾功能损害、腹泻和维生素 B_{12} 降低等 |
| 实验室检查 | 1. 肌电图: 均提示有周围神经源性损害 2. 神经电生理检查: 表现为潜伏期延长、动作电位降低及传导速度减慢、远端纤颤,下肢重于上肢 |

- | | |
|--|---|
| | <ol style="list-style-type: none">3. 神经活检病理：提示轴索变性或缺失、脱髓鞘改变、薄髓纤维，并可见神经束膜下间隙增宽、内膜下水肿、神经内膜血管增多、血管壁增厚；电镜下见血管内皮增生，基底膜增厚4. 脑脊液检查：可见细胞总数正常、蛋白含量升高，均出现蛋白细胞分离5. 单克隆 γ 球蛋白病(或 M 蛋白)是诊断 POEMS 综合征的强制标准之一，目前多采用血或尿免疫固定电泳法6. VEGF 升高是 POEMS 综合征的特征性血清标记物 |
|--|---|

遗传致病基因：暂不明确。

信息来源

Dispenzieri A, POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management, Am J Hematol. 2017 Aug;92(8):814-829. doi: 10.1002/ajh.24802.

杨亚萍, 吴涛, 白海. POEMS 综合征治疗进展[J]. 中国医师进修杂志, 2018(3).

林岛综合征 (VHL 综合征)

疾病英文名: Von Hippel-Lindau disease (VHL syndrome)

发病率: 1/36000

遗传方式: 常染色体显性遗传

疾病概述:

Von Hippel-Lindau (VHL) 疾病是一种遗传性疾病,其特征在于良性和恶性肿瘤以及身体许多部位的囊肿的异常生长。肿瘤通常首先出现在青年期。与 VHL 疾病相关的肿瘤类型包括血管母细胞瘤(中枢神经系统的生长缓慢的肿瘤)、肾囊肿和透明细胞肾细胞癌、胰腺神经内分泌肿瘤、嗜铬细胞瘤(肾上腺非癌性肿瘤)、和内淋巴囊肿瘤。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 头和颈部 | 内淋巴囊肿瘤 (ELSTs)、听力损失,感觉神经,与 ELST 相关、耳鸣、眩晕、视网膜血管瘤 |
| 呼吸 | 肺血管瘤 |
| 腹部 | 肝血管瘤、多个胰腺囊肿、胰腺血管母细胞瘤 |
| 泌尿生殖系统 | 附睾双侧乳头状囊腺瘤、宽韧带双侧乳头状囊腺瘤、附睾囊肿、肾血管母细胞瘤、肾细胞癌、多发性肾囊肿 |
| 神经系统 | 小脑血管母细胞瘤、脊髓血管母细胞瘤 |
| 内分泌特征 | 肾上腺血管瘤 |
| 血液学 | 红细胞增多症 |
| 瘤变 | 嗜铬细胞瘤、血管母细胞瘤,散发性小脑、肾上腺样瘤胰腺癌、副神经节瘤、壶腹腺癌 |
| 实验室检查 | 1. 眼底荧光造影 2. 头部 CT 或 MRI 3. 腹部 B 超和 CT 4. 腹膜后器官(肾、肾上腺) B 超和 CT 5. KUB+IVP 以明确泌尿系统形态和功能 |

基因型:

VHL 基因突变导致 von Hippel-Lindau 综合征。VHL 基因是肿瘤抑制基因,这意味着它可以防止细胞生长和分裂太快或以不受控制的方式分裂。VHL 蛋白的改变或缺失不能有效调节细胞存活和分裂,导致细胞不受控制地生长和分裂,形成肿瘤和囊肿。

| 基因 | 检测方法 | 用该方法检测到致病变异的先证者比例 |
|-----|--------------|-------------------|
| VHL | 序列分析 | ~89% |
| | 目标基因的缺失-重复分析 | ~11% |

基因检测：首选二代测序

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/>

Aicardi-Goutières 综合症

疾病英文名: Aicardi-Goutières syndrome, AGS

发病率: /

遗传方式: 常染色体隐性/常染色体显性

疾病概述:

Aicardi-Goutières 综合症是一种遗传性的、亚急性起病的、累及神经系统的疾病。主要特征为家族性进行性脑病伴有基底核钙化, 脑脊液淋巴细胞和 α -干扰素升高, 可有皮肤坏死。神经病理改变为微血管病和微梗死, 此与 α -干扰素的升高密切相关。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 神经系统 | 发育迟缓, 精神症状, 易怒、易激惹, 双侧纹状体梗死, 痉挛状态、阵挛发作, 严重的精神运动发育迟滞, 脑积水, 脑室扩大, 脑白质营养不良, 大小脑、脑干萎缩 |
| 头颈部 | 小头畸形, 低位耳、耳前旋, 视觉忽视, 钩状鼻 |
| 消化系统 | 肝脾大、肝功能异常 |
| 皮肤 | 冻疮(手指、脚趾、耳) |
| 免疫系统 | 狼疮样综合征, 炎症高发状态, α -干扰素活性增高, α -干扰素刺激基因表达增加, 高丙种球蛋白血症, 低补体血症 |
| 血液系统 | 血小板减少 |

基因型:

致病基因为 *ADAR*、*IFIH1*、*RNASEH2A*、*RNASEH2B*、*RNASEH2C*、*SAMHD1*、*TREX1* 基因。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 该基因导致此病所占比例 |
|-----------------|-------------|
| <i>ADAR</i> | 7% |
| <i>IFIH1</i> | 3% |
| <i>RNASEH2A</i> | 5% |
| <i>RNASEH2B</i> | 36% |
| <i>RNASEH2C</i> | 12% |
| <i>SAMHD1</i> | 13% |
| <i>TREX1</i> | 23% |
| 未知 | 1% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1475/>

Rubinstein-Taybi 综合征

疾病英文名: Rubinstein-Taybi syndrome, RSTS

发病率: 新生儿发病率为 1/10 万-12.5 万

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

Rubinstein-Taybi 综合征又称阔拇指巨趾综合征, 该疾病是一种以多种先天性畸形为特征的综合征, 包括身材矮小、中重度的学习障碍、特殊面容、阔拇指、第一趾巨趾, 发生良性肿瘤和恶性肿瘤 (包括白血病、淋巴瘤) 的可能性增加。此病分 RSTS1 和 RSTS2 两型, 与 1 型相比, 2 型面部异常及智力发育迟缓相对较轻, 而小头畸形及面部骨骼畸形相对较重。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 特殊面容 | 眉毛高拱、睫毛过长、睑裂低斜、睑下垂、眼球突出、斜视、白内障、鼻梁宽大、鹰钩鼻、高腭弓、小颌畸形、特征性的扮鬼脸样笑容、咬合不正、龅齿 |
| 头部 | 小头畸形、脑部发育不良、Chiari 畸形、脊髓空洞症、胼胝体菲薄、蛛网膜囊肿等 |
| 骨骼 | 骨骼发育不良或畸形、拇指 (脚趾) 宽大、方形指端 |
| 神经系统 | 生长发育迟缓、精神运动发育迟缓、学习障碍、智力发育迟缓、行为异常 |
| 其它 | 先天性心脏病、气道畸形、肾脏畸形、消化道畸形、隐睾症、睡眠呼吸暂停 |

基因型:

致病基因为 *CREBBP*、*EP300* 基因。GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 该基因导致此病所占比例 |
|---------------|-------------|
| <i>CREBBP</i> | 50%-60% |
| <i>EP300</i> | 3%-8% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1526/>

隐眼-并指(趾)综合征

疾病英文名: Cryptophthalmos-syndactyly syndrom/Fraser syndrome

发病率: 平均发病率为 1/20 万新生儿

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

弗雷泽综合征(弗雷泽综合征)是一种以隐睾、并指、呼吸道、泌尿生殖道异常为特征的疾病。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 神经系统 | 精神发育迟滞、小头畸形、脊髓脊膜膨出、脑膨出 |
| 头面部 | 不寻常的发际线伴太阳穴的毛发长到眉侧、中耳畸形、外耳畸形、传导性听力损失、隐眼、泪道缺失或畸形、眼距过远、失明、鼻发育不良,有缺口的鼻孔、宽低鼻梁、鼻中线裂、唇裂、腭裂、牙齿拥挤 |
| 颈部 | 喉狭窄、喉闭锁、宽间距的乳头 |
| 胸腹部 | 宽间距的乳头、脐异常 |
| 泌尿生殖系统 | 小阴茎(男性)、阴蒂增大(女性)、尿道下裂(男性)、隐睾症(男性)、阴道闭锁(女性)、新月形子宫(女性)、肾发育不全 |
| 其他 | 耻骨联合分离、不寻常的发际线、25%的受累的婴儿死产、20%在一岁时死亡 |

基因型:

致病基因为 *FRAS1*、*GRIPI1*、*FREM2* 基因。

基因检测: 首选二代测序

信息来源

<https://www.omim.org/entry/219000>

指甲髌骨综合症 (Turner-Kieser 综合征)

疾病英文名: Nail-patella syndrome

发病率: 平均发病率为 1/5 万新生儿

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

指甲髌骨综合症 (Nail-patella syndrome) 是一种以指甲和髌骨发育异常或缺如为特征的综合征, 有时并伴有其他骨骼改变, 如髌骨角畸形桡骨头脱位、小肩胛骨部分伴有眼部异常及肾脏受损等征象。。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 骨骼发育 | 身材矮小、脊柱侧凸、脊柱裂 |
| 头颈部 | 感音性耳聋、上睑下垂、青光眼、虹膜色素沉着、圆锥角膜、白内障、小角膜、晶状体小、唇裂、腭裂 |
| 胸部 | 肩胛骨侧缘增厚、肩胛窝发育不良、胸骨发育不良、第一肋骨发育畸形、胸大肌轻微发育不良、 |
| 肾脏 | 肾小球畸形、肾病综合征、肾功能衰竭 |
| 四肢 | 桡骨延长、桡骨头发育不全、肘关节发育畸形 (60%-90%), 活动范围有限、膝盖骨发育不良或缺失 (60%-90%)、髌骨不发育或发育不良、髌骨脱位、股骨内侧踝突不成比例突出、第五手指斜指、马蹄内翻足、肱二头肌发育不良、肱三头肌发育不良、股四头肌发育不良 |
| 指甲 | 纵向起伏、异型三角形或缺月牙、指甲生长缓慢、反甲、甲缺、指甲受累程度桡侧比尺侧严重、1/7 的个体影响到脚趾 |
| 实验室检查 | 1. 尿液分析: 蛋白尿、血尿 2. 肾脏病理: 肾小球基底膜增厚 3. 骨骼 X 线: 如髌骨角、膝部发育不良、肘部发育不良等最具有诊断意义 |

基因型:

致病基因为 *LMX1B* 基因。GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|--------------|---------|----------------|
| <i>LMX1B</i> | 序列分析 | 85% |
| | 缺失/重复分析 | 10% |

基因检测: 首选二代测序

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1132/>

<https://www.omim.org/entry/161200>

林-戈综合征

疾病英文名: Lennox-Gastaut syndrome (LGS)

发病率: /

遗传方式: 常染色体显性遗传

疾病概述:

Lennox-Gastaut 综合征是一种严重的疾病，其特征是在生命早期开始的复发性癫痫。受影响的个体有多种类型的癫痫发作。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 神经系统 | 同时存在多种类型癫痫发作，最常见的发作形式是强直、不典型失神和失张力性发作。 |
| 实验室检查 | 脑电图检查: 显示慢棘-慢波综合波 (<2.5Hz) 以及睡眠中出现的阵发性快波节律爆发 (>10 Hz); 影像学检查: 10%-30%的患儿可在 MRI 上发现局灶性、多灶性或弥漫性改变。 |

基因型:

CHD2、*CUX2*、*DNM1*、*GABRB3*、*MAPK10*、*SCN1A* 与该疾病相关。

基因检测: 首选二代测序

信息来源

<https://www.orpha.net>

歌舞伎面谱综合征

疾病英文名: Kabuki syndrome

发病率: 平均发病率为 1/3.2 万

遗传方式: 常染色体显性/X 连锁显性

疾病概述:

歌舞伎面谱综合征是一种先天性多重异常合并智力发展迟缓的疾病,因其呈现的特殊面容而得名,迄今致病原因不明。目前世界上还没有统一的诊断标准,主要是根据该疾病的 5 个主要特征(特殊面容、骨骼异常、皮纹异常、智力低下、身材矮小)来进行诊断。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 骨骼发育 | 生后生长迟缓、脊柱侧凸、椎体异常、先天性髋关节脱位、关节过度伸展、短五指 |
| 头部 | 小头畸形、梯形人中、突出的大耳朵、复发性中耳炎、耳朵后选、听力缺失、耳前坑、鼻中隔较短、鼻尖扁平、腭裂、高拱形腭 |
| 眼部 | 长睑裂、下眼睑外翻、浓睫毛、上睑下垂、蓝巩膜、宽阔的拱形眉毛、稀疏的眉毛 |
| 心血管系统 | 先天性心脏病、室房间隔缺损、主动脉缩窄 |
| 呼吸系统 | 吸入性肺炎 |
| 消化系统 | 喂养困难、吸收不良、肠旋转不良、肛门狭窄、肛门无力、肛门会阴瘘 |
| 泌尿生殖系统 | 小阴茎、隐睾、交叉融合异位肾、单个融合肾脏、输尿管肾盂连接处阻塞、乳房发育过早 |
| 皮肤、毛发 | 咖啡牛奶斑、多毛症 |
| 神经系统 | 精神发育迟滞、癫痫、发育迟缓、肌张力低下 |
| 内分泌系统 | 先天性甲状腺功能减退症 |
| 血液系统 | 特发性血小板减少性紫癜、溶血性贫血 |

基因型:

致病基因为 *KMT2D* (也称为 *MLL2*)、*KDM6A* 基因

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 检测到的变异 |
|--------------|------------|-----------|
| <i>KMT2D</i> | 序列分析 | 序列变异 |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 外显子或全基因缺失 |
| <i>KDM6A</i> | 序列分析 | 序列变异 |
| | 靶基因缺失/重复分析 | 外显子或全基因缺失 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62111/>

Joubert 综合征

疾病英文名: Joubert syndrome

发病率: 平均发病率为 1/8~10 万

遗传方式: 常染色体隐性/X 连锁隐性

疾病概述:

Joubert 综合征主要特征是小脑蚓部发育不良。已报道的 20 余种致病基因均编码初级纤毛及其附属器的蛋白。初级纤毛是一种不能运动的细胞器,几乎分布于所有类型细胞的表面,是机械信号和化学信号的感受器,在胚胎发育、遗传疾病甚至肿瘤发生中均起着重要的作用。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 神经系统 | 肌张力减低、共济失调、智力障碍、语言及运动能力发育落后 |
| 呼吸系统 | 呼吸节律异常 |
| 眼部 | 视物时眼球运动与头部运动不协调、追视障碍、前庭-眼球反射消失、眼震、斜视 |
| 骨骼 | 多指畸形、锥形骨骺、脊柱侧凸 |
| 颜面 | 前额突出、上睑下垂、凸颌畸形、弓形眉、下唇外翻、舌前伸 |
| 实验室检查 | 1. 影像学具有特征性表现:小脑蚓部缺如,脑干发育异常,小脑上脚增粗、移位且垂直于脑干,第四脑室变形 2. 头颅影像学特点为:经典的磨牙征以及中线裂征、蝙蝠翼征和三角征。磨牙征是指增厚延长的小脑上脚、增深的脚间池和发育不良的小脑蚓部在周围脑脊液衬托下,中脑和小脑上脚形态犹如磨牙的侧面观。中线裂征指两侧小脑半球间线样低密度影和长 T1、长 T2 信号影。蝙蝠翼征和三角征指由于小脑蚓部发育不良第四脑室上部呈蝙蝠翼状而中部呈三角形改变 |

基因型:

致病基因为 *AH11*、*CPLANE1*、*CC2D2A*、*OFD1* 等 20 多种基因,其中仅有 *OFD1* 基因位于 X 染色体,为 X 连锁遗传。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 该基因导致 Joubert 综合征所占比例 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|-------------|-----------------------|----------------|------------|
| | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>AH11</i> | ~7%~10% | >95% | 见原文 |

| 基因 | 该基因导致 Joubert 综合征所占比例 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|-----------------|-----------------------|----------------|------------|
| | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>CPLANE1</i> | 8%–14% | 100% | 未知 |
| <i>CC2D2A</i> | ~8%–11% | Close to 100% | 见原文 |
| <i>CEP290</i> | 7%–10% | ~99% | 见原文 |
| <i>GSPP1</i> | 2%–4% | 100% | 未知 |
| <i>INPP5E</i> | 2%–4% | 100% | 未知 |
| <i>K1AA0586</i> | ~2%–7% | 未知 | 见原文 |
| <i>MKS1</i> | ~2%–6% | ~95% | 见原文 |
| <i>NPHP1</i> | ~1%–2% | 见原文 | 20%–25% |
| <i>RPGRIP1L</i> | 1%–4% | 100% | 未知 |
| <i>TCTN2</i> | ~1% | 13/13 | 未知 |
| <i>TMEM67</i> | ~6%–20% | ~99% | 见原文 |
| <i>TMEM216</i> | ~2%–3% | 8/8 | 未知 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1325/>

先天性中性粒细胞减少伴胰腺机能不全综合征

疾病英文名: Shwachman-Diamond syndrome

发病率: 平均发病率约 1/7.7 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

Shwachman-Diamond 综合征 (SDS) 是一种以骨髓功能障碍、胰腺外分泌功能不全、骨骼畸形及容易转化为骨髓增生异常综合征或白血病等恶性疾病的遗传性疾病。92% 的 SDS 患者存在 SBDS 基因突变, 这个基因编码 SBDS 蛋白, 这种蛋白高度保守, 其主要作用是促进核糖体的合成及维持有丝分裂纺锤体的稳定性, 但是具体分子机制并不清楚。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 消化系统 | 食欲不振、恶心呕吐、腹泻 (呈粥样泻、脂肪泻或乳糜泻等) |
| 生长发育 | 体态矮小畸形、长骨骨髓发育障碍 |
| 免疫系统 | 易并发呼吸道感染、中耳炎、鼻窦炎 |
| 血液系统 | 可有贫血表现 |
| 实验室检查 | 1. 血常规: 中性粒细胞的减少, 常 $<1.5 \times 10^9/L$ 。血红蛋白和血小板的减少 2. 骨髓象: 显示增生低下和血细胞成熟停滞 3. 粪便检测: 常呈脂肪泻样改变 4. 生化检查: 各种胰腺消化酶的减少 |

基因型:

致病基因主要为 *SBDS* 基因

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 该基因导致 SDS 所占比例 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|----------------|----------------|----------------|------------|
| | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>EFL1</i> | <1% | 6/6 | 未知 |
| <i>DNAJC21</i> | <1% | 3/4 | 1/4 |
| <i>SBDS</i> | ~92% | >90% | <2% |

| 基因 | 该基因导致 SDS 所占比例 | 该检测方法检出致病变异百分比 | |
|--------------|----------------|----------------|------------|
| | | 序列分析 | 靶基因缺失/重复分析 |
| <i>SRP54</i> | <1% | 3/3 | 未知 |
| 其他 | <10% | 见原文 | |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1756/>

十六、消化系统疾病

先天性胆汁酸合成障碍

疾病英文名: Congenital bile acid synthesis defect

发病率: /

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

先天性胆汁酸合成障碍 (Congenital bile acid synthesis defect, CBAS) 是由于胆汁酸合成过程中酶缺陷所致, 可在新生儿期引起致命性的胆汁淤积性肝病, 在儿童期和成年期引起进行性神经系统疾病。多数 CBAS 患者可通过口服初级胆汁酸及脂溶性维生素等治疗获得良好疗效, 因此早起识别和明确诊断尤为重要。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 神经系统 | 以上运动神经元退行性病变所致双下肢无力和痉挛为主的综合征 |
| 肝胆道 | 皮肤巩膜黄染, 伴有黑尿、白陶土或浅黄色粪便、脂肪泻、可出现生长发育迟缓、肝脾大及出血倾向 |
| 实验室检查 | 1. 肝功能检查: 可见高结合胆红素血症, 伴有转氨酶和碱性磷酸酶明显升高, 总胆汁酸正常, γ -谷氨酰转氨酶正常、维生素 E 水平偏低、凝血酶原时间延长 2. 尿液胆汁酸质谱分析: 质谱分析显示以下异常排除的代谢产物 $3\beta, 7\alpha$ -二羟胆烷酸和 $3\beta, 7\alpha, 12\alpha$ -三羟胆烷酸; 7α -羟-3-氧-4-胆烷酸和 $7\alpha, 12\alpha$ -二羟-3-氧-4-胆烷酸; 3β -羟基-5-胆烷酸和 3β -羟基-5-胆酸 |

基因型:

致病基因为 *HSD3B7*、*AKR1D1*、*CYP7A1*、*CYP8B1* 等基因。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

《临床遗传代谢病》, 顾学范主编

黑斑息肉综合征

疾病英文名: Peutz-Jeghers Syndrome

发病率: 欧洲平均发病率为 1/16 万

遗传方式: 常染色体显性

疾病概述:

黑斑息肉综合征 (Peutz-Jeghers Syndrome) 又称色素沉着息肉综合征, 是常染色体显性遗传病, 主要表现为面部、口唇周围和颊粘膜的色素沉着, 以及胃肠道多发息肉, 病理上为错构瘤。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|---|
| 皮肤 | 出现黑色素斑 (口腔, 颊粘膜, 手足部多见、灰色, 褐色, 蓝色, 黑色不一、形态不一, 大小不等) |
| 消化道 | 累及整个消化道的息肉、可并发肠套叠、可有黄疸、出血、易并发胃肠道恶性肿瘤 |
| 实验室检查 | 内镜、X 线检查: 胃肠道多发性息肉 |

基因型:

致病基因为 *STK11* 基因, 中国人群中突变类型主要为点突变, 但无固定的突变热点, 突变分布于整个编码区。

GeneReviews 收录该症分子遗传学检测信息如下:

| 基因 | 检测方法 | 该检测方法检出致病变异百分比 |
|--------------|------------|----------------|
| <i>STK11</i> | 序列分析 | ~81% |
| | 靶基因缺失/重复分析 | ~15% |

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>

李宜雄, 吕新生, 夏家辉, 等. *STK11* 基因突变在中国人 Peutz-Jeghers 综合征的特征 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2001, 18 (1): 4-7.

进行性家族性肝内胆汁淤积

疾病英文名: Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis

发病率: 全球平均发病率为 1/7.5 万

遗传方式: 常染色体隐性

疾病概述:

进行性家族性肝内胆汁淤积 (Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis, PFIC) 是一种常染色体隐性遗传性肝细胞性胆汁淤积症, 是由于基因变异所致胆汁分泌或排泄障碍形成的综合征, 以严重的皮肤瘙痒为特征。本病好发于儿童, 一般在新生儿期就存在肝细胞性原发性胆汁淤积, 在成年前因肝衰竭而死亡。本病系肝脏排泄胆汁代谢障碍所致, 肝细胞浆膜结构、功能, 毛细胆管上皮与分泌胆汁酸的能力以及胆汁代谢的改变均会引起胆汁淤积, 胆汁淤积影响胆红素排泄, 肠道内缺乏胆酸, 不能乳化食物中的脂肪。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 胃肠道 | 恶心、上腹部不适、纳差、乏力、脂肪泻、粪便颜色变浅 |
| 肝脏 | 黄疸、皮肤瘙痒 |
| 骨骼 | 骨质疏松 |
| 实验室检查 | 血液分析: ALP 和 GGT 升高是胆汁淤积最具有特征性的生化表现、胆红素升高以直接胆红素升高为主 腹部影像学检查: 可发现肝内胆管扩张 |

基因型:

致病基因为 *ATP8B1*、*ABCB11*、*ABCB4* 基因, 突变类型主要为点突变。

基因检测: 首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1297/>

肝内胆汁淤积症诊治专家委员会. 肝内胆汁淤积症诊治专家共识[J]. 中华临床感染病杂志. 2015, 08 (05): 402-406.

克罗恩病

疾病英文名: Crohn's disease

发病率: 欧美平均发病率为 100~300/10 万

遗传方式: /

疾病概述:

克罗恩病 (CD) 是一种慢性肉芽肿炎症性延及终生的疾病, 由遗传、环境、感染等诸多因素综合作用后导致的免疫功能紊乱, 最终表现为反复发作的肠道炎症、溃疡和全身症状。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 胃肠道系统 | 腹痛、腹泻、发热、消瘦、体重下降、便血、腹部包块、贫血、肠梗阻、肠痿 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">血常规、C 反应蛋白 (CRP)、血沉 (ESR): CD 患者全血细胞计数最常见改变是贫血和血小板增多。CRP 和 ESR 是代表急性炎症反应指标, CD 患者通常升高内镜检查: 可见节段性非对称性黏膜炎症、纵行或阿弗他溃疡、鹅卵石样改变、可有肠腔狭窄和肠壁僵硬等, 病变呈跳跃式分布病理改变: 可见裂隙状溃疡、结节样肉芽肿、固有膜底部和黏膜下层淋巴细胞聚集, 而隐窝结构正常杯状细胞不减少, 固有膜中量炎症细胞浸润及黏膜下层增宽影像学检查: 可见相应改变 |

遗传致病基础: 暂不明确。

信息来源

陆星华. 克罗恩病的诊治进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15(4):230-235.

Gilbert 综合征

疾病英文名: Gilbert's syndrome (GS)

发病率: 3-7% (美国)

遗传方式: 常染色体隐性遗传

疾病概述:

体质性肝功能不良性黄疸又名体质性高胆红素血症和遗传性高胆红素血症, 是先天性肝细胞对胆红素的摄取、结合或排泄障碍所致的慢性黄疸, 主要表现长期持续性或波动性黄疸、轻微或无症状和肝功能多正常。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 胃肠道 | 长期间歇性轻度黄疸、消化不良、肝区不适、肝脾无肿大 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 肝功能检测: 血清胆红素增多, 以非结合胆红素增高为主。尿胆红素阴性, 尿胆原正常或增加。转氨酶、血清甘氨酸胆酸、碱性磷酸酶、γ-谷氨酰转肽酶及血浆蛋白均无异常。2. 靛氰绿排泄试验;3. 烟酸试验;4. 苯巴比妥试验 Gilbert 综合征患者口服苯巴比妥后, 血浆非结合胆红素含量可降低。5. 饥饿试验: 在进低热量饮食 (400 卡/天) 的第二天, 血清胆红素水平可升高 2~3 倍。 |

基因型:

Gilbert 综合征致病基因为 *UGT1A1*。

基因检测: 首选二代测序+*UGT1A1* 基因启动子区 TATAA 重复突变 (PCR+Sanger 测序)。

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/gilbert-syndrome#>

动脉肝脏发育不良综合征

疾病英文名: Alagille syndrome

发病率: 新生儿中 1 / 70,000

遗传方式: 常染色体显性遗传

疾病概述:

动脉肝脏发育不良综合征是一种复杂的多系统疾病，主要涉及肝脏，心脏，眼睛，面部和骨骼。即使在一个家庭中，临床特征也是高度可变的。ALGS 的主要临床表现是胆汁淤积，其特征是肝活检时胆管缺乏；先天性心脏缺陷，主要累及肺动脉；眼后胚胎环；典型的面部特征；和蝴蝶椎。也会发生肾和中枢神经异常。死亡率约为 10%，血管意外，心脏病和肝病占大多数死亡人数。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 生长 | 生长停滞 |
| 头和颈部 | 额头宽阔、三角脸、突出的颧弓、大耳朵、眼睛凹陷、眼距过宽、上睑裂、瞳孔异位、脉络膜视网膜萎缩、带状角膜病、白内障、视网膜色素聚集、Axenfeld 异常、小角膜、脉络膜褶皱、斜视、近视、视盘异常、低鼻梁、球形鼻尖、长鼻 |
| 胸部 | 肋骨异常 |
| 腹部 | 胆汁淤积、肝内胆管缺乏症、肝病，进展性、肝硬化、胰腺功能不全、肝外胆管受累、泌尿生殖系统、肾脏受累（39%）、小肾脏、肾发育不良、膀胱输尿管反流、肾小管酸中毒、尿路梗阻、肾脏系膜脂肪病、髓质囊性疾病 |
| 骨骼 | 椎骨异常、蝴蝶椎弓、半椎体、四肢短、远端趾骨短 |
| 皮肤 | 黄疸、黄疣（部分患者） |
| 神经 | 精神发育迟滞、学习障碍、缺乏深腱反射 |
| 瘤变 | 肝细胞癌、甲状腺乳头状癌 |
| 心血管 | 周围肺动脉狭窄、房间隔缺损、室间隔缺损、法洛四联症、主动脉缩窄、脑血管意外、烟雾综合症 |
| 实验室检查 | 1. 血象检查 发生肝硬化的晚期患儿血细胞计数可显示中性粒细胞减少、血小板减少。 2. 生生化检查 可有轻重不等的高结合胆红素血症 (34.2~256.5 μmol/L)。血清碱性磷酸酶、γ-谷氨酸转酞酶及胆固醇显著升高，转氨酶可有增加，其他肝脏蛋白通常正常。可有轻度溶血，凝血时间延长，轻度酸中毒。 |

3. 血液其他检查 乙型肝炎病毒感染检查阴性，各种病原学检查阴性。
其他辅助检查：X 线片检查和造影检查均发现心血管畸形、脊柱畸形等。其他尚应做腹部 B 超、心电图检查。超声心动图可明确心血管畸形的类型和病变程度。

基因型：

Alagille 综合征是由 *JAG1* 和 *NOTCH2* 基因的变化或突变引起的。

| 基因 | 归因于致病基因变异的比例 | 检测方法 | 检测到的变异 |
|---------------|--------------|---------------|---------------------|
| <i>JAG1</i> | 89% | 序列分析/ 致病变异的扫描 | 序列变异 |
| | ~5-7% | 序列缺失和重复分析 | 外显子的缺失和重复/ 基因的缺失 |
| | 1%-2% | 序列分析 | 序列变异 |
| <i>NOTCH2</i> | 未知 | 缺失/重复分析 | 未知，未报道 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1273/>

先天性 Cajal 氏间质细胞增生合并肠道神经元发育异常

疾病英文名: Congenital Interstitial Cell of Cajal Hyperplasia with Neuronal

发病率: /

遗传方式: 常染色体隐性遗传

疾病概述:

胃肠道 Cajal 氏间质细胞(interstitial cells of Cajal; ICCs)是一群特别的细胞,被视为胃肠道蠕动的节律器。ICCs 的异常与某些胃肠道疾病有关,包括:先天性巨结肠症(Hirschsprung's disease, allied Hirschsprung's disease)、婴儿型幽门狭窄(infantile pyloric stenosis)及慢性原发性小肠性阻塞症(chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction)等。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|---|
| 消化道 | 出生后排便困难、排便异常(便秘或腹泻)、腹胀及腹痛 |
| 实验室检查 | <ol style="list-style-type: none">1. 摄影检查: 可先接受钡剂灌肠, 再接受 X 光的肠道摄影检查, 以得知肠道阻塞的情形。2. 肠道运输功能检查(Transit study): 于胃肠道中投入具代谢性或放射性的标志物, 以观察该标志物在胃肠道通过时的代谢、运行和分布情况, 来推测平时胃肠道内容的运行速度, 以判断消化道的运送功能。3. 组织切片检查: 经由肠道组织切片, 进行组织病理学及免疫组织化学染色法(immunohistochemical staining)等相关分析, 为此症的主要诊断方式。 |

基因型:

ICCs 的生长受到 *c-KIT* 基因的调控; *c-KIT* 基因为细胞膜上带有酪氨酸激酶功能的受体(transmembrane tyrosine kinase receptor), 多数的胃肠道基质肿瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)的发生与 *c-KIT* 基因的缺陷有关。

基因检测: 首选二代测序

信息来源

http://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare_b/view/id/204

弗里曼-谢尔登氏综合征

疾病英文名: Freeman-Sheldon syndrome (FSS)

发病率: 未知

遗传方式: 常染色体显性遗传

疾病概述:

Freeman Sheldon 综合征是一种先天性疾病，其特征是关节畸形（挛缩）限制手和脚的运动以及头部和面部的异常。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 生长 | 低出生体重、产后生长不足 |
| 头和颈部 | 小头畸形、长中人、H形下巴凹陷、平坦的脸、吹口哨外观、深陷眼睛、内眦距过宽、内眦赘皮褶皱、斜视、睑裂病、上睑下垂、宽阔的鼻梁、小鼻子、发育不全鼻翼、小嘴巴、嘴唇噘嘴、短脖子 |
| 腹部 | 腹股沟疝气 |
| 骨骼 | 脊柱后凸、隐性脊柱裂、髋关节挛缩、髋关节脱臼、肩部挛缩、膝关节挛缩、尺骨偏差、皮质拇指、屈曲指、马蹄内翻足、垂直距骨 |
| 皮肤 | 近端趾骨屈肌表面的皮肤增厚 |
| 肌肉，软组织 | 轻度肌肉无力、骨骼肌活检显示纤维大小的变化、1型纤维类型占优势、增加间质结缔组织 |
| 神经 | 精神发育迟滞（31%）、癫痫发作 |
| 语音 | 鼻音 |
| 代谢特征 | 恶性高热 |

基因型:

Freeman-Sheldon 综合征可能由 *MYH3* 基因变异引起。导致 Freeman-Sheldon 综合征的 *MYH3* 基因突变可能破坏胚胎骨骼肌球蛋白重链 3 蛋白的功能，降低胎儿肌细胞收缩的能力。肌肉收缩的这种损害可能干扰胎儿的肌肉发育，导致与 Freeman-Sheldon 综合征相关的挛缩和其他肌肉和骨骼异常

基因检测: 首选二代测序

信息来源

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/freeman-sheldon-syndrome>

神经病-共济失调-色素性视网膜炎综合征

疾病英文名: Neuropathy - ataxia, and retinitis pigmentosa (NARP syndrome)

发病率: 0.8-1/100,000.

遗传方式: 线粒体遗传

疾病概述:

神经病变-共济失调-色素性视网膜炎 (NARP) 是一种导致各种症状和体征主要影响神经系统的疾病。从儿童期或成年早期开始,大多数患有 NARP 的人会出现手臂和腿部麻木,刺痛或疼痛(感觉神经病);肌肉无力;和平衡与协调问题(共济失调)。许多受影响的个体也具有由眼睛后部(视网膜)排列的光敏组织的变化引起的视力丧失。在某些情况下,视力丧失是由称为色素性视网膜炎的病症引起的。这种眼病导致视网膜的光敏细胞逐渐恶化。患有 NARP 的儿童经常出现学习障碍和发育迟缓,患有这种疾病的老年人可能会失去智力功能(痴呆症)。NARP 的其他特征包括癫痫发作,听力丧失和控制心跳(心脏传导缺陷)的电信号的异常。这些体征和症状因受影响的个体而异。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|---------|--|
| 头和颈部 | 视网膜病变、视网膜色素变性、眼球震颤、瞳孔收缩呆滞、失明 |
| 肌肉, 软组织 | 近端肌肉无力、通过组织化学分析正常肌肉线粒体 |
| 神经 | 皮质脊髓束萎缩、发育迟缓、老年痴呆症、癫痫发作、共济失调 外周神经系统、感觉神经病、近端神经源性肌肉无力 |
| 实验室检查 | 1. 血液及脑脊液检查 大多数患者出现乳酸和丙酮酸含量增高, 或比值异常。 2. 生化检查 可发现线粒体呼吸速率异常或酶复合体活性降低。 3. 肌电图 多数为肌源性损害, 也有少数出现神经源性损害, 甚至周围神经传导速度减慢。 4. 影像学检查 CT 可见基底节钙化或弥漫性萎缩, 磁共振成像(MRI)显示小脑局灶性萎缩。 5. 肌肉活检 电镜见肌膜下或肌原纤维间大量形态异常线粒体堆积, 有时可见线粒体类结晶样包涵体。 |

基因型：

MT-ATP6 基因突变导致 NARP 综合征。该基因位于线粒体 DNA 中。大多数患有 NARP 的个体在其线粒体的 70% 至 90% 中具有特异性 *MT-ATP6* 突变。NARP 综合征是从母亲遗传的，因为只有女性将线粒体 DNA 传递给他们的孩子。

| 基因 | mtDNA 相关 Leigh 综合征 (LS) 或 NARP 的百分比归因于该基因的致病变异 | | 通过该方法可检测的致病变体的比例 | |
|----------------|--|-------|------------------|-------------|
| | | | 序列分析 | 基因定位删除/重复分析 |
| <i>MT-ATP6</i> | mtDNA 相关的 LS | ~50% | > 95% | <5% |
| | NARP | > 50% | > 95% | 没有 |
| <i>MT-ND3</i> | mtDNA 相关的 LS | 21 个人 | > 95% | 没有 |
| <i>MT-ND5</i> | mtDNA 相关的 LS | 48 个人 | > 95% | 没有 |
| <i>MT-ND6</i> | mtDNA 相关的 LS | 22 个人 | > 95% | 没有 |
| | NARP | 1 个人 | > 95% | 没有 |

基因检测：首选二代测序。

信息来源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1173/>

腹膜假黏液瘤

疾病英文名: Pseudomyxoma peritonei

发病率: 平均发病率为 2/100 万

遗传方式: /

疾病概述:

腹膜假黏液瘤 (PMP) 是由于产生黏液蛋白的肿瘤破裂而导致腹腔内广泛黏液性腹腔积液的临床综合征。PMP 主要继发于阑尾黏液性肿瘤, 其次来源于卵巢, 也有报道显示其来源于畸胎瘤、结肠、胃、胰腺、脐尿管等。

表型:

| 受累部位/系统 | 主要表现 |
|--------------|--|
| 胃肠道 | 阑尾炎、下腹疼痛、腹, 盆腔巨大肿物、肠梗阻 |
| 其他 | 疝、膀胱肿瘤、子宫阴道脱垂、尿液含有胶冻状物、直肠癌复发等 |
| 实验室检查 | <p>1、B 超: 为病变范围较广, 可由剑突至耻骨联合, 充满腹腔移动性差的液性暗区, 液性暗区包绕在肝、脾、子宫等周边呈锯齿样或扇贝样改变, 内部回声不均, 可见多数分隔光带呈多房样、网格状</p> <p>2、CT: 腹盆腔内大量弥漫性积液, 密度多高于一般腹水密度, 其中, 位于肝脾周围的积液密度略高于肠管周围积液的密度, 部分呈软组织样密度; 积液内伴有散在或线条状高密度钙化影; 大小网膜不规则、弥漫性增厚、密度增高, 呈网膜饼、结节样改变; 累及范围广泛, 肠管不同程度向中央聚拢移位; 肝脾周边可见深度不一的压迹, 呈扇贝样, 有时可伴钙化; 部分病例可有脾脏、肝脏转移, 脾脏转移较多见; 后腹膜无积液及淋巴结肿大征象</p> <p>3、MRI: 腹腔黏液呈不均匀长 T₁、长 T₂ 信号, 具有区分黏液和一般腹水的优势, 核磁共振弥散加权成像 (DWI) 序列应用低 b 值更有利于疾病的诊断</p> <p>4、腹腔镜检查: 胶冻状黏液性腹水弥漫分布于壁层腹膜或脏层腹膜的表面</p> <p>5、病理活检: 腹腔抽出物含有大量的黏液素和少量的细胞, 缺乏特异的细胞学表现, 免疫组织化学表现为 CK20⁺、CEA⁺、CDX-2⁺、MUC2⁺、CA125⁻、CK7⁻</p> |

遗传致病基因: 暂不明确

信息来源

赵英杰, 张荷焱, 秦荣. 腹膜假黏液瘤的研究进展[J]. 重庆医学, 2018, 47(5):704-706.

附录一 罕见病有关名录列表

表 1 《上海市主要罕见病名录（2016 版）》

| 序号 | 中文疾病名称 |
|----|---------------------|
| 1 | 精氨酸酶缺乏症 |
| 2 | 非典型溶血性尿毒症 |
| 3 | β -酮硫解酶缺乏症 |
| 4 | 生物素酶缺乏症 |
| 5 | Chediak-Higashi 综合征 |
| 6 | 原发性慢性肉芽肿病 |
| 7 | 瓜氨酸血症 |
| 8 | 先天性肾上腺皮质增生症 |
| 9 | 先天性肾上腺发育不良 |
| 10 | 先天性高胰岛素性低血糖血症 |
| 11 | 先天性纯红细胞再生障碍性贫血 |
| 12 | 先天性角化不良 |
| 13 | 法布雷病 |
| 14 | 家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 |
| 15 | 范可尼贫血 |
| 16 | 半乳糖血症 |
| 17 | 戈谢病 |
| 18 | 戊二酸血症 I 型 |
| 19 | 糖原累积病 |
| 20 | 血友病 |

| 序号 | 中文疾病名称 |
|----|---------------------|
| 21 | 肝豆状核变性 |
| 22 | 遗传性大疱性表皮松解症 |
| 23 | 全羧化酶合成酶缺乏症 |
| 24 | 低碱性磷酸脂酶血症 |
| 25 | 低磷性佝偻病 |
| 26 | 特发性肺动脉高血压 |
| 27 | 异戊酸血症 |
| 28 | 莱伦氏综合征 |
| 29 | 长链 3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 |
| 30 | 溶酶体酸性脂肪酶缺乏症 |
| 31 | 枫糖尿症 |
| 32 | 中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 |
| 33 | 甲基丙二酸血症 |
| 34 | 黏多糖贮积症 |
| 35 | 多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 |
| 36 | 尼曼匹克病 |
| 37 | 非综合征性耳聋 |
| 38 | Noonan 综合征 |
| 39 | 鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症 |
| 40 | 成骨不全症 |
| 41 | 阵发性睡眠性血红蛋白尿 |

| 序号 | 中文疾病名称 |
|----|----------------------|
| 42 | 苯丙酮尿症 |
| 43 | Prader-Willi 综合征 |
| 44 | 原发性肉碱缺乏症 |
| 45 | 丙酸血症 |
| 46 | 重症联合免疫缺陷 |
| 47 | 重症先天性粒细胞缺乏症 |
| 48 | 先天性中性粒细胞减少伴胰腺机能不全综合征 |
| 49 | Silver-Russell 综合征 |
| 50 | 四氢生物蝶呤缺乏症 |
| 51 | 酪氨酸血症 |
| 52 | 极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 |
| 53 | 湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征 |
| 54 | X-连锁无丙种球蛋白血症 |
| 55 | X-连锁高 IgM 血症 |
| 56 | X-连锁淋巴增生症 |

表 2 《中国罕见病参考名录》

| 序号 | 中文疾病名称 |
|----|----------|
| 1 | 苯丙酮尿症 |
| 2 | 肝豆状核变性 |
| 3 | 杜氏肌营养不良症 |
| 4 | 糖原累积病 |

| 序号 | 中文疾病名称 |
|----|----------------------|
| 5 | 粘多糖贮积症 |
| 6 | 范可尼贫血 |
| 7 | 血友病 |
| 8 | 戈谢病 |
| 9 | 先天性肾上腺皮质增生症 |
| 10 | 原发性肉碱缺乏症 |
| 11 | 甲基丙二酸血症 |
| 12 | 大疱性表皮松解症 |
| 13 | 遗传性进行性肾炎（Alport 综合征） |
| 14 | 马凡综合征 |
| 15 | 亨廷顿舞蹈症 |
| 16 | 脊髓性肌萎缩症 |
| 17 | 半乳糖血症 |
| 18 | 脊髓小脑性共济失调 |
| 19 | 先天性高胰岛素性低血糖血症 |
| 20 | 成骨不全症（脆骨病） |
| 21 | 常染色体隐性多囊肾病 |
| 22 | 软骨发育不全 |
| 23 | 脊髓延髓肌肉萎缩症（肯尼迪氏症） |
| 24 | 枫糖尿症 |
| 25 | 尿素循环障碍 |

| 序号 | 中文疾病名称 |
|----|------------------|
| 26 | 湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征 |
| 27 | 白化病 |
| 28 | 结节性硬化症 |
| 29 | 法布雷病 |
| 30 | 雷特综合征 |
| 31 | 普拉德-威利综合征 |
| 32 | 威廉姆斯综合征 |
| 33 | 小儿 X 连锁无丙种球蛋白血症 |
| 34 | 神经纤维瘤 |
| 35 | 异戊酸血症 |
| 36 | β -酮硫解酶缺乏症 |
| 37 | 阵发性睡眠性血红蛋白尿症 |
| 38 | 肢带型肌营养不良 |
| 39 | 尼曼-匹克氏病 |
| 40 | 戊二酸血症 |
| 41 | 重症联合免疫缺陷 |
| 42 | 酪氨酸血症 |
| 43 | 多发性硬化 |
| 44 | 脂肪酸氧化作用缺陷 |
| 45 | 家族性痉挛性截瘫 |
| 46 | X 连锁肾上腺脑白质营养不良 |

| 序号 | 中文疾病名称 |
|----|-----------------|
| 47 | 努南综合征 |
| 48 | 瓜氨酸血症 |
| 49 | 中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 |
| 50 | 特发性肺动脉高压 |
| 51 | 肌萎缩侧索硬化症 |
| 52 | 视网膜色素变性症 |
| 53 | 佩梅病 |
| 54 | 腓骨肌萎缩症 |
| 55 | 白塞病 |
| 56 | 克罗恩病 |
| 57 | 热纳综合征 |
| 58 | 淋巴管肌瘤病 |
| 59 | 肢端肥大症 |
| 60 | 早发性帕金森病 |
| 61 | 多发性骨髓瘤 |
| 62 | 掌跖角化症 |
| 63 | 生物素酶缺乏症 |
| 64 | 原发性慢性肉芽肿病 |
| 65 | 先天性角化不良 |
| 66 | 丙酸血症 |
| 67 | 四氢生物蝶呤缺乏症 |

| 序号 | 中文疾病名称 |
|----|---------------------------------|
| 68 | X-连锁高 IgM 综合征 |
| 69 | 低碱性磷酸酯酶血症 |
| 70 | 脆性 X 染色体综合征 |
| 71 | Leber 遗传性视神经病变 |
| 72 | 地中海贫血 |
| 73 | 卡尔曼综合征 |
| 74 | 天使综合征 |
| 75 | 视网膜母细胞瘤 |
| 76 | 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和脑卒中样发作 (MELAS 综合征) |
| 77 | 先天性红细胞生成障碍性贫血 |
| 78 | 生长激素缺乏症 |
| 79 | 婴儿严重肌阵挛性癫痫 (Dravet 综合征) |
| 80 | 永久性新生儿糖尿病 |
| 81 | 体质性肝功能不良性黄疸 (Gilbert 综合征) |
| 82 | 季肋发育不全 |
| 83 | 非典型溶血性尿毒症综合征 |
| 84 | 朗格汉斯细胞组织细胞增生症 |
| 85 | 烟雾病 |
| 86 | 家族性低血钾症 |
| 87 | 林岛综合征 (VHL 综合征) |
| 88 | 硬皮病 |

| 序号 | 中文疾病名称 |
|-----|--------------------------|
| 89 | 红细胞增多症 |
| 90 | 先天性肌无力综合征 |
| 91 | 视神经脊髓炎 |
| 92 | 遗传性血管性水肿 |
| 93 | 全羧化酶合成酶缺乏症 |
| 94 | 低磷性佝偻病 |
| 95 | 侏儒综合征 |
| 96 | 溶酶体酸性脂肪酶缺乏症 |
| 97 | 重症先天性粒细胞缺乏症 |
| 98 | 卟啉病 |
| 99 | Aicardi-Goutières 综合征 |
| 100 | 动脉肝脏发育不良综合征 |
| 101 | 轴前肢端骨发育不全 |
| 102 | 多发性骨骺发育不良 |
| 103 | 进行性骨化性肌炎 |
| 104 | 色素失禁症 |
| 105 | 遗传性果糖不耐受症 |
| 106 | 无脑回畸形 |
| 107 | 竹节状毛发综合征 (Netherton 综合征) |
| 108 | 遗传性出血性毛细血管扩张症 |
| 109 | Rubinstein-Taybi 综合征 |

| 序号 | 中文疾病名称 |
|-----|------------------------------|
| 110 | 隐眼—并指（趾）综合征 |
| 111 | 指甲髌骨综合征（Turner-Kieser 综合征） |
| 112 | 谷固醇血症 |
| 113 | 自身免疫性肠病第Ⅰ型 |
| 114 | 高前列腺素 E 综合征（巴特综合征） |
| 115 | 先天性 Cajal 氏间质细胞增生合并肠道神经元发育异常 |
| 116 | 先天性胆酸合成障碍 |
| 117 | 弗里曼—谢尔登氏综合征 |
| 118 | 躯干发育异常 |
| 119 | Lennox-Gastaut 综合征 |
| 120 | 神经病—共济失调—色素性视网膜炎综合征 |
| 121 | 肌强制性营养不良 |
| 122 | 面肩胛肱型肌营养不良症 |
| 123 | 共济失调—毛细血管扩张症 |
| 124 | 低血钾型周期性麻痹 |
| 125 | 线粒体肌病 |
| 126 | 再生障碍性贫血 |
| 127 | 高苯丙氨酸血症 |
| 128 | 特纳综合征 |
| 129 | X 连锁鱼鳞病 |
| 130 | 镰刀型细胞贫血症 |

| 序号 | 中文疾病名称 |
|-----|---------------------|
| 131 | 骨髓增生异常综合征 |
| 132 | 歌舞伎面谱综合征 |
| 133 | 假性软骨发育不全 |
| 134 | 进行性家族性肝内胆汁淤积症 |
| 135 | 新生儿呼吸窘迫综合征 |
| 136 | 囊性纤维化 |
| 137 | 遗传性多发脑梗死性痴呆 |
| 138 | Gitelman 综合征 |
| 139 | Joubert 综合征 |
| 140 | McCune-Albright 综合征 |
| 141 | 家族性高胆固醇血症 |
| 142 | 黑斑息肉综合征 |
| 143 | 庞贝氏症 |
| 144 | 腹膜假黏液瘤 |
| 145 | 克氏综合征 |
| 146 | 重症肌无力 |
| 147 | 猫叫综合征（5P-综合征） |

表 3 《第一批罕见病》

| 序号 | 中文疾病名称 |
|----|----------------------|
| 1 | 21-羟化酶缺乏症 |
| 2 | 白化病 |
| 3 | Alport 综合征 |
| 4 | 肌萎缩侧索硬化 |
| 5 | Angelman 氏症候群（天使综合征） |
| 6 | 精氨酸酶缺乏症 |
| 7 | 热纳综合征（窒息性胸腔失养症） |
| 8 | 非典型溶血性尿毒症 |
| 9 | 自身免疫性脑炎 |
| 10 | 自身免疫性垂体炎 |
| 11 | 自身免疫性胰岛素受体病 |
| 12 | β -酮硫解酶缺乏症 |
| 13 | 生物素酶缺乏症 |
| 14 | 心脏离子通道病 |
| 15 | 原发性肉碱缺乏症 |
| 16 | Castleman 病 |
| 17 | 腓骨肌萎缩症 |
| 18 | 瓜氨酸血症 |
| 19 | 先天性肾上腺发育不良 |
| 20 | 先天性高胰岛素性低血糖血症 |
| 21 | 先天性肌无力综合征 |

| 序号 | 中文疾病名称 |
|----|----------------------|
| 22 | 先天性肌强直（非营养不良性肌强直综合征） |
| 23 | 先天性脊柱侧弯 |
| 24 | 冠状动脉扩张病 |
| 25 | 先天性纯红细胞再生障碍性贫血 |
| 26 | Erdheim-Chester 病 |
| 27 | 法布雷病 |
| 28 | 家族性地中海热 |
| 29 | 范可尼贫血 |
| 30 | 半乳糖血症 |
| 31 | 戈谢病 |
| 32 | 全身型重症肌无力 |
| 33 | Gitelman 综合征 |
| 34 | 戊二酸血症 I 型 |
| 35 | 糖原累积病（I 型、II 型） |
| 36 | 血友病 |
| 37 | 肝豆状核变性 |
| 38 | 遗传性血管性水肿 |
| 39 | 遗传性大疱性表皮松解症 |
| 40 | 遗传性果糖不耐受症 |
| 41 | 遗传性低镁血症 |
| 42 | 遗传性多发脑梗死性痴呆 |

| 序号 | 中文疾病名称 |
|----|---------------------|
| 43 | 遗传性痉挛性截瘫 |
| 44 | 全羧化酶合成酶缺乏症 |
| 45 | 同型半胱氨酸血症 |
| 46 | 纯合子家族性高胆固醇血症 |
| 47 | 亨廷顿舞蹈病 |
| 48 | HHH 综合征 |
| 49 | 高苯丙氨酸血症 |
| 50 | 低碱性磷酸酶血症 |
| 51 | 低磷性佝偻病 |
| 52 | 特发性心肌病 |
| 53 | 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症 |
| 54 | 特发性肺动脉高压 |
| 55 | 特发性肺纤维化 |
| 56 | IgG4 相关性疾病 |
| 57 | 先天性胆汁酸合成障碍 |
| 58 | 异戊酸血症 |
| 59 | 卡尔曼综合征 |
| 60 | 朗格汉斯组织细胞增生症 |
| 61 | 莱伦氏综合征 |
| 62 | Leber 遗传性视神经病变 |
| 63 | 长链 3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 |

| 序号 | 中文疾病名称 |
|----|---------------------|
| 64 | 淋巴管肌瘤病 |
| 65 | 赖氨酸尿蛋白不耐受症 |
| 66 | 溶酶体酸性脂肪酶缺乏症 |
| 67 | 枫糖尿症 |
| 68 | 马凡综合征 |
| 69 | McCune-Albr igh 综合征 |
| 70 | 中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 |
| 71 | 甲基丙二酸血症 |
| 72 | 线粒体脑肌病 |
| 73 | 黏多糖贮积症 |
| 74 | 多灶性运动神经病 |
| 75 | 多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 |
| 76 | 多发性硬化 |
| 77 | 多系统萎缩 |
| 78 | 肌强直性营养不良 |
| 79 | N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症 |
| 80 | 新生儿糖尿病 |
| 81 | 视神经脊髓炎 |
| 82 | 尼曼匹克病 |
| 83 | 非综合征性耳聋 |
| 84 | Noonan 综合征 |

| 序号 | 中文疾病名称 |
|-----|------------------------|
| 85 | 鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症 |
| 86 | 成骨不全症（脆骨病） |
| 87 | 帕金森病（青年型、早发型） |
| 88 | 阵发性睡眠性血红蛋白尿 |
| 89 | 黑斑息肉综合征 |
| 90 | 苯丙酮尿症 |
| 91 | POEMS 综合征 |
| 92 | 卟啉病 |
| 93 | Prader-Willi 综合征 |
| 94 | 原发性联合免疫缺陷 |
| 95 | 原发性遗传性肌张力不全 |
| 96 | 原发性轻链型淀粉样变 |
| 97 | 进行性家族性肝内胆汁淤积症 |
| 98 | 进行性肌营养不良 |
| 99 | 丙酸血症 |
| 100 | 肺泡蛋白沉积症 |
| 101 | 肺囊性纤维化 |
| 102 | 视网膜色素变性 |
| 103 | 视网膜母细胞瘤 |
| 104 | 重症先天性粒细胞缺乏症 |
| 105 | 婴儿严重肌阵挛性癫痫(Dravet 综合征) |

| 序号 | 中文疾病名称 |
|-----|--------------------|
| 106 | 镰刀型细胞贫血病 |
| 107 | Silver-Russell 综合征 |
| 108 | 谷固醇血症 |
| 109 | 脊髓延髓肌萎缩症（肯尼迪病） |
| 110 | 脊髓性肌萎缩症 |
| 111 | 脊髓小脑性共济失调 |
| 112 | 系统性硬化症 |
| 113 | 四氢生物蝶呤缺乏症 |
| 114 | 结节性硬化症 |
| 115 | 原发性酪氨酸血症 |
| 116 | 极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 |
| 117 | 威廉姆斯综合征 |
| 118 | 湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征 |
| 119 | X-连锁无丙种球蛋白血症 |
| 120 | X-连锁肾上腺脑白质营养不良 |
| 121 | X-连锁淋巴增生症 |

附录二 罕见病诊疗专业资源

| 资源名称 | 资源简介 | 官网链接 |
|-------------------------|---|---|
| Orphanet | 提供孤儿药物及罕见疾病信息的专业网站。 | https://www.orpha.net |
| 罕见病信息网 | 提供国内外罕见病医学、研究、孤儿药、活动组织、政策等领域最新信息。 | http://www.hanjianbing.org |
| Genereviews | 以期刊文章的形式，为临床医生提供遗传相关疾病的临床知识与操作指导。 | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/ |
| 中文版 Genereviews | 由国内临床专家筹建并组织对Genereviews 内容进行汉化，目前已翻译审核超过 260 篇文章。 | https://genereviews.nrdrs.org.cn/paper/index |
| CHPO | 人类表型术语集 (Human Phenotype Ontology, HPO) 中文版，提供人类疾病中用于描述表型异常的标准词汇。 | http://www.chinahpo.org/ |
| 中国国家罕见病注册系统 | 确立统一的罕见病注册登记的技术标准和规范，联合全国罕见病研究的优势单位形成全国罕见病研究的协作网络。 | https://www.nrdrs.org.cn/ |
| NORD | 倡导和资助研究、教育和服务提供者之间的网络，为患有罕见疾病的个人提供支持。 | https://rarediseases.org/ |
| Genetics Home Reference | 提供有关基因变异对人类健康影响的信息。 | https://ghr.nlm.nih.gov/ |
| GRAD | 提供有关罕见或遗传性疾病的最新、可靠且易于理解的信息。 | https://rarediseases.info.nih.gov/ |

附录三 罕见病诊疗参考书目

| 书目名称 | 专著简介 |
|--------------------|---|
| 《可治性罕见病》 | 收录了 117 种可明确诊断、具有可行治疗方案的疾病，包括《上海市主要罕见病名录（2016 版）》病种。 |
| 《罕见病临床与诊断》 | 介绍了超过 200 种罕见病，总结了流行病学与群体特征、临床表现、诊断、鉴别诊断及致病基因及分子诊断技术。 |
| 《中国第一批罕见病目录释义》 | 释义了 121 种罕见病基本概念，基本临床表现，诊断鉴别诊断原则与治疗原则。 |
| 《121 罕见病知识读本》 | 概述了 121 种罕见病流行病学与群体特征、病因、临床表现、诊断、鉴别诊断、治疗和预后。 |
| 《罕见病诊疗指南（2019 年版）》 | 阐述了 121 种罕见病详细临床表现、辅助检查、诊断、鉴别诊断和治疗，并提出了诊疗流程及流程图。 |

厦门基源医疗科技有限公司

Genokon Institute of Medical Science

公司总部

福建厦门思明区厦禾路666号海翼大厦A栋22层

医学检验实验室

福建厦门思明区望海路59号之一301

www.genokon.com

400-6060-500



基信源科公众号



遗传咨询社服务号