

• 综述 •

脊柱侧凸合并感音神经性聋相关综合征
遗传学研究进展*吴侃^{1△} 李竹梅² 张秋静¹

[关键词] 脊柱侧凸;感音神经性聋;综合征型耳聋;遗传学

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.06.017

[中图分类号] R764.43 [文献标志码] A

Advances in studies on genetics of syndromes combining sensorineural hearing loss with scoliosis

Summary Sensorineural hearing loss and scoliosis are common in several disease groups, such as hereditary connective tissue syndrome, hereditary motor and sensory neuropathy, lysosomal storage syndrome and endocrine disorders. These diseases have significant phenotypic diversity and genetic heterogeneity, different subtypes show inconsistent characteristics of deafness. Moreover, subtypes with similar clinical manifestations have different genetic mechanisms. Using new generation sequencing technology, considerable progress has been achieved in these diseases. This paper reviews clinical manifestations and genetic mechanism of syndromes combining sensorineural hearing loss and scoliosis.

Key words scoliosis; sensorineural hearing loss; syndromic deafness; genetics

脊柱侧凸(scoliosis)是指脊柱的1个或数个节段向侧方弯曲并伴有椎体旋转的三维脊柱畸形,正位X线片Cobb法测量椎体侧凸角度大于10°即可确诊。脊柱侧凸可与其他系统畸形构成特定的临床综合征,合并听力损失的综合征包括遗传性结缔组织综合征、遗传性神经肌肉病、溶酶体贮积症(lysosomal storage disease)、内分泌紊乱相关综合征等几大类综合征群组。其发病机制尚未完全明确,主要假说包括遗传、激素、自主神经失调、骨骼和结缔组织异常等,这些因素之间相互联系和影响。随着二代测序技术的发展,目前已揭示了部分脊柱侧凸合并感音神经性聋(sensorineural hearing loss, SNHL)相关综合征的遗传学病因。本文对几类综合征群组的临床表现、听力损失特征和遗传学机制进行总结,旨在为相关综合征的诊断、致病基因的鉴定和患者的遗传咨询提供参考。

1 遗传性结缔组织疾病

遗传性结缔组织疾病(hereditary connective tissue disease)由细胞外基质(extracellular matrix)结构性组成成分基因变异所致。细胞外基质

是细胞周围三维网状结构的组成成分,提供结构和代谢支持,其中胶原蛋白约占细胞外基质蛋白成分的90%,是最重要的结构蛋白,在骨骼特别是软骨发育中起到重要作用。胶原蛋白相关基因变异导致多种综合征同时伴有骨骼发育的异常和听力损失,如Ⅱ型胶原病、成骨不全症(osteogenesis imperfecta)、先天性结缔组织发育不全综合征(Ehlers-Danlos syndrome, EDS)、Steel综合征等。另一些蛋白参与软骨发育过程中多种结构复合物的形成和信号通路过程的调节,如一些生长因子、丝状蛋白等,相关基因变异导致的综合征包括CATSHL综合征、脊椎跗骨滑膜病综合征等,也可合并脊柱侧凸和SNHL。

1.1 Ⅱ型胶原病

*COL2A1*基因编码Ⅱ型胶原蛋白的1个 $\alpha 1$ 肽链,3个 $\alpha 1$ 肽链构成前胶原蛋白三聚体的螺旋结构,成熟的Ⅱ型胶原蛋白在细胞外基质中形成共价交联的纤维网络,为结缔组织提供抗拉强度,影响软骨基质和生长板软骨的骨化。*COL2A1*基因变异导致Ⅱ型胶原病,主要累及关节和脊柱,严重程度差异性大:从围产期死亡到轻微的骨关节炎不等,至少可分为16个综合征表型,听力损失可见于其中7个亚型,包括脊椎骨骺发育不良(spondyloperipheral dysplasia)、先天性脊椎骨骺发育不良(spondyloepiphyseal dysplasia congenita)、Kniest发育不良、I型Stickler综合征(STL1)、骨骺发育

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81600814)

¹中国人民解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科 解放军耳鼻咽喉研究所 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心(北京,100853)²海南省陵水黎族自治县人民医院耳鼻咽喉头颈外科[△]现在中国人民解放军空军军医大学航空航天临床医学中心(西安,710032)

通信作者:张秋静, E-mail: zqj99@163.com

不良伴近视耳聋、耳脊椎骨骺发育不良 (otospondylomegaepiphyseal dysplasia) 和 Czech 发育不良等^[1]。Ⅱ型胶原蛋白存在于 Corti 器的盖膜,有助于增强硬度,使其能够承受声音传导相关的物理应力,可能是 *COL2A1* 变异引起 SNHL 的原因之一 (Slepecky 等,1992)。某些病例表现出传导性聋可能与咽鼓管功能障碍有关^[2]。

最常见的Ⅱ型胶原病是 Stickler 综合征 (STL), 新生儿患病率为 1/10 000~3/10 000^[3]。典型症状包括骨关节炎和关节过度活动,骨骼外症状包括玻璃体视网膜变性、高度近视、视网膜脱离、面中部发育不全、腭裂等。*COL2A1* 引起的 STL1 是最常见的 Stickler 亚型,占 STL 的 80%~90%,另两种 STL 亚型 (STL2 和 STL3) 分别由 *COL11A1* 和 *COL11A2* 变异引起,较为罕见^[3]。50%~75% 的 STL1 患者存在 SNHL,多为儿童期发病,轻中度高频听力损失,听力损失较为稳定,没有明显的恶化进展^[4-6]。Acke 等^[7]总结了 46 篇文献,纳入 313 例 STL 患者,发现听力损失以 SNHL 为主 (67.8%),传导性 (14.1%) 和混合性 (18.1%) 听力损失主要发生在年轻且伴有腭裂的患者。传导性聋多与慢性中耳炎有关,也有报道与镫骨底板固定有关^[8]。Rose 等^[4]报道美国 6 个家系 25 例 STL1 患者,其中 7 例同时伴有脊柱侧凸和 SNHL,听力以高频听阈受损为主。

1.2 成骨不全症

另一种主要累及骨骼系统的遗传性结缔组织病是成骨不全症,又称脆性骨病,临床特征包括骨量低下、骨骼脆性增加,导致反复骨折、骨畸形和生长缺陷,也可伴有蓝巩膜、听力损失和牙齿发育不良等眼、耳、口症状。85% 成骨不全症患者由Ⅰ型胶原蛋白编码基因 *COL1A1* 或 *COL1A2* 的杂合变异引起,有些亚型与影响Ⅰ型胶原蛋白合成、加工、分泌、翻译修饰的基因相关,具有不同的遗传模式^[9]。上述基因变异影响Ⅰ型胶原蛋白的数量或结构,引起骨密度降低,皮质变薄,小梁数目减少,椎骨脆性增加。19 种成骨不全综合征亚型中有 16 种存在不同程度的脊柱侧凸,发病率为 26.0%~74.5%^[10]。传导性听力损失主要出现在较年轻的个体,而混合性和感音神经性听力损失存在于所有年龄^[11]。渐进性 SNHL 常见的发病年龄在 20~40 岁之间,50 岁时有超过 50% 的患者会出现听力损失,脊柱侧凸和 SNHL 也可同时出现^[12]。

1.3 Steel 综合征

Steel 综合征表现为身材矮小、面部畸形、先天性髌关节脱位、腕关节融合、桡骨头脱位、颈椎畸形、视觉异常等,由另一种胶原蛋白相关基因 *COL27A1* 纯合突变或复合杂合突变引起。该综合征偶见合并先天性脊柱侧凸和儿童早期发病的双

侧 SNHL 表型,儿童期听力损失可发展到极重度^[13-14]。

1.4 EDS

EDS 是另一组因胶原蛋白生成障碍引起的遗传性结缔组织病,主要累及皮肤、关节、韧带、血管和内脏器官,以严重的先天性肌张力减退、进行性脊柱侧凸、关节活动度过高、皮肤弹性过强、肌病、SNHL、尿液吡啶啉排泄正常等为特征。EDS 可分为 6 个亚型,*FKBP14* 的纯合或复合杂合突变参与其中一个亚型 EDS 脊柱侧凸 2 型 (kyphoscoliotic type 2, EDSKSC2) 的发生,其编码的蛋白通过加速肽基-脯氨酸键的顺反异构化来催化蛋白质的折叠,*FKBP14* 蛋白缺乏导致真皮成纤维细胞内内质网池增大,累及结缔组织。该综合征亚型以先天性进行性加重的脊柱后侧凸为特征,可伴有听力损失和脆性巩膜甚至眼球破裂。来自不同欧洲国家 5 个不相关家庭的 6 例 EDSKSC2 患者中有 4 例伴有发病早、进展性加重的脊柱侧凸,同时伴双侧高频为主的 SNHL,儿童期发病,听力损失重,多接受助听器治疗^[15]。Giunta 等^[16]收集了来自不同国家的 17 例 *FKBP14* 相关的 EDSKSC2 病例,其中 7 例同时出现轻度至极重度不等的 SNHL。类似的进行性多系统症状可见于 *CHST14* 基因相关的 EDS Koshi 型/EDS 肌肉挛缩型患者,合并脊柱侧凸和 SNHL 在这两种综合征亚型中非常普遍^[17-19]。*ZNF469* 基因的编码产物在胶原纤维的组装中起调节和结构作用,其纯合变异导致的角膜脆弱综合征 (brittle cornea syndrome, BCS) 被归类于 EDS VIB 型,以角膜极度稀薄为特征,包括圆锥角膜、角膜球和蓝色巩膜等其他眼部畸形,也表现为红发、关节过度活动、皮肤过度弹性、脊柱后凸、牙齿畸形、疝、并指神经症和智力迟钝等。在已报道的 60 例 BCS 患者中有 20 例存在不同类型的听力损失,包括高频听力下降为主的 SNHL、传导性聋或混合性聋^[20]。

1.5 CATSHL 综合征

FGFR3 编码成纤维细胞生长因子受体-3,是一个跨膜酪氨酸激酶受体蛋白,能负性调控生长板软骨内成骨。该基因杂合或纯合变异导致 *FGFR3* 蛋白失能性改变,引起屈曲指、高身材和听力损失等临床表现,即为 CATSHL 综合征 (camptodactyly, tall stature, and hearing loss syndrome)。2006 年,Toydemir 等^[21]报道一个 4 代大家系中 27 名家系成员携带杂合变异 *FGFR3* c. 1862G > A p. R621H,表现为 CATSHL 综合征,患者中 85% (17/20) 存在双侧 SNHL,先天性或婴儿期发病,在儿童早期有不同程度的发展,从轻度到重度不等,常累及高频,影像学检查显示大脑、中耳和内耳结构正常。数名患者同时伴有约 80° 的脊柱侧凸, X

线提示椎体高大且边缘不规则。突变干扰 *FGFR3* 将磷酸盐转移到肽底物上的能力,导致长骨及椎骨的软骨成骨过程障碍。在 *Fgfr3*^{-/-} 小鼠的 Corti 器中可观察到外柱细胞缺失和外毛细胞神经支配减少,鼓膜和中耳的结构则正常,是听力损失的机制之一。*FGFR3* 纯合变异 c. 1637C > A p. Thr546Lys 可以引起类似的临床综合征,6 岁时出现渐进性 SNHL,中重度,需佩戴助听器^[22]。

1.6 脊椎跖骨滑膜病综合征

FLNB 编码一种胞质外丝状蛋白,通过交联肌动蛋白形成三维网络,连接细胞膜与细胞骨架,作为细胞内信号通路和蛋白转运通路的支架,调控细胞骨架的结构和活性^[23]。*FLNB* 变异导致的脊椎跖骨滑膜病综合征 (spondylarcarpotarsal synostosis, SSS) 以椎体进行性融合、脊柱侧凸、身材矮小、腕骨和跗骨融合为特征,腭裂、感音神经性或混合性聋是常见的临床表现。1998 年有 SSS 患者表现为中重度 SNHL 的报道,发病年龄分别为 2 岁和 10 岁,都伴有脊柱侧凸,当时未明确致病基因,直到 2004 年 *FLNB* 才被鉴定为 SSS 的致病基因^[23]。2008 年 Isidor 等^[24]报道了 2 例 *FLNB* 杂合变异的 SSS 病例,存在胸椎的侧凸和复发性中耳炎,出现混合性听力损失,其中 1 例需要佩戴助听器矫正听力,在作者汇总的 25 例脊椎骨跖骨融合综合征 (spondylarcarpotarsal synostosis syndrome) 患者中,伴脊柱侧凸 21 例,伴听力损失 11 例,但未明确他们的听力损失性质。

2 腓骨肌萎缩症

腓骨肌萎缩症 (charcot-marie-tooth syndrome, CMT) 又称遗传性运动感觉性周围神经病 (hereditary motor and sensory neuropathy), 在表型特征、遗传模式和致病基因方面具有异质性,发病率高达 1/2500,常以远端肌肉萎缩为特征,伴有足部畸形、无力和感觉丧失^[25]。根据神经传导速率和遗传学机制的不同可分为 CMT1~4 四种类型,分别为脱髓鞘型、轴突型、中间型和隐性遗传型。CMT 有着显著的遗传异质性,已发现 90 余种基因与之相关。脊柱侧凸和 SNHL 是几种亚型常见的伴随症状。

CMT1B 是常见的常染色体显性脱髓鞘型 CMT 表型。其致病基因 *MPZ* 编码外周神经髓鞘的主要结构蛋白,已有超过 200 种不同的 *MPZ* 致病突变被发现。有研究总结 103 例 *MPZ* 变异导致 CMT1B 的临床表现,发现 21 例存在 SNHL,17 例存在脊柱侧凸,听力损失童年期早期 (0~5 岁) 或成年期 (≥21 岁) 均可发病,脊柱侧凸大部分在童年期早期发病,但未明确是否有同时出现 SNHL 和脊柱侧凸的情况^[26]。

另一种常染色体显性轴突型 CMT2C 的致病

基因是 *TRPV4*, 编码的蛋白亚基参与组装离子通道介导钙离子内流,响应纤毛上皮细胞的物理、化学和激素刺激^[27]。*TRPV4* 相关的亚型如 CMT2C、先天性脊髓性肌萎缩之间临床表现时有重叠,常同时出现骨骼发育不良和运动、感觉神经受损。如 2014 年 Oonk 等^[28]报道一个先天性脊髓性肌萎缩家系,4 例携带 *TRPV4* 杂合变异 c. 806G > A p. R269H 的患者表现为先天性下运动神经元障碍、扁平足、膝关节和髋关节弯曲挛缩、下肢弛缓性麻痹性萎缩和感觉异常等,其中 3 例伴有脊柱侧凸和渐进性 SNHL,听力损失的发病年龄为 35~62 岁,轻度到中度,听力曲线形态多样,有下降、上升和 U 形,推测听力损失可能与内淋巴液中钙离子的浓度改变有关。2017 年 Thibodeau 等^[29]报道一对兄妹患有复杂表型的 *TRPV4* 相关运动、感觉神经病,表现为周围轴突感觉和运动神经病变、视网膜病变、髋关节挛缩、矮小、小头畸形、短指等,同时伴有重度 SNHL 和快速进展的脊柱侧凸,婴儿时期出现听力损失,都进行了人工耳蜗植入,相关的动物实验提示 *TRPV4* mRNA 存在于内耳和外耳的毛细胞、血管纹和螺旋神经节中。

常染色体隐性遗传的脱髓鞘型 CMT 最常见的致病基因是 *SH3TC2*, 引起 CMT4C 亚型。*SH3TC2* 蛋白表达在周围神经的雪旺细胞中,在髓鞘化和(或)轴胶质相互作用区域发挥作用。脊柱侧凸和听神经在内的脑神经受累是 CMT4C 常见特征,有研究发现 12 例 CMT4C 患者中 11 例存在脊柱侧凸,7 例伴听神经受累^[30]。另一项研究发现 CMT4C 患者中 77% (10/13) 伴脊柱侧凸,62% (8/13) 伴轻度到重度 SNHL,二者合并不在少数,听力损失发病年龄从儿童期~25 岁^[31]。

CMT4H 也是常染色体隐性遗传的脱髓鞘型 CMT,由 *FDG4* 基因变异引起,导致进展缓慢的感觉运动神经病,伴有脑神经受累。该基因编码的蛋白 frabin 是 CDC42 的一个 GDP/GTP 交换蛋白,具有肌动蛋白丝结合活性,在细胞迁移、形态发育、细胞极化和分裂的过程中发挥作用。有个案报道纯合变异 *FDG4* c. 724C > T p. Arg242X 引起双下肢步态不稳、麻木、双眼复视、勃起障碍、上肢感觉障碍、手指畸形,同时伴有双侧 SNHL 和轻度脊柱侧凸,发病年龄较晚,程度较轻^[32]。

3 溶酶体贮积症

溶酶体贮积症是一类遗传性代谢病,由于溶酶体内相关酶的缺乏,引起溶酶体功能障碍,代谢产物在溶酶体中过度积聚所致。至今已确定 50 余种综合征表型,遗传模式以常染色体隐性遗传为主。

3.1 粘多糖病 IV A 型

粘多糖病根据临床表现和酶缺失的种类可分为 9 种,其中 IV A 型又称 Morquio 综合征,由

GALNS 纯合突变引起,该基因编码半乳糖-6-硫酸酯酶,参与角蛋白和硫酸软骨素分解代谢。有文献报道 GALNS 基因纯合变异 c. 502_503 del GG ins TT p. Gly168Leu 引起粘多糖病ⅣA型,出现内分泌激素改变:血钠、促肾上腺皮质激素和皮质醇激素下降,而血浆肾素活性、血浆血管紧张素Ⅱ和血浆醛固酮水平升高。患者发育迟缓、矮小,5岁时开始出现 SNHL,合并有脊柱侧凸^[33]。

3.2 α-甘露糖苷贮积症

α-甘露糖苷贮积症(α-Mannosidosis)是由于 MAN2B1 基因纯合变异导致溶酶体中 α-甘露糖苷酶缺乏,引起以免疫缺陷、面部、骨骼异常和智力缺陷为特征的另一种罕见的溶酶体贮积症,新生儿发病率约为 1/500 000。轻度至中度脊柱侧凸及中重度 SNHL 可同时出现,但未鉴定出致病变异^[34]。

4 内分泌紊乱相关综合征

4.1 先天性垂体激素缺乏症 3 型

先天性垂体激素缺乏症 3 型(combined pituitary hormone deficiency-3,CPHD-3)导致垂体功能低下,表现为生长激素、促甲状腺激素、催乳素、卵泡刺激素等各类内分泌激素的缺乏,患者表现出生殖器短小、身材矮小、面部畸形、智力迟钝等临床表现,有研究认为该病可同时引起颈椎侧凸和迟发性轻度到中度 SNHL^[35]。LHX3 为 CPHD-3 的致病基因,其编码的蛋白在垂体腺的形成、垂体前叶激素分泌细胞的分化、神经内分泌和听觉系统的发育中起着重要的作用。LHX3 纯合变异相关的 SNHL 损失程度可以从轻度到极重度不等,听力损失的发生可能与 LHX3 在内耳感觉上皮发育中的表达和 SOX2 的表达模式重叠等机制有关^[36]。

4.2 Alstrom 综合征

ALMS1 编码蛋白定位于中心体,在中心粒的结构和功能中起作用,该基因变异导致 Alstrom 综合征,是一种罕见的常染色体隐性综合征,表现为性腺、甲状腺功能减退,严重并发症的发生率高,如糖尿病、高血压、高脂血症、青少年失明、扩张型心

肌病、肺纤维化、进行性肝肾衰竭等。一些研究发现可出现 SNHL 伴发脊柱侧凸^[37]。大多数患者发展为轻度至中度的双侧 SNHL,其进展缓慢,尤其是在高频范围内,约 10%发展为重度耳聋,多为语后聋,常不影响语言发育^[38]。

5 其他案例

除上述几大类临床综合征外,另一些基因也有散发案例报道同时伴有脊柱侧凸与 SNHL 的临床综合征表现:PISD 纯合变异引起的 Liberfarb 综合征表现为视网膜退化、小头畸形、智力障碍和身材矮小,3~7 岁时出现双耳 SNHL,中度到重度,该基因编码磷脂酰丝氨酸脱羧酶,参与线粒体膜的重要组成部分磷脂酰乙醇胺的形成^[39]。转录因子家族基因 TFAP2B 调节外胚层起源组织的发育,其杂合变异引起 Char 综合征,以动脉导管未闭、手骨骼畸形、面部畸形为特征,某些位点变异可同时引起儿童期发病的中度 SNHL 和轻度脊柱侧凸^[40]。信号通路蛋白相关基因 NOTCH3 的 de novo 杂合变异导致表型不典型的侧脑膜膨出综合征,可同时伴有极重度 SNHL、内耳畸形和脊柱侧凸^[41]。

6 总结和展望

综上所述,脊柱侧凸合并 SNHL 相关综合征临床表型辨识度高,常伴有明显的骨骼发育异常、身材矮小或高大、关节手指或面部畸形、外周神经肌肉感觉运动异常等。遗传和环境因素在脊柱侧凸合并 SNHL 相关综合征的发生发展过程中起着重要作用,特别是遗传因素成为近年来的研究热点。随着新一代测序技术的发展和普及,脊柱侧凸合并 SNHL 相关综合征的遗传学研究已经取得了不少成果,一些综合征的致病基因被鉴定,但由于这类疾病复杂的表型多样性和显著的遗传异质性(见表 1、表 2),仍有许多综合征的遗传学基础未被揭示,基因变异的分子作用机制和致病模式尚不清楚,表型基因型关联分析也不明确,未来还需要更多的临床研究和功能试验来深入探究。

表 1 脊柱侧凸合并 SNHL 相关综合征的临床特点及致病基因

综合征亚型名称	基因	遗传模式	听力损失 发病年龄	听力损失程度	听力损失 类型	听力图 曲线
STL1	COL2A1	常显	儿童期	轻度到中度	SNHL/传导性聋/ 混合性聋	下降型
成骨不全症	COL1A1/ COL1A2	常显	20~40 岁	未提及	SNHL/传导性聋/ 混合性聋	未提及
Steel 综合征	COL27A1	常隐	儿童期	极重度	SNHL	未提及
Ehlers-Danlos 综合征脊柱侧凸 2 型	FKBP14	常隐	儿童期	重度	SNHL	下降型
EDS Koshu 型/EDS 肌肉挛缩型	CHST14	常隐	未提及	未提及	SNHL	未提及

续表1

综合征亚型名称	基因	遗传模式	听力损失发病年龄	听力损失程度	听力损失类型	听力图曲线
EDS 4B 型	<i>ZNF469</i>	常隐	未提及	未提及	SNHL/传导性聋/混合性聋	未提及
CATSHL 综合征	<i>FGFR3</i>	常显/常隐	先天到 6 岁	轻度到重度	SNHL	下降型
脊椎跗骨滑膜病综合征	<i>FLNB</i>	常显/常隐	2~10 岁	中度到重度	SNHL/传导性聋/混合性聋	未提及
腓骨肌萎缩症 1B 型	<i>MPZ</i>	常显	儿童期到成年期	未提及	SNHL	未提及
腓骨肌萎缩症 2C 型	<i>TRPV4</i>	常显	35~62 岁	轻度到重度	SNHL	下降/上升/U 型
腓骨肌萎缩症 4C 型	<i>SH3TC2</i>	常隐	儿童期到 25 岁	轻度到重度	SNHL	未提及
腓骨肌萎缩症 4H 型	<i>FDG4</i>	常隐	15 岁	轻度	SNHL	未提及
粘多糖病 IV A 型	<i>GALNS</i>	常隐	5 岁	轻度到中度	SNHL	未提及
α -甘露糖苷贮积症	<i>MAN2B1</i>	常隐	未提及	中度到重度	SNHL	未提及
先天性垂体激素缺乏症 3 型	<i>LHX3</i>	常隐	未提及	轻度到极重度	SNHL	未提及
Alstrom 综合征	<i>ALMS1</i>	常隐	儿童期	轻度到中度	SNHL	下降型

表 2 脊柱侧凸合并 SNHL 的典型病例的遗传信息总结

参考文献	综合征名称	基因	性别	年龄/岁	国籍	变异位点
Rose 等 ^[4]	STL1	<i>COL2A1</i>	女	56	美国	p. Leu95fs * 107 hemo
	STL1	<i>COL2A1</i>	男	35	美国	p. Gly322fs * 345 hemo
	STL1	<i>COL2A1</i>	女	36	美国	p. Gly322fs * 345 hemo
	STL1	<i>COL2A1</i>	女	30	美国	p. Arg333 * hemo
	STL1	<i>COL2A1</i>	女	55	美国	p. Arg333 * hemo
	STL1	<i>COL2A1</i>	男	70	美国	p. Arg732 * hemo
Lin 等 ^[12]	成骨不全症	<i>COL1A1 / COL1A2</i>	女	31	中国	未提及
Pölsler 等 ^[14]	Steel 综合征	<i>COL27A1</i>	女	9	叙利亚	p. Phe32Leufs * 71 / p. Lys1026Argfs * 33
Baumann 等 ^[15]	Ehlers-Danlos 综合征 脊柱侧凸 2 型	<i>FKBP14</i>	男	16	奥地利	p. Glu122Argfs * 7 homo
	Ehlers-Danlos 综合征 脊柱侧凸 2 型	<i>FKBP14</i>	女	48	奥地利	p. Glu122Argfs * 7 homo
	Ehlers-Danlos 综合征 脊柱侧凸 2 型	<i>FKBP14</i>	女	11	意大利	p. Glu122Argfs * 7 homo
	Ehlers-Danlos 综合征 脊柱侧凸 2 型	<i>FKBP14</i>	女	3	德国	p. Glu122Argfs * 7 / p. Thr15 *
Kosho 等 ^[19]	EDS Kosho 型	<i>CHST14</i>	女	16	日本	p. Pro281Leu / p. Tyr293Cys
	EDS Kosho 型	<i>CHST14</i>	女	32	日本	p. Pro281Leu homo
	EDS Kosho 型	<i>CHST14</i>	男	32	日本	p. Pro281Leu homo
	EDS Kosho 型	<i>CHST14</i>	女	4	日本	p. Pro281Leu / p. Tyr293Cys
Malfait 等 ^[18]	EDS 肌肉挛缩型	<i>CHST14</i>	女	22	土耳其	p. Val49 * homo
	EDS 肌肉挛缩型	<i>CHST14</i>	女	21	土耳其	p. Val49 * homo
Christensen 等 ^[20]	EDS IV B 型	<i>ZNF469</i>	女	42	挪威	p. Cys3339Tyr homo
	EDS IV B 型	<i>ZNF469</i>	男	48	挪威	p. Cys3339Tyr homo
Makrythanasis 等 ^[22]	CATSHL 综合征	<i>FGFR3</i>	女	14	埃及	p. Thr546Lys homo
Krakow 等 ^[23]	脊椎跗骨滑膜病综合征	<i>FLNB</i>	女	5	美国	p. Arg649X homo
Oonk 等 ^[28]	腓骨肌萎缩症 2C 型	<i>TRPV4</i>	男	38	荷兰	p. Arg269His hemo

续表2

参考文献	综合征名称	基因	性别	年龄/岁	国籍	变异位点
Lerat 等 ^[31]	腓骨肌萎缩症 2C 型	<i>TRPV4</i>	女	48	荷兰	p. Arg269His homo
	腓骨肌萎缩症 2C 型	<i>TRPV4</i>	女	68	荷兰	p. Arg269His homo
	腓骨肌萎缩症 4C 型	<i>SH3TC2</i>	女	22	法国	p. Arg954 * homo
	腓骨肌萎缩症 4C 型	<i>SH3TC2</i>	男	29	法国	p. Arg954 * homo
	腓骨肌萎缩症 4C 型	<i>SH3TC2</i>	男	56	法国	p. Tyr1107 * homo
	腓骨肌萎缩症 4C 型	<i>SH3TC2</i>	女	68	法国	p. Arg954 * /p. Leu1126Pro
	腓骨肌萎缩症 4C 型	<i>SH3TC2</i>	女	71	法国	p. Asn881Ser/p. Trp1199 *
Kondo 等 ^[32]	腓骨肌萎缩症 4H 型	<i>FDG4</i>	男	65	日本	p. Arg242 * homo
Xu 等 ^[33]	粘多糖病 IV A 型	<i>GALNS</i>	女	17	中国	p. Gly168Leu homo
Malm 等 ^[34]	α -甘露糖苷贮积症	<i>MAN2B1</i>	未提及	4	南非	未提及
Ramzan 等 ^[35]	先天性垂体激素缺乏症 3 型	<i>LHX3</i>	男	11	南非	p. Arg156 * homo
Liang 等 ^[37]	Alstrom 综合征	<i>ALMS1</i>	女	14	中国	p. Asn3150Lysfs2 * / p. Val3154 * fs

参考文献

- [1] Deng H, Huang X, Yuan L. Molecular genetics of the COL2A1-related disorders[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2016, 768: 1-13.
- [2] Tunkel D, Alade Y, Kerbavaz R, et al. Hearing loss in skeletal dysplasia patients[J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(7): 1551-1555.
- [3] Vogiatzi MG, Li D, Tian L, et al. A novel dominant COL11A1 mutation in a child with Stickler syndrome type II is associated with recurrent fractures[J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(1): 247-251.
- [4] Rose PS, Levy HP, Liberfarb RM, et al. Stickler syndrome: clinical characteristics and diagnostic criteria[J]. *Am J Med Genet A*, 2005, 138A(3): 199-207.
- [5] Acke FR, Swinnen FK, Malfait F, et al. Auditory phenotype in Stickler syndrome: results of audiometric analysis in 20 patients[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(10): 3025-3034.
- [6] Szymko-Bennett YM, Mastroianni MA, Shotland LI, et al. Auditory dysfunction in Stickler syndrome[J]. *Arch Otolaryngol*, 2001, 127(9): 1061-1068.
- [7] Acke FR, Dhooge IJ, Malfait F, et al. Hearing impairment in Stickler syndrome: a systematic review[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7: 84.
- [8] Baijens LW, De Leenheer EM, Weekamp HH, et al. Stickler syndrome type I and Stapes ankylosis[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2004, 68(12): 1573-1580.
- [9] Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17052.
- [10] Liu G, Chen J, Zhou Y, et al. The genetic implication of scoliosis in osteogenesis imperfecta: a review[J]. *J Spine Surg*, 2017, 3(4): 666-678.
- [11] Chougui K, Addab S, Palomo T, et al. Clinical manifestations of osteogenesis imperfecta in adulthood: An integrative review of quantitative studies and case reports[J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(4): 842-865.
- [12] Lin HY, Lin SP, Chuang CK, et al. Clinical features of osteogenesis imperfecta in Taiwan[J]. *J Formos Med Assoc*, 2009, 108(7): 570-576.
- [13] Thuresson AC, Soussi Zander C, Zhao JJ, et al. Whole genome sequencing of consanguineous families reveals novel pathogenic variants in intellectual disability[J]. *Clin Genet*, 2019, 95(3): 436-439.
- [14] Pölsler L, Schatz UA, Simma B, et al. A Syrian patient with Steel syndrome due to compound heterozygous COL27A1 mutations with colobomata of the eye[J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(4): 730-734.
- [15] Baumann M, Giunta C, Krabichler B, et al. Mutations in FKBP14 cause a variant of Ehlers-Danlos syndrome with progressive kyphoscoliosis, myopathy, and hearing loss[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(2): 201-216.
- [16] Giunta C, Baumann M, Fauth C, et al. A cohort of 17 patients with kyphoscoliotic Ehlers-Danlos syndrome caused by biallelic mutations in FKBP14: expansion of the clinical and mutational spectrum and description of the natural history[J]. *Genet Med*, 2018, 20(1): 42-54.
- [17] Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, et al. Delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 deficient Ehlers-Danlos syndrome: observation of two additional patients and comprehensive review of 20 reported patients[J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A(8): 1949-1958.
- [18] Malfait F, Syx D, Vlummens P, et al. Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome (former EDS type VIB) and adducted thumb clubfoot syndrome (ATCS) represent a single clinical entity caused by mutations in the dermatan-4-sulfotransferase 1 encoding CHST14 gene[J]. *Hum Mutat*, 2010, 31(11): 1233-1239.

- [19] Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, et al. A new Ehlers-Danlos syndrome with craniofacial characteristics, multiple congenital contractures, progressive joint and skin laxity, and multisystem fragility-related manifestations[J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(6): 1333-1346.
- [20] Christensen AE, Knappskog PM, Midtbø M, et al. Brittle cornea syndrome associated with a missense mutation in the zinc-finger 469 gene[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(1): 47-52.
- [21] Toydemir RM, Brassington AE, Bayrak-Toydemir P, et al. A novel mutation in FGFR3 causes camptodactyly, tall stature, and hearing loss (CATSHL) syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 79(5): 935-941.
- [22] Makrythanasis P, Temtamy S, Aglan MS, et al. A novel homozygous mutation in FGFR3 causes tall stature, severe lateral tibial deviation, scoliosis, hearing impairment, camptodactyly, and arachnodactyly [J]. *Hum Mutat*, 2014, 35(8): 959-963.
- [23] Krakow D, Robertson SP, King LM, et al. Mutations in the gene encoding filamin B disrupt vertebral segmentation, joint formation and skeletogenesis[J]. *Nat Genet*, 2004, 36(4): 405-410.
- [24] Isidor B, Cormier-Daire V, Le Merrer M, et al. Autosomal dominant spondylocarpotarsal synostosis syndrome: phenotypic homogeneity and genetic heterogeneity[J]. *Am J Med Genet A*, 2008, 146A(12): 1593-1597.
- [25] Pipis M, Rossor AM, Laura M, et al. Next-generation sequencing in Charcot-Marie-Tooth disease: opportunities and challenges [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(11): 644-656.
- [26] Sanmaneechai O, Feely S, Scherer SS, et al. Genotype-phenotype characteristics and baseline natural history of heritable neuropathies caused by mutations in the MPZ gene[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 11): 3180-3192.
- [27] Gees M, Owsianik G, Nilius B, et al. TRP channels [J]. *Compr Physiol*, 2012, 2(1): 563-608.
- [28] Oonk AM, Ekker MS, Huygen PL, et al. Intrafamilial variable hearing loss in TRPV4 induced spinal muscular atrophy[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2014, 123(12): 859-865.
- [29] Thibodeau ML, Peters CH, Townsend KN, et al. Compound heterozygous TRPV4 mutations in two siblings with a complex phenotype including severe intellectual disability and neuropathy[J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(11): 3087-3092.
- [30] Piscoquito G, Saveri P, Magri S, et al. Screening for SH3TC2 gene mutations in a series of demyelinating recessive Charcot-Marie-Tooth disease (CMT4) [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2016, 21(3): 142-149.
- [31] Lerat J, Magdelaine C, Lunati A, et al. Implication of the SH3TC2 gene in Charcot-Marie-Tooth disease associated with deafness and/or scoliosis: Illustration with four new pathogenic variants[J]. *J Neurol Sci*, 2019, 406: 116376.
- [32] Kondo D, Shinoda K, Yamashita KI, et al. A novel mutation in FGD4 causes Charcot-Marie-Tooth disease type 4H with cranial nerve involvement[J]. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27(10): 959-961.
- [33] Xu L, Ren Y, Yin J, et al. Analysis of endocrine hormone metabolism level in a Chinese patient with mucopolysaccharidosis IVA: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(38): e12393.
- [34] Malm D, Nilssen Ø. Alpha-mannosidosis [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2008, 3: 21.
- [35] Ramzan K, Bin-Abbas B, Al-Jomaa L, et al. Two novel LHX3 mutations in patients with combined pituitary hormone deficiency including cervical rigidity and sensorineural hearing loss [J]. *BMC Endocr Disord*, 2017, 17(1): 17.
- [36] Rajab A, Kelberman D, de Castro SC, et al. Novel mutations in LHX3 are associated with hypopituitarism and sensorineural hearing loss [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(14): 2150-2159.
- [37] Liang X, Li H, Li H, et al. Novel ALMS1 mutations in Chinese patients with Alström syndrome [J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 1885-1891.
- [38] Marshall JD, Beck S, Maffei P, et al. Alstrom syndrome [J]. *Eur J Hum Genet*, 2007, 15(12): 1193-1202.
- [39] Peter VG, Quinodoz M, Pinto-Basto J, et al. The Liberfarb syndrome, a multisystem disorder affecting eye, ear, bone, and brain development, is caused by a founder pathogenic variant in the PISD gene [J]. *Genet Med*, 2019, 21(12): 2734-2743.
- [40] Edward HL, D'Gama AM, Wojcik MH, et al. A novel missense mutation in TFAP2B associated with Char syndrome and central diabetes insipidus [J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(7): 1299-1303.
- [41] Cappuccio G, Apuzzo D, Alagia M, et al. Expansion of the phenotype of lateral meningocele syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(5): 1259-1262.

(收稿日期: 2020-06-15)