

综合征型颅缝早闭的临床表现及基因诊断

孙守庆 综述 鲍 南 审校

颅缝是指颅骨之间由少量结缔组织相连形成的缝隙,刚出生的婴儿大脑尚未发育完全,随着年龄的增长,大脑的重量、体积增加,功能不断发育完善,未闭的颅缝能够提供可塑性的颅腔,以适应不断发育的大脑。颅缝早闭是指一条或者多条颅缝过早闭合,使得颅腔不能适应体积不断增大的大脑,颅骨限制、压迫不断增长的脑组织,引起颅内压增高和脑功能障碍,同时未闭合的颅缝受压不断增宽,致使头颅畸形;颅缝早闭目前病因不明,是最常见的一种头面部畸形,一般分为综合征型颅缝早闭和非综合征型颅缝早闭,非综合征性颅缝早闭即单纯性的颅缝早闭,若颅缝早闭症同时伴有面部和四肢畸形,则称为综合征型颅缝早闭。综合征型颅缝早闭发病率约为 1/6250,常见的有 Apert 综合征、Crouzon 综合征、Saethre-Chotzen 综合征、Pfeiffer 综合征、Carpenter 综合征、Muenke 综合征^[1],现就其临床表现和基因诊断综述如下:

一、Apert 综合征

Apert 综合征,即尖头并指综合征 I 型,是一种先天性疾病,临床表现为颅骨、面部、手和脚的畸形;由于冠状缝早闭,头颅畸形表现为短头畸形,同时伴有并指(趾)畸形。法国神经病学家 Apert 于 1906 年首次报告此病。Apert 尖头并指综合征为常染色体显性遗传性疾病,常为散发病例,最常见的两个致病突变位点位于 10 号染色体的 FGFR2 基因上,分别是 FGFR2 基因的 934 位胞嘧啶被鸟嘌呤取代,使 FGFR2 蛋白 252 位的丝氨酸变为色氨酸,FGFR2 基因的 937 位胞嘧啶被鸟嘌呤取代,使 FGFR2 蛋白 253 位的脯氨酸变为精氨酸^[2]。其中 FGFR2 蛋白 252 位的丝氨酸变为色氨酸占有病例的 60% 以上,该点突变导致 Apert 综合症并指轻微,但上腭裂严重^[3],两种突变类型都会导致患者颅缝早闭、

身材矮小、椎体融合以及并指(趾)畸形,最新研究表明父亲生育年龄偏大也是 Apert 综合征的诱因之一^[4]。

诊断 Apert 综合征的主要临床依据为双侧冠状缝早闭,身材矮小,面中部发育不全,眼距过宽,突眼以及复杂的并指(趾)畸形;由于双侧冠状缝早闭,额缝代偿性增宽,前囟也异常增大,前额部明显扁平和后倾,头颅畸形多为尖头和短头^[5],颜面部畸形主要为严重上颌骨发育不良,临床表现为反牙合、鹰嘴鼻、颜面宽阔、眼距增宽和严重突眼,部分患儿可有严重腭裂;同时由于上颌骨发育不良,可引起患儿呼吸道狭窄,导致代偿性张口呼吸;并指(趾)的皮肤和并指(趾)骨同时合并,可以表现为第二、三、四指合并成为一个形似团块的巨大中指,拇指(趾)关节可呈骨性融合;椎体融合多见于第五颈椎和第六颈椎^[6],同时 Apert 综合征有不同程度的智力发育迟缓,40% ~ 90% 的患者有心室扩大^[7],45% 左右有颅内压升高^[8]。

二、Crouzon 综合征

Crouzon 综合征是一种以颅面骨发育不良、多颅缝早闭及成骨不全为特点的先天性畸形,法国医生 Octave Crouzon 于 1912 年首次报道了此病症^[9],该病症与 Apert 综合征非常相似,临床表型上差异很小,只是与 Apert 综合征相比,Crouzon 综合征没有并指(趾)畸形,两种综合征的病因都与 FGFR2 基因的突变有关^[10]。本综合征具有家族性,亦为染色体显性遗传,发病率约为 1/25 000^[11],绝大多数患者是由于 10 号染色体 FGFR2 基因突变所致,常见的突变有 FGFR2 蛋白 340 位的酪氨酸被组氨酸取代,342 位的半胱氨酸被酪氨酸取代,342 位的半胱氨酸被精氨酸取代,342 位的半胱氨酸被丝氨酸取代,354 位的丝氨酸被半胱氨酸取代^[12]。另外 FGFR3 基因突变与 Crouzon 综合征发生也有关系^[13],FGFR3 蛋白 391 位丙氨酸被谷氨酸取代可导致 Crouzon 综合征伴黑棘皮病^[14,15]。

Crouzon 综合征临床表现为双侧冠状缝早闭,有时也表现为额缝早闭或者矢状缝早闭,视颅缝愈合的先后顺序和融合速度不同,其头形既可以呈短头

doi:10.3969/j.issn.1671-6353.2017.04.023
基金项目:上海市卫生计生委级重点科研项目(编号:20124018)
作者单位:上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心神经外科(上海市,200127)
通信作者:鲍南,Email: bnscmc@shsmu.edu.cn

畸形,亦可为舟状头;由于眼眶周围骨骼过早闭合,眼眶较浅,表现为眼球突出,眼距过宽,眼球突出严重者因无法闭眼而影响眼球成活,同时由于上颌骨发育不全,下颌骨前突,中面部内陷^[16],压迫阻塞呼吸道可导致阻塞性睡眠呼吸暂停综合征,表现为睡眠时鼾声大作并伴有憋气。以上临床特点与 Apert 综合征表现相同,但 Crouzon 综合征没有 Apert 综合征的并指(趾)畸形。黑棘皮症型的 Crouzon 综合征皮肤改变主要位于颈部和关节屈曲部位的皮肤,临床表现为皮肤增厚和色素加深。另外,9%~26% 的患者有脑积水,表现为经常头痛和癫痫发作,部分患儿还有主动脉狭窄和动脉导管未闭。

三、Saethre-Chotzen 综合征

Saethre-Chotzen 综合征,即尖头并指综合征Ⅲ型,1931 年 Saethre 和 Chotzen 首次报道了这种病症,其临床特点为颅缝早闭、额部平坦、发际线低、耳部畸形;1975 年 Pantke 等详尽地描述了这种病症,并命名为 Saethre-Chotzen 综合征。Saethre-Chotzen 综合征是一种罕见的以颅缝早闭为特点的先天性颅面部畸形,是一种常染色体显性遗传病,其发病率在 1/50 000 至 1/25 000 之间,是常见的综合征型颅缝早闭病症之一。基因研究表明位于 7 号染色体的 TWIST1 基因的碱基突变、缺失或者移位会导致 Saethre-Chotzen 综合征^[17],TWIST1 基因编码一种含有 b-HLH 结构域的蛋白,该蛋白在颅面部发育过程中起重要作用,研究表明 Saethre-Chotzen 综合征的大部分基因突变改变了 TWIST 蛋白的第 109-163 位氨基酸残基,致使 TWIST1 蛋白的 b-HLH 结构域发生了结构改变,含此结构域的蛋白大多与转录调控、细胞分化以及命运决定相关^[18];另外有研究表明父母生育年龄偏大也是 Saethre-Chotzen 综合征的风险因素之一^[19]。

Saethre-Chotzen 综合征的临床表现多样、诊断困难,这类综合征可有一条或多条骨缝的早闭,因早闭的骨缝不同,其颅面部畸形也各不相同,但多数早闭为双侧的冠状缝早闭,表现为额部平坦、发际线低、鹰嘴鼻、眼距增宽、斜视、上睑下垂和耳朵畸形,单侧冠状缝早闭时可导致面部不对称^[20];Saethre-Chotzen 综合征的耳朵畸形表现为小而圆的耳廓,上颌骨畸形特点为上腭裂或者悬雍垂裂;鼻背部扁平,额鼻角呈直线样畸形;该综合征四肢短小而拇指(趾)巨大,巨大的拇趾呈外翻畸形,并指(趾)呈软组织蹼,非骨性融合,并指常发生于第二、三或第二、三、四指间,并趾常发生于第二、三或第四、五趾间,

部分患者有贯通掌,隐睾。Jong 等的一项研究显示,21% 的患者有顽固性颅内高压,出现了眼底病变^[21],并有研究表明 42% 的患儿伴有顽固性颅内高压^[22]。通常 Saethre-Chotzen 综合征患者生长发育不受影响,但 TWIST1 基因微缺失的患儿可出现发育迟缓。

四、Pfeiffer 综合征

Pfeiffer 综合征,即尖头并指综合征 V 型,1964 年由 Pfeiffer 医生提出的伴有手足膜状并指、上颌骨发育不全的短头畸形综合征^[23]。该综合征呈常染色体显性遗传,发病率约为 1/1 000 000,致病基因为 FGFR1 和 FGFR2^[24],FGFR1 和 FGFR2 属于成纤维细胞生长因子受体家族(FGFRs),为跨膜酪氨酸激酶受体,介导胞外信号传入胞内,基因突变导致信号通路阻断,可导致颅面部的发育异常。

Pfeiffer 综合征的短头畸形表现各异,临床上多出现冠状缝早闭和矢状缝早闭、上颌骨发育不良并伴有眼距增宽、眼球突出和斜视,但这些畸形较 Apert 综合征轻微;与 Crouzon 综合征相同。Pfeiffer 综合征也会出现脑积水。Cohen^[25]把 Pfeiffer 综合征分成 3 种临床类型:I 型为显性常染色体典型散发综合征,表现为双侧冠状缝早闭、复杂多变的面中部发育畸形,轻微的突眼;II 型为最严重的一种类型,表现为三叶草状头颅畸形,严重的面中部发育不全、眼球突出、耳小、鼻咽腔缩窄和鼻后孔漏斗部狭窄,可造成呼吸困难,同时可有类似 Crouzon 综合征的气管软骨钙化畸形,类似 Apert 综合征的颈椎融合以及骶尾骨异常。该类型常见拇指(趾)粗大,且并发严重的中枢神经系统畸形;III 型与 II 型类似,但没有三叶草状头颅畸形;II 型和 III 型均为散发病种,都有严重的智力发育障碍,通常患者寿命较短。同时有报道称 Pfeiffer 综合征可伴发小肠旋转不良和皱梅腹综合征(prune-belly syndrome)。

五、Carpenter 综合征

Carpenter 综合征,1909 年 Carpenter 医生首先在一对姐妹和一个弟弟中发现^[26],主要临床特点为尖头畸形、多颅缝早闭、并指(趾)和多指(趾),1966 年正式命名为 Carpenter 综合征,发病率约为 1/1 000 000,全球约有 100 位病例报道^[27]。该综合征的致病基因为 6 号染色体上的 RAB23 基因,是一种常染色体隐性遗传病,RAB23 基因编码一种蛋白,该蛋白属于 GTP 酶超家族的一员,介导信号传导和胞内蛋白运输,在音猬因子(sonichedgehog)信号通路中起重要的负调作用^[28],该信号通路决定四

肢以及脑脊髓正中线的形成,通路受阻会导致颅面及四肢的畸形。Carpenter 综合征的颅缝早闭首先出现在人字缝和矢状缝,这种早闭逐渐累积冠状缝进而造成综合征型颅缝早闭症,畸形严重者可出现三叶草状头颅和突出的颞突;眼距可增大或者缩小,合并突眼、眼眶变浅、内眦赘皮折叠(epicanthal folds)^[29],其他眼部畸形有视盘水肿、角膜浑浊、小角膜和眼睑下垂,耳部发育不全,鼻背低平,上颌骨弓背抬高,手指短胖弯曲,并指(趾)为指(趾)间软组织粘连成蹼,非骨性融合,常累及第 3、4 指(趾),同时伴有多指(趾)畸形^[30],智力发育受阻^[31]。

六、Muenke 综合征

Muenke 综合征首次由 Muenke 医生报道,是一种常染色体显性遗传性疾病,发病率约为 1/30 000,所有患者都有 FGFR3 基因突变,突变使 FGFR3 蛋白的 250 位脯氨酸被精氨酸取代^[32]。

Muenke 综合征患者有的表现为单侧冠状缝早闭,有的表现为双侧冠状缝早闭,有研究表明,约 12.5% 的患者可无颅缝早闭,而表现为巨脑症^[33],患者有不同程度的面中部发育不全、眼距增宽,并常见中枢性听力障碍、斜视,无并指(趾)、多指(趾)现象,但可有腕骨和跗骨融合,约 1/3 的患者出现生长发育迟缓和智力障碍^[34]。

综上所述,目前对常见综合征型颅缝早闭已经有了一些分类以及鉴别诊断要点,由于综合征型颅缝早闭临床表型复杂多变,常合并有面中部畸形以及下颌骨畸形,四肢末端畸形也常出现,严重者合并有内脏畸形、生长发育迟缓和智力障碍,甚至夭折,确诊仍然存在困难。以上综合征型颅缝早闭只是常见的一些类型,还有一些少见的类型难以归类,更加难以鉴别诊断。因此,面对复杂的颅缝早闭合并颅面部畸形的病例仍需慎重考虑诊断。

参考文献

- Jezela-Stanek A, Krajewska-Walasek M. Genetic causes of syndromic craniosynostoses [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2013, 17 (3): 221–224. DOI: 10. 1016/j. ejpn. 2012. 09. 009.
- Wilkie AO, Slaney SF, Oldridge M, et al. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome [J]. Nat Genet, 1995, 9 (2): 165–172. DOI: 10. 1038/ng0295–165.
- Slaney SF, Oldridge M, Hurst JA, et al. Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome [J]. Am J Hum Genet, 1996, 58 (5): 923–932.
- Fearon JA, Podner C. Apert syndrome: evaluation of a treatment algorithm [J]. Plast Reconstr Surg, 2013, 131 (1): 132–142. DOI: 10. 1097/PRS. 0b013e3182729f42.
- Cohen MM Jr, Kreiborg S. A clinical study of the craniofacial features in Apert syndrome [J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 1996, 25 (1): 45–53. DOI: 10. 1016/S0901–5027 (96) 80011–7.
- Kreiborg S, Barr M Jr, Cohen MM, Jr. Cervical spine in the Apert syndrome [J]. Am J Med Genet, 1992, 43 (4): 704–708. DOI: 10. 1002/ajmg. 1320430411.
- Taylor WJ, Hayward RD, Lasjaunias P, et al. Enigma of raised intracranial pressure in patients with complex craniosynostosis: The role of abnormal intracranial venous drainage [J]. J Neurosurg, 2001, 94 (3): 377–85. DOI: 10. 3171/jns. 2001. 94. 3. 0377.
- Ferraro NF. Dental, orthodontic, and oral/maxillofacial evaluation and treatment in Apert syndrome [J]. Clin Plast Surg, 1991, 18: 291–307.
- Crouzon O. Dysostose cranio-faciale hereditaire [J]. Bull Mem Soc Med Hop Paris, 1912, 33: 545–555. DOI: 10. 3406/bmsap. 1935. 9331.
- Galvin BD, Hart KC, Meyer AN, et al. Constitutive receptor activation by Crouzon syndrome mutations in fibroblast growth factor receptor (FGFR)2 and FGFR2/Neu chimeras [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93 (15): 7894–7899.
- Gorlin RJ, Cohen M J Jr, Levin LS. Syndromes of the Head and Neck [M]. New York: Oxford University Press, 1990.
- Reardon W, Winter RM, Rutland P, et al. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome [J]. Nat Genet, 1994, 8 (1): 98–103. DOI: 10. 1038/ng0994–98.
- Meyers GA, Orlow SJ, Munro IR, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans [J]. Nat Genet, 1995, 11 (4): 462–4. DOI: 10. 1038/ng1295–462.
- Schweitzer DN, Graham JM Jr, Lachman RS, et al. Subtle radiographic findings of achondroplasia in patients with Crouzon syndrome with acanthosis nigricans due to an Ala391Glu substitution in FGFR3 [J]. Am J Med Genet, 2001, 98 (1): 75–91. DOI: 10. 1002/1096–8628 (20010101) 98: 13. 0. CO;2–6.
- Arnaud-Lopez L, Frago R, Mantilla-Capacho J, et al. Crouzon with acanthosis nigricans. Further delineation of the syndrome [J]. Clin Genet, 2007, 72 (5): 405–410. DOI: 10. 1111/j. 1399–0004. 2007. 00884. x.
- 许震宇, 鲍南, 张臻, 等. Crouzon 综合征的临床和遗传学

- 研究[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(6): 592-595. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2014.06.016.
- Xu ZY, Bao N, Zhang Z, et al. Clinical and genetic studies of Crouzon syndrome. *Chin J Neurosurg*, 2014, 30(6): 592-595. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2014.06.016.
- 17 Gallagher ER, Ratisoontorn C, Cunningham ML. Saethre Chotzen syndrome [M]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, eds. *Gene Reviews*. Seattle, Wash: University of Washington, Seattle; 1993.
 - 18 Maia AM, da Silva JH, Mencia AL, et al. Computational modeling of the bHLH domain of the transcription factor TWIST 1 and R118C, S144R and K145E mutants [J]. *BMC Bioinformatics*, 2012, 13(1): 1-13. DOI: 10.1186/1471-2105-13-184.
 - 19 Allanson, Judith, Cassidy, Suzanne (2010). *Management of Genetic Syndromes*. New York: Wiley-liss, 2010: 230-235.
 - 20 Pantke OA, Cohen MM Jr, Witkop CJ Jr, et al. The Saethre-Chotzen syndrome [J]. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 1975, 11(2): 190-225.
 - 21 JT De, N Bannink, HH Brederobouhouwer, et al. Long-term functional outcome in 167 patients with syndromic craniosynostosis; defining a syndrome-specific risk profile [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2010, 63(10): 1635-1641. DOI: 10.1016/j.bjps.2009.10.029.
 - 22 Woods RH, Ul-Haq E, Wilkie AO, et al. Reoperation for intracranial hypertension in TWIST1-confirmed Saethre-Chotzen syndrome: A 15-year review [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2009, 123(6): 1801-1810. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181a3f391.
 - 23 Pfeiffer RA. Dominant hereditary acrocephalosyndactylia (in German) [J]. *Z Kinderheilkd*, 1964, 90: 301-320.
 - 24 Robin NH, Falk MJ, Haldeman-Englert CR. FGFR-related craniosynostosis syndrome [M]. In *GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online)*. Seattle, Wash: University of Washington, Seattle; 1993--2017.
 - 25 Cohen MM Jr. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis [J]. *Am J Med Genet*, 1993, 45(3): 300-307. DOI: 10.1002/ajmg.1320450305.
 - 26 Carpenter G. Case of acrocephaly, with other congenital malformations [J]. *Proc R Soc Med*, 1909, 2: 45-53.
 - 27 Ben-Salem S, Begum MA, Ali BR, et al. A novel aberrant splice site mutation in RAB23 leads to an eight nucleotide deletion in the mRNA and is responsible for carpenter syndrome in a consanguineous Emirati family [J]. *Mol Syndromol*, 2013, 3(6): 255-261. DOI: 10.1159/000345653.
 - 28 白珊珊. Carpenter 综合征的分子遗传学研究进展 [J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2017, 13(3). DOI: 10.3969/j.issn.1673-0364.2017.03.014.
 - Bai SS. Research advances in molecular genetics of Carpenter syndrome [J]. *Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery*, 2017, 13(3). DOI: 10.3969/j.issn.1673-0364.2017.03.014.
 - 29 Cohen DM, Green JG, Miller J, et al. Acrocephalopoly-syndactyly type II - Carpenter syndrome: Clinical spectrum and an attempt at unification with Goodman and Summit syndromes [J]. *Am J Med Genet*, 1987, 28(2): 311-324. DOI: 10.1002/ajmg.1320280208.
 - 30 Tentamy SA. Carpenter's syndrome: Acrocephalopoly-syndactyly. An autosomal recessive syndrome [J]. *J Pediatr*, 1966, 69(1): 111-120. DOI: 10.1016/S0022-3476(66)80368-2.
 - 31 Frias JL, Felman AH, Rosenbloom AL, et al. Normal intelligence in two children with Carpenter syndrome [J]. *Am J Med Genet*, 1978, 2(2): 191-199. DOI: 10.1002/ajmg.1320020210.
 - 32 Kruszka P, Addissie YA, Agochukwu NB. Muenke syndrome [J]. *Child S Nervous System*, 1993, 20(5): 297-301(5).
 - 33 Renier D, El-Ghouzzi V, Bonaventure J, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 mutation in nonsyndromic coronal synostosis: Clinical spectrum, prevalence, and surgical outcome [J]. *J Neurosurg*, 2000, 92(4): 631-636. DOI: 10.3171/jns.2000.92.4.0631.
 - 34 Muenke M, Gripp KW, McDonald-McGinn DM, et al. A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 1997, 60(3): 555-564.

(收稿日期: 2015-09-23, 修稿日期: 2016-07-19)

(本文编辑: 仇 君)

本文引用格式: 孙守庆, 鲍南. 综合征型颅缝早闭的临床表现及基因诊断 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2017, 16(4): 409-412. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2017.04.023.

Citing this article as: Sun SQ, Bao N. Clinical manifestations and genetic diagnosis of syndromic craniosynostoses [J]. *J Clin Ped Sur*, 2017, 16(4): 409-412. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2017.04.023.