

# 全身系统关联性的口腔主要罕见病遗传病

孙铭婕<sup>1</sup> 许静怡<sup>1</sup> 何虹<sup>1\*</sup> 余文萍<sup>1\*</sup> 周永梅<sup>2\*</sup>

1 浙江大学医学院附属口腔医院 浙江大学口腔医学院 浙江省口腔疾病临床医学研究中心 浙江省口腔生物医学研究重点实验室 浙江大学癌症研究院 杭州 310000

2 上海交通大学医学院附属第九人民医院

DOI:10.12238/bmtr.v5i1.5855

**[摘要]** 罕见病(rare diseases)发病率低,临床表现特殊,是一类疾病的统称,通常与遗传有关,口腔颌面部表征可为部分罕见病的代表性、首发和必发表现。我们根据2018年国家卫生健康委等五部委联合制定公布的我国《第一批罕见病目录》以及罕见病的口腔临床表现特征、诊断标准,按照内分泌性、基因性、遗传代谢性、免疫性总结为4类28种,以帮助口腔医师了解口腔相关罕见病,提高诊治水平,改善患者生存质量。

**[关键词]** 罕见病; 口腔表现; 治疗

中图分类号: R322.4+1 文献标识码: A

## Whole-body Systemic Associated Major Rare Diseases and Heritable Disease of Oral Cavity

Mingjie Sun<sup>1</sup> Jingyi Xu<sup>1</sup> Hong He<sup>1\*</sup> Wenping Yu<sup>1\*</sup> Yongmei Zhou<sup>2\*</sup>

1 Stomatology Hospital, School of Stomatology, Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Oral Diseases, Key Laboratory of Oral Biomedical Research of Zhejiang Province, Cancer Center of Zhejiang University, Hangzhou 310000, China

2 The Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

**[Abstract]** Rare diseases are a class of diseases with low incidence and special clinical manifestations, usually related to genetic, characterized with representative, first and inevitable manifestation in oral and maxillofacial region. According to The First National Directory of Rare Diseases issued by the National Health Commission of the People's Republic of China with five Chinese governmental authorities, as well as the oral clinical characterizations and diagnostic criteria of rare diseases, we summarized 28 types of rare diseases into 4 categories: endocrine, genetic, inherited metabolic and immunity, to help dentists understand oral related rare diseases, improve the diagnosis and treatment level, and improve patients living quality.

**[Key words]** rare diseases; oral manifestations; treatment

### 前言

通过初浅梳理罕见病病因属于内分泌性、基因性、遗传代谢性或是免疫性等主要分类,有助于临床诊断和帮助认知,并促进学科病种概念的发展。根据《第一批罕见病目录》结合中外口腔罕见病诊疗经验,形成系统的、科学的口腔主要罕见病遗传病诊疗观念,提高临床诊治水平,帮助患者早发现早治疗。<sup>[1-4]</sup>特此初步归纳以口腔颌面部表征为首发或必发表现与全身系统关联的主要口腔罕见病。

### 1 内分泌性

#### 1.1 McCune-Albright综合征(MAS)

MAS是由体细胞中G蛋白耦联受体刺激型 $\alpha$ 亚单位的编码基因(GNAS)发生突变所致。是以骨纤维异样增殖症、牛奶咖啡斑和内分泌腺体功能亢进三联征为特征的散发性综合征。临床表现为面部不对称、局部疼痛和骨骼畸形;面部皮肤、唇红及唇

内侧黏膜见咖啡牛奶色素斑;牙列畸形、语音不清、鼻塞、眼球突出、颞下颌关节活动受限等。符合三联征中的两条可诊断MAS。必要时,针对病变组织进行GNAS基因突变检测,有助于确定诊断。

MAS的治疗主要是对症治疗,目前尚无有效根治的方法。<sup>[5-8]</sup>

#### 1.2 卟啉病

卟啉病的病因为血红素生物合成途径中的酶活性缺乏<sup>[9]</sup>,引起卟啉或其前体浓度异常升高并蓄积,造成细胞损伤。卟啉病有3种分类方式,按卟啉生成的部位可分为红细胞生成性卟啉病和肝性卟啉病;按临床表现可分为皮肤光敏型、神经症状型及混合型卟啉病;按遗传方式可分为遗传性和获得性卟啉病。

表现为严重的皮肤光敏性,曝光部位皮肤大疱,可见糜烂、结痂、溃疡、遗留瘢痕、色素沉着和色素减退,呈“猴面”“狼人”面具,红牙病。根据不同类型特征性的临床表现,结合家族

史、实验室检查(可有贫血、黄疸或铁蛋白升高等)、血液/尿液/粪便中相应的卟啉物质增加及基因分析结果可以明确诊断。<sup>[10]</sup>

皮肤型卟啉病以保护皮肤为主,应避免光照,可服用 $\beta$ -胡萝卜素。合并铁过载者可以放血或去铁治疗,合并肝损害者可以对症治疗,严重者可以行人工肝或肝移植。有溶血者行脾切除术可减轻症状。神经症状型卟啉病在发作期主要以支持治疗为主,维持体液平衡和纠正电解质紊乱,特别是低镁血症和低钠血症,输注精氨酸血红素以及补充葡萄糖以抑制ALA合成酶。<sup>[11-13]</sup>

## 2 基因性

### 2.1 先天性肌无力综合征(CMS)

CMS是以疲劳性肌无力为特征的一组遗传性疾病。发病机制为负责神经肌肉信号传递的蛋白质功能异常,<sup>[14]</sup>由于神经肌肉接头的突触前、突触膜和突触后部分的遗传缺陷导致运动终板神经肌肉接头信息传递受损。<sup>[15]</sup>首发症状为上睑下垂,双眼复视;鼓腮漏气、鼻唇沟变浅、苦笑或面具样面容,咀嚼困难,下颌下垂,舌肌无力,构音障碍、吞咽困难,抬头困难。

诊断标准之一为颅面部肌无力。目前尚无针对病因的治疗,一些药物可以改善肌无力症状,其他治疗包括呼吸监测及呼吸支持。<sup>[16-17]</sup>

### 2.2 范可尼贫血(FA)

FA是最常见的遗传性再生障碍性贫血,常染色体或X连锁隐性遗传。基因突变或缺失,导致DNA损伤后修复调节以及DNA链间交联修复等多个过程异常而致病。<sup>[18]</sup>主要表现为先天性发育异常、进行性骨髓衰竭和发生恶性肿瘤风险增高。常见骨骼畸形,表现为小头畸形、小眼畸形及牙齿畸形等;舌部多见继发性鳞状细胞癌;异常皮肤色素沉着,外耳异常,颈部畸形等。

诊断基于病史、家族史及实验室检测结果。主要询问患者有无近亲结婚史,是否有贫血史、形体及智力发育异常和肿瘤史。淋巴细胞染色体断裂试验提示染色体断裂增加,可考虑诊断FA。如果淋巴细胞染色体断裂试验的结果正常或可疑,怀疑为杂合子,可以选择外周血淋巴细胞或皮肤成纤维细胞检测。

治疗:(1)骨髓衰竭的治疗:雄激素;粒细胞集落刺激因子(G-CSF);造血干细胞移植(HSCT);FA患者发生MDS或AML的治疗仍然具有挑战性,包括化疗、造血干细胞移植和参加临床试验。患者对化疗耐受性差,可能导致严重的或不可逆的骨髓抑制。(2)肿瘤的治疗和监测。<sup>[19-20]</sup>

### 2.3 遗传性大疱性表皮松解症

是一大类机械性大疱性皮肤病,临床特征是皮肤或黏膜受到轻微外伤或摩擦后出现皮肤水疱。致病机制是表皮角蛋白或真皮间锚定蛋白的基因缺陷导致的皮肤结构改变。临床特点为皮肤脆性增加和创伤后水疱形成,消化道黏膜、睑结膜、口腔黏膜等皮肤及黏膜脆性增加,出现水疱、糜烂、溃疡、瘢痕和挛缩,伸舌受限,咀嚼困难,吞咽困难和声音嘶哑;也可出现重度龋齿,牙釉质发育不良等。

治疗以防止机械性损伤和感染为主。系统应用糖皮质激素无效。口服和外用抗感染药物可以预防创面的继发感染,溃疡面

可以应用水性敷料和人工皮肤加快愈合。患者预后取决于遗传性EB的亚型和患者总体健康状况,轻型的EB随年龄增加症状改善,重型的EB患者因反复瘢痕形成出现肢体残毁、活动受限及食道狭窄。极重型的EB患者常在婴幼儿期死亡。<sup>[21-24]</sup>

### 2.4 亨廷顿舞蹈病(HD)

HD隐匿起病,为常染色体显性遗传的遗传性神经系统变性病。其致病是由位于4号染色体短臂的亨廷顿基因IT15上的CAG三核苷酸异常扩增突变所致。

临床表现为头面部不自主动作,构音障碍、吞咽呛咳、精神异常及认知功能下降。基于典型的临床三联征(舞蹈症、精神障碍、痴呆),结合家族史可初步诊断,基因检测HTT基因上有致病性三核苷酸CAG重复扩增可确诊。

目前治疗限于对症及支持治疗,尚无特异性治疗方法或对症治疗。<sup>[25-27]</sup>

### 2.5 肌强直性营养不良

是以肌强直现象和肌肉进行性无力萎缩为主要特点的进行性肌营养不良类型。除肌肉受累外,该病累及全身多个器官系统,包括眼、心脏、内分泌系统和中枢神经系统。该病分为1型(DM1)和2型(DM2),DM1由DMPK基因3'端非编码区CTG三核苷酸重复序列异常增多所致,DM2由ZNF9(CNBP)基因1号内含子CCTG四核苷酸重复序列异常增多所致。目前认为发病机制为异常RNA毒性理论。

头面部表现肌肉无力症状:咬肌无力、上睑下垂、言语不清、吞咽困难、舌肌强直,“斧头脸”体征,口咽肌无力,构音障碍;胸锁乳突肌萎缩呈“鹅颈”。诊断依靠病史(常染色体显性遗传家族史、“遗传早现”现象和肌强直现象)、特征性体征(远端或轴位为主肌肉无力萎缩、肌病面容、肌球现象、额秃等)、心电图、眼科、内分泌检查发现多系统损害,最终通过基因检测确诊强直性肌营养不良是多系统受累疾病。

治疗需要多学科协作完成:(1)神经科治疗:如肌强直、肌痛问题明显影响生活时,可应用美西律等药物减少肌强直现象,应用美西律后还可加用非甾体抗炎药对症治疗。对于肌肉无力萎缩,应在康复医师指导下保持适量康复训练。对于睡眠障碍、认知与情绪障碍,可考虑对症药物治疗。(2)心脏科治疗:密切监测心脏传导阻滞情况,符合指征后应行心脏起搏器植入。(3)眼科治疗:根据白内障发展情况手术治疗。(4)内分泌科治疗:针对糖尿病、甲状腺功能异常、性激素异常和钙磷代谢疾病给予相应药物治疗。<sup>[28-31]</sup>

### 2.6 成骨不全症(OI)

OI是最常见的单基因遗传性骨病,是由于多种致病基因突变导致骨基质蛋白数量减少或质量异常,从而引起以骨量低下、骨骼脆性增加和反复骨折为主要特征的骨骼疾病。多数呈常染色体显性遗传,少数呈常染色体隐性遗传,罕有X染色体伴性遗传。

表现为膜状颅骨,大头畸形,灰蓝色巩膜及牙齿发育不良,牙本质发育不全是特征性表现。临床诊断主要基于疾病表现和

影像学特点。诊断依据主要包括: 从小发病, 反复脆性骨折史; 蓝巩膜; 牙本质发育不良; 听力下降; 阳性骨折家族史。

目前尚无针对致病基因突变的成熟有效的治疗方法, 现有治疗仅为症状性治疗, 旨在增加骨密度、降低骨折率。双膦酸盐(BPs) 治疗OI仍属于试验性治疗, 能够有效抑制破骨细胞活性, 从而抑制骨吸收、增加骨密度、降低骨折率, 但其能否改善患者生长发育以及能否降低重型OI患者的骨折率尚未达成一致结论。对于脆性骨折者、合并严重骨骼畸形者、骨折延迟愈合或不愈合患者, 明显影响患者生活质量时, 需进行骨科治疗。<sup>[32]</sup>

## 2.7 黑斑息肉综合征 (PJS)

PJS是常染色体显性遗传。病因不明, LKB1基因突变可导致该病。主要特点是皮肤黏膜色素沉着和胃肠道多发性息肉。临床表现为典型的皮肤黏膜黑色素沉积、消化道多发性息肉及家族有同样的疾病史时, 可明确诊断PJS。色素沉着好发于口唇周围、唇红部、唇内侧黏膜、颊黏膜、牙龈、舌、腭等, 对诊断有重要意义。

目前临床上尚无防治PJS的有效药物, 但动物研究提示环氧化酶-2可作为潜在药物靶点, 有望成为新的药物治疗方法。皮肤黏膜黑斑一般无需治疗, 影响美观时可通过激光整形治疗。PJS患者早期可通过胶囊内镜发现肠道多发性息肉, 并行内镜下切除。联合应用胶囊内镜和小肠镜对患者小肠息肉诊治具有重要的应用价值, 当出现肠梗阻、肠套叠时, 也可通过双气囊电子小肠镜复位, 当复位失败或恶变至内镜下无法切除时, 可行外科手术, 避免肠道切除过多, 从而降低短肠综合征的发生率, 提高患者生活质量。<sup>[33-37]</sup>

## 2.8 Prader-Willi综合征 (PWS)

PWS是一种罕见的、涉及基因印记的遗传性疾病, 为父源染色体15q11.2-q13区域印记基因的功能缺陷所致。该病的临床表现复杂多样, 各年龄段特点不同。主要临床特点包括严重的新生儿肌张力低下, 喂养困难, 外生殖器发育不良, 食欲亢进、病态肥胖、固执和脾气暴躁及学习障碍。主要遗传类型包括: ①父源染色体15q11.2-q13片段缺失(65%~75%)。②母源同源二倍体导致15q11.2-q13区域的父源等位基因缺失(20%~30%)。③印记中心微缺失及突变(1%~3%)。④15号染色体平衡易位(小于1%)。

颅面表现为特征长头症, 长头、窄前额、“杏仁形”眼裂和窄鼻梁, 错牙合畸形, 牙(列)齿异常, 肌张力低下、喂养困难。确诊需分子遗传诊断, 包括荧光原位杂交、微卫星连锁分析和甲基化分析等。甲基化特异性多重连接探针扩增(MS-MLPA)通过设计好的多组特异性探针可同时检测染色体多个位点的基因缺失、重复突变, 结果符合率≥99%, 但无法区分UPD和印记中心甲基化异常, 需结合微卫星连锁分析进一步诊断并分型。

PWS的治疗需多学科协作, 针对不同的问题进行干预, 如生长发育评估; 饮食; 激素替代治疗等。<sup>[38-40]</sup>

## 2.9 Silver-Russell综合征 (SRS)

SRS是一类临床和遗传特征异质性较强的疾病。遗传检测发

现超过半数SRS患者出现第11号、7号染色体或基因甲基化异常。已知的分子遗传研究提示约超过半数的患者是因调控生长的基因结构或甲基化异常导致。

主要临床表现包括身材矮小、三角脸、躯体偏身不对称和小指弯曲等。临床特征是喂养困难、特殊的面部表现, 颅面部畸形三角脸, 前额突出等, 下颌骨发育不全, 上唇薄, 口角下垂, 高腭弓; 牙齿发育不全等。诊断应进行分子遗传诊断实验, 根据已知的遗传缺陷类型, 进行染色体11p15的DNA甲基化和第7号染色体母源单亲二倍体的监测, 如为阴性可考虑进行拷贝数变异的检测、14q32的DNA甲基化、16和20号染色体的母源单亲二倍体以及CDKN1C和IGF2突变等少见导致SRS的遗传缺陷。<sup>[41]</sup>

SRS患者因受累的器官和功能障碍广泛需尽早接受内分泌、消化、营养、骨科、神经内科、语言和精神治疗师等多学科团队的专业随访和干预以期改善患者的生活质量。<sup>[42-43]</sup>

## 2.10 结节性硬化症 (TSC)

TSC是一种多系统受累的常染色体显性遗传病, 皮肤、脑、眼睛、口腔、心脏、肺脏、肾脏、肝脏和骨骼等多部位器官发生良性错构瘤。主要表现为癫痫、智力障碍、皮肤白斑和面部血管纤维瘤等; 约1/3成年女性患者出现肺部淋巴管肌瘤病(LAM)。主要分子机制是肿瘤抑制基因TSC2失活突变, 少数患者有TSC1失活突变。

典型的临床表现是面部口鼻三角区皮脂腺瘤。诊断可始于胚胎期, 偶然发现的心脏横纹肌瘤提示诊断。出生后的皮肤表现, 如色素脱失斑常被忽视。癫痫发作可出现于出生后数月。对于父母之一有TSC的新生儿, 严密地观察症状和脑电图监测十分重要。TSC患者随着年龄的增长出现更多的器官受累, 包括肾血管平滑肌脂肪瘤, 肺部常有多发结节, 成年女性可出现以肺部多发囊性改变为特征的淋巴管肌瘤病。符合TSC诊断的主要临床特征包括: 面部血管纤维瘤、皮肤色素脱失斑、鲨革斑或多发胶原瘤、多发视网膜结节状错构瘤、脑皮质结构异常、室管膜下结节、心脏横纹肌瘤以及肾脏血管平滑肌脂肪瘤。其他重要的临床特征包括: 牙釉质多发性小凹、口腔内纤维瘤、肾脏之外的错构瘤、“斑状”皮肤改变以及多发肾囊肿。基因检测发现TSC1或TSC2基因的致病性突变即可确诊TSC, 约15%的患者无法查到TSC1或TSC2的基因突变。<sup>[44]</sup>

由于TSC1/TSC2基因突变和mTOR过度活化机制的阐明, mTOR抑制剂成为有效的特异性靶向治疗方法。TSC涉及多系统的临床表现, 多学科团队的评估和治疗非常重要。需要定期检查, 做好口腔卫生, 必要时局部治疗。<sup>[45-47]</sup>

## 2.11 威廉姆斯综合征 (Williams syndrome, WS)

WS是一种由于7q11.23区域1.5-1.8Mb基因杂合微缺失所致的多系统异常综合征。临床以心血管疾病、特殊面容、智力低下、生长发育障碍以及内分泌异常等为特点。

面部特征为“小精灵面容”, 下颌小, 嘴唇厚, 鼻梁扁平, 鼻尖上翻, 前额宽而突, 宽眼距、小眼裂、星状巩膜, 耳朵突出, 高腭弓, 牙列异常, 错牙合畸形, 牙釉发育不良, 发育障碍。如患者

有典型面容、心脏改变(瓣上型主动脉狭窄、周围型肺动脉狭窄)时应注意WS的可能。美国儿科学会诊断评分法 $\geq 3$ 分应高度怀疑WS, 建议行基因诊断。

治疗: (1) 心血管系统: 手术治疗主动脉瓣上狭窄、二尖瓣关闭不全或肾动脉狭窄等。控制高血压, 目前研究表明钙通道阻滞剂对WS高血压效果较好。(2) 精神、心理与发育: 应通过早期干预、特殊教育来解决精神发育障碍问题。通过心理评估, 由精神科专业医师来指导个体治疗。(3) 高钙血症: 增加液体摄入量; 调整饮食结构, 减少饮食摄入钙; 避免食用含有维生素D制剂; 可口服类固醇药物进行治疗。(4) 内分泌: 甲状腺功能减退者口服甲状腺素治疗; 青春期提前可使用促性腺激素释放激素拮抗剂进行治疗。(5) 胃肠道: 应根据不同的胃肠道问题进行治疗。(6) 遗传咨询: 大多数WS患者的染色体微缺失为新发缺失, 偶尔可见父母传递给子女的情况。父母携带7q11.23微缺失时, 再次生育再发风险为50%; 患者父母如不是患者, 再次生育再发风险 $< 1\%$ 。<sup>[48-49]</sup>

## 2.12 Angelman氏症候群(AS)

AS主要表现为小头畸形, 巨大下颌, 牙间隙宽, 吐舌习惯, 频繁流涎, 吞咽障碍, 喂养困难, 皮肤色素减退。诊断标准之一为特征性面容, 肌张力低下。AS主要包括以下四种类型: (1) 母源性染色体15q11-13缺失或表达异常(70-80%); (2) 母源性UBE3A基因突变(10-20%); (3) 父源性单亲二倍体(UPD)(3-5%); (4) 印记基因缺陷(3-5%)。该病与UBE3A基因缺失或复制障碍相关。虽然AS的遗传病因已被阐明, 但在细胞水平上对其发病机制的研究报道仍较少, 目前存在以下几种通路: ①PTPA-PP2A通路; ②mTOR信号通路; ③miRNA-708下调作用。<sup>[50]</sup>

AS临床诊断共识标准包括均出现的发育迟滞、运动障碍、言语障碍、爱笑、多动等典型临床表现, 小头畸形、癫痫发作、特异性脑电图(额区广泛的高波幅、枕后区的棘慢复合波、发作期弥漫性慢波)等频繁出现的症状, 以及喂养困难、嘴大牙缝宽、双下肢腱反射亢进等相关表现。<sup>[51]</sup>符合AS临床诊断标准共识和分子遗传学检测结果即可考虑诊断。不同的发病机制患者采取的基因检测方法不同。对疑似病例首先进行DNA甲基化分析, 可选择进行甲基化特异性多重连接酶依赖性探针扩增法, 可以检测到15q11-13区域片段的缺失、单亲二倍体、印记基因缺陷等, 可明确约80%的AS患者。若上述分析正常可进行UBE3A基因检测, 若仍为阴性则可以考虑全外显子组测序、全基因组测序等更全面的基因组检测。另外, 在临床上拟诊断为AS的患者, 若其甲基化分析为阴性, 在选择UBE3A基因分析的时候也可以选择包含UBE3A基因在内的二代测序基因包, 可同时将其鉴别诊断的基因纳入其中。

AS至今尚无治愈手段, 目前临床上主要治疗为对症支持治疗: (1) 抗癫痫治疗: 目前应用最广泛的抗癫痫药物是丙戊酸、氯硝西泮等。生酮饮食和低血糖指数治疗最近被证实可以有效地控制AS患者的癫痫发作且副作用小。(2) 改善睡眠: 行为干预, 包括建立睡前常规、有节律唤醒、睡眠节律管理等。(3) 分子靶

向治疗: 早期恢复UBE3A基因可以预防或挽救多种表型。UBE3A缺陷导致GABA受体通路功能障碍, GABA受体激动剂牛磺酸, 可以增强GABA的抑制神经传递作用, 恢复运动和认知缺陷。<sup>[52-54]</sup>

## 2.13 马凡综合征(MFS)

MFS是一种常染色体显性结缔组织遗传病, 由微纤维蛋白1(FBN1)基因突变引起。以骨骼、眼及心血管3大系统的缺陷为主要特征。临床表现为长头畸形, 颧骨、颌骨畸形, 眼裂下斜, 腭穹隆高窄, 耳大且低位, 下颌前突较短, 上下颌后缩, 龅牙活跃, 牙胚发育异常, 牙釉质发育不全, 重度牙周炎, 舌部异常。<sup>[55]</sup>

MFS的治疗分为: (1) 一般治疗: 主动脉监测; 限制剧烈活动。(2) 药物治疗:  $\beta$ 受体拮抗剂; 血管紧张素II受体拮抗剂。(3) 手术治疗。<sup>[56-57]</sup>

## 2.14 朗格汉斯组织细胞增生症(LCH)

LCH是一种组织细胞疾病, 目前发现约50%LCH患者的病变组织存在着BRAFV600E突变。

可能首发于口腔颌面部, 表现为口腔黏膜溃疡, 牙周病变, 颌骨局部疼痛、肿胀, 病理性骨折, 牙槽骨吸收, 牙根吸收, 牙齿移位, 松动脱落, 突眼, 顽固性中耳炎伴外耳道皮疹。病理诊断是LCH诊断的金标准, 典型病理表现: 光镜下可见分化较好的组织细胞增生。此外, 可见泡沫样细胞、嗜酸粒细胞、淋巴细胞、浆细胞和多核巨细胞。慢性病变中可见大量含有多脂质性的组织细胞和嗜酸粒细胞, 形成嗜酸细胞肉芽肿, 增生中心可有出血和坏死。除了上述特点外, 确诊还需要免疫组化检查。巨细胞的CD68、CD1a、S100及langerin(CD207)均为阳性, 电镜检查可见朗格汉斯巨细胞。

对于成人LCH治疗, 首先根据患者受累为单器官、单系统或多系统受累选择不同治疗方案。单器官、单系统部分局部治疗有效, 而多系统受累则LCH则以全身治疗为主。目前的治疗方案多采用针对髓系肿瘤的药物组成, 例如阿糖胞苷和依托泊苷等。存在BRAFV600E突变患者可以选用BRAF抑制剂维莫非尼治疗。<sup>[58-62]</sup>

## 3 遗传代谢性

### 3.1 法布雷病

法布雷病属于溶酶体蓄积症, 是一种X连锁遗传性罕见疾病, 由于X染色体长臂中段编码基因突变导致所编码的 $\alpha$ -半乳糖苷酶A( $\alpha$ -GalA)结构和功能异常, 使其代谢底物三己糖神经酰胺和相关鞘糖脂大量堆积于全身多个器官内。以口周皮肤、口内黏膜散在血管角质瘤为特征性损害, 出现特征性面容; 错牙合畸形, 牙齿发育或萌出异常。诊断该病的金标准是GLA相关基因的检测, 典型的临床和病理表现具有重要的提示作用, 对 $\alpha$ -GalA酶活性进行检测不但可以提示诊断该病, 而且可以反映和预测疾病的严重程度。

治疗包括(1) 非特异性治疗: 针对各脏器受累情况给予相应的对症处理。(2) 特异性治疗: 酶替代治疗, 即利用基因重组技术体外合成 $\alpha$ -GalA替代体内缺陷的酶。适时开始酶替代治疗可减少患者细胞内GL-3的沉积, 改善心肌肥厚, 稳定肾功能, 减轻

肢端疼痛、胃肠道症状,进而改善患者的生活质量和预后。<sup>[63-64]</sup>

### 3.2肝豆状核变性

肝豆状核变性是一种常染色体隐性遗传病。第13号染色体的ATP7B基因突变导致体内铜离子转运与排泄障碍,致使铜在肝脏、肾脏、神经系统等脏器蓄积,出现一系列临床表现,包括面具脸,构音障碍,吞咽困难,流涎,舌肌震颤等。如果不治疗,疾病发展可致命;如果早期诊断和治疗,患者可有正常的生活和寿命。其诊断主要依靠临床表现、辅助检查及基因分析。

治疗目的是保障体内铜代谢平衡,排出体内多余铜,减少铜摄入,阻止铜吸收。可使用(1)铜螯合剂:青霉胺;曲恩汀;二巯丁二酸胶囊;二巯丙磺酸钠注射液。(2)金属硫蛋白诱导剂:主要为锌剂。目前常用的锌制剂包括硫酸锌、葡萄糖酸锌、醋酸锌等。(3)肝移植:当患者出现药物治疗无效和难以控制的神经系统症状、暴发性肝衰竭、失代偿性肝硬化时,可考虑肝移植。(4)对于神经、血液等系统症状,可分别予对症治疗。作为常染色体隐性遗传病,患者父母再次生育再发风险为25%。应对所有患者及其家庭成员提供必要的遗传咨询,对高风险胎儿进行产前诊断<sup>[65-68]</sup>。

### 3.3高苯丙氨酸血症(Hyperphenylalaninemia, HPA)

HPA为常染色体隐性遗传的常见氨基酸代谢病,苯丙氨酸羟化酶缺乏或其辅酶四氢生物蝶呤缺乏,导致血苯丙氨酸增高。

临床表现为发肤颜色浅淡,小头畸形等。检测可用出生72小时哺乳6~8次以上的新生儿足跟血采集制成干血滤纸片,采用荧光法或串联质谱法(MS/MS)测定血Phe浓度进行HPA筛查。<sup>[69]</sup>

(1)苯丙氨酸羟化酶(PAH)缺乏型。①治疗指征:正常蛋白质摄入量摄入情况下,对于12岁及以下患者血Phe浓度 $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ 及12岁以上血Phe浓度 $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ 的患者均需低Phe饮食治疗。轻症均应在完成鉴别诊断试验后立即治疗,越早治疗以及提倡终生治疗越佳;轻度PAH可延后治疗,定期检测血Phe浓度若持续2次 $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ 则应给予治疗。②饮食治疗:低苯丙氨酸饮食治疗仍是PAH的主要治疗方法。③四氢生物蝶呤治疗。(2)四氢生物蝶呤(BH4)缺乏症。来自新生儿筛查诊断的患儿多无临床症状,难以判断严重型与轻型。诊断明确后可按不同病因给予BH4,或无Phe的特殊饮食及神经递质前体治疗<sup>[70]</sup>,建议终生治疗。

### 3.4苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)

以PAH基因变异致其活性降低或缺乏是PKU的主要病因。此常染色体隐性遗传病由于苯丙氨酸羟化酶缺乏引起苯丙氨酸血浓度增高而衍生一系列临床症状,以苯丙酮尿症为主要类型。

临床表现为毛发和皮肤颜色浅淡、湿疹、小头畸形。确诊标准:(1)临床表现:发黄肤白,鼠尿味,精神运动发育落后。新生儿筛查诊断期患儿可无临床表现。(2)血Phe浓度 $>360 \mu\text{mol/L}$ 及Phe/Tyr $>2.0$ 。(3)血DHPR活性以及尿喋呤谱正常。(4)BH4负荷试验,多数经典PKU患者BH4负荷试验血Phe浓度值下降不明显,部分可减低30%以上,为BH4反应型的PAH缺乏症。(5)存在PAH基

因变异,若PAH基因只检测到一个突变但符合上述1,2,3,4项者可诊断。

正常蛋白质摄入量摄入情况下,对于12岁及以下患者血Phe浓度 $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ 及12岁以上血Phe浓度 $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ 的患者均需低Phe饮食治疗。轻症PKU均应在完成鉴别诊断试验后立即治疗,越早治疗越佳,提倡终生治疗。低苯丙氨酸饮食治疗仍是PKU的目前主要治疗方法。PKU患者PAH酶活性差异导致Phe耐受量个体差异,需个体化治疗。根据相应年龄段儿童每日蛋白质需要量、饮食嗜好、血Phe浓度、Phe的耐受量等调整治疗方法。<sup>[71-74]</sup>

### 3.5低磷性佝偻病

一组由于获得性或各种遗传性病因导致肾脏排磷增多而引发低磷血症为特征的骨骼矿化障碍性疾病,致残致畸率较高。儿童期佝偻病表现为方颅、鸡胸、肋骨串珠、四肢弯曲畸形呈O型或X型腿、生长迟缓等;成人表现为乏力、体型改变、身材变矮、骨痛、多发骨折,甚至致残等,以及牙周脓肿、牙齿畸形、牙槽嵴发育不良、颌面部畸形、牙釉质牙本质层薄,牙根短小等。

对于获得性低磷性佝偻病,积极解除病因;对于无法解除病因以及遗传性低磷性佝偻病,给予中性磷和活性维生素D的治疗;对于严重骨骼畸形影响脏器功能,或严重下肢膝内翻/膝外翻畸形影响外观和身高,或发生病理性骨折影响日常生活时,可选择外科手术治疗以改善生活质量;遗传性低磷性佝偻病患者有条件时对其家系成员进行相应生化指标、骨骼影像学或基因突变的筛查诊断;若患者合并妊娠,应行产前遗传咨询。<sup>[75]</sup>

### 3.6低碱性磷酸酶血症(hypophosphatasia, HPP)

突变位点具有明显异质性,主要由ALPL基因突变引起,可呈单基因常染色体显性或隐性遗传,以牙齿脱落、骨骼矿化障碍、血液和骨骼碱性磷酸酶水平反常性减低为特征。乳牙过早丧失是HPP患儿的主要临床表现,碱性磷酸酶缺乏是HPP患者代谢异常导致骨骼系统损害发病机制中的关键。

特征表现为骨骼和牙齿矿化不全,典型的口腔表现为牙周炎、牙周膜纤维及牙槽骨的改变,牙体硬组织病损、牙骨质形成不全及牙本质钙化不规则,致乳牙和恒牙早失和(或)严重龋坏等。对于婴幼儿佝偻病或成年骨软化症表现,X线征象、具有明显牙齿脱落、而血清碱性磷酸酶水平呈现反常性特异性降低的患者,应怀疑HPP的可能性。患者还可有肌肉乏力、步态异常、骨骼疼痛、骨骼畸形、骨折、身材矮小、癫痫发作等一系列表现。血清ALP活性明显降低是HPP最重要的诊断依据。患者血钙、磷、25OHD水平尚正常,但病情严重者可有高钙血症或高尿钙。X线检查对于评估HPP患者骨骼病变程度和性质具有重要价值,X线平片可见牙齿脱失、四肢弯曲、脊柱侧弯、长骨远端干骺端毛糙、长骨假骨折、颅骨畸形等佝偻病或骨软化症的征象。若能进一步行ALPL基因突变检测明确失活性突变,则有利于HPP的分子确诊。

酶替代治疗是目前HPP最为有效的特异性治疗方法。辅助支持治疗需口腔评估,过早丧失过多的牙齿带来牙列缺损会损害语言、颞颌关节和进食功能,导致营养不良,影响外观容貌,需要

口腔科医生进一步专业治疗。<sup>[76-80]</sup>

### 3.7 戊二酸血症I型

是一种常染色体隐性遗传的细胞内戊二酰辅酶A脱氢酶缺陷性有机酸血症。细胞内戊二酰辅酶A脱氢酶缺陷导致色氨酸、赖氨酸以及羟赖氨酸代谢紊乱,体内大量戊二酸、3-羟基戊二酸堆积。

临床主要表现为进行性肌张力异常和运动障碍,大头畸形,头围增大,流涎,肌张力异常、吮吸和吞咽反射减弱,构音障碍。当患者合并发育滞后、肌张力障碍等神经系统异常表现时,应警惕戊二酸血症I型。目前该症不可治愈但可通过对症治疗而控制病情进展,主要于饮食方面限制赖氨酸、色氨酸的摄入。<sup>[81-82]</sup>

## 4 免疫性

### 4.1 自身免疫性胰岛素受体病 (AIR)

AIR是由于胰岛素受体自身抗体导致的一种罕见病。病因目前尚不明确。约50%的患者存在黑棘皮征,表现为唇周、舌背黑棘皮病,特殊面容,常伴发其他的自身免疫性疾病。

尚无特异性临床特征可用于诊断该病。患有黑棘皮病和可疑自身免疫性疾病的患者,空腹胰岛素浓度显著升高需考虑AIR。每日外源性胰岛素用量 $>3U/kg$ 的非肥胖患者也需怀疑AIR。如检测到IRAs可确诊。

目前尚未建立AIR的标准化治疗方案。治疗主要针对两个方面:一是胰岛素抵抗及糖代谢异常;二是严重低血糖。治疗目标包括改善糖代谢异常以及解除自身免疫反应。<sup>[83-85]</sup>

### 4.2 全身型重症肌无力

全身型重症肌无力是神经肌肉接头处因自身抗体破坏突触后膜导致神经肌肉接头传递障碍的疾病。由特异性抗体介导、细胞和体液免疫参与,累及神经肌肉接头突触后膜,导致神经肌肉接头传递障碍。

临床表现为骨骼波动性无力、不耐疲劳,活动后加重,休息后减轻。症状多分布于眼部、球部、四肢肌肉,严重者累及呼吸肌造成呼吸衰竭。眼肌型最常累及颌面部,发病症状为上睑下垂和复视,构音障碍,吞咽困难,咀嚼困难,颈部肌无力。出现典型临床表现并且新斯的明试验阳性,可以临床拟诊;如检测到相关抗体或有电生理异常,并除外其他神经肌肉病时可确诊。

治疗:(1)药物对症治疗:胆碱酯酶抑制剂。(2)免疫治疗:糖皮质激素;硫唑嘌呤;其他免疫抑制剂:如环磷酰胺、他克莫司、环孢素、利妥昔单抗等。肌无力危象时应积极人工辅助呼吸,积极预防或控制肺部感染。血浆置换或免疫球蛋白冲击有效,在充分气道保护下,可考虑应用激素口服或静脉应用。(3)其他治疗:胸腺手术;胸腺放射性治疗;其他治疗:对于轻症患者进行体重控制、适当活动限制,有助于病情控制。<sup>[86-87]</sup>

### 4.3 IgG4相关性疾病

IgG4相关疾病是一类可多组织器官受累的免疫性疾病,以受累器官无痛性肿胀、血清高IgG4水平、组织内大量IgG4阳性浆细胞浸润、对糖皮质激素治疗反应良好为共同特征,泪腺、唾液腺为最常见受累器官。病因尚不清楚,可能与遗传易感性、环

境因素、感染、过敏等相关。

主要表现为泪腺、颌下腺或腮腺肿大硬结,可伴口干。一个或多个器官肿大、硬化,伴血清IgG4升高,组织中大量IgG4阳性浆细胞浸润者需考虑IgG4-RD。

临床症状轻、进展慢,非重要脏器受累者应衡量利弊后决定治疗或观察。有症状且病情活动的患者需要治疗;无症状但合并重要脏器受累,且病情进展者需治疗。糖皮质激素是诱导缓解的一线药物,联合使用免疫抑制剂,如环磷酰胺、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环孢素等可能增加疗效,有助于糖皮质激素减量和减少复发。对于病情较重,多个脏器受累以及血清IgG4明显升高的患者,可以在初始治疗即联用免疫抑制剂,有助于维持疾病稳定。<sup>[88-89]</sup>

### 4.4 重症先天性中性粒细胞缺乏症

重症先天性中性粒细胞缺乏症是一种以低水平粒细胞( $<200/mm^3$ )为特征的免疫缺陷,不伴有相关的淋巴细胞缺陷。目前已知的发病机制是髓系细胞凋亡增加,最终导致髓系前体细胞过度凋亡,可能是由未折叠蛋白反应激活所致。

主要临床表现为反复口腔溃疡、牙龈炎、蜂窝组织炎等,典型表现为快速破坏的牙周炎,牙龈红肿出血、牙槽骨广泛吸收、牙齿松动,牙齿早失。诊断需结合病史、体格检查、实验室检查及相应基因检测综合确诊。其中细胞学确诊指征:显示与单核细胞增多有关的重症中性粒细胞缺乏症。SCN骨髓检查的典型表现为骨髓增生程度正常或稍微降低,伴早期髓系“停滞”在早幼粒细胞/中幼粒细胞阶段,常伴有不典型细胞核及胞质空泡形成。

及时预防,积极控制感染;应用造血生长因子(特别是G-CSF)可改善嗜中性粒细胞减少症以及对感染的易感性,重症感染时可连续给药;定期监测骨髓涂片;造血干细胞移植,是该病的根治手段,尤其是高剂量G-CSF使用下仍易发生感染的患儿。<sup>[90-92]</sup>

### 4.5 系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)

SSc是一种罕见的自身免疫病,特征性的表现为皮肤和内脏器官的纤维化以及微血管病变。SSc主要可以分为局限性皮肤型SSc(lcSSc)和弥漫性皮肤型SSc(dcSSc),此外还有无皮肤硬化的硬皮病(sine scleroderma)和重叠综合征(overlap syndrome)。由于该病发病率低,临床表现复杂多样,有内脏器官受累者预后偏差,因此对该病的诊治充满挑战。SSc的病因复杂,目前认为环境因素、遗传易感性以及表观遗传学因素均有参与。

面部表现为特征性硬皮病面容,面具脸,缺乏表情、皱纹减少,色素沉着或色素脱失,眼睑活动受限,张口困难,口周放射性条纹,发音、吞咽障碍,舌系带变短,牙齿发育迟缓,牙周间隙增宽,牙龈退缩,牙齿脱落,牙槽突骨萎缩;并发干燥综合征、光面舌。治疗需考虑SSc的分类、病程和内脏受累情况。鉴于SSc患者内脏受累多发生于疾病早期,因此尽早对SSc患者进行评估和治疗并进行规律随访。<sup>[93-95]</sup>

通过分析罕见病病因属于内分泌性、基因性、遗传代谢性或是免疫性,有助于临床诊断和制定治疗方案,从而促进学科发

展。口腔医师应熟识《第一批罕见病目录》,结合中外口腔罕见病诊疗经验,形成系统的、科学的口腔主要罕见病遗传病诊疗观念,提高临床诊治水平,帮助患者早发现、早治疗。由于我国医学水平发展的局限性和医疗资源的有限性,部分罕见病尚无针对性治疗方法,仍是以预防为主,是故重视以口腔颌面部表征为首发和必发表现的罕见病有重大意义。

#### 利益冲突

所有作者声明无利益冲突

#### 作者贡献声明

孙铭婕: 完善撰写、修葺新稿;

许静怡: 收集资料、核对与初浅稿;

何虹: 设计方案、确定研究题目、指导建议、组织文稿;

余文萍: 补充和校样;

周永梅: 补充合作与审校文稿。

#### [基金项目]

(1)浙江省教育厅一般科研项目(专业学位研究生培养模式改革专项)浙江大学科研项目资助(XY2022050)A Project Supported by Scientific Research Fund of Zhejiang University; (2)院内探索课题《DNA倍体联合涎液相关miRNA对OSCC早期指征的意义》5022270; (3)浙江省科技厅分析测试公益性项目《DNA倍体分析联合涎液相关miRNA检测提高口腔鳞癌早期诊断率的临床转化研究》LGC22H140001; (4)浙江大学双一流《新时代思想政治教育创新计划》2021年本科生(2-2050205-21-005); (5)浙江大学医学院教育改革课题《PowerPoint-Karaoke串讲型团体教学模式在口腔黏膜病学课程教学中的应用》yxyb20172030。

#### [参考文献]

[1]刘天楠,陈谦明,曾昕.析国家罕见病目录 明口腔医师诊断职责[J].中华口腔医学杂志,2019,54(10):699-706.

[2]罗恩,石冰,陈谦明,等.罕见病的牙颌面临床表现与治疗[J].华西口腔医学杂志,2019,37(2):130-142.

[3]国家卫生健康委员会,科学技术部,工业和信息化部,等.第一批罕见病目录[EB/OL].(2018-06-08)[2019-01-01].<http://www.nhc.gov.cn/cxxgk/pages/viewdocument.jsp?dispatchDate=&staticUrl=/zyygj/s7659/201806/393a9a37f39c4b458d6e830f40a4bb99.shtm>.

[4]Reichel CA. Rare Diseases of the Oral Cavity, Neck, and Pharynx.Laryngorhinootologie.2021Apr;100(S01):S1-S24.

[5]张蓉,木合塔尔·霍加,李军,等.McCune-Albright综合征1例报告并文献复习[J].实用口腔医学杂志,2010,26(2):220-222.

[6]曾碧荷.McCune-Albright综合征诊治现状[J].医学综述,2016,22(22):4475-4479.

[7]陈启铭,孟箭.McCune-Albright综合征伴甲状腺功能亢进1例报告及文献复习[J].上海口腔医学,2018,27(4):445-448.

[8]蒋欣,李园.儿童McCune-Albright综合征研究进展[J].中华小儿外科杂志,2015,36(12):956-960.

[9]Di Pierro E.,Brancaleoni V.,Granata F.Advances in understanding the pathogenesis of congenital erythropoietic porphyria.Br.J.Haematol.2016;173:365-379.

[10]Sudrié-Arnaud B,Legendre M,Snanoudj S,Pelluard F, Bekri S,Tebani A.An Atypical Case of Congenital Erythropoietic Porphyria.Genes(Base).2021Nov19;12(11)pii:genes12111828.

[11]胡远想,马耀辉,朱彦芳,等.以光毒性为主要表现的变异型卟啉病一例[J].中华内科杂志,2019,58(4):311-314.

[12]王艳,王军,张燕,等.皮肤卟啉病的研究进展[J].宁夏医学杂志,2020,42(11):1050-1053.

[13]郭萍,吴明倩,李春鲜,等.先天性红细胞生成性卟啉病1例[J].皮肤病与性病,2021,43(1):122-124.

[14]Engel AG,Shen XM,Selcen D,Sine SM.Congenital myasthenic syndromes:pathogenesis,diagnosis,and treatment.Lancet Neurol.2015 Apr;14(4):420-34.

[15]Estephan EP,Zambon AA,Thompson R,Polavarapu K,Jomaa D,Töpf A,Helito PVP,HeiseCO,Moreno CAM,Silva AMS,Kouyoumdjian JA,Morita MDP,Reed UC,Lochmüller H,Zanoteli E.Congenital myasthenic syndrome:Correlation between clinical features and molecular diagnosis.Eur J Neurol.2021Nov8.

[16]肖婷,吴丽文.先天性肌无力综合征的诊治进展[J].中国当代儿科杂志,2020,22(6):672-676,封3.

[17]中华医学会神经病学分会神经免疫学组,中国免疫学会神经免疫学分会.中国重症肌无力诊断和治疗专家共识[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2011,18(5):368-372.

[18]Xie X,Chen X.Deciphering the core metabolites of fanconi anemia by using a multi-omics composite network.J Microbiol Biotechnol.2021Dec22;32(2)pii:jmb.2106.06027.

[19]吴占河,葛志红.范可尼贫血的研究进展与国际诊断标准[J].现代检验医学杂志,2013,28(6):1-6.

[20]常丽贤,孙聪聪,章婧嫒,等.范可尼贫血患儿临床特征治疗选择与临床转归分析[J].中国实用儿科杂志,2017,32(5):349-352.

[21]杨婉,刘凯辉,王兆林,等.并发重度食管炎的遗传性大疱性表皮松解症1例[J].中国实用内科杂志,2016,36(3):256-258.

[22]中华人民共和国国家卫生健康委员会.遗传性大疱性表皮松解症诊治指南[J].中国实用乡村医生杂志,2019,26(5):16-18.

[23]杨建强,杨卫平.遗传性大疱性表皮松解症口腔粘膜损害特点分析[J].中国优生与遗传杂志,2012,20(2):129-130,125.

[24]Ryumina II,Goryunov KV,Silachev DN, Shevtsova YA, Babenko VA, Marycheva NM, Kotalevskaya YY,Zubkov W,Zubkov GT. Pathogenetic Therapy of Epidermolysis Bullosa: Current State and Prospects.Bull Exp Biol Med.2021May;171(1):109-121.

[25]张超,田沃土,詹飞霞,等.亨廷顿舞蹈病的临床特征及基因分析[J].国际神经病学神经外科学杂志,2018,45(5):461-465.

[26]雷晶,张艳,马建华,等.亨廷顿舞蹈病的临床特征(附4家

系报道[J].临床神经病学杂志,2018,31(4):291-293.

[27]Sushma ,Mondal AC.Immunotherapeutic Approaches for the Treatment of Neurodegenerative Diseases:Challenges and Outcomes.CNS Neurol Disord Drug Targets.2021 Dec28.pii:CNSN DDT-EPUB-119720.

[28]张朋,胡怀强,曹秉振.强直性肌营养不良8例临床、电生理及病理特点[J].蚌埠医学院学报,2016,41(6):739-742,747.

[29]卜碧涛,李悦.强直性肌营养不良[J].中华神经科杂志,2019,52(8):654-658.

[30]陈世文,陶恩祥,刘冬英,等.强直性肌营养不良1型一家系临床特点分析[J].中华神经医学杂志,2014,13(10):1039-1042.

[31]刘晶.强直性肌营养不良患者口腔颌面部临床特征及MRI表现[D].河北:河北医科大学,2016.

[32]邢川,李春竹.成骨不全症诊断与治疗的研究进展[J].疑难病杂志,2020,19(2):212-216.

[33]赵煜,徐晓华,张书红.黑斑息肉综合征3例报告并文献复习[J].中国综合临床,2008,24(2):182.

[34]冯子攀,岳铭,杨合英,等.儿童黑斑息肉综合征14例临床特点分析[J].河南医学研究,2017,26(23):4237-4239.

[35]尹文艳,韩军,朱莉.黑斑息肉综合征1例报告[J].临床儿科杂志,2010,28(11):1086-1087.

[36]陈方慧,王弋,Peutz-Jeghers综合征诊治进展[J].中华危重症医学杂志(电子版),2014,7(6):53-55.

[37]戴益琛,谢军培,曾伟,等.中国大陆黑斑息肉综合征临床荟萃分析[J].临床内科杂志,2008,25(8):526-527.

[38]欧阳海梅,李娉,饶珊珊,等.Prader-Willi综合征患儿的临床症状分析及护理干预[J].实用医学杂志,2020,36(9):1258-1262.

[39]周煜,马明圣,李谷雨,等.中国Prader-Willi综合征226例围生期特点分析[J].中华儿科杂志,2021,59(6):466-470.

[40]中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组.Prader-Willi综合征的临床实践指南[J].中华医学遗传学杂志,2020,37(3):318-323.

[41]Ribeiro EHP,Haduo MDH, Ribeiro CDC, Lamônica DAC. Silver-Russell syndrome: clinical, neurodevelopmental and communication characteristics:clinical case studies.Codas. 2021;34(1):e20200273.pii:S2317-17822022000100401.

[42]张贝贝,巩纯秀.Silver-Russell综合征临床特征及最新指南解读[J].中华医学杂志,2019,99(48):3836-3840.

[43]卢佩颖,谷卫,庞晓虹,等.成人Silver-Russell综合征1例并文献复习[J].浙江大学学报(医学版),2015,44(03):335-338.

[44]Bachour K,House AA,Andrade DM,Connelly M,Debicki DB,Desbiens R,Fantaneanu TA,Kyriakopoulos P,Lattouf JB, Suller-Marti A,Marques PT,Keezer MR.Adults with tuberous sclerosis complex:A distinct patient population.Epilepsia.2021Dec29.

[45]刘朵朵,仲津漫,李晚会,等.结节性硬化症的临床特征及影像学诊断[J].西安交通大学学报(医学版),2021,42(3):433-437.

[46]陈健,王建斌,郝晓燕,等.结节性硬化病人临床表型及遗传学分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(23):4087-4091.

[47]王旭,王文达,赵扬,等.结节性硬化症家系的临床特点和基因突变分析[J].中华泌尿外科杂志,2021,42(4):252-257.

[48]朱旭.威廉斯综合征临床诊疗研究进展[J].国际儿科学杂志,2017,44(2):80-84.

[49]朱海燕,季春燕,张海荣.两例Williams综合征患者的基因型及表型分析[J].中华医学遗传学杂志,2016,33(1):68-70.

[50]Hipp JF,Frohlich J,Keute M,Tan WH, Bird LM.Electrophysiological Abnormalities in Angelman Syndrome Correlate With Symptom Severity.Biol Psychiatry Glob Open Sci.2021 Sep;1(3): 201-209.

[51]沈金梅,周渊峰,杜晓南,等.儿童Angelman综合征103例临床分析[J].中华实用儿科临床杂志,2019,34(12):911-914.

[52]孙瑶,任立红.Angelman综合征的相关研究进展[J].中国生育健康杂志,2020,31(6):594-596.

[53]程书欢,程亚颖.Angelman综合征的研究进展[J].中国综合临床,2021,37(1):93-96.

[54]程书欢,孙萌,李蒙蒙,等.Angelman综合征家系的临床和遗传学特点[J].吉林大学学报(医学版),2020,46(6):1288-1292,封3.

[55]Sun Y,Zhou D,Wang S,Ding J, Ma F.Updated genetic studies of Marfan syndrome in China. Intractable Rare Dis Res.2021 Nov; 10(4):288-291.

[56]王洪利,侯森,王波,等.FBN1基因新发突变致马凡综合征1例报告并文献复习[J].临床儿科杂志,2019,37(7):541-544.

[57]周倩,廖健,程余婷,等.马凡综合征口腔颌面部症状的研究进展[J].实用医学杂志,2020,36(1):127-130.

[58]王颖超,李壮壮,殷楚云,等.伴口腔颌面部受累的朗格罕细胞组织细胞增生症12例临床分析[J].中国当代儿科杂志,2019,21(5):415-420.

[59]傅锦业,胡永杰,张陈平.口腔颌面部朗格罕斯细胞组织细胞增生症30例临床分析[J].中国口腔颌面外科杂志,2009,7(4): 361-365.

[60]宋晨成.朗格罕斯细胞组织细胞增生症研究进展[J].临床口腔医学杂志,2019,35(7):441-444.

[61]李晓聪,陈栋,陈天选,等.以牙周病变为首发表现的朗格罕斯细胞组织细胞增生症一例[J].中华口腔医学杂志,2018,53(3):187-190.

[62]杨冉冉,鞠侯雨,任国欣,等.36例口腔颌面-头颈部朗格罕斯细胞组织细胞增生症临床及预后分析[J].中国口腔颌面外科杂志,2021,19(1):52-58.

[63]中国法布雷病专家协作组.中国法布雷病诊疗专家共识(2021年版)[J].中华内科杂志,2021,60(4):321-330.

[64]杨曦,米悦,谢院生.法布里病(Fabry病)的诊断与治疗[J].中国中西医结合肾病杂志,2019,20(4):360-362.

- [65]吴志英.中国肝豆状核变性诊治指南2021更新要点解读[J].中华神经科杂志,2021,54(4):303-304.
- [66]中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中华医学会神经病学分会神经遗传病学组.肝豆状核变性的诊断与治疗指南[J].中华神经科杂志,2008,41(8):566-569.
- [67]中华医学会神经病学分会神经遗传学组.中国肝豆状核变性诊治指南2021[J].中华神经科杂志,2021,54(4):310-319.
- [68]程春香,许彬,张杰,等.肝豆状核变性患者继发口腔真菌感染的护理体会[J].当代护士(中旬刊),2017,(12):101-102.
- [69]Çıkkı K,Akar HT,Özgül RK,Gülbakan B,Yıldız Y. Perplexing Etiology of Hyperphenylalaninemia in an Infant Referred via Newborn Screening.Clin Chem. 2021 Oct 1;67(10):1428-1431. pii:6378979.
- [70]中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华预防医学会中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业.高苯丙氨酸血症的诊治共识[J].中华儿科杂志,2014,52(6):420-425.
- [71]中华医学会儿科学分会遗传病临床实践指南编写组.苯丙酮尿症的临床实践指南[J].中华医学遗传学杂志,2020,37(3):226-234.
- [72]秦玉兰,苏雅洁.苯丙酮尿症治疗研究新进展[J].国际儿科学杂志,2018,45(8):624-628.
- [73]何玺玉.母源性苯丙酮尿症的临床特征与干预[J].中国小儿急救医学,2016,23(5):300-303.
- [74]McWhorter N,Dhillon J,Hoffman J.Preliminary Investigation of Microbiome and Dietary Differences in Patients with Phenylketonuria on Enzyme Substitution Therapy Compared to Traditional Therapies.J Acad Nutr Diet.2021 Dec27.pii:S2212-2672(21)01573-2.
- [75]丁桂霞.低磷性佝偻病研究新进展[J].中华实用儿科临床杂志,2019,34(17):1304-1308.
- [76]李丽丽,陈斌,闫福华.中国人低磷酸酶血症的基因突变特点及常见就诊原因[J].医学研究杂志,2016,45(8):74-79.
- [77]孙莹莹.低碱性磷酸酯酶症及其在口腔中的表现[J].国际口腔医学杂志,2011,(5):581-583.
- [78]李婧,刘鹤,葛立宏.低磷酸酯酶症患者乳牙牙髓细胞的研究[J].北京大学学报(医学版),2009,41(1):66-70.
- [79]刘敏,赵耘,巩纯秀.低磷酸酶血症研究新进展[J].中华儿科杂志,2019,57(11):899-903.
- [80]王青青,薛颖.遗传性低磷血症性佝偻病简述[J].发育医学电子杂志,2020,8(3):277-281.
- [81]中国医师协会儿科分会内分泌遗传代谢学组,中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组,中华医学会儿科学分会出生缺陷预防和控制专业委员会,等.戊二酸血症I型诊治专家共识[J].中华医学遗传学杂志,2021,38(1):1-6.
- [82]罗顺昌,李思涛,蔡尧,等.戊二酸血症I型临床特点和基因分析并文献复习[J].中国小儿急救医学,2019,26(9):707-710.
- [83]朱旅云.B型胰岛素抵抗综合征及其临床处理[J].实用糖尿病杂志,2014,10(5):11-13.
- [84]匡洪宇.B型胰岛素抵抗综合征的机制及其临床处理[J].实用糖尿病杂志,2014,10(4):10-11.
- [85]曾映娟,程桦.B型胰岛素抵抗综合征[J].国际内科学杂志,2008,35(4):234-237.
- [86]中国免疫学会神经免疫学分会,中华医学会神经病学分会神经免疫学组.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.
- [87]张懿,李柱一.眼肌型和全身型重症肌无力的差异[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2012,19(6):413-416.
- [88]蒲娇,胡露露,牛雅琪,等.31例IgG4相关性疾病的临床分析[J].口腔医学研究,2021,37(2):173-178.
- [89]平飞云,王琼.IgG4相关唾液腺炎的特点与诊治[J].浙江医学,2020,42(1):1-6,10.
- [90]何庭艳,杨军,王晓东,等.ELANE基因突变致先天性粒细胞减少症1例临床及基因分析[J].临床儿科杂志,2018,36(11):848-851.
- [91]陈炀,王艳,张琼,等.ELANE基因突变致重型先天性中性粒细胞缺乏症伴牙周损害1例[J].华西口腔医学杂志,2020,38(4):454-459.
- [92]刘永红,刘振丽,张志勇.重型先天性中性粒细胞缺乏症伴牙周损害一例[J].中华口腔医学杂志,2017,52(6):379
- [93]姜平.浅析口腔硬皮病的诊疗[J].世界最新医学信息文摘(电子版),2013,(25):69-70.
- [94]陈园园,赵荫环,屠文震,等.系统性硬化症合并消化道受累研究进展[J].现代中西医结合杂志,2020,29(21):2381-2385.
- [95]张凤英,吴华香,何虹,等.重症系统性硬化症合并口腔颌面部等病症[J].中华急诊医学杂志,2009,18(11):1218-1220.

#### 作者简介:

孙铭婕(1998--),女,汉族,山东日照人,本科,研究方向:口腔医学。

许静怡(1997--),女,汉族,海南海口人,本科,研究方向:口腔医学。

#### 通讯作者:

何虹(1970--),女,汉族,浙江杭州人,博士,研究方向:口腔医学,口腔综合 口腔肿瘤和口腔黏膜病学。

余文萍(1980--),女,汉族,浙江杭州人,硕士,研究方向:口腔医学。

周永梅(1970--),女,汉族,上海人,硕士,研究方向:口腔黏膜疾病的临床研究。