

临床病例

CLINICAL CASES



维尔纳肢中部发育不良

WERNER MESOMELIC DYSPLASIA

© E.A. Kochenova, O.E. Agranovich, S.I. Trofimova

The Turner Scientific Research Institute for Childrens Orthopedics, Saint Petersburg, Russia

Received: 30.03.2018

Revised: 09.08.2018

Accepted: 10.12.2018

引言:“肢中部发育不良”(mesomelic dysplasia)一词指一类疾病,表现为肢体短小,其中缩短最为明显的是四肢的中段(前臂及小腿)。维尔纳肢中部发育不良(Werner mesomelic dysplasia)的特征,是胫骨缺如或发育不全、手足轴前多指并指,以及三节指节拇指、髌骨缺如与腓骨脱位。这种疾病的分子遗传学原因,是在LMBR1基因(OMIM 188740)当中的SHH基因调控元件(ZRS)404位置上发生了突变。

临床病例:患儿,女,因三节指节拇指、双手多指、右髋关节脱位、胫骨发育不全、双侧腓骨脱位,以及双足轴前多趾,在一岁时接受了诊治。结合临床发现及放射学检查结果,该患儿被诊断为维尔纳肢中部发育不良。为确认病情,该患儿进行了分子遗传学检查。在SHH基因的ZRS调控元件上,发现了230 T>C置换变体。

讨论:本病例可与劳林-桑德罗(Laurin-Sandrow)综合征进行鉴别诊断如下。劳林-桑德罗综合征的特征是尺骨与腓骨加倍,桡骨与胫骨缺如,手足也无轴前多指(趾)/并指(趾)。鼻缺损(多累及鼻小柱)的存在与否,可用于区分此病与其他综合征:在本次临床观察中并未发现鼻缺损。

结论:我们报告了一例常染色体显性疾病临床病例:维尔纳肢中部发育不良,这是一种具有罕见病理及典型临床特征的疾病,且合并先天性髋关节脱位,是之前没有报告过的。分子遗传学检测确认了SHH基因的ZRS调控元件上,存在致病变异,从而引发维尔纳肢中部发育不良;但该突变变体并无记录,有必要针对患儿亲属做进一步检测。

关键词:维尔纳肢中部发育不良;胫骨发育不良;轴前多指并指畸形;三节指节拇指;髌骨缺如;腓骨脱位

Introduction. The term “mesomelic dysplasia” refers to a group of disorders wherein limb shortening is most pronounced in the middle segment (forearm and leg) of the extremities. Werner mesomelic dysplasia is characterized by absence or hypoplasia of the tibia, preaxial polysyndactyly on the hands and feet, as well as by triphalangeal thumbs, absence of a patella, and fibular bone dislocation. Molecular genetic causes of the disease are mutations at position 404 of the regulatory element (ZRS) of the *SHH* gene in the *LMBR1* gene (OMIM 188740).

Clinical case. A girl with triphalangeal thumbs and polydactyly of the hands, right hip dislocation, tibia hypoplasia, fibular dislocation on both sides, and preaxial polydactyly of the feet was examined and treated at the age of 1 year. Considering the clinical and radiological picture, the girl was diagnosed with Werner mesomelic dysplasia. To verify the disease, a molecular genetic examination of the child was performed. A variant of replacement of 230 T>C in the regulatory element of the ZRS of the *SHH* gene was discovered in the literature.

Discussion. Differential diagnosis can be made with Laurin-Sandrow syndrome, which is characterized by doubling of the ulna and fibula with the absence of the radius and tibia and preaxial polydactyly/syndactyly of the hands and feet. The presence of nasal defects (particularly involving the columella) distinguishes this condition from other syndromes, which was not shown in this clinical observation.

Conclusion. We report the clinical case of an autosomal-dominant disease, Werner mesomelic dysplasia, which is a rare pathology with a typical clinical picture combined with congenital hip dislocation, which was not previously described. The molecular genetic examination confirms the presence of a pathogenic variant of the ZRS element of the *SHH* gene, which causes the development of Werner's mesomelic dysplasia, but the mutation variant was not registered before, which requires an additional examination of the child's relatives.

Keywords: Werner mesomelic dysplasia; hypoplasia of the tibia; preaxial polysyndactyly; triphalangeal thumbs; absence of a patella; dislocation of the fibula bones.

肢中部发育不良是一组伴有四肢短小的异质性疾病，多发于肢体中段，例如前臂与胫部 [1-3]。维尔纳肢中部发育不良的典型体征包括：胫骨缺如或发育不良、手足轴前多指并指、三节指节拇指畸形、髌骨缺如，以及腓骨脱位 [4, 5]。肢中部发育不良一般为两侧发病且不对称。该病最早的一例临床病例在1915年由德国妇产科医生P. 维尔纳报告，患者是一位20岁的孕妇，小腿极短，胫骨发育不全，双手各有六指，拇指各有三节指骨，双足各有七个与八个脚趾 [4]。

文献记载的几例家族病例显示，这是一种常染色体显性遗传疾病，体征多变[3, 5-12]。例如兰姆、怀恩-戴维斯与惠蒂摩尔 (1983) 描述了跨越五代15例轴前多指趾且与胫骨部分或全部缺如有关的病例。这些研究者指出，所有家族成员均可见手部五指，并伴有三节指骨及双侧拇指并趾。在四例患者身上发现胫骨完全缺如，其中三例患有双侧缺如。所有患者可见腓骨头部近端移位，且腓骨头部与股骨远端出现肥大与增生。其中三例的桡骨下三分之一处发育不全，一例为单侧，其余两例则出现在双侧，并伴有尺骨肥大、移位与外翻畸形。

近年来部分分析显示，有越来越多的研究证实该病具有遗传性质 [3, 13-15]。文献表明，其分子遗传病因是位于LMBR1的SHH基因调控序列404 (ZRS) 位置出现突变。ZRS 是在肢体极化活动区负责启动及空间定位的调控序列。2型轴前多指、4型并指畸形，以及伴有并指的三节指节拇指畸形，都与SHH基因调控序列突变有关。2010年一篇论文报告了两例无亲缘关系的维尔纳肢中部发育不良患者，在SHH基因ZRS的404位置出现了两种点置换： $G > A$, $G > C$ [16]。费多托夫等人 (2013) 分析了经分子遗传学验证的维尔纳肢中部发育不良家族观察研究。同时，他们检测到在LMBR1的SHH基因ZRS的403保留位置上出现 $T > G$ 置换。在具有相同突变的患者甚至是来自同一家族的患者中，都发现胫骨有不同程度的病变。除了造成轴前多趾与三节指节拇指畸形外，置换还会导致胫骨发生病变以及维尔纳肢中部发育不良，该置换不仅包括404 ZRS位置置换，还可能包括该核苷酸外周区域置换，[17]。

临床病例描述

本次研究对象为一例5.5岁的患儿，女，其上下肢多发畸形。病历显示，该患儿是其母第三次

怀孕及第三次分娩，无家族遗传性骨科病变史。患儿父母均体健，彼此也无亲缘关系。其母怀孕初期，曾接受荧光摄影检查及疫苗接种（包括破伤风、白喉和百日咳）。其母工作内容与危险产物有关（即铅蒸汽生成）。虽然怀孕过程中未发生中毒事件，但在怀孕24周时，超声检查就检测到胎儿双侧小腿缩短。女孩于怀孕38周时经剖腹产出生，胎儿臀位，出生体重3550克。女孩1岁1个月所接受的初次临床检查发现，身体型态正常，营养充分，可自行安坐，但还不能走。其头型正常居中；脊柱轴垂直；肩、肘及腕关节活动不受限制，且无疼痛。右手及左手各有六个分支，其中2-5发育正常，右手的第一分支加倍，各有掌骨及带有三节指骨的并指手指；左手的第一分支加倍，形成两个带有三节指骨的手指与掌骨。在额外多出的手部分支，其掌骨与主指骨、中指骨及指甲指骨均发育不良，且与手部第一分支无对应。在下肢方面，右侧下肢较左侧短1厘米；髋关节的外展与屈曲不受限制。髋关节的外回旋幅度过大，以右侧为著；右膝关节有外翻畸形；两侧膝关节屈曲完整，右侧伸展达160°，左侧伸展完整；膝关节冠状面病理活动可能。双足呈反掌内翻。右足有七个分支（轴前多趾）：多余的两个分支为跖骨与三节趾骨。左足有八个分支（轴前多趾及多趾骨畸形）：第一分支有跖骨、主趾骨及与加倍并趾趾甲趾节。在多余的第一分支，发现跖骨与主趾骨发育不全，以及中趾骨与趾甲趾骨发育正常。其余两个多余分支为正常跖骨及正常发育的三节趾骨脚趾（图1, a-c）。

手部放射检查显示三指节畸形合并多指畸形（三指节畸形的长指节形式）。脊柱放射影像未显示病理改变。该患儿还患有右髋关节脱位、双侧胫骨发育不全、腓骨脱位、轴前多趾畸形，及足部多趾节畸形（图1, b, d-f）。考虑患者的临床放射型态，得出维尔纳肢中部发育不良诊断。

对于髋关节脱位，先通过Koszlai夹板采取保守治疗，为期3个月，然后换用Mirzoyeva夹板，进而使右髋关节头部同心复位至关节腔。经过四年的保守治疗，临床或放射线观察发现，目前该关节较为稳固（图2, e）。

2013年，该患儿1岁及1岁半时，进行了第一分支拇指重建术，并分期切除了左右手的多余分支。接下来，在2014年，该患儿1岁10个月及1岁11个月时，切除了左右足多趾。在2017年的一次

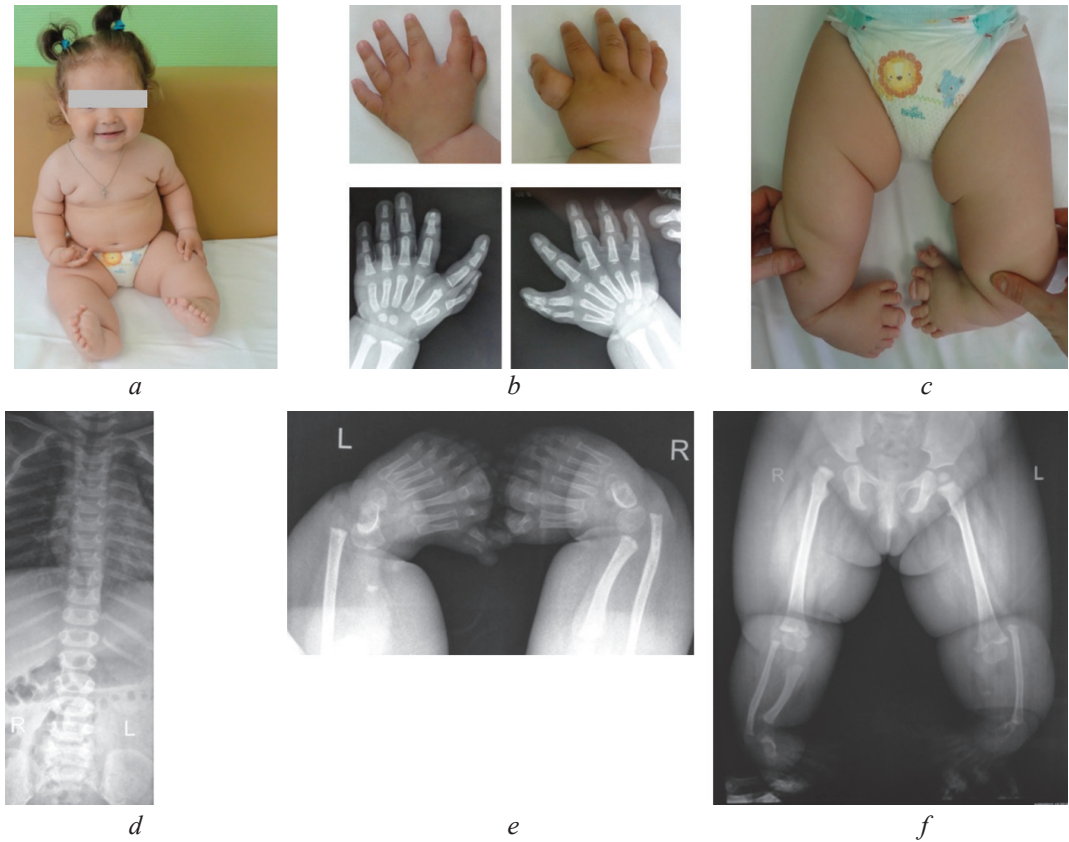


图1. 手术前的患者J.: *a*— 患者外观; *b*— 手部外观与放射影像; *c*— 下肢外观; *d*— 脊柱外观; *e*— 足部放射影像; *f*— 下肢放射影像。

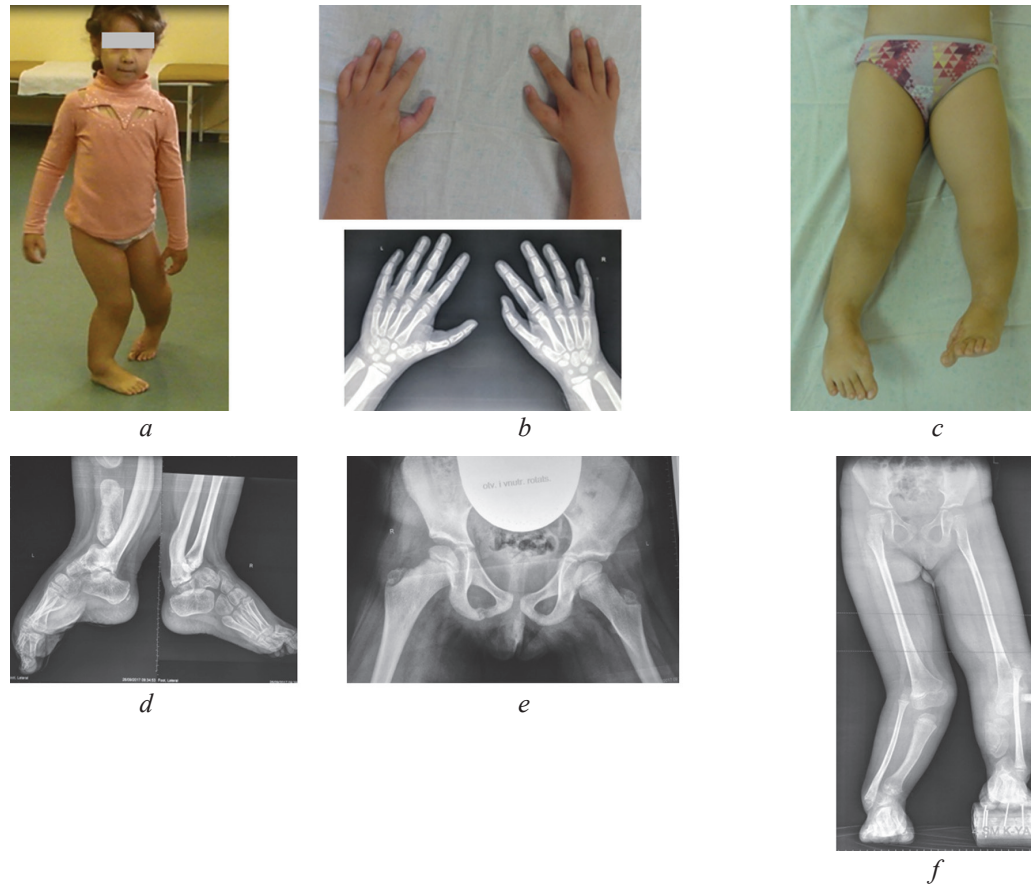


图2 5.5岁时的患者J. (手术后3年): *a*— 患者外观; *b*— 手部外观与放射影像; *c*— 下肢外观; *d*— 足部侧面放射影像; *e*— 髋关节放射影像; *f*— 站立时下肢 (缩短处经过补偿) 的全景放射影像。

检查中,发现患儿左下肢缩短了5厘米,右下肢出现外翻畸形,影响其步态(图2, a, c, d, f)。目前,女孩的手脚都均有五个分支,双手紧握功能较为理想(图2, b)。其下肢畸形及长短不齐,计划以多阶段手术治疗予以矫正。

为了证实患有肢中部发育不良,我们进行了分子遗传检测:利用Sanger 定序法来搜寻SHH基因ZRS上的突变,因为该序列的致病变体造成了伴有多趾畸形的胫骨发育不全(OMIM 188740)。然而,我们的分析研究也揭露了之前未在文献中报告的某个变种:230 T>C置换,其临床意义尚未确定。为了确定这个新生突变的可能起源,以及与肢中部发育不良加以区分,目前正计划针对其血亲做进一步的检测。

讨论

肢中部发育不良包括一组疾病,包括软骨骨生成障碍、Nivergelt肢中部发育不良、Langer肢中部发育不良、Robinow肢中部发育不良(胎面综合征)、Reinhardt发育不良,以及维尔纳(Werner)发育不良 [18]。维尔纳型发育不良与其他肢中部发育不良或伴有多指并指畸形综合征的不同点,在于第一指出现带有三指节畸形的轴前多趾畸形,以及胫骨发育不全。这种广泛的家族变异性是常态,但在某些病例,只有第一指出现三指节畸形 [3, 5]。部分作者指出,该病属于常染色体显性遗传,但泰坦米与麦库西克 (1978) 报告了一例患儿的具典型临床表现,其父母均体健,只有父系的部分家属患有类似畸形 [19]。该文献也报道了该病散发病例[9]。

此外,发表文献中描述了具有典型系列体征的临床家族病例,为维尔纳型发育不良的特征,但未提及诊断 [20]。

该病可与镜像手部综合征进行鉴别诊断。劳林-桑德罗综合征(镜像手部综合征)包括尺骨与腓骨加倍,无桡骨及胫骨,手足无轴前多指/并指畸形,通常呈镜像 [21—27]。对劳林-桑德罗综合征而言,虽然足部的镜像多趾畸形相当罕见,但无论是独立存在还是属于综合征之一,多趾畸形都是标准症状。劳林等人与桑德罗描述了手部多指畸形、足部镜像多趾畸形以及鼻缺损,特别是在鼻小柱部位 [28]。该疾病呈常染色体显性遗传,但散发病例可能提示新生突变。鼻缺损可将此病与其他综合征区分开来,而本文报告的临床病例无鼻缺损。

结论

本文阐述了维尔纳肢中部发育不良临床病例,该病例体现了具有胫骨发育不全与多指畸形的罕见病理,以及先天性髋关节脱位,在之前文献中未报告过。分子遗传学检测证实, SHH基因ZRS存在致病性突变变体,导致维尔纳肢中部发育不良,但该变体既往未经记录,因此需要针对该患儿的血亲进行进一步检测。

其他信息

经费来源:本研究由Turner儿科骨科科学研究所资助。

利益冲突:本作者声明,无明显或潜在的利益冲突。

伦理审查:患者父母同意对患者的个人信息进行处理与发表。

作者贡献

E.A. Kochenova参与监督、患者手术治疗、分析文献、收集材料以及起草文本。

O.E. Agranovich负责论文编辑与患者手术治疗。

S.I. Trofimova负责文献来源分析、起草文本以及编辑论文。

A.P. Nikitina协助安排基因检测以及结果的分析与解释。

References

1. Reber M. An uncommon bone syndrome, associating heptadactylia with tibial aplasia. *J Genet Hum.* 1968;16(3):15-39.
2. Cordeiro I, Santos H, Maroteaux P. Congenital absence of the tibiae and thumbs with polydactyly. A rare genetic disease (Werner's syndrome). *Ann Genet.* 1986;29(4):275-277.
3. Vargas FR, Pontes RL, Llerena Junior JC, de Almeida JC. Absent tibiae-polydactyly-triphalangeal thumbs with fibular dimelia: variable expression of the Werner (McKusick 188770) syndrome? *Am J Med Genet.* 1995;55(3):261-264. doi: 10.1002/ajmg.1320550303.
4. Werner P. Ueber einen seltenen Fall von Zwergwuchs. *Archiv für Gynaekologie.* 1915;104(2):278-300. doi: 10.1007/bf01705987.
5. Goldenberg A, Milh M, de Lagaussie P, et al. Werner mesomelic dysplasia with Hirschsprung disease. *Am J Med Genet A.* 2003;123A(2):186-189. doi: 10.1002/ajmg.a.20285.
6. Eaton GO, McKusick VA. A seemingly unique polydactyly-syndactyly syndrome in four persons in three generations. *Birth Defects Origin Art Ser.* 1969;5:221-225.

7. Pashayan H, Fraser FC, McIntyre JM, Dunbar JS. Bilateral aplasia of the tibia, polydactyly and absent thumb in father and daughter. *J Bone Joint Surg Br.* 1971;53(3):495-499.
8. Yujnovsky O, Ayala D, Vincitorio A, et al. A syndrome of polydactyly-syndactyly and triphalangeal thumbs in three generations. *Clin Genet.* 2008;6(1):51-59. doi: 10.1111/j.1399-0004.1974.tb00630.x.
9. Lamb DW, Wynne-Davies R, Whitmore JM. Five-fingered hand associated with partial or complete tibial absence and pre-axial polydactyly. A kindred of 15 affected individuals in five generations. *J Bone Joint Surg Br.* 1983;65-B(1):60-63. doi: 10.1302/0301-620x.65b1.6822603.
10. Canún S, Lomelí RM, Martínez R, Carnevale A. Absent tibiae, triphalangeal thumbs and polydactyly: description of a family and prenatal diagnosis. *Clin Genet.* 2008;25(2):182-186. doi: 10.1111/j.1399-0004.1984.tb00482.x.
11. Richieri-Costa A, de Miranda E, Kamiya TY, Freire-Maia DV. Autosomal dominant tibial hemimelia-poly-syndactyly-triphthalangeal thumbs syndrome: report of a Brazilian family. *Am J Med Genet.* 1990;36(1):1-6. doi: 10.1002/ajmg.1320360102.
12. Agarwal RP, Jain D, Ramesh Babu CS, Garg RK. A Hereditary Combination of Congenital Anomalies. *J Bone Joint Surg Br.* 1996;78-B(3):492-494. doi: 10.1302/0301-620x.78b3.0780492.
13. Zguricas J, Heus H, Morales-Peralta E, et al. Clinical and genetic studies on 12 preaxial polydactyly families and refinement of the localisation of the gene responsible to a 1.9 cM region on chromosome 7q36. *J Med Genet.* 1999;36(1):32-40. doi: 10.1136/jmg.36.1.33.
14. Lettice LA. A long-range Shh enhancer regulates expression in the developing limb and fin and is associated with preaxial polydactyly. *Hum Mol Genet.* 2003;12(14):1725-1735. doi: 10.1093/hmg/ddg180.
15. Vander Meer JE, Lozano R, Sun M, et al. A novel ZRS mutation leads to preaxial polydactyly type 2 in a heterozygous form and Werner mesomelic syndrome in a homozygous form. *Hum Mutat.* 2014;35(8):945-948. doi: 10.1002/humu.22581.
16. Wiczorek D, Pawlik B, Li Y, et al. A specific mutation in the distant sonic hedgehog (SHH) cis-regulator (ZRS) causes Werner mesomelic syndrome (WMS) while complete ZRS duplications underlie Haas type polysyndactyly and preaxial polydactyly (PPD) with or without triphalangeal thumb. *Hum Mutat.* 2010;31(1):81-89. doi: 10.1002/humu.21142.
17. Федотов В.П., Галеева Н.М., Поляков А.В. Мезомелическая дисплазия с преаксиальной полидактилией Вернера, обусловленная мутацией в регуляторном элементе ZRS гена SHH // Медицинская генетика. – 2013. – Т. 12. – № 2. – С. 37–40. [Fedotov VP, Galeeva NM, Polyakov AV. Werner mesomelic syndrome with preaxial polydactyly, induced by mutation in zone of polarizing activity regulatory sequence (ZRS) of gene SHH. *Medical genetics.* 2013;12(2):37-40. (In Russ.)]
18. Romero R, Pilu G, Jeantry P, et al. Prenatal diagnosis congenital anomalies. East Norwalk, CT: Appleton and Lange; 1988. P. 360-362.
19. Temtamy S, McKusick VA. Tibia defects with pre-axial polydactyly: the genetic of hand malformations. *Birth defects.* 1978;14(3):388-391.
20. Rambaud-Cousson A, Dudin AA, Zuaite AS, Thalji A. Syndactyly type IV/hexadactyly of feet associated with unilateral absence of the tibia. *Am J Med Genet.* 1991;40(2):144-145. doi: 10.1002/ajmg.1320400204.
21. Агранович О.Е. Описание трех случаев «зеркальной кисти» // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2006. – Т. 85. – № 4. – С. 109–111. [Agranovich OE. Opisaniye trekh sluchaev “zerkal'noy kisti”. *Pediatriia.* 2006;85(4):109-111. (In Russ.)]
22. Агранович О.Е. Зеркальная кисть // Российский семейный врач. – 2006. – Т. 10. – № 3. – С. 13–17. [Agranovich OE. Mirror hand. *Rossiiskii semeinyi vrach.* 2006;10(3):13-17. (In Russ.)]
23. Martinez-Frias ML, Alcaraz M, Espejo P, et al. Laurin-Sandrow syndrome (mirror hands and feet and nasal defects): description of a new case. *J Med Genet.* 1994;31(5):410-412. doi: 10.1136/jmg.31.5.410.
24. Pilkington S, Hearsh M, Richards AM, Hobby JA. Laurin-Sandrow syndrome — a surgical challenge. *Br J Plast Surg.* 2000;53(1):68-70. doi: 10.1054/bjps.1999.3226.
25. Kantaputra PN. Laurin-Sandrow syndrome with additional associated manifestations. *Am J Med Genet.* 2001;98(3):210-215. doi: 10.1002/1096-8628(20010122)98:3<210::aid-ajmg1085>3.0.co;2-7.
26. Innis JW, Hedera P. Two patients with monomelic ulnar duplication with mirror hand polydactyly: segmental Laurin-Sandrow syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004;131(1):77-81. doi: 10.1002/ajmg.a.30296.
27. Nguyen MP, Lawler EA, Morcuende JA. A case report of bilateral mirror clubfeet and bilateral hand polydactyly. *Iowa Orthop J.* 2014;34:171-174.
28. Hatchwell E, Dennis N. Mirror hands and feet: a further case of Laurin-Sandrow syndrome. *Journal of Medical Genetics.* 1996;33(5):426-428. doi: 10.1136/jmg.33.5.426.

Information about the authors

Evgeniia A. Kochenova — MD, PhD, Orthopedic Surgeon of the Department of Arthrogyriposis. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. E-mail: jsummer84@yandex.ru.

Olga E. Agranovich — MD, PhD, Head of the Department of Arthrogyriposis. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint-Petersburg, Russia. E-mail: olga_agranovich@yahoo.com.

Svetlana I. Trofimova — MD, PhD, Research Associate of the Department of Arthrogyriposis. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. E-mail: trofimova_sv2012@mail.ru.

Anna P. Nikitina — Research Associate of the Department of Genetic Laboratory of Rare Congenital Diseases Center. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia.