

一种新的疑似RMRP突变导致软骨 - 毛发发育不全：一例报告

刘雨欣¹, 赵靖彤², 万晓峥³, 孔德先⁴, 甘可欣⁵, 吕秀芹⁵,
章冬梅⁵, 马博清⁵, 刘 晶^{5*}, 马慧娟⁶

¹华北理工大学临床医学院, 河北 唐山

²河北医科大学临床医学院, 河北 石家庄

³河北北方学院研究生院, 河北 张家口

⁴河北中石油中心医院内分泌科, 河北 廊坊

⁵河北省人民医院内分泌科, 河北 石家庄

⁶河北医科大学第一医院内分泌科, 河北 石家庄

收稿日期: 2025年1月24日; 录用日期: 2025年2月17日; 发布日期: 2025年2月27日

摘 要

目的: 分析一例软骨 - 毛发发育不良(CHH)患儿的临床特征及基因变异特点。方法: 回顾分析1例CHH患儿的临床资料及相关实验室检查结果, 对先证者父母及其进行家系全外显子测序。结果: 矮小患儿表现为生长发育迟缓, 发育落后、特殊面容(头发颜色偏黄, 内眦赘皮, 腭弓稍高), 给予生长激素治疗, 生长速度改善不明显, 基因测序显示患者是RMRP基因c.-90-425G>A, 杂合突变, 目前国内外尚未见报道。结合患儿临床表现及检查结果, 诊断为CHH。结论: 临床上特殊类型矮小患儿应尽早行全外显子测序和Sanger测序, 以明确诊断。

关键

软骨 - 毛发发育不良, RMRP基因, 身材矮小

A New Suspected RMRP Mutation Causing Cartilage-Hair Hypoplasia: A Case Report

Yuxin Liu¹, Jingtong Zhao², Xiaozheng Wan³, Dexian Kong⁴, Kexin Gan⁵,
Xiuqin Lyu⁵, Dongmei Zhang⁵, Boqing Ma⁵, Jing Liu^{5*}, Huijuan Ma⁶

¹Clinical Medical College, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

²Clinical College of Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei

³Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou Hebei

⁴Department of Endocrinology, Hebei Petrol China Central Hospital, Langfang Hebei

*通讯作者。

文章引用: 刘雨欣, 赵靖彤, 万晓峥, 孔德先, 甘可欣, 吕秀芹, 章冬梅, 马博清, 刘晶, 马慧娟. 一种新的疑似 RMRP 突变导致软骨-毛发发育不全: 一例报告[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(1): 661-671. DOI: 10.12677/jcpm.2025.41096

⁵Department of Endocrinology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang Hebei⁶Department of Endocrinology, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang HebeiReceived: Jan. 24th, 2025; accepted: Feb. 17th, 2025; published: Feb. 27th, 2025

Abstract

Objective: To analyze the clinical features and genetic variation of a child with Cartilage-hair hypoplasia (CHH). **Methods:** The clinical data and laboratory test results of one child with CHH were retrospectively analyzed, and the parents of the proband and their families were sequenced by whole exon. **Results:** The patient presented with growth retardation, developmental lag, and special features (yellow hair color, epicanthus, and slightly high palatal arch). The patient was diagnosed as short stature in another hospital and was treated with growth hormone, with no obvious improvement in growth rate. Gene sequencing showed that the patient had RMRP gene c.-90-425G>A and heterozygous mutation, which has not been reported at home and abroad. Combined with the clinical manifestations and examination results, the patient was diagnosed as CHH. **Conclusion:** In patients with high suspicion of a special type of short stature, early genetic tests should be carried out for a clear diagnosis.

Keywords

Cartilage-Hair Hypoplasia, RMRP Gene, Short Stature

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

软骨毛发发育不良(CHH)是一种以身材矮小和毛发发育不全为特征的罕见常染色体隐性遗传病,该病临床表现多样,同时可伴有免疫功能缺陷、韧带松弛、发育不全性贫血,且CHH患恶性肿瘤(尤其是白血病、淋巴瘤和皮肤癌)、血液系统异常和先天性巨结肠的风险较高[1]。软骨毛发发育不良(CHH或干骺端发育不良, McKusick 型; MIM 250350)是干骺端软骨发育不良的一种亚型,在芬兰人群异常常见,92%基因突变为70A>G[2]。CHH的致病基因RMRP基因,是首个被发现引起遗传性疾病的非编码RNA基因,由染色体9p13.3上线粒体RNA加工内切核糖核酸酶纯合子或复合杂合子突变引起的。人类RMRP基因是一种非翻译的,无内含子的267碱基对(bp)基因,由DNA依赖性RNA聚合酶III转录形成[3]。RMRP基因编码线粒体RNA加工核糖核酸内切酶的RNA组分,RMRP基因变异可使线粒体复制和细胞周期异常,骨髓、头发、软骨等多种器官快速分裂细胞的增殖出现缺陷[4]。

研究表明,RMRP基因的突变热点在不同种族人群中有所差异,在芬兰和其他欧洲人群中常见位点是g.71A>G,在日本人群中反复出现的变异是g.+4dup17bp和g.219A>G,在拉丁美洲和巴西人群中最常出现的变异位点是g.196C>T[5]。

软骨毛发发育不良在我国鲜有报道。我国最早的CHH患者为2例以短肢性侏儒、双下肢畸形、毛发色淡为主要临床表现,未进行基因检测的同胞兄弟[6]。后陆续于2021年报道了2例进行了RMRP基因测序的CHH患者[7][8]。我院内分泌科近期收治1例CHH患儿,现报告如下。

2. 临床资料

2.1. 患儿基本情况

患儿，女，9岁，自幼身高增长缓慢，门诊以“矮小症”收入院。患儿系G1P1，足月剖宫产(母产前妊娠高血压，剖宫产原因：巨婴)，出生体重4 kg，出生身长50 cm，否认出生窒息史、热性惊厥史。母乳喂养，没有喂养困难，正常添加辅食。学习成绩位于班级中下等，可及格。幼时逻辑能力差，不能完全复述故事。2015年(6岁，身高不详)于查胰岛素低血糖刺激试验示生长激素峰值为9.13 ng/ml，染色体为46, XX，骨龄与年龄相当，考虑生长激素缺乏，给予生长激素治疗。应用生长激素前半年生长约7.5 cm，后用药不规律，生长速度较前缓慢。2017年(8岁)停药，共用药两年，停药后生长速度(GV)约4 cm/年。既往健康状况良好，自发病以来，精神、饮食、睡眠可，大小便未见异常，体质量增长较慢。父母非近亲结婚，无家族遗传性疾病。父亲的身高是166厘米；母亲身高147cm，16岁月经来潮。计算出遗传靶标的高度约为150 cm。爷爷168 cm，奶奶147 cm，阿姨163 cm。

患儿入院体格检查：体温36℃，脉搏86次/min，呼吸18次/min，血压100/74 mmHg，身高115 cm (-3SD~-2SD)低于同年龄同性别儿童第3百分位；体重31 kg，位于同年龄同性别儿童中位数水平，体质指数(BMI) 23.44。皮肤弹性良好，无干燥，体表无汗毛，无阴毛、腋毛生长；无肘外翻、盾胸。双肺呼吸音清，未闻及干湿性啰音；心界不大，心率86次/min，律齐，各瓣膜区未闻及杂音；腹平软，无压痛、反跳痛及肌紧张，肝脾肋下未触及；脊柱无畸形，双下肢无水肿。实验室检查：肝肾功能、乙肝定量+丙抗、空腹胰岛素、甲状腺功能四项未见明显异常，血钙2.55 mmol/L，血磷1.86 mmol/L，25-羟维生素D3：19.40 ng/ml，促肾上腺皮质激素8.28 pg/ml，皮质醇(血8:00)：6.46 ug/dL，胰岛素样生长因子65.95 ng/mL。尿液分析存在酮体，测量时均为饥饿状态，考虑存在饥饿酮症，饭后复查尿液分析酮体阴性。患儿心脏彩超、甲状腺彩超、脊柱全长X线片未见明显异常。腔内彩色多普勒彩超示幼稚子宫，垂体核磁未见明显异常。左旋多巴试验：生长激素峰值2.784 ng/ml，低血糖激发试验：生长激素峰值2.858 ng/ml，血糖最低1.8 mmol/L。

2.2. 基因突变检测

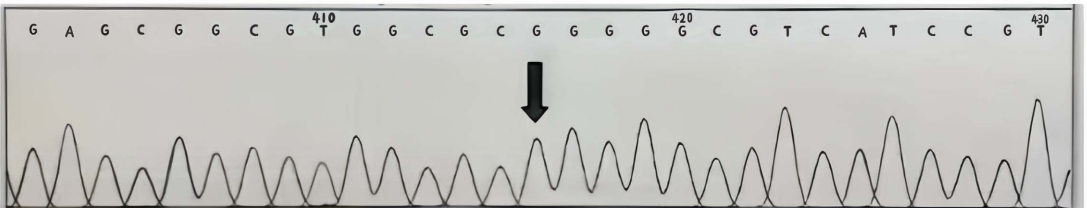
在征得患儿家长的同意后，并经北京儿童医学中心伦理委员会批准后，对儿童及其父母进行基因检测。从儿童及其父母身上各采集2毫升血液样本。从受检者外周血中提取基因组DNA，经片段化、连接接头、扩增纯化后，使用SeqCap EZ Choice XL Library (Roche NimbleGen)杂交捕获与遗传病相关基因的外显子区及相邻内含子区域，捕获到的DNA经洗脱和扩增纯化后，使用高通量测序仪(Illumina)进行测序。测序数据采用NextGene V2.3.4软件与UCSC hg19人类参考基因组序列进行比对和鉴别遗传变异，并收集目标区域的覆盖度和平均测序深度等质量参数。遗传病综合检测测序目标区域平均测序深度为157.98X，其中目标序列的97.925%测序深度达20X以上。同时采用NextGene V2.3.4以及实验室自主开发的脚本进行注释，注释信息包括：碱基和氨基酸的保守性，生物学功能预测，正常人群的频率(千人基因组，ExAC，dbSNP数据库)，HGMD、Clinvar和OMIM数据库收录的信息等。遗传变异的致病性评估依据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)于2015年发布的《序列变异解读标准和指南》，并采用HGVS命名法[9]。在“检测结果”中报告可以解释受检者临床表型的致病/疑似致病变异，以及“相关发现”中报告的遗传变异，遗传变异均通过Sanger测序法进行验证。

2.3. 基因测序结果

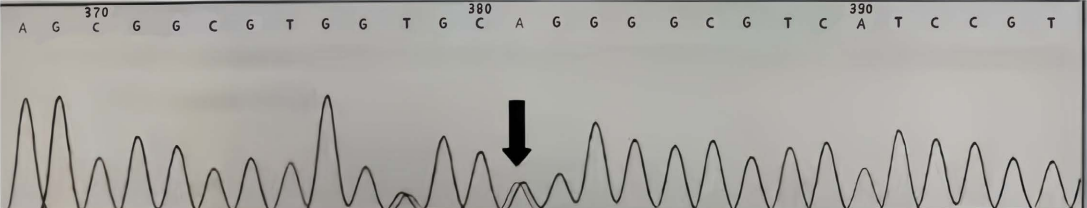
受检者携带的RMRP基因c.-90-452G>A杂合变异，为HGMD数据库收录的已知变异，其母亲和姥

姥爷均携带此变异，其父亲、爷爷、姥爷未携带 RMRP 基因 c.-90-452G>A 变异，家系基因检测报告见图 1，全外显子测序结果发现，受检者携带的 RMRP 基因 c.-90-452G>A 杂合变异，Sanger 测序验证变异遗传自母亲和姥姥。先证者的基因测序结果见表 1 及图 2。按照美国医学遗传学和基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)变异分类标准，归类为“可能致病性变异”。此基因突变可导致软骨毛发发育不全。

先证者父亲：未携带 RMRP 基因 c.-90-452G>A 变异



先证者母亲： RMRP 基因 c.-90-452G>A 杂合变异



先证者爷爷：未携带 RMRP 基因 c.-90-452G>A 变异

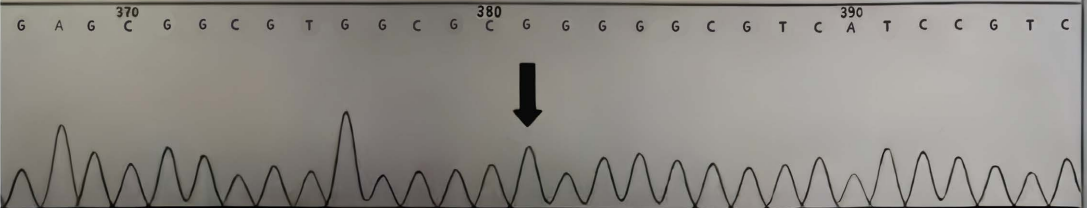


Figure 1. Family genetic test report
图 1. 家系基因检测报告

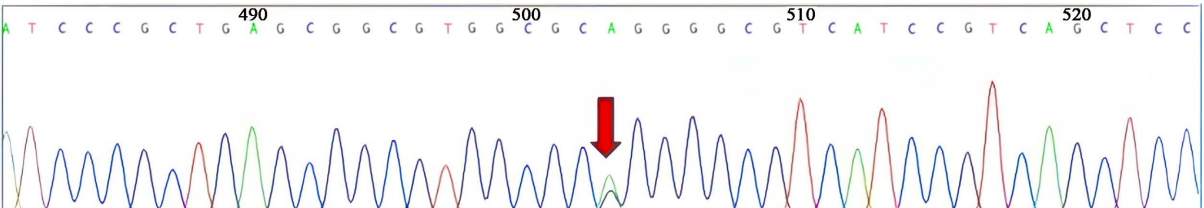


Figure 2. Proband: heterozygous variant of c.-90-452G>A in the RMRP gene
图 2. 先证者：RMRP 基因 c.-90-452G>A 杂合变异

Table 1. Proband genetic test report
表 1. 先证者基因检测报告

基因	染色体坐标 (GRCH37/hg19)	核苷酸 改变	NR 号	基因 亚区	纯合/ 杂合	氨基酸 改变	致病性分析	疾病/表型	遗传 方式
RMRP	Chr9:35657835	c.-90- 452G>A	NR_00305 1.3	5'-UTR	杂合	N/A	疑似致病性 变异	软骨 - 毛发 发育不全	AR

2.4. 患儿治疗后情况

患儿左旋多巴及胰岛素低血糖兴奋实验示生长激素缺乏，且垂体核磁未见肿瘤及炎症性改变，故于 2018-5-6 重新启动 rhGH 治疗方案，剂量 5.2 IU。2018 年期间应用粉剂治疗，期间共增长 6 cm，后 2019 年将粉剂调整为水剂治疗用药至 2020-4-6，期间仍增长 6 cm，正常儿童每年生长速度不低于 5 cm，因此该患儿应用生长激素后，因此考虑效果欠佳，遂于 2020-4-6 停药。后定期随诊 2020-4-6 (11 岁 1 个月)患儿身高 128.1 cm (-3SD~-2SD)。2021-2-22 (11 岁 11 个月)患儿身高 132 cm (-3SD~-2SD)，体重 45 kg，体型偏胖，(具体身高体重见表 2，具体身高体重变化趋势见图 3)查体：头发颜色偏黄，内眦赘皮，腭弓稍高，甲状腺不大，指骨偏短，脊柱四肢无畸形。双乳 3 期，阴毛 3 期。骨龄约为 14 岁，X 线片示各掌指骨形态偏短，手短而“矮胖”，骨质结构无破坏，左手 X 线片(见图 4)及脊柱全长片(见图 5)。近 10 个月身高增长 3.9 cm，计算 GV 约 4.68 cm/年。

Table 2. Specific height and weight
表 2. 具体身高体重

日期	年龄	身高(cm)	体重(kg)
2018/5/6	9 岁 2 月	116.0	30.9
2018/8/5	9 岁 5 月	118.2	32.3
2019/1/27	9 岁 11 月	120.9	32.0
2019/5/12	10 岁 2 月	123.7	33.5
2019/9/8	10 岁 6 月	125.3	37.5
202/1/5	10 岁 10 月	126.6	39.0
2020/4/6	11 岁 1 月	128.1	40.0
2020/9/6	11 岁 6 月	130.2	43.1
2021/2/22	11 岁 11 月	132.0	45.0
2021/7/12	12 岁 4 月	132.6	46.6
2021/10/23	12 岁 7 月	133.5	48.0
2022/2/25	12 岁 11 月	134.2	50.0

3. 讨论

软骨 - 毛发发育不良(Cartilage-Hair Hypoplasia, CHH)是一种干骺端软骨发育不良性疾病。CHH 是一种罕见的常染色体隐性遗传病，其临床表现多样，其主要的临床表现为：短肢矮小、毛发稀疏，这些主要临床表现严重影响了患儿的外观，对患儿自信心均造成了不可逆的创伤。此外，其他的临床表现还包括：韧带松弛、免疫力缺陷、发育性贫血和肠神经元发育不良等均可患儿的生活质量明显下降，并且该疾病可累及多器官、多系统，不仅无典型性骨骼影像学改变，也无特异性实验室检测指标，为临床医生的诊断造成了巨大困难，因此，对于软骨-毛发发育不良病例的报道可增加临床医生对该疾病的认识与了解，以便在以后临床工作中快速识别、早期诊断及提供适宜的治疗方案从而改善患儿的生活质量。

RMRP (RNA Component of Mitochondrial RNA Processing Endoribonuclease)线粒体 RNA 核糖核酸内切酶的 RNA 成分，该基因位于 9p13.3，为长链非编码 RNA，该基因编码一个只有 267 个核苷酸的未翻译基因，编码参与多种细胞和线粒体功能复合物的 RNA 亚基，该基因突变可导致软骨毛发发育不全，如 n.70G>T、n.181G>A 和 n.194G>A 变异均为已报道的已知致病性变异[10]-[12]。并且 RMRP 基因是首个

被发现引起遗传性疾病的非编码 RNA 基因。具有编码线粒体 RNA 加工核糖核酸内切酶的 RNA 组分，参与线粒体 DNA 的复制、5.8 S 核糖体 RNA 的加工和有丝分裂细胞周期的控制等多种细胞功能[13]。RMRP 基因变异可使细胞周期和线粒体复制异常，导致多种器官(如骨髓、头发和软骨)快速分裂细胞的

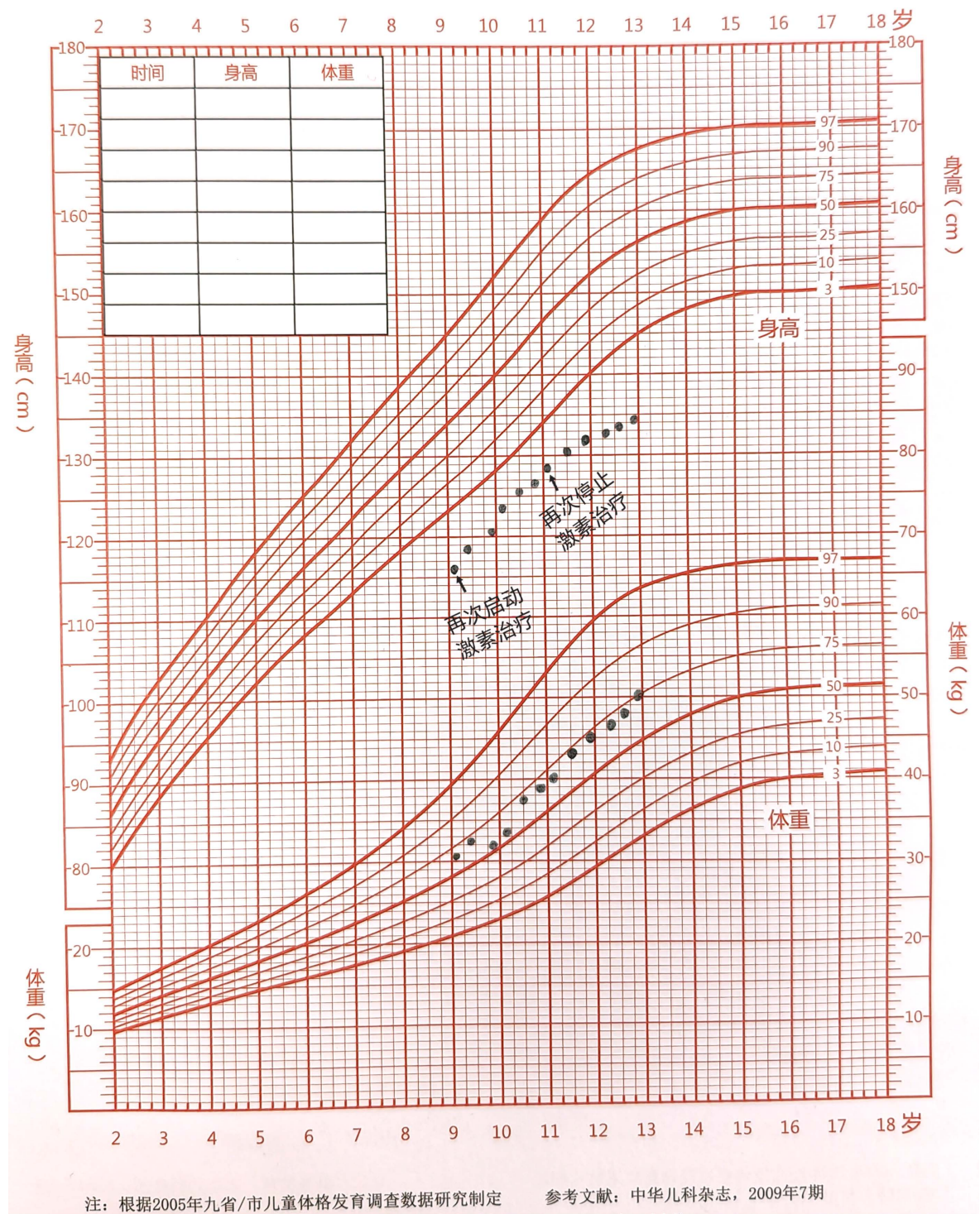


Figure 3. Trend of height and weight
图3. 身高体重变化趋势



Figure 4. Left hand X-ray

图 4. 左手 X 线片



Figure 5. Spinal full length sheet

图 5. 脊柱全长片

增殖缺陷。RMRP 基因位于染色体 9p13, 长度为 268 nt, 无内含子及外显子, 转录本包括 3 个启动子——邻近序列元件(Proximal Sequence Element, PSE)、TATA 盒、转录因子结合位点上游的转录起始位点[10][14]。RMRP 基因突变类型主要是碱基置换变异和插入变异。截止到 2022 年 4 月, HGMD 数据库已收录了 135 个 RMRP 基因变异, 包含 76 个碱基置换变异(56%, 76/135), 52 个插入变异(39%, 52/135), 3 个复杂重排变异, 2 个小缺失变异和 2 个 InDel 变异。

研究表明 CHH 患者的相对端粒长度显著缩短, 相对端粒长度与 RMRP 突变携带者和非携带者的年龄显著相关, 年龄小于 18 岁的端粒长度较短[15]。基因检测是诊断 CHH 最可靠的方法, 可以检测 RMRP 基因突变类型。RMRP 基因为非编码 RNA, 没有外显子, 不在探针列表。本病若使用全外显子测序检测, 找不到致病性基因突变位点。因此对于疑似 CHH 的临床病例, 在行基因检查时需针对性进行 RMRP 一代测序(Sanger 法)检测, 且测序范围应包含转录区和启动子区等整条基因。

本研究发现了一个 RMRP 基因新的突变类型。受检者携带的 RMRP 基因 c.-90-452G>A 杂合变异, 为 HGMD 数据库收录的已知变异。Ridanpää M 等对 91 个荷兰裔 CHH 家系中的 115 名患者进行研究, 发现 74 个家系中的患者携带上述纯合变异, 其他患者均携带上述杂合变异和该基因的另一变异[11]。此外研究人员对来自欧洲、北美、澳大利亚及中国等地的 44 个 CHH 家系研究发现 13 个家系中的患者携带上述纯合变异, 15 个家系中的患者携带上述杂合变异和另一变异; Castilla-Cortázar I 等发现 1 名 15 岁墨西哥男性 CHH 患者携带上述杂合变异及另一变异[16]; Hermanns P 等通过酵母细胞研究发现: 该变异可能影响核糖体 RNA 的加工[17]; ExAC 等数据库中未发现该变异。上述研究中除纯合变异外余大部分患者均存在该杂合变异, 因此, 考虑 c.-90-452G>A 杂合变异在 CHH 中起到了关键性的作用, 根据目前已有证据, 该变异疑似为导致 CHH 的一重要基因突变。本例患儿 RMRP 基因复合杂合变异, 基因型为 c.-90-425G>A, 来源于其母亲及姥姥的 RMRP 基因突变。RMRP 基因 c.-90-425G>A 杂合变异作为一个新发现疑似致病性变异, 丰富了该疾病基因突变谱。

CHH 疾病的临床表现是多样性的, 不成比例的矮小身材和头发发育不良是最普遍的特征。不同患者的临床严重程度也有很大差异。有报道显示根据受累器官和受累程度不同 CHH 患者可分为 3 组: 约 33% 仅骨骼系统表现身材矮小, 约 30% 为身材矮小合并严重免疫缺陷和(或)贫血, 约 36% 骨骼发育不良合并至少一种轻微的骨骼系统外临床症状(包括免疫学异常、血液学异常和亚临床症状等)[18], 该分组提示仅仅有骨骼系统受累症状的患者仅占患者总数的 1/3, 因此对于骨骼系统以外的其他系统受累情况不容我们忽视。

CHH 患儿多有细小, 稀疏和浅色毛发(少毛症), 内眦赘皮等特征, 这与我们的患儿是相似的, 与国内先前报道患儿的毛发异常及形态学改变也是类似的[8]。患儿有毛发生长异常及形态学改变, 表现为纤细、稀疏、色浅, “丝质”发, 容易折断。Van der Burgt 等学者研究发现 CHH 患儿毛发微观结构发生改变, 毛干直径变小, 为正常毛发直径的 50%~60%, 成分改变, 拉伸试验提示比正常毛发脆弱、易断[19]。

CHH 患者特征是不成比例的矮小(成人平均身高 107~143 cm), 毛发发育不全(头发/眉毛/睫毛稀疏), 韧带松弛, 免疫缺陷, 再生障碍性贫血, 和肠道神经元发育不良且存在全身骨骼生长功能障碍, 如脊椎前凸加重、韧带松弛和脊柱侧凸等。与该病需相互鉴别的疾病还包括无少毛的干骺端发育不良, 其仅表现为矮小和干骺端发育不良。Anauxtic 发育不全, 也是一种罕见的常染色体隐性遗传脊椎骨骺发育不良, 其特征为产前极度矮小, 成人身高小于 85 厘米, 牙齿缺失, 轻度智力迟钝。相关研究表明, CHH 患者的全身骨骼生长功能障碍与年龄有关[20]。CHH 患者影像学检查均提示骨发育异常, 多以累及干骺端及骨骺为特点, 最常累及双下肢, 表现为干骺端出现齿状边缘, 呈喇叭口样、硬化, 且干骺端异常的程度与生长速度及最终身高相对应[21]。影像学上 CHH 患者的上颌和下颌较短, 下颌长度的影响明显大于上颌长度; 颅底斜坡的长度较短, 前颅底较健康人更钝, 面部高度较短。临床病例研究表明, 尺、桡骨长度短

于肱骨, 股骨长度短于胫骨, 胫骨比腓骨受累更严重[20]。本研究中 CHH 患儿仅有上述部分相关改变, 考虑可能与发病年龄及病程有关。

我们所报道的病例身材不成比例矮小, 内眦赘皮, 指骨偏短, 脊柱四肢无畸形, 无合并免疫缺陷、反复感染及其他表现。化验指标提示患儿生长激素缺乏, 但生长激素治疗后身高增长效果并不显著, 因此我们对患儿的基因进行送检, 以明确 RMRP 基因突变的诊断。

目前, CHH 的治疗方法目前尚无明确的指南规定, 临床上一一般采用对症治疗手段, 因此重组人生长激素(rhGH)治疗 CHH 的有效性和安全性有待进一步研究[22] [23]。但鉴于生长激素(GH)的作用对线性生长、骨重建和骨内稳态有影响, 近年来, 生长激素不仅被用于治疗由生长激素缺乏(GHD)引起的严重身材矮小, 还被用于治疗包括软骨发育不良在内的骨骼发育不良[24]。Bocca 等最近报道生长激素治疗对 CHH 无效, 但对患者第一年内生长速度疗效是显著的[22]。Harada D 等发现生长激素治疗对 CHH 患者有 8 年积极效果[24]。重组人生长激素治疗对 CHH 患者身高增长有显著影响: 身高 SD 评分从由-4SD 改变至-2.98SD [23]。我们治疗此患儿使用生长激素第一年效果也较好, 生长激素治疗可改善 CHH 患者的身高, 虽然生长速度没有持续增加, 而生长激素治疗的停止或中断可导致了身高的下降[24]。GH 治疗骨骼发育不良的效果取决于缺陷基因, 虽然生长激素治疗 CHH 并没有产生非常乐观的结果, 但这可能是一种使身高保持在一定水平的方法, 因此在接诊疑似 CHH 患者时临床医生应全方位多角度分析该患者是否具有使用 rhGH 适应症, 在存在适应症的前提下及时尽早的加用生长激素可能在一定时期内会对患者的身高产生积极影响。其他对患者存在积极影响的治疗方式还包括骨髓移植(hSCT)、手术矫正等。骨髓移植虽不能明显纠正骨骼异常, 但可挽救骨髓衰竭和免疫紊乱, 因此可用于输血依赖性红细胞衰竭和临床上明显的联合免疫缺陷患者[25]。骨骼形态异常严重的患者可通过手术矫正以改善患者的形体状态。虽然 CHH 目前只能通过支持性治疗(例如, 红细胞输注、免疫球蛋白替代和抗生素预防)进行管理, 但随着小分子治疗和基因编辑技术的迅速发展, CHH 的潜在分子靶点和基因治疗的可能性有待探索。此外, 所有 CHH 患者均应定期进行免疫缺陷症状和体征评估, 进而可在患者的免疫及躯体功能恶化前进行有效的干预措施, 防止严重并发症的产生。此外, 对于女性患者定期进行妇科检查以及接种 HPV 疫苗, 对患者以后生活质量的提升具有积极意义, 应该成为 CHH 患者的标准护理方式之一[26]。鉴于 CHH 肺部感染及罹患癌症的风险较高, 所有 CHH 患者, 特别是有症状患者, 建议将定期的肺功能检测、肺部影像学检查以及恶性肿瘤筛查作为 CHH 患者的常规检查。

4. 结论

综上所述, 本研究通过全外显子测序检测出 RMRP 基因变异位点, c.-90-425G>A 杂合变异疑似为导致 CHH 的新变异, 丰富了 CHH 患者的临床表型和 RMRP 基因突变数据, 有助于扩大 CHH 疾病的基因型和表型谱。生长激素治疗疗效欠佳的矮小患者, 应积极进行基因检测。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Nakashima, E., Mabuchi, A., Kashimada, K., Onishi, T., Zhang, J., Ohashi, H., *et al.* (2003) RMRP Mutations in Japanese Patients with Cartilage-Hair Hypoplasia. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **123**, 253-256. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20281>
- [2] Munozrobles, J., Allende, L., Clemente, J., Calleja, S., Varela, P., Gonzalez, L., *et al.* (2006) A Novel RMRP Mutation in a Spanish Patient with Cartilage-Hair Hypoplasia. *Immunobiology*, **211**, 753-757. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2006.05.001>

- [3] Lin, I., Yu, H., Lin, Y. and Wang, T. (2010) Novel Mutation in Boy with Cartilage-Hair Hypoplasia. *Pediatrics & Neonatology*, **51**, 326-329. [https://doi.org/10.1016/s1875-9572\(10\)60063-0](https://doi.org/10.1016/s1875-9572(10)60063-0)
- [4] Vatanavicharn, N., Visitsunthorn, N., Pho-iam, T., Jirapongsananuruk, O., Pacham, P., Chokephaibulkit, K., *et al.* (2010) An Infant with Cartilage-Hair Hypoplasia Due to a Novel Homozygous Mutation in the Promoter Region of *Thermrp* Gene Associated with Chondrodysplasia and Severe Immunodeficiency. *Journal of Applied Genetics*, **51**, 523-528. <https://doi.org/10.1007/bf03208884>
- [5] Gomes, M.E., Calatrava Paternostro, L., Moura, V.R., Antunes, D., Caffarena, E.R., Horovitz, D., *et al.* (2019) Identification of Novel and Recurrent RMRP Variants in a Series of Brazilian Patients with Cartilage-Hair Hypoplasia: Mckusick Syndrome. *Molecular Syndromology*, **10**, 255-263. <https://doi.org/10.1159/000501892>
- [6] 潘力, 孙静华, 刘永红, 管立学. 软骨-毛发发育不全综合征二例[J]. 中华医学遗传学杂志, 1995, 12(5): 278.
- [7] 罗颖, 王琳琳, 杨芝等. RMRP 基因新发变异致软骨毛发发育不全并重症联合免疫缺陷病一例[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(12): 1090-1092.
- [8] 杨奕, 姜文君, 张惠文. 1 例软骨-毛发发育不全的临床及遗传学特征分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(2): 280-284.
- [9] Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., *et al.* (2015) Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, **17**, 405-424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- [10] Ridanpää, M., van Eenennaam, H., Pelin, K., Chadwick, R., Johnson, C., Yuan, B., *et al.* (2001) Mutations in the RNA Component of Rnase MRP Cause a Pleiotropic Human Disease, Cartilage-Hair Hypoplasia. *Cell*, **104**, 195-203. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00205-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00205-7)
- [11] Ridanpää, M., Sistonen, P., Rockas, S., Rimoin, D.L., Mäkitie, O. and Kaitila, I. (2002) Worldwide Mutation Spectrum in Cartilage-Hair Hypoplasia: Ancient Founder Origin of the Major 70 A→G Mutation of the Untranslated RMRP. *European Journal of Human Genetics*, **10**, 439-447. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200824>
- [12] Bai, Y., Sun, Y., Liu, N., Wang, L., Jiao, Z., Hou, Y., *et al.* (2022) Genetic Analysis of 55 Cases with Fetal Skeletal Dysplasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **17**, Article No. 410. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02559-4>
- [13] Narayanan, D.L., Shukla, A., Siddesh, A.R., Stephen, J., Srivastava, P., Mandal, K., *et al.* (2016) Cartilage Hair Hypoplasia: Two Unrelated Cases with g.70 A>G Mutation in RMRP Gene. *The Indian Journal of Pediatrics*, **83**, 1003-1005. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1947-4>
- [14] Sulisalo, T., Sistonen, P., Hästbacka, J., Wadelius, C., Mäkitie, O., de la Chapelle, A., *et al.* (1993) Cartilage-Hair Hypoplasia Gene Assigned to Chromosome 9 by Linkage Analysis. *Nature Genetics*, **3**, 338-341. <https://doi.org/10.1038/ng0493-338>
- [15] Kostjukovits, S., Degerman, S., Pekkinen, M., Klemetti, P., Landfors, M., Roos, G., *et al.* (2016) Decreased Telomere Length in Children with Cartilage-Hair Hypoplasia. *Journal of Medical Genetics*, **54**, 365-370. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104279>
- [16] Castilla-Cortázar, I., Rodríguez De Ita, J., Martín-Estal, I., Castorena, F., Aguirre, G.A., García de la Garza, R., *et al.* (2016) Clinical and Molecular Diagnosis of a Cartilage-Hair Hypoplasia with IGF-1 Deficiency. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **173**, 537-540. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38052>
- [17] Hermanns, P., Bertuch, A.A., Bertin, T.K., Dawson, B., Schmitt, M.E., Shaw, C., *et al.* (2005) Consequences of Mutations in the Non-Coding RMRP RNA in Cartilage-Hair Hypoplasia. *Human Molecular Genetics*, **14**, 3723-3740. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi403>
- [18] Bonafé, L., Dermitzakis, E.T., Unger, S., Greenberg, C.R., Campos-Xavier, B.A., Zankl, A., *et al.* (2005) Evolutionary Comparison Provides Evidence for Pathogenicity of RMRP Mutations. *PLOS Genetics*, **1**, e47. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0010047>
- [19] Burgt, I.V.D., Haraldsson, A., Oosterwijk, J.C., van Essen, A.J., Weemaes, C. and Hamel, B. (1991) Cartilage Hair Hypoplasia, Metaphyseal Chondrodysplasia Type Mckusick: Description of Seven Patients and Review of the Literature. *American Journal of Medical Genetics*, **41**, 371-380. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320410320>
- [20] Arponen, H., Evälahti, M. and Mäkitie, O. (2021) Craniofacial and Craniocervical Features in Cartilage-Hair Hypoplasia: A Radiological Study of 17 Patients and 34 Controls. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 741548. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.741548>
- [21] Kwan, A., Manning, M.A., Zollars, L.K. and Hoyme, H.E. (2012) Marked Variability in the Radiographic Features of Cartilage-Hair Hypoplasia: Case Report and Review of the Literature. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **158**, 2911-2916. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35604>
- [22] Bocca, G., Weemaes, C.M., van der Burgt, I. and Otten, B.J. (2004) Growth Hormone Treatment in Cartilage-Hair

- Hypoplasia: Effects on Growth and the Immune System. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **17**, 47-54. <https://doi.org/10.1515/jpem.2004.17.1.47>
- [23] Obara-Moszyńska, M., Wielanowska, W., Rojek, A., Wolnik-Brzozowska, D. and Niedziela, M. (2013) Treatment of Cartilage-Hair Hypoplasia with Recombinant Human Growth Hormone. *Pediatrics International*, **55**, e162-4. <https://doi.org/10.1111/ped.12215>
- [24] Harada, D., Yamanaka, Y., Ueda, K., Shimizu, J., Inoue, M., Seino, Y., *et al.* (2005) An Effective Case of Growth Hormone Treatment on Cartilage-Hair Hypoplasia. *Bone*, **36**, 317-322. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.08.005>
- [25] Del Borrello, G., Miano, M., Micalizzi, C., Lupia, M., Ceccherini, I., Grossi, A., *et al.* (2022) Sirolimus Restores Erythropoiesis and Controls Immune Dysregulation in a Child with Cartilage-Hair Hypoplasia: A Case Report. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 893000. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.893000>
- [26] Vakkilainen, S., Taskinen, M. and Mäkitie, O. (2020) Immunodeficiency in Cartilage-Hair Hypoplasia: Pathogenesis, Clinical Course and Management. *Scandinavian Journal of Immunology*, **92**, e12913. <https://doi.org/10.1111/sji.12913>