

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.01522

短指/趾的分子遗传学研究进展

毓毅^{1,2}, 梁卉¹, 邓昊¹

1. 中南大学湘雅三医院医学实验中心, 长沙 410013;
2. 中南大学湘雅医学院医药信息系, 长沙 410013

摘要: 短指/趾(Brachydactyly, BD)是指(趾)骨和/或掌(跖)骨短小、缺失或融合导致的手/足先天畸形,是一组以骨发育障碍为特征的肢体畸形疾病。BD可单独出现,也可作为综合征的一种体征,还可伴随其他的手/足畸形如并指/趾、多指/趾、短缺畸形和指/趾骨关节融合出现。绝大多数单纯型BD呈常染色体显性遗传,存在表现度不同和外显不全。大多数单纯型BD和一些综合征型BD的致病基因缺陷已经被鉴定。BMP (Bone morphogenetic protein)通路参与正常指/趾发育,且已知的BD致病基因直接或间接参与该通路。文章综述了BD分子遗传学研究方面的新进展,将有助于BD致病机制的研究和基因诊疗的开展。

关键词: 短指/趾; 骨发育不良; 分子遗传学

Advances in the molecular genetics of brachydactyly

GUO Yi^{1,2}, LIANG Hui¹, DENG Hao¹

1. Center for Experimental Medicine, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China;
2. Department of Medical Information, Xiangya Medical School, Central South University, Changsha 410013, China

Abstract: Brachydactyly (BD) is a general term that refers to shortening of the hands/feet due to small or missing metacarpals/metatarsals and/or phalanges, and forms part of the group of limb malformations characterized by bone dysostosis. It may occur either as an isolated trait or as part of a syndrome. BD may also be accompanied by other hand malformations, such as syndactyly, polydactyly, reduction defects, and symphalangism. In isolated brachydactyly, the inheritance is mostly autosomal dominant with variable expressivity and penetrance. For the majority of isolated BD and some syndromic forms of BD, the causative gene defect has been identified. These studies have shown that the bone morphogenetic protein (BMP) pathway plays a pivotal role in the normal development of digits and joints and that the majority of brachydactyly disease genes are directly or indirectly linked to this pathway. This review summarizes the progress in the molecular genetics of BD, which will contribute to the BD pathogenic mechanism and implementation of genetic clinic.

Keywords: brachydactyly; bone dysostosis; molecular genetics

收稿日期: 2012-04-18; 修回日期: 2012-05-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81101339), 中南大学“升华学者计划”特聘教授岗位(邓昊)项目, 教育部高等学校博士学科点专项科研基金课题(编号: 20110162110026), 中央高校科学研究发展基金项目(编号: 2011JQ014)和湘雅三医院重点培育学科专项基金(临床检验诊断学)资助

作者简介: 毓毅, 博士研究生, 讲师, 研究方向: 分子生物学。Tel: 15211097411; E-mail: yiguo0816@126.com

通讯作者: 邓昊, 博士, 教授, 研究方向: 分子生物学。E-mail: denghao0008@hotmail.com

网络出版时间: 2012/10/10 14:48:04

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20121010.1448.003.html>

短指/趾(Brachydactyly, BD)是指/趾骨和/或掌/跖骨短小、缺失或融合导致的手/足先天畸形,一般手畸形的严重程度高于足^[1]。最新的国际疾病分类和骨发育不良分类认为短/趾指属于肢体骨发育障碍^[2]。短指/趾可单独出现,也可伴随其他症状和体征,如身材矮小或其他骨骼异常(如并指/趾、多指/趾、短缺畸形和指/趾骨关节融合),还可作为复杂畸形综合征的临床表型之一^[1,3]。

目前BD分类主要依据解剖学基础,最常用的为Bell分类^[4]。“Bell分类”根据畸形发生部位和受累程度不同分为5类(A~E),但相同类型BD表型差异可能很大,不同类型BD表型也多有重合,且常发现解剖学分型与分子遗传学类型不甚符合,遗传异质性或新的分型不断被发现,因此根据表型诊断不易确定类型。本文主要依据Online Mendelian Inheritance of Man (OMIM)定义对各类单纯型BD进行讨论。

1 流行病学

BD出现在不同种族背景的人群中。由于多数BD患者未因短指/趾畸形寻求医生诊治,很难确定BD在人群中的整体发生率。A3型及D型BD最常见,但它们的发生率在不同族群之间具有很大的差异性。单纯型BD除了A3和D型外,其他类型较罕见。A3型在不同人种中患病率为3.4%~21%,蒙古人种和美国印第安人中比在白人和黑人中更常见。D型患病率为0.41%~4.0%,以色列阿拉伯人和日本人中患

病率较高^[1,3,4]。在中国人群中也有短指家系的报道^[5,6]。

2 分子遗传学

绝大多数单纯型BD呈常染色体显性遗传^[1,3,4]。A型(A1、A2和A4)、B型、C型、D型和E型BD均有致病基因被确定,克隆了至少8个致病基因,即*IHH*基因(the Indian hedgehog gene, MIM 600726)、*GDF5*基因(the growth and differentiation factor 5 gene, MIM 601146)、*BMPR1B*基因(the bone morphogenetic protein receptor type 1B gene, MIM 603248)、*BMP2*基因(the bone morphogenetic protein 2 gene, MIM 112261)、*ROR2*基因(the receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2 gene, MIM 602337)、*NOG*基因(the homolog of mouse *NOGGIN* gene, MIM 602991)、*HOXD13*基因(the homeobox D13 gene, MIM 142989)和*PTHLH*基因(the parathyroid hormone-like hormone gene, MIM 168470)(表1)。

2.1 A型(Brachydactyly type A, BDA)

仅限于中节指骨短小畸形。根据受累指/趾可分为6个亚型。

表1 短指/趾症的基因位点和致病基因

BD分型	MIM	染色体定位	基因	MIM
Brachydactyly type A1	112500	2q35	<i>IHH</i>	600726
		5p13.3-p13.2	-	607004
		4q22.3	<i>BMPR1B</i>	603248
Brachydactyly type A2	112600	20p12.3	<i>BMP2</i>	112261
		20q11.22	<i>GDF5</i>	601146
Brachydactyly type A3	112700	-	-	-
Brachydactyly type A4	112800	2q31-q32	<i>HOXD13</i>	142989
Brachydactyly type A5	112900	-	-	-
Brachydactyly type A6	112910	-	-	-
Brachydactyly type B1	113000	9q22.31	<i>ROR2</i>	602337
Brachydactyly type B2	611377	17q22	<i>NOG</i>	602991
Brachydactyly type C	113100	20q11.22	<i>GDF5</i>	601146
Brachydactyly type D	113200	2q31.1	<i>HOXD13</i>	142989

Brachydactyly type E1	113300	2q31.1	<i>HOXD13</i>	142989
Brachydactyly type E2	613382	12p11.22	<i>PTHLH</i>	168470

2.1.1 A1 型(Brachydactyly type A1, BDA1; MIM 112500)

BDA1 以所有指/趾短小、拇指/趾第一指节骨短小和偶然发生的中指节和末端指节融合为其临床特征, 其他一些临床表现还包括身材矮小和智力缺陷。BDA1 是首例报道的人类孟德尔常染色体显性遗传性疾病, 也称Farabee型短指/趾^[7]。根据缩短程度可将BDA1分为重度和轻度: 重度BDA1只有正常指/趾的一半, 所有指/趾的中节指骨缺失或者严重发育不全, 也可与远节指骨融合。轻度BDA1中节指骨发育不全较轻, 第2和5指/趾更易受累, 远节骨关节融合限于第5指/趾。指/趾骨短小畸形主要是由于骨骺缺失、骨干缩短以及骨骺发育过早终止, 患者在成年出现身材短小^[1,4]。

目前发现*IHH*基因与该表型发病相关。*IHH*基因位于2q35, 在BDA1家系中已发现9个基因突变, 影响骨生成^[7,8]。Ihh蛋白属于HH(hedgehog)信号蛋白家族, 是骨发育中心信号分子, 控制软骨细胞分化、关节发育和骨形成^[9]。突变的氨基酸通常位于蛋白N端的信号传导结构域内, 靠近蛋白表面, 可能影响其与天然受体结合, 不能诱导下游PTHRP1表达, 导致骨化过度增加, 生长板提前闭合^[8]。携带人类*IHH*突变的小鼠模型中, 突变的IHH与其受体PtcH的结合效率降低, HH信号下调在小鼠中引起BDA1表型^[9]。另一致病基因位点*BDAB1*位于5p13.3-p13.2, 单体型分析D5S819到D5S1986之间11cM区域与该表型的发病相关^[10]。可能还存在第3个位点5p13^[11]。

2.1.2 A2型 (Brachydactyly type A2, BDA2; MIM 112600)

表现为食指和第二个脚趾中节指骨短小, 其他指/趾基本正常。受累中节指/趾骨通常呈长菱形或三角形, 导致第2指/趾远节桡侧偏离。BDA2与BDC有表型重叠, 轻微BDC可能与BDA2相似。然而, 因为在家系内的表型高度可变性, 两种表型之间没有明显区别^[1-4]。

BDA2为常染色体显性遗传疾病, 且具有遗传异质性。*GDF5*, *BMPR1B*和*BMP2*基因杂合变异可引起BDA2表型。*GDF5*基因的杂合突变引起与*BMPR1B*结合的选择性失活或突变干扰*GDF5*成熟肽的前结构域的分裂^[12-14], 4q22.3上的*GDF5*高亲和受体*BMPR1B*自身的显性负突变影响软骨形成也是引起BDA2的原因^[15], 此外, 20p12.3上*BMP2*基因调控区域的杂合重复也造成BDA2^[16]。Kjaer等^[13]将*GDF5*基因突变引起的BDA2称为Mohr-Wriedt型BDA2, 该型BD第4指/趾典型完好, 以区分由*BMPR1B*基因突变引起的BDA2。Lehmann等^[17]提出由*BMPR1B*基因中的R486Q突变引起的BDA2与BDC/1型指/趾骨关节融合类似表型的可变性是由于未知的修饰和/或随机效应。总之, 这些发现提示BDA2是由指/趾发育中的BMP信号的下调引起。*GDF5*中特异的损害与*BMPR1B*的结合突变、*BMPR1B*显性负突变和*BMP2*的调控突变的组合暗示引起BDA2的分子机制是从*BMPR1B*到*BMPR1A*(*BMP2*的高亲和受体)的信号强度的变化。

2.1.3 A3型(Brachydactyly type A3, BDA3; MIM 112700)

仅第5指/趾中节指/趾骨短小畸形。第5指中节指骨短于第4指中节指骨的一半, X线显示有早期锥形骨骺。退化的中节指骨呈菱形或三角形, 造成第5指向桡侧弯曲。该表型较常见, 常在其他的疾病中出现。BDA3不同于其他类型的小指弯曲, 如Kirner畸形(由于其有轴弯曲而致末端指骨放射状弯曲)和屈曲指(Camptodactyly, 指节间关节的弯曲挛缩畸形, 常为第5指)。BDA3表现为外显率不全的常染色体显性遗传, 至目前还未发现BDA3的致病基因或位点^[1]。

2.1.4 A4型(Brachydactyly type A4, BDA4; MIM 112800)

BDA4较为罕见。临床表现为第2和第5指中节指骨短小导致短指, 一些患者第4指受累, 且由于中节指骨形状异常导致远节指骨桡侧偏离。在足中通常第4趾中节趾骨缺失。BDA4家系患者还伴先天性仰趾外翻足和畸形足^[1]。Ohzeki等^[18]发现该表型患者还可表现为身材矮小。

2.1.5 A5型(Brachydactyly type A5 with nail dysplasia, BDA5; MIM 112900)

BDA中较严重的一种, 存在中节指/趾骨缺失伴指甲发育不全, 拇指远节指骨重复。Bass和Cuevas-Sosa等^[19]报道在家系中男-男传递, 为常染色体显性遗传。Temtamy等^[4]认为该类型短指也可能是B型短指。

Fitch^[20]认为BDA1~BDA5 五个亚型中, BDA2和BDA3 仅限于某个指/趾中节指骨短小畸形, 而BDA1、BDA4 和BDA5 为多个指/趾中节指骨受累, 轻者一般 2、5 指中节短小(BDA4), 重者中节指骨缺失(BDA5)。因此建议将BDA4、BDA5 归入BDA1, 并概括BDA1的表现: 手宽、各指均成比例缩短, 但中节指骨缩短最严重。

2.1.6 A6 型(Brachydactyly type A6, BDA6; MIM 112910)

BDA6 表现为中节指骨短小畸形同时伴一系列骨异常如腕、跟、跗骨骨化障碍, 患者肢中部骨骼短小畸形导致身材矮小, 也可能是一种新综合症^[21, 22]。该型BD为常染色体显性遗传, 其致病位点和基因尚未鉴定。

2.2 B 型(Brachydactyly type B, BDB)

BDB是最严重的一种BD, 常染色体显性遗传和外显不全。*ROR2* 基因突变引起BDB1 亚型, *NOG*基因突变引起BDB2 亚型^[23-25]。

2.2.1 B1 型(Brachydactyly type B1; BDB1; MIM 113000)

BDB1 以远节和/或中节指骨的短小畸形或发育不全为特征, 造成类似截肢的表型。其他特征还包括指甲缺失, 中节指骨发育不全及不同程度的远节和近节指骨关节融合。严重患者出现扁宽拇指, 还可伴远节指骨末端分叉或双重远节指骨和并指。

BDB1 呈常染色体显性遗传模式, 致病基因为9q22 上酪氨酸激酶受体*ROR2* 基因。该基因酪氨酸激酶(Tk)结构域N端或C端的杂合突变造成受体截短而引起BDB1^[23]。在中国汉族人群中也发现该基因变异^[26]。突变位点不同, 临床表现存在差异。致病突变位于Tk结构域C端时表现出更严重临床表型: 2~5 指/趾远节和中节指骨发育不全, 拇指远节指骨重复。Tk的N端移码突变, 患者拇指通常不受影响, 远节指骨畸形且表型多变, 通常伴远节指骨关节融

合。*ROR2* 表达于肢芽, 遍及神经、心血管、呼吸、消化、泌尿生殖和骨系统。突变通过直接与*BMPIB* 相互作用来调控BMP通路^[27]。*Ror2* 短指小鼠缺乏远端指节间关节^[28]。9q22 杂合缺失患者并不具有BDB1 症状, *Ror2* 基因杂合缺失小鼠也无异常表型, 提示*ROR2* 引起BDB1 发病是由于基因突变导致突变蛋白功能异常导致, 而非单倍型不足引起^[23, 24, 27, 28]。

2.2.2 B2 型(Brachydactyly type B2, BDB2; MIM 611377)

BDB2 以远节指骨发育不全或缺失为特征, 伴指骨关节融合, 腕/跗骨融合, 局部皮肤性并指。拇指短、拇指指甲发育不全或缺失, 足部表型类似但略轻。典型 BDB2 第 4、5 指远端横向明显截短, 但 2、3 指受累程度较轻。手指远节指骨存在, 常见近端指节间关节异常造成手指不能弯曲并且无弯曲皱痕。严重 BDB2 患者 2~5 指/趾远节和中节指骨完全缺失类似截肢, 可出现近端和/或远端指节间关节融合。腕跗骨联合导致手的小掌骨伴异常形状骨。多数患者由于第一掌骨短小畸形而拇指位置接近手掌, 皮肤性并指主要出现于 2~4 指/趾之间, 对称性收缩。少数患者有感觉神经性耳聋和远视。

*NOG*基因突变可引起BDB2^[25]。*NOG*是一种糖基化的分泌蛋白, 主要表达于神经组织和骨发育时期, 在关节发育中起重要作用。它与BMP结合时形成同源二聚体隐藏两者的受体结合界面, 从而阻止BMP信号转导。*BDB2* 突变不造成功能的重要缺失, 但可能改变*NOG*与BMP结合的能力, 干扰了BMP信号的平衡。

2.3 C 型(Brachydactyly type C, BDC; MIM 113100)

BDC患者表现为 2、3、5 指的短中节指骨伴 2 和/或 3 指的指骨多节化, 第 1 掌骨短小畸形, 而第 4 指相对受累最轻成为最长的指。偶尔出现指骨间融合, 还常伴 2、3 指近节指骨或掌骨的弯曲畸形。足正常或有短趾。还可有短身高、畸形外翻足、Perthes 病、髌关节发育不良或脊椎畸形。BDC临床表现多样, 甚至家系内受累患者的表型差异也很大, 考虑位点异质性、遗传修饰和/或环境等因素可能起重要作用^[1, 3-4, 7]。BDA与BDC临床表型较为相似, 但也存在一定的差异, 如BDC涉及第一掌骨, 而BDA没有;

BDA的指/趾的相对长度：第3指>第4指>第2指>第5指，而BDC中第4指/趾最长，很少受累；BDC还表现为明显“分节过多”^[29]。

BDC表现为常染色体显性遗传伴可变外显率。*GDF5*基因(也称*CDMP1*, the cartilage-derived morphogenetic protein-1)的杂合移码或无义突变造成功能缺失，可引起该表型发生^[30,31]。*GDF5*属于转化生长因子TGF- β 超家族，可诱导骨形成。在肢体发育期间包括早期软骨凝聚、关节间带和软骨膜中均可检测到*Gdf5*的表达。*Gdf5*纯合缺失可致小鼠短肢。用重组*Gdf5*法治疗鼠胚和鸡胚的肢体，造成指/趾的骨和关节模式改变。Yang等^[31]在一个汉族家系中鉴定了*GDF5*基因Y487X突变。

2.4 D型(Brachydactyly type D, BDD; MIM 113200)

临床表现为拇指和大脚趾的远节指骨短而宽，该类型BD较为常见，呈常染色体显性遗传。女性外显完全而男性外显不全，约3/4患者表现为双侧。BDD与BDE表型有重叠，可由*HOXD13*基因突变引起^[32,33]。*HOXA13*多聚丙氨酸延伸突变可引起手-足-生殖器综合征，患者可表现为短拇指，与D型BD表型重叠^[34]。*Hoxd13*基因通过视黄醇通道调控软骨形成。*HOXD13*的突变通过显性-负性或单倍不足机制起作用，与并指表型显著相关。

2.5 E型(Brachydactyly type E, BDE; MIM 113300)

BDE表现为常染色体显性遗传并外显不全，一些家系中还表现为男-男的遗传模式。BDE可分为3个亚型，主要表现为掌/跖骨短小畸形，表型存在明显异质性，家系内患者和家系间患者受累指/趾数目差异很大。E1型，限于第四掌/跖骨的短小畸形；E2型，第1、3指/趾远端指骨和第2、5指/趾中节指骨短缩结合多种跖骨畸形；E3型，该型尚不确定，可能为多种掌骨短小组合但无指/趾骨畸形^[35]。大多数BDE伴随综合征出现，例如Turner综合征、I型Biemond综合征、骨营养不良等。部分BDE患者在临床上与假性副甲状腺低能症难以区分，表现为中等短身高、圆脸，但无异常钙化(或骨化)，精神迟缓或白内障症状。

在单纯型BDE和BDD合并BDE患者中均发现*HOXD13*基因突变^[32,36]。已发现位于*HOXD13*转录因子的同源域的2个错义替换(S308C和I314L)和2

个无义(E181X和R274X)与BDE相关，错义突变改变蛋白与DNA的亲合力。BDE2伴短身高、学习障碍或严重高血压，由12p11.22上*PTHLH*基因杂合突变引起，该基因在骨发育中有重要作用^[37,38]。BDE另一亚型患者还表现为身材矮小和严重高血压，连锁分析确定发现与12p上与该亚型有关^[39]。

2.6 其他类型

Meiselman等^[40]发现一个具有BDA2和BDD特征的短指/趾家系，命名为A7型短指/趾(brachydactyly type A7, BDA7)，该型在OMIM中未列出。

Pitt等^[41]描述了一种“新”短指(Brachydactyly Combined B and E Types; MIM 112440)，一个4代家系12名患者中发现B和E型表型共存，伴手尺骨侧远端指骨发育不全及一个或多个掌骨缩短。患者并不像E型短指有短身高，存在男-男传递，提示为常染色体显性遗传，以家系名称命名为Ballard短指。Jensen等报道一个类似家系，但他们认为两个家系中的这种体征与E2亚型一致^[42]。

3 诊断、治疗和预后

BD的诊断包括人体测量、X光片检测和基因检测等。目前无适用于所有短指/趾类型的治疗方法，仅在影响了手部功能或美容时才进行整形手术，一般均不治疗。手功能受损时，采用物理治疗或手部运动可改善握力和灵活性。足有骨骼变化以致行走不易的患者，手术和物理治疗有效。外科手术可延长严重型患者手/足骨骼，也对有显著弯指、并指或先天指骨关节强直有效。BD伴其他疾患如高血压，还需对症治疗。单纯型BD有较好预后。预后完全取决于短指的性质，如果短指/趾是某种综合征的特征之一，预后通常取决于相关畸形的性质。

4 展望

BD是一系列病征，包括骨元件短小畸形或缺失，暗示发病机制与骨生长和成形相关。BD(如BDA2、BDB2和BDC型)可由BMP通路中不同基因突变引起，这些致病基因突变主要造成BMP信号的上调或下调。BD是一群临床表型多样、遗传异质性很强的骨发育异常性疾病，致病基因在肢体骨骼及其它器官发育中起重要作用，疾病分型随着更多

致病基因及突变的鉴定而不断改进。由于指/趾骨发育涉及多个基因, 基因内突变位点存在差异, 表现遗传学或其它未知因素可能共同参与骨及附着物的发育, 决定了 BD 临床表型的多样性, 细致的临床及生化检测特别是基因诊断有助于深入了解各亚型 BD 发病机制, 克隆新的致病基因, 特别是涉及 BMP 通路的基因, 构建遗传缺陷动物模型有助于阐明 BD 发病机制和开展实验性治疗研究。

参考文献(References):

- [1] Temtamy SA, Aglan MS. Brachydactyly. *Orphanet J Rare Dis*, 2008, 3(1): 15. [DOI](#)
- [2] Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Rimoin DL, Robertson S, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Unger S, Zabel B, Superti-Furga A. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A(5): 943–968.
- [3] Mundlos S. The brachydactylies: a molecular disease family. *Clin Genet*, 2009, 76(2): 123–136. [DOI](#)
- [4] Temtamy SA, Mckusick VA. The genetics of hand malformations. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 1978, 14(3): 1–619. [DOI](#)
- [5] 余朝文, 廖明健. 一个短指(趾)少指(趾)节畸形家系的调查. *遗传*, 1996, 18(6): 18–19. [DOI](#)
- [6] 王守诚, 王志勇, 冀金良, 王立功. 一个短指(趾)节病家系的调查. *遗传*, 1989, 11(3): 32–33. [DOI](#)
- [7] Yang XP, She CW, Guo JZ, Yu ACH, Lu YJ, Shi XL, Feng GY, He L. A locus for brachydactyly type A-1 maps to chromosome 2q35-q36. *Am J Hum Genet*, 2000, 66(3): 892–903. [DOI](#)
- [8] Gao B, Guo JZ, She CW, Shu AL, Yang MS, Tan Z, Yang XP, Guo SZ, Feng GY, He L. Mutations in *IHH*, encoding Indian hedgehog, cause brachydactyly type A-1. *Nat Genet*, 2001, 28(4): 386–388. [DOI](#)
- [9] Gao B, Hu JX, Stricker S, Cheung M, Ma G, Law KF, Witte F, Briscoe J, Mundlos S, He L, Cheah KSE, Chan D. A mutation in *Ihh* that causes digit abnormalities alters its signalling capacity and range. *Nature*, 2009, 458(7242): 1196–1200. [DOI](#)
- [10] Armour CM, McCreedy ME, Baig A, Hunter AG, Bulman DE. A novel locus for brachydactyly type A1 on chromosome 5p13.3-p13.2. *J Med Genet*, 2002, 39(3): 186–188.
- [11] Kirkpatrick TJ, Au KS, Mastrobattista JM, McCreedy ME, Bulman DE, Northrup H. Identification of a mutation in the Indian Hedgehog (*IHH*) gene causing brachydactyly type A1 and evidence for a third locus. *J Med Genet*, 2003, 40(1): 42–44. [DOI](#)
- [12] Seemann P, Schwappacher R, Kjaer KW, Krakow D, Lehmann K, Dawson K, Stricker S, Pohl J, Plöger F, Staub E, Nickel J, Sebald W, Knaus P, Mundlos S. Activating and deactivating mutations in the receptor interaction site of GDF5 cause symphalangism or brachydactyly type A2. *J Clin Invest*, 2005, 115(9): 2373–2381. [DOI](#)
- [13] Kjaer KW, Eiberg H, Hansen L, van der Hagen CB, Rosendahl K, Tommerup N, Mundlos S. A mutation in the receptor binding site of GDF5 causes Mohr-Wriedt brachydactyly type A2. *J Med Genet*, 2006, 43(3): 225–231. [DOI](#)
- [14] Ploger F, Seemann P, Schmidt-Von KM, Lehmann K, Seidel J, Kjaer KW, Pohl J, Mundlos S. Brachydactyly type A2 associated with a defect in proGDF5 processing. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(9): 1222–1233. [DOI](#)
- [15] Lehmann K, Seemann P, Stricker S, Sammar M, Meyer B, Süring K, Majewski F, Tinschert S, Grzeschik K H, Müller D, Knaus P, Nürnberg P, Mundlos S. Mutations in bone morphogenetic protein receptor 1B cause brachydactyly type A2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(21): 12277–12282. [DOI](#)
- [16] Su PQ, Ding HK, Huang DS, Zhou Y, Huang WJ, Zhong LY, Vyse TJ, Wang Y. A 4.6 kb genomic duplication on 20p12.2-12.3 is associated with brachydactyly type A2 in a Chinese family. *J Med Genet*, 2011, 48(5): 312–316. [DOI](#)
- [17] Lehmann K, Seemann P, Boergermann J, Morin G, Reif S, Knaus P, Mundlos S. A novel R486Q mutation in *BMPR1B* resulting in either a brachydactyly type C/symphalangism-like phenotype or brachydactyly type A2. *Eur J Hum Genet*, 2006, 14(12): 1248–1254. [DOI](#)
- [18] Ohzeki T, Hanaki K, Motozumi H, Ohtahara H, Shiraki K, Yoshioka K. Brachydactyly type A-4 (Temtamy type) with short stature in a Japanese girl and her mother. *Am J Med Genet*, 1993, 46(3): 260–262. [DOI](#)
- [19] Bass HN. Familial absence of middle phalanges with nail dysplasia: a new syndrome. *Pediatrics*, 1968, 42(2): 318–323.
- [20] Fitch N. Classification and identification of inherited brachydactylies. *J Med Genet*, 1979, 16(1): 36–44. [DOI](#)
- [21] Osebold WR, Remondini DJ, Lester EL, Spranger JW, Opitz JM, Reynolds JF. An autosomal dominant syndrome of short stature with mesomelic shortness of limbs, abnormal carpal and tarsal bones, hypoplastic middle phalanges, and bipartite calcanei. *Am J Med Genet*, 1985, 22(4): 791–809. [DOI](#)

- [22] Sheffield LJ, Mayne VM, Danks DM, Opitz JM. Osebold-Remondini syndrome vs chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet*, 1987, 28(2): 507. [DOI](#)
- [23] Oldridge M, Fortuna AM, Maringa M, Propping P, Mansour S, Pollitt C, DeChiara TM, Kimble RB, Valenzuela DM, Yancopoulos GD, Wilkie AO. Dominant mutations in ROR2, encoding an orphan receptor tyrosine kinase, cause brachydactyly type B. *Nat Genet*, 2000, 24(3): 275–278. [DOI](#)
- [24] Lü D, Luo Y, Yang W, Cao LH, Wen YR, Zhao XH, Sun M, Lo WH, Zhang X. A novel single-base deletion in ROR2 causes atypical brachydactyly type B1 with cutaneous syndactyly in a large Chinese family. *J Hum Genet*, 2009, 54(7): 422–425. [DOI](#)
- [25] Lehmann K, Seemann P, Silan F, Goecke TO, Irgang S, Kjaer KW, Kjaergaard S, Mahoney MJ, Morlot S, Reissner C, Kerr B, Wilkie AO, Mundlos S. A new subtype of brachydactyly type B caused by point mutations in the bone morphogenetic protein antagonist NOGGIN. *Am J Hum Genet*, 2007, 81(2): 388–396. [DOI](#)
- [26] 李聪敏, 王凤羽, 孙伟伟, 韩淑丽, 常明秀, 丰慧根. 一个中国B1型短指家系致病基因的突变分析. *遗传*, 2011, 33(2): 147–152. [DOI](#)
- [27] Sammar M, Stricker S, Schwabe GC, Sieber C, Hartung A, Hanke M, Oishi I, Pohl J, Minami Y, Sebald W, Mundlos S, Knaus P. Modulation of GDF5/BRI-b signalling through interaction with the tyrosine kinase receptor Ror2. *Genes Cells*, 2004, 9(12): 1227–1238. [DOI](#)
- [28] Raz R, Stricker S, Gazzerro E, Clor JL, Witte F, Nistala H, Zabski S, Pereira RC, Stadmeier L, Wang X, Gowen L, Sleeman MW, Yancopoulos GD, Canalis E, Mundlos S, Valenzuela DM, Economides AN. The mutation *ROR2*^{W749X}, linked to human BDB, is a recessive mutation in the mouse, causing brachydactyly, mediating patterning of joints and modeling recessive Robinow syndrome. *Development*, 2008, 135(9): 1713–1723. [DOI](#)
- [29] Robin NH, Gunay-Aygun M, Polinkovsky A, Warman ML, Morrison S. Clinical and locus heterogeneity in brachydactyly type C. *Am J Med Genet*, 1997, 68(3): 369–377. [DOI](#)
- [30] Polinkovsky A, Robin NH, Thomas JT, Irons M, Lynn A, Goodman FR, Reardon W, Kant SG, Brunner HG, van der Burgt I, Chitayat D, McGaughan J, Donnai D, Luyten FP, Warman ML. Mutations in *CDMP1* cause autosomal dominant brachydactyly type C. *Nat Genet*, 1997, 17(1): 18–19. [DOI](#)
- [31] Yang W, Cao LH, Liu WL, Jiang L, Sun M, Zhang D, Wang SS, Lo WHY, Luo Y, Zhang X. Novel point mutations in GDF5 associated with two distinct limb malformations in Chinese: brachydactyly type C and proximal symphalangism. *J Hum Genet*, 2008, 53(4): 368–374. [DOI](#)
- [32] Johnson D, Kan SH, Oldridge M, Trembath RC, Roche P, Esnouf RM, Giele H, Wilkie AO. Missense mutations in the homeodomain of HOXD13 are associated with brachydactyly types D and E. *Am J Hum Genet*, 2003, 72(4): 984–997. [DOI](#)
- [33] Kuss P, Villavicencio-Lorini P, Witte F, Klose J, Albrecht AN, Seemann P, Hecht J, Mundlos S. Mutant Hoxd13 induces extra digits in a mouse model of synpolydactyly directly and by decreasing retinoic acid synthesis. *J Clin Invest*, 2009, 119(1): 146–156. [DOI](#)
- [34] Utsch B, Becker K, Brock D, Lentze MJ, Bidlingmaier F, Ludwig M. A novel stable polyalanine [poly(A)] expansion in the HOXA13 gene associated with hand-foot-genital syndrome: proper function of poly(A)-harbouring transcription factors depends on a critical repeat length? *Hum Genet*, 2002, 110(5): 488–494. [DOI](#)
- [35] Hertzog KP. Brachydactyly and pseudo-pseudohypoparathyroidism. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 1968, 17(3): 428–438. [DOI](#)
- [36] Jamsheer A, Sowinska A, Kaczmarek L, Latos-Bieleńska A. Isolated brachydactyly type E caused by a HOXD13 nonsense mutation: a case report. *BMC Med Genet*, 2012, 13: 4. [DOI](#)
- [37] Klopocki E, Hennig BP, Dathe K, Kolln R, de Ravel T, Baten E, Blom E, Gillerot Y, Weigel JFW, Krüger G, Hiort O, Seemann P, Mundlos S. Deletion and point mutations of *PTHLH* cause brachydactyly type E. *Am J Hum Genet*, 2010, 86(3): 434–439. [DOI](#)
- [38] Maass PG, Wirth J, Aydin A, Rump A, Stricker S, Tinschert S, Otero M, Tschimochi K, Goldring MB, Luft FC, Böhring S. A cis-regulatory site downregulates PTHLH in translocation t(8;12)(q13;p11.2) and leads to Brachydactyly Type E. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(5): 848–860. [DOI](#)
- [39] Schuster H, Wienker TE, Bähring S, Bilginturan N, Toka HR, Neitzel H, Jeschke E, Toka O, Gilbert D, Lowe A, Ott J, Haller H, Luft FC. Severe autosomal dominant hypertension and brachydactyly in a unique Turkish kindred maps to human chromosome 12. *Nat Genet*, 1996, 13(1): 98–100. [DOI](#)
- [40] Meiselman SA, Berkenstadt M, Ben-Ami T, Goodman RM. Brachydactyly type A-7 (Smorgasbord): a new entity. *Clin Genet*, 1989, 35(4): 261–267. [DOI](#)
- [41] Pitt P, Williams I. A new brachydactyly syndrome with similarities to Julia Bell types B and E. *J Med Genet*, 1985,

- 22(3): 202–204. [DOI](#)
- [42] Jensen K, Hoo JJ. Is brachydactyly type Ballard a variant of brachydactyly type E? *Am J Med Genet A*, 2004, 129(1): 95–97. [DOI](#)