

## Pai综合征的研究进展

刘小旭<sup>1,2</sup> 马坚<sup>1,3</sup> 石冰<sup>4</sup> 黄永清<sup>1,3</sup>

- 1.宁夏医科大学口腔医学院 银川 750004; 2.长治医学院附属和平医院口腔科 长治 046000;  
3.宁夏医科大学总医院口腔医院口腔颌面外科 银川 750004;  
4.口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心  
四川大学华西口腔医院唇腭裂外科 成都 610041

**[摘要]** Pai综合征是一种罕见的综合征型唇腭裂, 1987年由Pai等首次报道。其主要特征是先天性颜面部皮肤息肉、中线唇裂、腭体脂肪瘤等。该疾病的表型复杂, 临床诊断较为困难, 目前还尚未形成统一的诊断标准。有关其病因及发病机制的报道较少, 且仍未阐明。本文总结了所有已报道的66例Pai综合征患者, 并就其临床表型、发病机制、诊断标准及治疗现状进行综述, 以期对Pai综合征的诊疗及研究提供依据。

**[关键词]** Pai综合征; 临床表型; 病因学研究; 诊断标准; 治疗

**[中图分类号]** R 782 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2019009



开放科学(资源服务)  
标识码(OSID)

**Research progress on Pai syndrome** Liu Xiaoxu<sup>1,2</sup>, Ma Jian<sup>1,3</sup>, Shi Bing<sup>4</sup>, Huang Yongqing<sup>1,3</sup>. (1. College of Stomatology, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. Dept. of Stomatology, Affiliated Heping Hospital of Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China; 3. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Hospital of Stomatology, The General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 4. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Cleft Lip and Palate Surgery, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

This study was supported by Ningxia Higher Education Research project (Ngy2016121), The open subject of the State Key Laboratory of Oral Diseases in West China School of Stomatology, Sichuan University (SKLOD2017OF08) and National Natural Science Foundation of China (81560181, 81600853).

**[Abstract]** Pai syndrome is a rare syndromic cleft lip and/or palate, which was first reported by Pai and collaborators in 1987. It is characterized by congenital cutaneous polyps, midline cleft lip and pericallosal lipoma. It is difficult to identify due to complex phenotypes. A specific diagnostic standard has not been formed at present. The literatures about its etiology and pathogenesis were few and still unexplained. This report summarized 66 cases of Pai syndrome which had been reported, and analyzed its clinical phenotypes, pathogenesis, diagnostic criteria and treatment status in order to provide new vision for etiology, diagnosis and treatment.

**[Key words]** Pai syndrome; clinical phenotype; etiological study; diagnostic criteria; treatment

Pai综合征(Pai syndrome, PS)是一种罕见

[收稿日期] 2018-09-12; [修回日期] 2019-02-24

[基金项目] 宁夏高等教育科研项目(Ngy2016121); 四川大学华西口腔医学院口腔疾病研究国家重点实验室开放课题(SKLOD2017OF-08); 国家自然科学基金(81560181, 81600853)

[作者简介] 刘小旭, 住院医师, 硕士, Email: liuxiaoxu108@126.com

[通信作者] 黄永清, 教授, 博士, Email: yongqinghuang\_6510@126.com

com

的先天性中线处面部发育缺陷性疾病, 除颜面部中线处尤其是鼻部皮肤息肉、中线唇裂(midline cleft lip, MCL)、中枢神经系统(central nervous system, CNS)畸形、眼部畸形<sup>[1-7]</sup>外, 还有很多较少见的临床表现, 如: 中线牙槽突裂、上腭前中缝牙槽突处息肉、鼻裂、上唇重系带、前额中线处息肉、腭体发育不全等。本病在幼儿时期甚至胚胎时期即可发现, 女性略多于男性, 约

1.5 : 1 (39 : 26), 无明显地域及民族分布差异, 发病率不详, 预后尚可。其偶可表现为家族聚集性<sup>[2,7-8]</sup>。国外有关该病的报道较少, 国内尚无类似的报道。其临床表型较多, 目前暂无统一的临床诊断标准, 且该病与额鼻发育不良综合征不易区别。为更好地了解PS的临床特征、明确诊断及明确病因, 本文纳入所有符合Castori等<sup>[9]</sup>或Lederer等<sup>[5]</sup>制定的诊断标准的PS患者, 总结回顾了文献中已报道的66例患者及其特征, 并对其作一综述。

## 1 临床表型

### 1.1 颜面部中线处息肉

颜面部中线处息肉最好发部位是鼻部, 几乎可见于所有已报道的病例中, 数量为1~2个不等, 多见于鼻孔处, 其次为鼻小柱、鼻背及鼻尖部, 也可同时位于2个及以上部位。发生于鼻孔部的息肉一般位于单侧, 偶可见于双侧<sup>[3,10-12]</sup>。文献报道了27例患者鼻部息肉的病检结果, 多表现为脂肪组织、纤维上皮组织为主的脂肪瘤及纤维上皮息肉, 少数亦含有鳞状上皮、呼吸道上皮<sup>[13]</sup>及皮脂腺和滤泡<sup>[14]</sup>, 仅1例表现为上皮囊肿<sup>[8]</sup>。鼻部息肉可导致鼻畸形, 甚至完全阻塞鼻孔, 导致患者通气障碍<sup>[15]</sup>。额部息肉也较常见, 位于前额中线处, 文献中约报道过14例患者有此表型, 其中2例获得其病检结果, 主要成分为脂肪组织。口内息肉最常见于上腭前中缝牙槽突处息肉, 偶可见于唇系带处<sup>[16]</sup>及上唇裂隙间<sup>[17]</sup>。

### 1.2 中线面裂

中线面裂是PS的另一特征, 以MCL伴或不伴牙槽突裂最多见, 其次为鼻裂及上唇重系带, 软腭裂最少见。MCL发生率较低, 大约占有唇裂患者的0.45%~0.73%<sup>[18]</sup>。MCL裂开程度可不同, 轻度者仅表现为上唇中部凹陷的隐性唇裂, 重度者则表现为自唇红缘延伸至鼻部的完全性正中唇裂伴鼻裂。回顾文献发现, 在伴有鼻裂的PS患者中, 有10例同时表现有前额病变, 如: 前额部肿物、额骨畸形、前额部脱发等<sup>[18-20]</sup>, 因此推断其鼻裂表型可能与颅部畸形关系密切<sup>[21]</sup>。

### 1.3 CNS畸形

CNS畸形主要表现为胼胝体脂肪瘤 (corpus callosum lipoma, CCL), 常常伴胼胝体发育不全, 偶也可呈脊髓脂肪瘤<sup>[7]</sup>、颅内钙化<sup>[10]</sup>、胼胝体

缺失<sup>[9]</sup>等, 一般通过CT或磁共振成像检查发现。CCL是一种罕见的病变, 占有颅内病变的0.06%~0.46%, 其可分2型, 一型是曲线型, 另一型是管结型, 其相比曲线型可能更加严重、发病时间更早<sup>[19]</sup>。CNS畸形最常见的神经系统表现是癫痫, 但PS患者出现癫痫或局灶性神经功能缺损等症状却极少见。Lederer等<sup>[5]</sup>报道了1个儿童4岁时发生过癫痫, 但其神经系统及脑部核磁共振检查均正常。Imai等<sup>[14]</sup>对1个伴有胼胝体脂肪瘤的女性患者进行了长达8年的随访, 发现其存在认知障碍, 8岁时该患者被诊断为注意力缺陷多动障碍, 但有关胼胝体脂肪瘤与注意力缺陷多动障碍是否存在因果关系尚不确定。

### 1.4 眼部畸形

PS另一较常见的特征是眼部畸形, 病变主要位于眼前节, 常见临床表现包括眼前节发育不全、角膜白斑、小角膜、虹膜异色症、结膜脂肪瘤<sup>[1,3-4,12]</sup>。其他较少见的畸形有后圆锥形晶状体、弱视<sup>[5,22]</sup>、眶距过宽、睑裂偏斜<sup>[2]</sup>、内眦赘皮<sup>[5]</sup>、瞳孔残膜<sup>[3,6,9,22]</sup>、眼部皮样囊肿<sup>[6,11,22]</sup>、视网膜脱色素改变、视盘周围色素环、黄斑部脱色素<sup>[23]</sup>及脉络膜骨瘤<sup>[24]</sup>等。

### 1.5 其他畸形

PS还有一些较为少见的临床表现, 在颜面部主要为眶距、额部及鼻部过宽, 鼻翼部分缺失<sup>[5]</sup>, 上腭中线处窦道<sup>[25]</sup>, 前额脱发<sup>[5,18,26]</sup>等。全身其他部位偶也可见心脏畸形 (膜周部室间隔缺损<sup>[2-3]</sup>、室间隔病变<sup>[12,24]</sup>、左位心<sup>[27]</sup>)、腹股沟疝、隐睾症、第五指先天性侧弯的症状<sup>[7]</sup>、脚趾过大、肌张力低<sup>[2-3,18]</sup>、皮纹异常、身材矮小、智力低下<sup>[3-4,7]</sup>、尿道下裂、骶骨凹陷、轻度漏斗胸、双小指弯曲、胃食管反流<sup>[5]</sup>、颈椎多发性病变<sup>[24]</sup>等。

PS主要临床表现及百分比见表1。

## 2 病因学研究

PS病因不清, 遗传模式不确定。目前主要报道过常染色体显性遗传、X-连锁隐性遗传及常染色体隐性遗传这3种模式, 也有学者认为可能是环境因素或新生 (de novo) 突变等引起。Pai等<sup>[7]</sup>、Rudnik-Schöneborn和Zerres<sup>[2]</sup>分别报道过1例患者与其父母有相似的临床表现; 2006年, Lees等<sup>[8]</sup>报道了1个5代家系, 表现为MCL、中线处鼻部皮样囊肿; 这些病例说明PS可能是1种常染色体显性遗传

传疾病。Masuno等<sup>[3]</sup>对1例女性患者进行了核型分析,发现了46, X, t(X;16)(q28;q11.2), 提出PS的X-连锁隐性遗传模式。Al-Mazrou等<sup>[28]</sup>于2001年报道了1对同卵双胞胎,只有1个患有PS,故提出PS也可能由环境或其他因素(如子宫内病变)引起。此外,这种疾病的散发模式也可能支

持常染色体隐性遗传模式。

Li和Galvin<sup>[22]</sup>应用微阵列比较基因组杂交技术发现了1个位于4q35.2上的1.071 Mbp的复制,该变异在基因组变异数据库中注释为良性突变,但无与之相关联的疾病,包括唇腭裂在内,因此认为其与PS无关。

表 1 PS主要临床表现及百分比

Tab 1 Main clinical phenotypes and proportion of PS

文献	颜面部中线处息肉		中线面裂		CNS畸形		眼部畸形
	鼻部息肉	上腭前中缝牙槽突处息肉	MCL	上唇重系带	CCL	胼胝体发育不全	
Castori等 <sup>[9]</sup>	21/21 (100%)	-	17/21 (81%)	-	11/13 (85%)	-	4/6 (66%)
本文	65/66 (98%)	14/66 (21%)	46/66 (70%)	12/66 (18%)	48/66 (73%)	15/66 (23%)	22/66 (33%)

### 3 诊断标准

Castori等<sup>[9]</sup>于2007年总结了之前的报道并制定出PS的诊断标准为:至少1个鼻息肉及中线面裂(MCL伴或不伴牙槽嵴裂)和/或上腭前中缝牙槽突处息肉。Lederer等<sup>[5]</sup>于2012年建议修正PS的诊断标准为先天性鼻息肉加以下3项中的任何1项:MCL(伴或不伴牙槽嵴裂)、上腭前中缝牙槽突处息肉、CCL。还有学者认为PS的确诊必须包含MCL、鼻部皮肤息肉及中线处CNS脂肪瘤<sup>[22-23]</sup>。目前,有学者<sup>[6,9]</sup>提出眼部畸形可辅助诊断PS,进一步为阐明PS的发病机制提供了线索。本文中总结发现,伴有眼部畸形的患者约占1/3,但部分患者可能未进行眼部检查,其比例很大程度上或许被低估了。

PS与额鼻发育不良综合征较难区别,主要临床表现均为中线面裂,且均可伴有CCL,但前者同时伴有先天性鼻部中线处息肉,可作为两者最主要的区别。也有学者<sup>[7-8,11,22]</sup>认为PS可能是额鼻发育不良综合征的一种亚型。因此有必要从分子水平探讨PS的病因,这对其临床确诊、发病机制研究及预后的预测都有很大的促进。

### 4 治疗现状

PS患者多于早期即行颜面部裂隙修整术及面部肿物切除术。MCL治疗方法与单侧或双侧唇裂类似,采用传统的“Z”成形术或“V-Y”成形术。鼻部、口腔内及前额部肿物多数为良性,较少涉及功能性问题,且位置表浅,一般在进行面

部中线裂这些复杂手术过程中一并予以根治性切除。有学者<sup>[21]</sup>认为,一期修复时应尽可能多的保存鼻部结构的骨膜及软骨膜,以防影响鼻骨的发育。颅内脂肪瘤主要临床症状为癫痫,但总结已报到的文献发现PS患者很少伴发癫痫,且手术风险过高,一般以观察和长期随访为主。

PS的临床表型较多,病因不明,诊断困难,有关其发病机制亟待进一步研究。随着对罕见疾病研究的不断深入,未来通过基因组学测序手段,有希望能找到PS的致病基因,将有利于从分子水平认识PS,为阐明其发病原因提供新的思路,并有助于完善其诊断标准,从而为临床医师对本病的认识及诊断给予更多的帮助,进一步为临床遗传咨询提供依据。

### 5 参考文献

- [1] Preece JM, Kearns DB, Wickersham JK, et al. Nasal lipoma[J]. J Laryngol Otol, 1988, 102(11): 1044-1046.
- [2] Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. A further patient with Pai syndrome with autosomal dominant inheritance[J]. J Med Genet, 1994, 31(6): 497-498.
- [3] Masuno M, Imaizumi K, Fukushima Y, et al. Median cleft of upper lip and pedunculated skin masses associated with de novo reciprocal translocation 46,X,t(X;16)(q28;q11.2)[J]. J Med Genet, 1997, 34(11): 952-954.
- [4] Mishima K, Mori Y, Minami K, et al. A case of Pai syndrome[J]. Plast Reconstr Surg, 1999, 103(1): 166-170.
- [5] Lederer D, Wilson B, Lefesvre P, et al. Atypical fin-

- dings in three patients with Pai syndrome and literature review[J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(11): 2899-2904.
- [6] Tormey P, Bilic Cace I, Boyle MA. Ocular dermoid in Pai syndrome: a review[J]. *Eur J Med Genet*, 2017, 60(4): 217-219.
- [7] Pai GS, Levkoff AH, Leithiser RE Jr. Median cleft of the upper lip associated with lipomas of the central nervous system and cutaneous polyps[J]. *Am J Med Genet*, 1987, 26(4): 921-924.
- [8] Lees MM, Connelly F, Kangesu L, et al. Midline cleft lip and nasal dermoids over five generations: a distinct entity or autosomal dominant Pai syndrome[J]. *Clin Dysmorphol*, 2006, 15(3): 155-159.
- [9] Castori M, Rinaldi R, Bianchi A, et al. Pai syndrome: first patient with agenesis of the corpus callosum and literature review[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2007, 79(10): 673-679.
- [10] Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A, Saavedra D, et al. Frontonasal dysplasia: analysis of 21 cases and literature review[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1996, 25(2): 91-97.
- [11] Guion-Almeida ML, Mellado C, Beltrán C, et al. Pai syndrome: report of seven South American patients [J]. *Am J Med Genet A*, 2007, 143A(24):3273-3279.
- [12] Ocak Z, Yazicioglu HF, Aygun M, et al. Prenatal detection of Pai syndrome without cleft lip and palate: a case report[J]. *Genet Couns*, 2013, 24(1): 1-5.
- [13] Dobrocky T, Ebner L, Liniger B, et al. Pre- and postnatal imaging of Pai syndrome with spontaneous intrauterine closure of a frontal cephalocele[J]. *Pediatr Radiol*, 2015, 45(6): 936-940.
- [14] Imai Y, Kure S, Nara C, et al. Mental development and surgical prognosis of Pai syndrome: a case report and review of the literature[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2019, 56(2): 273-279.
- [15] Melloni-Magnelli LF, de La Garza-Giacoman R, Martinez-Leija H, et al. First clinical case of Pai Syndrome in México[J]. *Cir Plást Iberolatinoam*, 2015, 41(2): 183-189.
- [16] Ponniah RD. Midline cleft lip with associated abnormalities[J]. *J Laryngol Otol*, 1977, 91(2): 177-181.
- [17] Azurdia J, Burke L, Laub D Jr. Pai syndrome: median cleft lip, corpus callosum lipoma, and fibroepithelial skin tag[J]. *Eplasty*, 2014, 14: ic7.
- [18] Savasta S, Chiapedi S, Perrini S, et al. Pai syndrome: a further report of a case with bifid nose, lipoma, and agenesis of the corpus callosum[J]. *Childs Nerv Syst*, 2008, 24(6): 773-776.
- [19] Chousta A, Ville D, James I, et al. Pericallosal lipoma associated with Pai syndrome: prenatal imaging findings[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 32(5): 708-710.
- [20] Blouet M, Belloy F, Jeanne-Pasquier C, et al. Pai syndrome: challenging prenatal diagnosis and management[J]. *Pediatr Radiol*, 2014, 44(9):1184-1187.
- [21] Vaccarella F, Pini Prato A, Fasciolo A, et al. Phenotypic variability of Pai syndrome: report of two patients and review of the literature[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 37(11): 1059-1064.
- [22] Li E, Galvin JA. Ophthalmic abnormalities of Pai syndrome: a case report and review of literature[J]. *Ophthalmic Genet*, 2018, 39(2): 282-285.
- [23] Abdelmaaboud M, Nimeri N. Pai syndrome: first reported case in Qatar and review of literature of previously published cases[J]. *BMJ Case Rep*, 2012, 2012: bcr0220125940.
- [24] Huckstadt V, Heis Mendoza ME, Moresco A, et al. Pai syndrome: two new cases with unusual manifestations[J]. *Arch Argent Pediatr*, 2018, 116(2): e336-e340.
- [25] Szeto C, Tewfik TL, Jewer D, et al. Pai syndrome (median cleft palate, cutaneous nasal polyp, and midline lipoma of the corpus callosum): a case report and literature review[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2005, 69(9):1247-1252.
- [26] Coban YK, Boran C, Omeroglu SA, et al. Pai syndrome: an adult patient with bifid nose and frontal hairline marker[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2003, 40(3): 325-328.
- [27] Patil SB, Harsh S. Lipoma of Columella with septal extension in Pai syndrome: report of a rare case[J]. *BMC Ear Nose Throat Disord*, 2017, 17: 2.
- [28] Al-Mazrou KA, Al-Rekabi A, Alorainy IA, et al. Pai syndrome: a report of a case and review of the literature[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2001, 61(2): 149-153.

( 本文编辑 张玉楠 )