

家族性低血磷性抗维生素 D 佝偻病一家系三例

刘家杰, 魏艳珍, 林长和, 林中尧, 杜聿煊

【中图分类号】R814.41; R596 【文献标识码】D 【文章编号】1000-0313(2011)10-1129-02

病例资料 家族 3 位患者均神志清楚、智力正常,能从事一般体力劳动,表现为身材矮小、双下肢弯曲畸形。病例 1(先证者):男,20 岁,身高 148 cm,双膝外翻、行走活动受限近 15 年,逐步进展,近年来明显加重,偶感乏力,无明显骨关节痛、盗汗。脊柱曲度变直,X 形腿,双膝外翻角度约 25° 。血 ALP 347 U/l, P 0.64 mmol/l, Ca 1.99 mmol/l。病例 2(先证者之

母):女,43 岁,身高 146 cm,自幼双下肢弯曲畸形,右下肢明显,O 形腿,行走不稳,鸭步态,随年龄渐加重。骨骼疼痛,7、8 岁始牙齿脱落,至 15 岁全部脱落。无特殊面容,月经正常。血 ALP 130 U/l, P 0.72 mmol/l, Ca 正常。病例 3(先证者之兄):男,23 岁,因左膝外翻畸形 10 余年,加剧 2 年行截骨矫形术。身高 150 cm, X 形腿,左膝明显外翻,角度约 20° ,左下肢短缩约 2 cm。



图 1 a) 长管骨弯曲短缩,关节端膨大,弯曲处皮质增厚、松化分层;b) 双膝关节外翻,关节端膨大以股骨内髁明显;c) 侧位前弓状,桡骨明显,髓腔内见横行致密骨间隔。双侧尺桡骨中上段弯曲、桡骨为甚,关节端硬化;d) 脊柱各椎体小梁粗疏,终板面及小关节硬化,椎体及附件呈“棉絮状”。牙列不齐、部分缺损,颈椎小关节硬化明显;e) 腰椎终板面硬化明显及横行致密线,呈特征性“夹心饼”征;f) 骨盆诸骨小梁粗疏、细疏紊乱,骨盆口变扁变小、呈“三角形”,坐骨下缘见髁下疏松带,耻骨支及坐骨支示骨质转换现象;双侧骶髂关节及耻骨联合毛刷样,间隙增宽;g) 前肋较宽、小梁粗网状,后肋呈丝瓜筋状,肩胛骨小。

血 ALP 330 U/l, P 0.56 mmol/l, Ca 正常。

X 线片示病例 1 长管骨关节端膨大、模糊伴囊变, 骨小梁粗疏紊乱; 骨干弯曲短缩, 弯曲处皮质松化分层, 以下肢骨明显(图 1)。病例 2: 脊柱、骨盆及下肢摄片大致同病例 1, 但较轻; 牙槽骨吸收, 牙齿全部脱落(图 2a)。颈 $C_2 \sim C_6$ 节段见后纵韧带骨化并椎管狭窄。腰椎未见夹心饼征(图 2b)。右股骨上段假骨折线 Looser 带, 邻近骨质硬化。双胫腓骨轻度弯曲, 右侧为甚。胸部及双尺桡骨摄片未见明显异常。病例 3 X 线片膝关节表现与先证者相仿。

该家族其他成员中无同类疾病史, 父母非近亲结婚。所有患者肝肾功能、甲状旁腺激素检查均正常。先证者及其母亲染色体检查报告提示未见染色体数目和结构明显异常。诊断: 家族性低血磷性抗维生素 D 佝偻病。

讨论 家族性低血磷性抗维生素 D 佝偻病(familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets, FHVDRR)是一种罕见的肾小管遗传缺陷性骨病, 又称家族性低磷血症或肾性低血磷性佝偻病, 其发病率极低, 约为 1/25 000^[1], 1937 年 Albright 首例报告并命名为低血磷性维生素 D 佝偻病。1941 年 Christensen 发现本病呈家族性, 1958 年 Winters 证实本病为 X 伴性显性遗传, 缺陷基因定位于 X 染色体短臂(xp22.2~p22.1)上^[2-4]。另一种罕见的为常染色体显性或隐性遗传, 此外亦有个别散发病例。本病主要是近端肾小管对磷的再吸收降低, 且不能对甲状旁腺激素起反应, 血磷一般在 0.65~0.97 mmol/l (2~3 mg/dl) 之间, 血钙及甲状旁腺激素多正常; 同时 1,25-(OH)₂D₃ 合成障碍或其作用机制紊乱, 从而使类骨质明显增多、骨基质矿化障碍^[2-4]。

该病患者生后均正常, 1~1.5 岁始出现症状, 骨关节疼痛随年龄增长而加重, 当站立行走、双下肢负重(多于 2~3 岁)后渐出现骨骼弯曲畸形, 形成 O、X 或 L 形腿, 有的甚至出现臀部后翘、翼状肩。四肢无力, 牙列不齐、牙齿过早脱落, 无特殊面容, 智力正常, 家族性发病是其特征, 常量维生素 D 治疗无效。实验室检查的主要生化异常为低血磷、高尿磷, 血碱性磷酸酶升高, 血钙、尿钙及甲状旁腺激素多正常。遗传学家系调查认为 FHVDRR 男性患者只能将此病传给女孩, 女性患者较多、症状轻, 可传给男孩和女孩, 概率分别为 50%。原因之一是女性发病多为杂合体, 其中正常等位基因可进行功能性补偿^[5]。

本组 3 例均为成年人, 表现为不同程度的骨质软化及关节畸形, 具有典型的影像学表现^[2,3]: 肢体弯曲畸形, 胫骨弓形, 膝内翻或外翻, 出现 O、X 甚至 L 形腿; 承重肢体出现 Looser 带, 表现为横行透亮裂隙影, 以及骨间隔、邻近骨质硬化。本组母亲表现于右股骨; 骨端膨大, 关节面模糊伴囊变, 以髌膝下肢大关节明显; 骨皮质松化, 长骨弯曲处增厚分层; 椎体“夹心饼”样, 附件呈“棉絮状”改变; 骨盆软化变形伴不规则骨化, 骨盆口三角状变扁、变小; 耻骨联合、骶髂关节“毛刷征”、间隙增宽; 松



图 2 a) 牙槽骨吸收, 牙齿全脱落。颈 $C_2 \sim C_6$ 节段后纵韧带骨化并椎管狭窄; b) 双侧髂骶关节面模糊, 耻骨上支轻度骨质转换。右股骨上段特征性 Looser 带, 表现为横行透亮裂隙并骨痂形成。

质骨小梁粗疏、细疏或呈网状, 肋骨呈丝瓜筋状; 本组骨转换表现以耻骨支、坐骨支改变明显; 骶下疏松带多见于髂骨翼, 本组先证者出现于坐骨支处; 附丽病性骨化或钙化多见于中轴骨, 亦可出现异位性软组织钙化或骨化; 牙列不齐, 多发性牙齿脱落。本病在儿童表现为顽固性佝偻病样改变, 老年期则上述大部征象更加明显。

鉴别诊断: ①维生素 D 缺乏性佝偻病, 虽二者 X 线表现极相似, 但前者发病年龄较小, 多在 2 岁以内。常有低钙引起的手足搐搦表现, 血钙低, 血磷及尿磷正常。经常量维生素 D 及补钙治疗很快好转。而 FHVDRR 很少有前者的全身性临床症状和体征, 常规维生素 D 无效, 成人后骨质硬化同时伴有疏松软化以及附丽病性钙化或骨化是其特征性表现^[2,3]; ②骨软化型氟骨症 X 线表现与本病极相似, 但结合流行病区生活史、氟斑牙、尿氟等临床资料不难鉴别; ③本组病例均以下肢畸形为主诉, 还必须与 Blount 氏病鉴别, 虽 X 线表现有相似之处, 但结合全身其他部位摄片以及生化与血液检查不难排除; ④干骺软骨发育异常, 其干骺端有与 FHVDRR 类似的增宽改变, Roger Smith 等亦提及个例下肢摄片一度被误诊为 Schmid 干骺软骨发育不良^[5], 但其无骨质疏松, 亦无附丽病的骨改变, 同时病变仅局限于干骺端, 且临床化验检查均正常。

参考文献:

- [1] 邱明才. 抗维生素 D 佝偻病和软骨病[J]. 天津医药, 1986, 14 (12): 757.
- [2] 曹来宾, 徐爱德, 徐德永. 实用骨关节影像诊断学[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 1998. 520-521.
- [3] 徐德永. 实用体质骨病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 407-415.
- [4] Roger Smith, Paul Wordsworth. 骨骼疾病的临床与生化[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009. 148. 155-158.
- [5] 杜传书, 刘祖洞. 医学遗传学(第 2 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1992. 899.

(收稿日期: 2010-08-09 修回日期: 2010-11-16)