

· 病例报告 ·

1 例骨斑点症伴身材矮小报道及家系调查

王丽波 麻宏伟 王琳 胡曼 任爽

(中国医科大学附属盛京医院发育儿科, 辽宁 沈阳 110004)

[中图分类号] R681 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2011)11-0929-02

患儿,男,14岁3个月。因身材矮小而就诊。患儿系第2胎第2产,足月顺产,出生体重及身长不详,生后7 d内不能自主进食,生后无黄疸和抽搐。自幼生长缓慢,父母非近亲结婚,母孕期健康。神志清楚,口齿流利,表情、步态正常。各关节活动自如,软组织无肿胀及红肿现象。胸廓皮肤有几个点状突起,色白、质硬。既往体健,无传染病史。体查:身高151.1 cm(-3 SD),体重37 kg,坐高78.2 cm,呈匀称性矮小。骨龄X线片(左腕)示骨龄为14.1岁,左膝关节正侧位X线检查见左侧股骨、胫腓骨骨皮质旁及髓腔内见多发大小不等稍高密度斑片影,骨质形态及关节间隙未见异常(图1);左腕全手正位片未见异常,无高密度斑片影。初步诊断:矮小;骨斑点症不排除。进一步X线检查发现组成骨盆各骨及双侧股骨上段等处均可见对称分布多发稍高密度小斑片影。颅骨、肋骨及脊柱椎体未见斑点影。实验室检查:ALP 449 U/L,血钙、磷、镁、锌、铁、血糖、肝功能、肾功能等无异常。中国韦氏儿童智力测试智商(IQ)50。最后诊断:骨斑点症;身材矮小。家系调查:患儿父亲47岁,身高148.7 cm(-4 SD),身材匀称,体查可见上臂、大腿及臀部有豆样皮肤结节,褐色,质硬。X线片示指骨、组成骨盆各骨及双侧股骨上段见多发大小不等稍高密度斑片影,双手远端指尖关节面下骨质增生硬化,余骨质形态及关节间隙未见异常。患儿自述曾有左肘关节、双髋关节痛,耳鸣及胃肠道等症状,大便不成形,每日2~3次。其家族中有多位成员身材矮小,无皮肤改变,根据该病例父子的临床特点,推断该家族中其余身材矮小成员也可能患有骨斑点症。其家系图谱见图2。

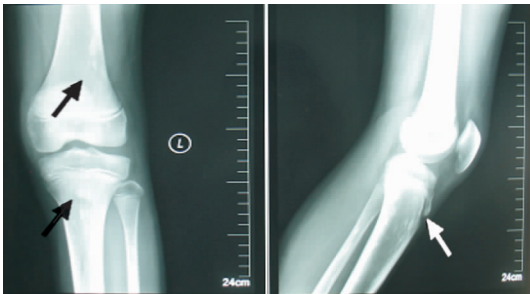


图1 患儿左膝关节正侧位X线检查 股骨、胫腓骨骨皮质旁及髓腔内见多发大小不等稍高密度斑片影(箭头所示)。

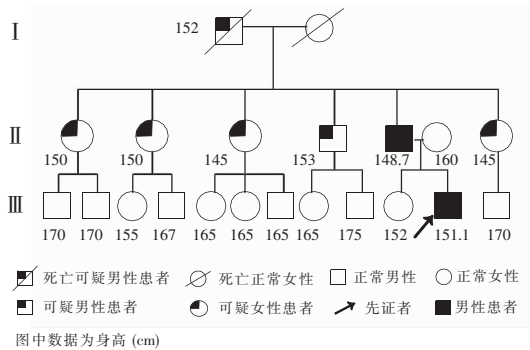


图2 骨斑点症家系图谱

讨论:骨斑点症是一种罕见的良性骨质硬化性疾病,又称局限性骨质增生、家族性弥漫性骨硬化症、点状骨病等。据统计发病率不足1/1000万^[1]。本病特点为松质骨内有弥漫性斑点状致密影。发病率男高于女,可见于任何年龄,血钙、血磷正常。X线异常表现常见于骨盆、长骨及管状骨的干骺端和骨骺,典型表现为在干骺端和骨骺的松质内有散在、数量不等的圆形、椭圆形或条状致密影,其长轴与骨长轴平行;在髌骨则以髌臼为中心,呈放射状排列。斑点大小不一,自芝麻粒至花生米大小,边缘不整,有时多个斑点相互重叠而呈不规则形“融合”;密度

[收稿日期]2011-07-18;[修回日期]2011-08-17
[作者简介]王丽波,女,硕士研究生。现工作单位:广州市妇女儿童医疗中心,邮编510000。

均匀,中心部位可透光。骨皮质无改变,骨轮廓与关节皆正常。本病例X线表现较典型,主要改变发生于骨盆、股骨、胫腓骨的骨皮质旁及髓腔内,以干骺端及骨骺处改变尤为明显,表现为大小不等、边缘不整的白色圆形及椭圆形小斑片影。患儿父亲X线改变部位除同患儿外,指骨亦有圆形高密度斑片影,且各病变部位斑片影数目多于患儿。

2004年Hellemans等^[2]通过对3个家系的研究显示,骨斑点症与*LEMD3*基因杂合突变有关。*LEMD3*是一个抗转化生长因子(TGF-β)和骨形态发生蛋白(BMP)信号通路的核内膜蛋白。*LEMD3*基因位于12q14,跨越78 kb,由13个外显子构成。目前,共有5篇文献对8个家系和3例散发患者(共28例患者)进行骨斑点症相关基因*LEMD3*的报道^[2-6]。这些报道中,*LEMD3*基因突变热点为第9号外显子,占32%,其次为第1、8号外显子,均占21%。骨斑点症多数无任何临床症状,一般均为X线检查所发现。其中有15%~20%的病人有不同程度的关节疼痛。有学者报道此病常合并风湿性疼痛,部分患者可出现皮肤结节。2010年Baadanjav等^[6]报道骨斑点症除*LEMD3*基因突变外也与*EXT1*基因杂合突变有关。*EXT1*基因位于8q24.11-q24.13,由11个外显子构成。骨斑点症同时发生*LEMD3*和*EXT1*基因突变的患者可伴有白癜风、2型糖尿病、法洛四联征、卵巢囊肿、鼻窦囊肿等并发症。*EXT1*基因突变的骨斑点症患者可伴有肢骨增生。本病例患儿父亲偶感左肘关节及双髋关节隐痛,双手远端指尖关节面下骨质增生硬化,上臂、大腿处有豆样皮肤结节,褐色,质硬;患儿胸廓皮肤有点状突起,色白、质硬。结合本病例患者父子均有皮肤结节样改变,更符合*LEMD3*基因突变的临床特点,可优先考虑进行*LEMD3*基因检测。

骨斑点症多为散发,少数有遗传性及家族性,家族性发病者为常染色体显性遗传,本病例有明显家族遗传性,先证者及其父亲均有身材矮小及典型X线表现,家族中有多名成员身材矮小。目前共有4例骨斑点症患者伴有身材矮小的报道^[7-9],年龄3~39岁,其发病原因与染色体12q14部位的微小缺失突变有关,该部位的基因包括骨斑点症相关基因*LEMD3*和生长发育相关的基因*HMGA2*。本家系父子患有骨斑点症并伴有身材矮小,且家系中有多名

成员身材矮小,推断该家系其余矮小成员均有可能患有骨斑点症,故应对该家系进行12q14部位的*LEMD3*基因检测,并同时检测该部位的*HMGA2*基因。

骨斑点症儿童时期病变部位大多随年龄的增长而增多、增大和密度增高,少数病例可自行消退。成人变化缓慢或无变化,病变趋于稳定。本病例根据患儿父亲病变存在的位置,应密切观察患儿指骨的改变。骨斑点症属良性改变,不发生炎症、坏死、病理骨折或恶变,不影响患者的生理机能,故无特殊治疗。目前尚无骨斑点症矮小方面的治疗报道。

[参 考 文 献]

[1] Wynne-Davies R, Hall CM, Apley AG. Atlas of skeletal dysplasias[M]. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, 1985: 506-507.

[2] Hellemans J, Preobrazhenska O, Willaert A, Debeer P, Verdonk PC, Costa T, et al. Loss-of-function mutations in *LEMD3* result in osteopoikilosis, Buschke-Ollendorff syndrome and melorheostosis[J]. Nat Genet, 2004, 36(11): 1213-1218.

[3] Mumm S, Wenkert D, Zhang X, McAlister WH, Mier RJ, Whyte MP. Deactivating germline mutations in *LEMD3* cause osteopoikilosis and Buschke-Ollendorff syndrome, but not sporadic melorheostosis[J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(2): 243-250.

[4] Couto AR, Bruges-Armas J, Peach CA, Chapman K, Brown MA, Wordsworth BP, et al. A novel *LEMD3* mutation common to patients with osteopoikilosis with and without melorheostosis[J]. Calcif Tissue Int, 2007, 81(2): 81-84.

[5] Zhang Y, Castori M, Ferranti G, Paradisi M, Wordsworth BP. Novel and recurrent germline *LEMD3* mutations causing Buschke-Ollendorff syndrome and osteopoikilosis but not isolated melorheostosis[J]. Clin genet, 2009, 75(6): 556-561.

[6] Baadanjav S, Jamsheer A, Kolanczyk M, Horn D, Latos T, Hoffmann K, et al. Osteopoikilosis and multiple exostoses caused by novel mutations in *LEMD3* and *EXT1* genes respectively--coincidence within one family[J]. BMC Med Genet, 2010, 11: 110.

[7] Menten B, Buysse K, Zahir F, Hellemans J, Hamilton SJ, Costa T, et al. Osteopoikilosis, short stature and mental retardation as key features of a new microdeletion syndrome on 12q14[J]. J Med Genet, 2007, 44(7): 264-268.

[8] Jurenka SB, Van Allen. Mixed sclerosing bone dysplasia, small stature, seizure disorder, and mental retardation: a syndrome? [J]. Am J Med Genet, 1995, 57(1): 6-9.

[9] Mari F, Hermanns P, Maria L, Galluzzi F, Scott D, Lee B, et al. Refinement of the 12q14 microdeletion syndrome: primordial dwarfism and developmental delay with or without osteopoikilosis [J]. Europ J Human Genet, 2009, 17(10): 1141-1147.

(本文编辑:邓芳明)