

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.11.001

专家讲座

## 表现为类佝偻病的遗传性疾病

麻宏伟

(中国医科大学附属盛京医院发育儿科, 辽宁 沈阳 110004)

**[摘要]** 总结在发育儿科或儿童保健门诊因腿弯、前囟未闭、头发少等类佝偻病症状就诊的遗传性疾病的临床特点、致病基因及治疗进展, 这些遗传性疾病包括低血磷抗维生素D佝偻病、低碱性磷酸酶血症、软骨发育不全、维生素D依赖性佝偻病、致密性骨发育不全和外胚层发育不全。低血磷抗维生素D佝偻病的患儿经常以腿弯、生长迟缓就诊, 生化检查血磷明显降低, 临床容易诊断。该病治疗与营养性维生素D缺乏性佝偻病不同, 需要用1,25羟维生素D<sub>3</sub>和磷酸盐合剂治疗。低碱性磷酸酶血症特点为碱性磷酸酶明显降低, 血钙和磷正常, 是由于TNSALP基因突变所致。软骨发育不全患儿除腿弯外, 还存在短肢型矮小和特殊面容, 血钙、磷和碱性磷酸酶等生化检查均正常, 骨骼X线及FGFR3基因检测有助于诊断。维生素D依赖性佝偻病为常染色体隐性遗传, 治疗中可选择补充生物活性的维生素D。致密性骨发育不全患儿可因前囟大就诊, 此类患儿除了前囟大以外, 还伴有下颌角消失、牙齿及指甲发育差等表现, 系TSK基因突变所致。外胚层发育不全患儿可因头发少就诊, 易误诊为营养性维生素D缺乏性佝偻病, 与EDA、EDAR、EDARADD及WNT10A 4种基因有关。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(11): 923-927]

**[关键词]** 低血磷抗维生素D佝偻病; 低碱性磷酸酶血症; 软骨发育不全; 维生素D依赖性佝偻病; 致密性骨发育不全; 外胚层发育不全; 儿童

### Rickets-like genetic diseases

MA Hong-Wei. Department of Developmental Pediatrics, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China (Email: mahongwei1960@163.com)

**Abstract:** This paper summarizes the clinical features, causative genes and treatment progress of patients with rickets-like genetic diseases, including X-linked hypophosphatemic rickets (XLH), hypophosphatasia, achondroplasia, vitamin D-dependent rickets, pycnodysostosis and ectodermal dysplasia, who visited the pediatric or child health clinic due to the symptoms of rickets, including bow legs, delayed closure of the anterior fontanelle, and sparse hair. Children with XLH usually go to hospital for bow legs and short stature, and biochemical evaluation reveals significantly low serum phosphorus so it is easily diagnosed. This disease is treated using phosphate mixture and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, which is different from the treatment of nutritional vitamin D deficiency rickets. Hypophosphatasia is characterized by a significant decrease in serum alkaline phosphatase, as well as normal serum calcium and phosphorus. The disease is caused by mutations in TNSALP gene. Patients with achondroplasia show short-limbed dwarfism and special face in addition to bow legs, but with normal serum calcium, phosphorus and alkaline phosphatase. Bone X-ray and FGFR3 gene test contribute to the diagnosis. Vitamin D-dependent rickets is an autosomal recessive disease, and active vitamin D supplement is effective in treatment of the disease. Patients with pycnodysostosis may be first seen at hospital because of large anterior fontanelle; in addition, they also show obtuse mandibular angle, dental abnormalities and dysplastic nails, which are caused by mutations in TSK gene. Children with ectodermal dysplasia may see a doctor for sparse hair, and they are easily misdiagnosed with nutritional vitamin D deficiency rickets. Ectodermal dysplasia is related to EDA, EDAR, EDARADD and WNT 10A genes.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(11): 923-927]

**Key words:** X-linked hypophosphatemic rickets; Hypophosphatasia; Achondroplasia; Vitamin D-dependent rickets; Pycnodysostosis; Ectodermal dysplasia; Child

[收稿日期] 2013-06-01; [修回日期] 2013-07-15

[作者简介] 麻宏伟, 女, 博士, 博士生导师, 教授, 主任医师, 发育儿科主任。

营养性维生素D缺乏性佝偻病 (rickets of vitamin D deficiency) 是东北儿童保健门诊最常见的疾病, 占就诊患儿的50%以上, 主要表现为易激惹、烦闹、枕秃、方颅、前囟大或延迟闭合、郝氏沟 (Harrison's groove) 鸡胸、手镯、足镯、“O”型腿或“X”型腿。其诊断主要依据维生素D缺乏的高危因素、临床表现、血钙、磷、碱性磷酸酶 (ALP) 和骨骼X线改变及血清25-(OH)D水平。大部分患儿经过常规1~3个月的治疗, 临床表现、血生化检查、骨骼X线都会有明显的改变。但是也有少部分患儿经过常规治疗不见缓解, 此时应注意是否存在与佝偻病体征相似的其他疾病, 如低血磷抗维生素D佝偻病、维生素D依赖性佝偻病、低碱性磷酸酶血症、软骨发育不全、致密性骨发育不全和外胚层发育不全等。

## 1 低血磷抗维生素D佝偻病

低血磷抗维生素D佝偻病 (X-linked hypophosphatemic rickets) 的症状多发生于1岁以后, 早期表现与营养性维生素D缺乏性佝偻病十分相似, 若不进行血生化检查极易误诊。一般来讲, 如果出生前后母亲和婴儿常规进行维生素D补充, 很少会在1岁后出现“O”型腿或“X”型腿, 因此当有“O”或“X”型腿的患儿就诊时一定要进行血生化检查 (钙、磷、ALP) 和左腕放大片测定。如果血磷明显降低 (一般 $<0.9$  mmol/L), 血钙正常, ALP增高, 长骨干骺端临时钙化带缺失呈毛刷样、杯口状改变, 排除肝肾等疾病后就可诊断为低血磷抗维生素D佝偻病。如果有条件可进一步做磷酸盐调节基因 (phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome, PHEX) 分析, 进行基因诊断。另外, 要注意观察患儿父母, 有部分患儿父母也是此病, 表现为侏儒和“O”型腿或“X”型腿 (大夫如果不注意观察患儿家长或询问家族史, 家长都不会主动说), 此时可以让患儿的家长也做一个血生化检查 (钙、磷、ALP), 协助诊断。

在我们诊治的10例低血磷抗维生素D佝偻病患儿中, 男3例、女7例, 就诊年龄10个月至14岁, 其中表现为“O”型腿7例; “X”型腿3例; 腿弯 $<3$  cm的1例, 3~6 cm的3例,  $>6$  cm的6例; 自然分娩4例, 剖宫产6例; 家族史6例 (均为母亲患病); 身高正常4例, 矮小6例 ( $\leq -2$  SD); 血钙均正常; 血清ALP: 347~898 U/L; 血磷0.61~0.88 mmol/L; 都有骨骼X光改变; 甲状旁腺激素

异常增高6例, 正常1例 (已在其他医院接受治疗, 前来复查), 未测3例; 肾脏B超正常者9例, 异常1例, 该例表现为双肾内部回声异常, 沿锥体分布呈强回声改变, 提示肾钙质沉着症。10例患儿均检测到基因突变, 无突变热点。

低血磷抗维生素D佝偻病的治疗与营养性维生素D缺乏性佝偻病的治疗不同。对低血磷抗维生素D佝偻病的治疗, 最好选择1,25羟维生素D3骨化三醇 (商品名罗盖全), 而不是普通的维生素D3 (需肝肾羟化), 剂量为10~50 ng/kg·d, 如家庭经济条件有限, 选择普通维生素D3, 需要加大剂量至1000~2000 IU/kg·d。因为该病患儿对维生素D有抵抗, 常规剂量无效, 但长期服用普通维生素D3易中毒, 需要密切监测生化指标和肾脏B超。另外与营养性维生素D缺乏性佝偻病治疗不同的是要补充磷酸盐合剂, 磷酸盐合剂配方为磷酸氢二钠 ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) 145 g 和磷酸二氢钠 ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) 18.2 g 加水至1000 mL, 此液体每100 mL含元素磷2.08 g, 按1~2 g/d (50~100 mL) 或100 mg/kg·d元素磷计算, 分4次口服。

该病治疗越早效果越好, 治疗的目的包括减轻骨骼畸形, 增加成年身高和避免并发症发生。如身高增加不理想者可加用基因重组生长激素 (rhGH) 0.10~0.15 U/kg·d, 皮下注射。本组10例患儿中, 8例治疗效果都很理想, 另外2例治疗不理想, 其中1例14岁才就诊, 骨骼畸形改善不明显, 但治疗后可以明显缓解腿痛和增加体力 (延长行走路程)。另1例因为就诊时肾脏B超发现有肾钙质沉着症, 所以治疗时用药量偏小, 骨骼畸形改善较其他患儿缓慢。另外骨化三醇的剂量在不同患者间变化很大, 与病变的严重度、对治疗的反应和有无并发症相关。我们在治疗中发现有1例轻型患者在使用常规剂量治疗到第4个月时出现了血钙过高的情况, 因此, 轻型患者可选用低剂量开始治疗。

另外, 对身高增长不理想的患儿加用rhGH治疗的报道越来越多, 我们诊治的病例中有5例患儿接受了rhGH治疗, 治疗后生长速度加快, 同时未发现rhGH加重身材不匀称的情况。

## 2 低碱性磷酸酶血症

还有一类病人也是因腿弯来就诊的, 但是检验结果显示血钙、磷均正常。这时一定要重视腿弯是从何时开始的? 是否逐渐加重? 家族中是否还有其他人腿弯。在我们门诊中遇到1例男性患儿,

3.5岁，因腿弯就诊。追问病史，生后即有腿弯，会走路以来无明显加重或减轻。家族中母亲、姥爷、二姥爷和三姥爷均为“O”型腿（图1）。母亲血生化检查显示ALP明显降低，为19.5 U/L（参考值40~375 U/L），患儿血清ALP 95 U/L，为正常低值（参考值40~375 U/L），血钙、磷均正常，经TNSALP基因分析母子均为第12外显子甘氨酸突变为精氨酸G1366>A (p.G439R)，诊断为低碱性磷酸酶血症。

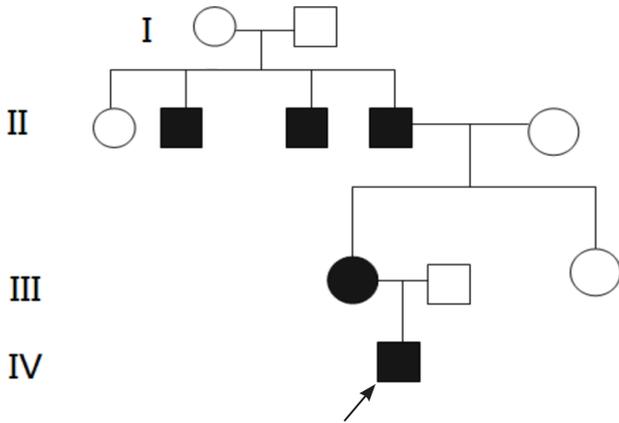


图1 患儿家系图谱

注：↗■：先证者；●女性患者；■男性患者；□健康男性；○健康女性。

低磷酸酶血症的临床表现差异很大，目前将该病分为六型：围产期致死型、围产期良性型、婴幼儿型、儿童型、成年型及牙型。2012年华盛顿大学医学院新陈代谢及骨疾病分子研究所 Michael P. Whyte 博士等人研究表明 ENB-0040 酶替代疗法可改善危重碱性磷酸酶血症患者的病情。ENB-0040 为一种骨靶向性的重组人组织非特异性碱性磷酸酶同工酶 (TNSALP)，目前国内没有相关治疗的报道。

因此，在临床中除了要重视血钙和血磷检查以外，还应该强调测定血清 ALP 的重要性（目前社区常规检查无此项目）。对此类病人不应该盲目给予维生素 D 和钙剂治疗，同时应向家长交待预后。

### 3 软骨发育不全

除了上述 2 种引起腿弯的疾病，还有一类病人也表现为腿弯，但是生化检查中各项指标（钙、磷、ALP、甲状腺激素）均正常，且无慢性肝肾及全身疾病。这时要观察患儿除了腿弯以外，是

否存在短肢型矮小和特殊面容。当患儿存在特殊面容（头大、前额和下颌突出）和四肢短（指间距明显小于身高/身长）时，应考虑为软骨发育不全。此时应补充腰椎正侧位片、骨盆正位片、肘或/和膝关节正侧位片。腰椎正位片可以表现为腰椎椎弓根间距逐渐变窄；骨盆正位片表现为坐骨大切迹变小；膝关节正位片表现为干骺端宽大，骨干短粗。另外，还可以进行成纤维细胞生长因子受体 3 (FGFR3) 基因检测，大约有 95%~97% 为 G1138A (G380R) 突变，核苷酸 1138（外显子 10）的鸟嘌呤突变为腺嘌呤，导致 380 位氨基酸由甘氨酸变成精氨酸。

本病无特殊疗法，国外有应用 rhGH 治疗改善患者身高的报告，短期内身高加速，但远期疗效尚需进一步观察。我们也用 rhGH 治疗了 4 例软骨发育不全患儿，身高短期内有改善，但骨骼畸形无任何改善。

### 4 维生素 D 依赖性佝偻病

首先报告一个典型维生素 D 依赖性佝偻病病例。患儿，男，13 个月，因无热间断抽搐 2 次来我院发育儿科就诊。生后母乳喂养，常规给予维生素 D 补充剂量。6 个月会坐，至今不会扶走，语言发育与同龄儿相似。体查：身长 74.5 cm，体重 10 kg，面色苍白，方颅，前囟 2.0 cm × 2.0 cm，平坦，头发稀少，可见枕秃，牙齿 6 颗。可见肋缘串珠及外翻、手镯、足镯，心肺听诊无异常，腹软，肝脾肋下未触及。全身肌肉松弛。神经系统检查未见异常。采用贝利婴儿智能发育量表，测查智力发育指数 (MDI) 为 101，运动发育指数 (PMI) 为 58。辅助检查：血钙 1.29 mmol/L（正常值 2.20~2.75 mmol/L），血磷 1.47 mmol/L（正常值 1.20~1.90 mmol/L），血 ALP 1827 U/L（正常值 40~375 U/L），血甲状腺激素 380 ng/L（正常值 14~72 ng/L），X 线显示左尺桡骨远侧干骺端临时钙化带消失，尺桡骨干骺端呈毛刷状改变，骨小梁稀疏，骨皮质变薄。血、尿、便常规无异常，血钾、钠、氯及甲状腺功能三项正常，血氨基酸、尿有机酸正常，头部 MRI 显示正常。根据患儿病史、症状、体征及实验室检查，考虑为维生素 D 依赖性佝偻病。做相关检查发现 25-(OH)D<sub>3</sub> 明显升高，为 >150 ng/mL（正常 30~100 ng/mL），1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 明显低于正常，为 9.42 ng/L（儿童参考值 40~100 ng/L）。1-α 羟化酶基因分析结果为复合杂合突变，第 2 外显子 311-321 位缺失

GGCCCGAGCGC, 导致103位密码子后发生移码, 328位密码子变成终止密码, 第3外显子T473>C(L158P), 诊断为维生素D依赖性佝偻病I型。给予骨化三醇0.50 μg/d, 元素钙1000 mg/d, 经2个月治疗, 未再发生抽搐, 睡眠较前明显好转, 头发增多, 能独走10米, 血钙由1.29 mmol/L逐渐上升至2.31 mmol/L, 血ALP由1827 U/L逐渐下降至687 U/L。X线检查显示较治疗前有明显好转: 左尺桡远干骺端临时钙化带重新出现, 但仍欠整齐, 骨小梁稀疏有所改变, 骨皮质增厚。患儿一直在治疗及随访中, 目前已经5岁9个月, 血钙、磷、ALP一直维持在正常范围, 生长发育与同龄儿相似。

维生素D依赖性佝偻病I型为常染色体隐性遗传, 系1α-羟化酶基因突变所致, 由于1α-羟化酶基因突变不能使25-(OH)D<sub>3</sub>转变为1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>。因此体内25-(OH)D<sub>3</sub>增高, 而有活性的1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>降低。因此治疗中可选择补充生物活性的维生素D, 如骨化三醇(1~2 μg/d), 同时补充足量钙剂, 每日可给予1000 mg元素钙。

## 5 致密性骨发育不全

首先报告一个典型致密性骨发育不全病例。患儿, 男, 7.5岁, 因前囟未闭就诊。患儿系第1胎第1产, 足月, 顺产, 2岁后生长缓慢。囟门一直较大, 智力发育正常, 无骨折。无家族史, 患儿父母为表兄妹近亲婚配, 其祖母与外祖母为同父同母姐妹。体查: 身高106.5 cm(-3.45 SD), 体重16 kg, 前囟4.0 cm × 3.0 cm, 牙齿发育不良, 呈双层排列无下颌角, 巩膜蓝色, 鸡胸, 指甲翻翘, 指末端膨大, 无“O”型腿或“X”型腿。化验检查血钙、磷、ALP、甲状旁腺激素、肝功能、肾功能、甲状腺功能均正常。骨骼X光片见图2。左腕正位片: 左手部分末节指及爪粗隆消失, 左腕关节骨密度增高, 骨小梁模糊, 提示致密性骨发育不全。颅骨正侧位片: 颅骨前后囟未闭, 颅骨密度增高, 下颌角消失; 骨盆正侧位片: 密度增高, 皮质厚, 骨髓腔变窄髓白变小; 胸椎正位片: 各椎体骨质密度增高, 其中间凹陷; 双足正位片: 左足第二跖骨近端骺线周围密度增高, 不规则, 可见骨折线, 末节趾骨消失, 前方软组织扁平。组织溶酶体K基因(TSK)分析: 第三外显子谷氨酰胺突变为脯氨酸A684>C(Q187P), 诊断为致密性骨发育不全。

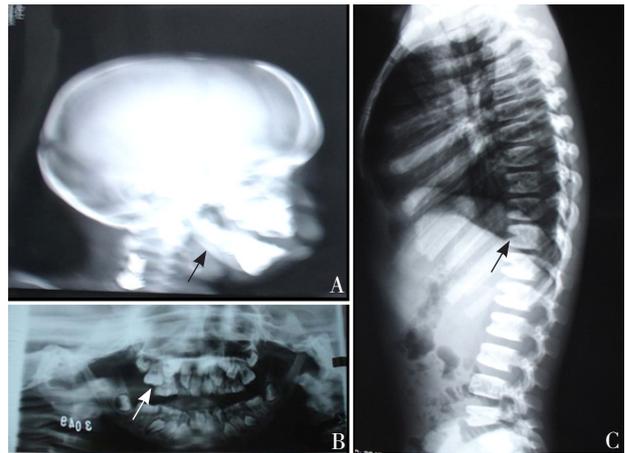


图2 致密性骨发育不全患儿骨骼X光片 A: 颅骨正侧位片: 颅骨密度增高, 下颌角消失(箭头所示); B: 口腔曲面片: 齿列不整, 出现双排牙齿(箭头所示), 牙釉质发育不全; C: 胸椎正位片, 各椎体骨质密度增高, 其中间凹陷(箭头所示)。

致密性骨发育不全为常染色体隐性遗传, 30%以上患者的双亲有血缘关系, 本例患儿父母为近亲结婚。此类患者会因为前囟不闭合或身材矮小到门诊看病。临床可见患者身材矮小, 下颌角消失, 颜面发育不对称、颜面狭小而头颅增大, 颅缝常增宽、不闭合、前囟增大, 枕额部突出, 鼻根塌陷, 或伴假性眼球突出, 及蓝色巩膜, 齿列不整, 可出现双排牙齿, 牙釉质发育不全。指、趾末端短粗变尖或呈杵状, 指甲宽而凹陷, 形如勺状。极易发生骨折, 常较轻的外伤即引起骨折。本病一般不发生贫血, 无肝脾肿大, 肝肾功能正常, 血钙、磷在正常范围, ALP正常或减少。骨骼X光片检查即可诊断本病, 有条件单位可做组织溶酶体K基因分析。目前已发现70%左右为错义突变, 其中第6外显子的Arg241及第7外显子的Ala为2个突变热点。本例患儿因前囟未闭就诊, 体查时发现除了前囟未闭以外还同时伴有矮小。第一步做骨龄X光片检查时发现骨密度增高, 提示为致密性骨发育不全。我们重新详细体查后发现患儿临床症状典型: 如父母近亲结婚, 前囟大, 下颌角消失, 牙齿及指甲发育不良, 矮小, 及时补充相关检查后确诊为本病。因此对于前囟过大的患儿体查时要注意是否有下颌角及牙齿和指甲的发育情况, 问病史时注意父母是否存在血缘关系。

因此, 对于常规治疗不见好转的类佝偻病症状的患儿, 可按图3所示程序分析。

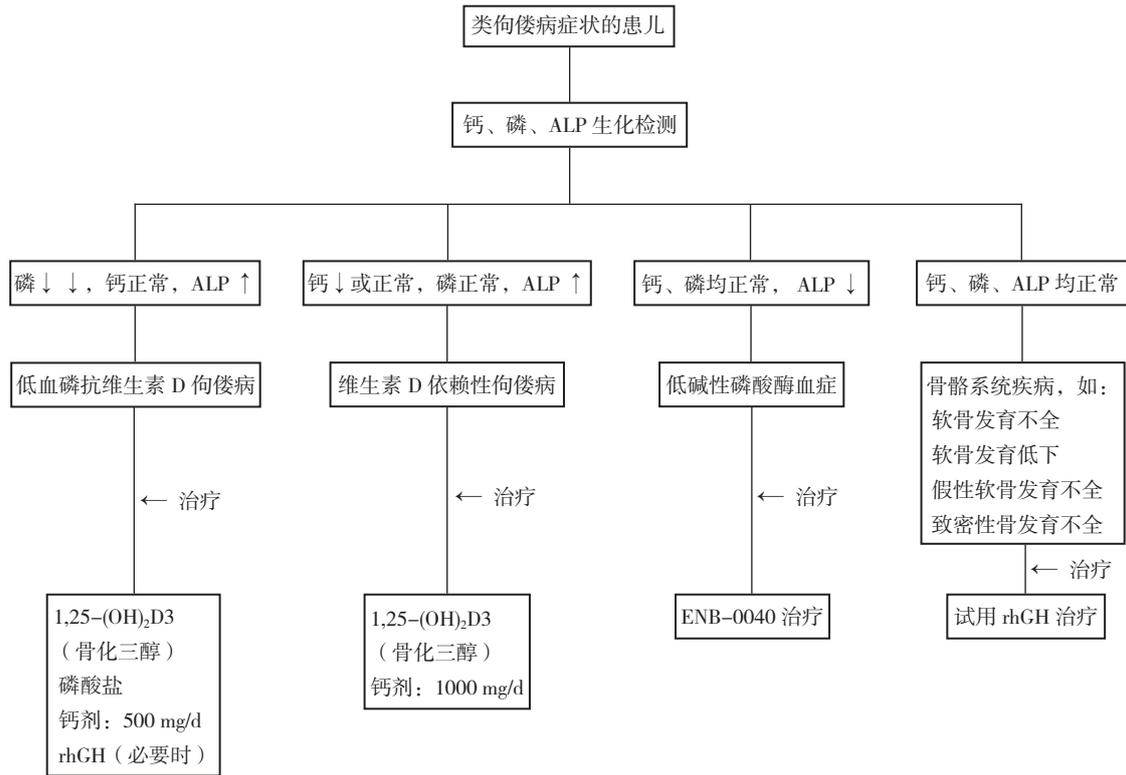


图 3 类佝偻病症状患儿的诊治流程图

## 6 外胚层发育不全

门诊中经常遇到因“头发少”怀疑缺钙,要求检测微量元素的患者。其中有少部分患者为外胚层发育不全。外胚层发育不全的患儿除了头发少,还有睫毛眉毛稀疏,皮肤薄,平时不出汗(需要问诊,家长很少主动说)。临床表现:毛发异常,眉毛外 2/3 缺如,头发稀疏,细而短。特殊面容,额头凸出,颧骨高而宽,鼻梁塌陷(如马鞍形、鼻尖小且上翘),口唇增厚,呈苍老样外观。汗腺分泌减少或不分泌,夏季天气炎热时体温升高,皮肤干燥、菲薄、色素减低,泪腺、唾液腺分泌减少,易结膜、角膜干燥,牙齿完全或部分缺失,牙齿形态异常,牙齿排列不齐。指甲混浊、变厚、表面粗糙、凹凸不平。

本病各种生化检查基本正常,确诊依赖于基因分析。目前已确认 4 个与外胚层发育不全有关的基因,分别是外胚层发育不全基因(EDA 基因)、外胚层发育不全受体基因(EDAR 基因)、程序性细胞死亡相关 EDAR 基因(EDARADD 基因)、WNT 10A 基因,前 3 个基因突变比例分别为 55%~60%、15%~20%、1%~2%,WNT 10A 基因突变比例不详。(1) EDA 基因相关的外胚层发育不全:多为 X 连锁隐性遗传,男性有典型三联征:毛发稀少、汗腺不发育、牙齿发育不全及颅

面异常。女性携带者无典型的三联征表现或仅有轻微的表现,牙齿的异常(无牙,小牙,圆锥形切牙)、轻度的少汗、毛发稀少。(2) EDAR 基因相关的外胚层发育不全:常染色体显性遗传,两性均可发病,常合并指趾畸形。(3) EDARADD 基因相关的外胚层发育不全:常染色体隐性遗传,父母为近亲婚配。(4) WNT 10A 基因相关的外胚层发育不全:常染色体显性遗传,临床表现与 EDAR 基因相关的外胚层发育不全类似。目前无特殊疗法,以对症治疗为主。近些年我们共诊断了 11 例外胚层发育不全(男 8 例,女 3 例),其中 1 例为近亲结婚,患儿父母为表兄妹,其祖母与外祖母为同父同母亲姐妹。该家系先证者为一女孩,8 岁,因头发少,身高增长缓慢就诊。患儿系第 2 胎第 2 产,足月,顺产,出生体重 3.5 kg。患儿平素食欲差,大便正常,不出汗,夏天体温易升高,经常腹痛,学习成绩差。体查:身高 113.8 cm (-3 SD),体重 16.5 kg,睫毛、眉毛、头发稀疏,前额突出,牙列不齐,牙釉质发育不良,皮肤薄,四肢无畸形。EDAR 基因分析结果为 c.1109T>C, p.V370A(纯和突变)。

因此,临床医师在诊断营养性维生素 D 缺乏性佝偻病时,应注意详细问诊及全面体查,仔细分析,注意那些表现为类佝偻病的遗传性疾病。

(本文编辑:邓芳明)