

·病例讨论·

喂养困难 生长发育落后 高钙血症和低碱性磷酸酶血症

张碧丽,杨瑄,黄乐,马达智,胡坚

(天津市儿童医院内科,天津 300074)

【中图分类号】 R442.8 【文献标识码】 D 【文章编号】 1008-8830(2001)06-0723-03

1 病历资料

患儿,女,7月。因间断呕吐、喂养困难、生长发育落后4月余入院。患儿系G₁P₁,其母孕46周静脉滴注催产素后顺产,无生后窒息史。出生体重3.5 kg,身长52 cm。生后母乳喂养,按时添加辅食,未服用过钙剂及维生素D制剂。出生后即发现双上臂、双小腿外侧皮肤表面凹陷,以后双上臂凹陷渐消失。生后3月开始前囟逐渐隆起、并加重,伴间断呕吐0~2次/日,渐有喂养困难、体重下降(2月时体重6 kg,入院时体重4.7 kg,身长增长缓慢,肢体软弱无力。能追踪视物,不能抬头、翻身、握物。已种卡介苗。父母治游史(-),家族史(-)。其母孕期体健,无特殊药物史及毒物接触史。查体:体温37℃,心率150次/min,呼吸30次/min,血压80/50 mmHg,身长57 cm,头围39 cm,胸围34 cm,体重4.7 kg。神清,精神反应差,易激惹,生长发育落后。全身皮肤干燥、弹性略差。眼窝凹陷,哭有泪。双小腿外侧皮肤表面可见凹陷,对称分布。前囟约2.5×2.5 cm,明显隆起,张力不高。后囟未闭约0.5×0.5 cm,颅缝裂开。毛发黄稀,双侧瞳孔等大等圆,对光反射敏感。胸廓无畸形,心肺无异常。腹软,不胀,肝右肋下1.5 cm,质中边锐,脾未及,腹部未及包块。脊柱无畸形。四肢肌力Ⅲ级,肌张力减低。膝腱反射(±),双侧巴氏征(-)。实验室检查:Hb 92~117 g/L, RBC (3.24~4.21)×10¹²/L, WBC (11.2~18.3)×10⁹/L,中性0.55~0.64,淋巴0.36~0.45,血小板(199~571)×10⁹/L。肝、肾功能:γ-GT 55 U/L(正常7~50 U/L),胆固醇

7.28 mmol/L(正常2.4~5.5 mmol/L),碱性磷酸酶32 U/L(正常60~320 U/L);丙氨酸转氨酶,尿素氮,血清肌酐,血浆总蛋白,A/G及蛋白电泳均正常。血电解质:钠132.2 mmol/L(正常135~145 mmol/L),钙4.18 mmol/L(正常2.1~2.6 mmol/L),磷1.3 mmol/L(正常1.4~2 mmol/L),钾、氯、镁均正常。血气分析示代谢性酸中毒。甲状旁腺激素正常,降钙素正常,血CMV-IgM阴性,梅毒螺旋体间接血凝试验(TPHA)阴性,梅毒定量PCR 0拷贝。PPD皮试阴性。血维生素A含量正常。尿常规:pH 5.5~7.5,比重1.010,蛋白-~+。24 h尿钙定量每天8.8 mg/kg。

心电图:室性心动过速,T_{II},AVR,V₅,V₆略宽钝,隐见U波。超声心动图:左室假腱索。腹部B超:双肾锥体钙化,肝脏正常。X线检查:胸片正常;双肾钙化;长骨先期钙化带前方钙化过度,干骺端炎?CT检查:脑组织形态、密度正常,颅骨骨化较差;甲状旁腺区未见异常密度病变;双肾髓质广泛钙化。

治疗经过:入院后予纠正酸中毒、促进钙排泄及止吐等对症治疗。给予枸橼酸钠钾合剂2周,代谢性酸中毒纠正后逐渐减量停药,血气仍可维持在正常范围。加用强的松2月时复查血钙2.2 mmol/L,碱性磷酸酶26 U/L。

2 讨论

杨瑄医师(呼吸科):患儿3个月起病,喂养困难,生长发育落后。血碱性磷酸酶明显减低,血钙升高,尿钙升高,双肾实质多发钙化及骨组织骨化不全

【收稿日期】 2001-03-27;【修回日期】 2001-08-24
【作者简介】 张碧丽(1959-),女,大学,副主任医师。

等,首先考虑磷酸酶过少症。同时应特别注意与结核病之钙化相鉴别,以下几点不支持结核病的诊断:①发病年龄小,生后3个月就出现明显临床症状,除非是宫内或产时的结核感染。患儿之母无结核病史。特别是患儿亦按时接种了卡介苗;②病变部位不符合,假设患儿是宫内或产时结核菌感染,多表现为血型播散型肺结核、原发肺结核及结核性脑膜炎等,而不是首先表现在肾脏、骨骼的损害;③结核菌感染不会出现血钙、尿钙及血碱性磷酸酶的改变。尚应注意与其它少见病的鉴别,如结节病也可伴有高尿钙及高血钙,此病为原因不明的全身性肉芽肿疾病,多侵犯肺门、纵隔、肝脾及心脏等脏器。但结节病血碱性磷酸酶是增高的,此点与该病例不符。患儿也无明显的肺部特征性损害,故不考虑结节病。

黄乐医师(内分泌科):结合该患儿特点应注意与甲状旁腺功能亢进症鉴别。患儿存在高钙血症表现,但X线无明显骨质脱钙及骨囊性改变,血甲状旁腺激素正常及年龄偏小均不支持此诊断。未发现甲状旁腺增生表现,可查ECT以确定是否存在甲状旁腺增生、腺瘤及异位甲状旁腺可能。

马达智医师(放射科):患儿长骨(股骨、胫腓骨及尺桡骨)X线表现:骨干两端骨质密度低,骨化不良,骨干中段较致密,干骺端可见密度增高而不规则的小钙化带,它与骨干远端形成未钙化中间带,骨骺钙化不均匀,其中可见致密钙化及密度减低区。(见图1,2)。颅骨钙化不良,尤其顶骨为显著,颅缝明显加宽,考虑合并颅压升高。此患儿血钙很高,应考虑常见疾病,如甲状旁腺机能亢进,但其骨骼呈纤维囊性改变;恶性肿瘤;临床不符;结节病:骨骼可呈溶骨性改变;维生素D中毒:骨质多为硬化表现;特发性高钙血症:为骨质致密;磷酸酶过少症:影响类骨质及软骨钙化障碍,其X线长骨很似佝偻病恢复期形成中间带,但它无佝偻病其它X线改变,骨骺钙化不均匀,颅骨钙化不良,该患儿X线表现较符合此症。

胡坚医师(免疫科):综合上述特点,其临床特征与磷酸酶过少症(Rathbun综合征)极为相似。此综合征由加拿大儿科医生Rathbun第一次描述(1948)。磷酸酶过少症以骨矿化缺陷为特征,在婴儿和儿童类似佝偻病,在成人类似软骨病。然而,临床表现差异极大。围产期,表现为严重的骨矿化不良和畸形,或可死于宫内。婴儿型起病于1~6个月龄,由于高血钙和高尿钙,而使颅骨过早闭合(CT可见功能性闭合与钙化不良共存)及肾锥体钙化,通常也是致死性的。乳牙早脱(早于5岁)和佝偻病通

常是儿童型的主征。尽管围生期和婴儿初期的磷酸酶过少症以常染色体隐性遗传为特征,但在同族轻型病例中,似乎存在常染色体显性遗传型^[1]。ALP_S受4个基因位点编码蛋白的调控,作为候选基因,富集于肝脏/骨骼/肾脏的组织非特异性ALP(TNSALP)已被定位于常染色体-1P 36.1-34。临床各型均可因TNSALP基因外显子的多种错义突变使临床特征出现较大的差异。目前,已能应用剔除基因小鼠制作磷酸酶过少症动物模型^[2],并能应用重组DNA的转染技术对磷酸酶过少症进行研究^[3]。基因治疗将从根本上改变此病的预后。

张碧丽医师(肾脏科):本病例以婴儿期缓慢发病,呕吐、喂养困难、生长发育落后为特点;重度高钙血症,低碱性磷酸酶血症,高钙尿症,肾钙化以及长骨X线较为特征性的改变均提示该病例很可能存在先天性的代谢异常,特别是与骨化相关的钙、磷及碱性磷酸酶代谢紊乱有明显关系。因此,对导致高钙血症的常见疾病应予以逐一排除:①从患儿发病年龄、实验室检查及相关影像学检查,基本可除外原发性甲状旁腺功能亢进等内分泌疾病所致的高钙血症,以及结节病、结核等肉芽肿疾病和急、慢性肾功能衰竭以及恶性肿瘤转移到骨、骨溶解所致的高钙血症。②通过详细追问病史及物理检查等,基本除除了乳碱综合征、维生素A、D中毒与其它药物影响,以及长期制动致骨废用、骨钙盐脱出所致的高钙血症。③家族性低尿钙高血钙症,此症为一良性过程,临床常无症状,尿钙排出量明显减低,无骨钙化,以上均与本病不符。④经鉴别诊断,该病例的临床特征、实验室阳性发现与两组少见的综合征——特发性婴儿高钙血症(Williams Syndrome, WS)及磷酸酶过少症(Rathbun Syndrome, RS)有较多的相似之处:WS以婴儿高钙血症和先天性生长发育缺陷为特征,病因可能与胃肠道对维生素D敏感性增强、钙转运增多有关。RS特点是血液、骨骼和其它组织中的碱性磷酸酶活性低下或消失,骨化不全,易骨折,可继发高钙血症和高钙尿症,特别是尿液中磷酸乙醇氨排出量增加。WS常在生后3个月内发病。RS根据临床症状出现的早晚分为新生儿型、婴儿型、儿童型和成人型,发病越早,病情越重。WS为小下颌,前额宽向前突,鼻梁宽平,人中长,上唇厚,牙齿常有错位咬合。RS肢体短粗,弯曲畸形及骨折,常伴有肢体表面皮肤的环形深凹切迹,(见图3),可有蓝色巩膜。两者均可出现喂养困难,体重不增,生长发育障碍,高钙血症,肾钙化和肾功能损害表现。WS尚有智力发育障碍,主动脉狭窄,肺动脉

狭窄,房缺和(或)室缺等。RS 婴儿型则突出表现为:头围增长缓慢,颅骨软化,颅缝增宽,囟门突出、头皮静脉怒张(见图4),胸廓畸形,皮肤色素沉着等。两者均为血钙增高,血磷正常,尿钙增高。WS 碱性磷酸酶可减低,血胆固醇增高, $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 常升高。RS 血及骨骼等组织中碱性磷酸酶明显减低或消失,血和尿磷酰乙醇氨增高。WS 颅底、长骨干骺端、骨骺及脊椎骨骨密度增高。RS 重症为长骨干骺端呈锯齿状凸凹不平,骨化不均匀,常见未骨化的透亮区,颅盖骨菲薄等。综合以上资料,该例较多方面更支持 RS(婴儿型),但遗憾的是目前临床上尚不能检测血和尿磷酰乙醇氨。

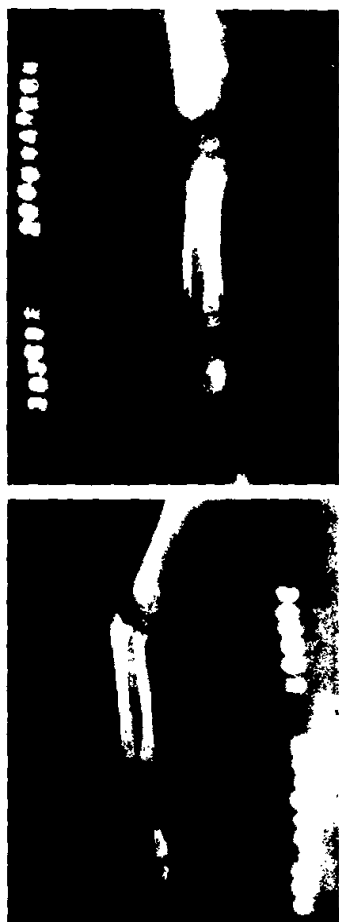


图1,2 骨干两端骨质密度低,骨化不良,骨干中段较致密,骨骺端可见密度增高而不规则的小钙化带,骨骺钙化不均匀



图3 小腿外侧皮肤表面的环形切迹



图4 囟门明显隆起

[参 考 文 献]

- [1] Muller HL, Yamazaki M, Michigami T, et al. Asp361 Val Mutant of alkaline phosphatase found in patients with dominantly inherited hypophosphatasia inhibits the activity of the wild-type enzyme [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(2): 743 - 747.
- [2] Fedde KN, Blair L, Silverstein J, et al. Alkaline phosphatase knock-out mice recapitulate the metabolic and skeletal defects of infantile hypophosphatasia [J]. J Bone Miner Res, 1999, 14 (12): 2015 - 2026.
- [3] Zurutuza L, Muller F, Gibrat JF, et al. Correlations of genotype and phenotype in hypophosphatasia [J]. Hum Mol Genet, 1999, 8(6): 1039 - 1046.

(本文编辑:俞燕)