

· 临床研究 ·

新生儿磷酸酶过少症

伍金林,陈娟,丘力,弓晓媛

(四川大学华西第二医院新生儿科,四川 成都 610041)

〔摘 要〕 低磷酸酯酶症是一种少见的先天性代谢疾病。该文对其发病机制、分型及临床表现、鉴别诊断、治疗和预后进行了综述,并介绍了在该院诊断明确的 1 例新生儿型的罕见病例,患儿为出生 30 min 女婴,产前 B 超提示胎儿双顶径与四肢长骨不成比例,生后即有明显的颅骨软化、呼吸困难和紫绀等表现,血碱性磷酸酶(ALP) 显著低下,X 线表现及尸检结果均提示骨骼矿化极度低下,4 d 后因呼吸衰竭死亡。

[中国当代儿科杂志,2008,10(3) :301 – 303]

〔关 键 词〕 碱性磷酸酶;低磷酸酯酶症;新生儿型低磷酸酯酶症
〔中图分类号〕 R596;R722 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1008 – 8830(2008)03 – 0301 – 03

Neonatal hypophosphatasia

WU Jin-Lin, CHEN Juan, QIU Li, GONG Xiao-Yuan. Department of Neonatology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Email: wujl_2000@yahoo.com.cn)

Abstract: Hypophosphatasia is a rare inborn disease of metabolism. This paper reviewed its pathogenesis, forms, clinical manifestations, differential diagnosis, treatment and prognosis. Here a case of neonatal hypophosphatasia is reported. This baby was female (30 minutes old). Prenatal ultrasound showed disproportionate biparietal diameter and long bones of limbs in the baby. After birth, she presented with obvious craniomalacia, respiratory distress and cyanosis. Serum alkaline phosphatase level was significantly reduced. Both X-ray and autopsy showed extremely insufficient skeletal mineralization. Four days later she died of respiratory failure. [Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (3) :301 – 303]

Key words: Alkaline phosphatase; Hypophosphatasia; Neonatal hypophosphatasia

低磷酸酯酶症是一种少见的骨矿化障碍的遗传代谢性疾病,多为常染色体隐性遗传,少数为显性遗传,发病率约为十万分之一,病因不完全清楚,其特点是血液、骨骼和其他组织中非特异性的碱性磷酸酶(tissue non-specific alkaline phosphate, TNSALP)活性低下或消失,成骨细胞和软骨细胞的功能不良,所产生的软骨基质和骨样组织性能不佳,钙盐不能正常地沉着,骨化不全,从而导致骨折和尿液中磷酰乙醇氨(phosphorylethanolamine, PEA)排出量增加。本症首次于 1935 年由 Chown 描述,1948 年由加拿大儿科医生 Rathbun 命名,故又称 Rathbun 综合征。

1 发病机制

低磷酸酯酶症的 ALP 水平低下,是本病最重要的生化指标。正常情况下,软骨和骨组织中的 ALP

含量丰富,因其在碱性环境下发挥作用,故称为碱性磷酸酶。ALP 能使糖中的磷酸释放到软骨液和骨组织中,和钙结合形成钙-磷酸盐结晶(羟基磷灰石),促进骨骼矿化和出牙,因而 ALP 的缺乏就可导致骨骼矿化不足,幼年时表现类似佝偻病,成年时类似骨软化症,牙齿早脱也是本病的另一重要表现。ALP 在人体中有三种天然底物:(1)磷酰乙醇氨(PEA),这是在 20 世纪 50 年代发现的针对本病使用最久的生化指标,低磷酸酯酶症病人血浆和尿液中的 PEA 水平很高,尿 PEA 是正常值的 10 ~ 50 倍;(2)无机焦磷酸(inorganic pyrophosphate, PPi):高浓度的无机焦磷酸能抑制钙-磷结晶的生成,从而使骨骼不能正常矿化;(3)吡哆醛-5'-磷酸(pyridoxal 5'-phosphate, PLP):维生素 B₆ 的形式之一,它的水平在低磷酸酯酶症患者的儿童期、青春期和成人期都很稳定,因而可反映疾病的严重程度。因此检测上述三个生化指标可用作低磷酸酯酶症的诊断依据^[1]。

〔收稿日期〕2007-10-08;〔修回日期〕2007-11-13
〔作者简介〕伍金林,女,博士,主治医师/讲师,主攻方向:新生儿围生期感染性疾病。

低磷酸酯酶症主要是常染色体隐性遗传,特别是严重致死型,有报道^[1]轻型者也可常染色体显性遗传。编码人类 TNSALP 的基因称为 ALPL(AL-PL-liver),位于 1p36.1-34,包含 12 个外显子,长度超过 50 kb。本病 80% 的发生源于 ALPL 基因的错义突变,也可无义突变、剪接位点突变和移码突变,都可使 ALPL 基因丧失正常功能,但目前没有发现该基因有突变热点,因此需要通过基因分析来确定突变部位^[2~4]。Zurutuza 等^[5]在 1999 年发现了低磷酸酯酶症基因型和表现型之间的关联性,严重的错义突变大多发生在 ALP 的酶活性位点,而表现型较轻的基因突变则不在酶的活性位点上。因此低磷酸酯酶症临床表现的明显差别正可反映出 TNSALP 基因突变后 ALP 残余酶活性多少的不同^[6]。

2 低磷酸酯酶症的分型及表现

基于发病年龄和放射学表现,目前低磷酸酯酶症可分为围生期致死型(新生儿型)、婴儿型、儿童型、成人型和假低磷酸酯酶型。病变发生越早,病情越重,骨化障碍的表现也越重。围生期致死型和婴儿型是最常见的类型,而在成年期发病的较为少见。本病临床表现变异很大,重则可为死胎,轻则可为脱落几颗牙齿而已。

围生期致死型是低磷酸酯酶症最严重的类型,在产前即可发病而致死胎。骨骼的特征性表现是极度矿化低下伴肢体缩短和畸形,生后即可出现颅骨软化、肢体短粗、弯曲畸形及骨折,可伴有前臂或下肢皮肤表面的环形深凹切迹,有的可见惊厥、紫绀等症状,因胸廓软弱无力和呼吸困难易致死亡。本型的放射学检查有诊断价值,表现为几乎完全性骨骼矿化低下,干骺端不规则的透光区延伸。婴儿型多在生后 6 个月内发病,出现生长障碍及佝偻病样表现,放射学检查多表现为颅盖骨菲薄,骨化不全或仅见不规则的骨化中心,颅缝与囟门增宽,与佝偻病相似。儿童型可表现身材矮小、学步延迟、牙齿早脱、佝偻病或骨软化症和应力性骨折等。成人型往往是因轻微外伤而致骨折,并且骨折后长时间不愈合,仅有少量骨痂生长而首次就诊。假低磷酸酯酶型很罕见,由 Sriver 于 1969 年首先报道,机制不清,有类似于婴儿型的特征性的临床及放射学表现,但不伴随典型的生化指标异常,所以要作出正确诊断更为复杂。

最近有学者提出增加一种尚未作为正式分类的新型别——产前良性变异型^[7,8]。该型在胎儿期可

有明显的长骨弯曲或畸形,但没有严重低磷酸酯酶症的普遍性骨骼矿化缺陷的表现,而肢体的畸形在孕 31⁺5 周后可有显著的减轻;生后也可发生多处肢体畸形,但不会发生骨折,骨骼的矿化和成骨也是正常的,骨骼弯曲能完全自然痊愈,因而被认为是良性的。这种良性变异型是否代表了从父母遗传的显性基因发生了轻微突变而产生了杂合子,或就是现有 5 种类型的变异型或过渡型,还值得进一步研究。

3 鉴别诊断

围生期低磷酸酯酶症应和成骨不全、颅锁骨发育不全或软骨发育障碍等疾病鉴别^[9,10]。影像学检查对低磷酸酯酶症和软骨发育不全有鉴别价值,二者都有严重的椎骨骨化延迟,区别在于前者的神经弓骨化不良但椎体可见,而后的椎体骨化延迟并形成链状;前者可形成发育不良的管状骨,而后者(特别是 I 型)则形成无规则的团状骨组织,使手臂和腿呈鳍肢状。晚期发病的低磷酸酯酶症可表现为佝偻病和骨质疏松化症,要与维生素 D 缺乏性佝偻病相区别。低磷酸酯酶症的血清钙、磷水平均正常,而 ALP 降低,维生素 D 治疗无效,故不难鉴别。

4 治疗和预后

一般认为发病越早,病情越重,预后越差。重症病人常于生后不久或 1 岁内死亡。病情轻者随年龄增长骨病变可自行修复,临床症状可减轻,血、尿生化改变也可有所改善,但仍不正常。本病除对症治疗外,尚无特效方法。高磷酸盐剂(中性磷酸钠)持续治疗可使血磷轻度升高,增加尿焦磷酸盐的排泄,X 线显示骨钙化明显改善。对高钙血症可给低钙饮食或加用可的松治疗。骨骼畸形严重和颅缝早期愈合的病例可考虑采用外科手术。目前已能应用敲除基因小鼠制作低磷酸酯酶症的动物模型及进行基因研究,基因治疗才能从根本上改变此病的预后。

5 新生儿型 1 例报道

患儿,女,出生 30 min,因生后气促发绀 30 min 入院。系 G2P2,38⁺3 周孕,因羊水过多,胎儿臀位和母亲系糖尿病行剖宫产娩出,出生体重 3 000 g。生后即刻,1 min,5 min,10 min Apgar 评分分别为 5,8,8,10 分,羊水量约 4 000 mL,清亮,脐带和胎盘无异常。产前 B 超提示胎儿双顶径与四肢长骨不成比

例。患儿生后即出现呼吸急促,面色发绀,故转入新生儿科治疗。其母曾于1997年分娩一男婴,生后因肺炎、窒息死亡。入院查体:T 36℃,P 150次/min,R 62次/min,BP 75/40 mmHg,足月成熟儿貌,发育营养不良,反应差,阵阵呻吟,呼吸急促,口唇发绀,三凹征(+),头围37 cm,枕后部与前囟相通,颅骨广泛软化,胸廓无畸形,双肺呼吸音粗,可闻及中细湿鸣音,心音有力律齐,各瓣膜区未闻及杂音,腹软,肝脾不大,肛门及外生殖器无畸形,四肢肌张力低下,原始反射消失。实验室检查:ALP 7 IU/L(正常值161.8~296.4 IU/L),骨特异性ALP 0.87 μg/L(正常值11.4~24.6 μg/L),血钙、磷和镁正常,I型胶原羧基末端肽1.66 ng/mL(正常值0.556~1.008 ng/mL),血清骨钙素N端片段121.6 ng/mL(正常

值15~46 ng/mL),PTH 1.44 pmol/L(正常值1.60~6.90 pmol/L)。X线检查(图1A~C):双肺纹理增多模糊,双肺气肿,双侧顶、额、枕骨小而薄,颅缝显著增宽,面骨小,颈椎、胸椎发育不良,腰、骶椎尚可,四肢长管状骨密度不均匀,未见骨膜反应,部分干骺端膨大呈杯口状且见碎裂样或尖棘样改变,短管状骨未见明显异常,肋骨纤细,双侧肩胛骨上缘似见不规则,左侧坐耻骨未见显示,右侧坐耻骨部分显示,双侧腕骺骨骨骺及距跟骨骨骺核未显示。入院诊断为新生儿型低磷酸酯酶症,予以呼吸机辅助通气,阿莫西林克拉维酸钾和头孢唑啉钠防治感染及对症支持治疗。4 d后家长放弃治疗,撤离呼吸机15 min后患儿因呼吸衰竭死亡。尸检结论:骨骼矿化极度低下,其他脏器发育基本正常。



图1 X线检查 A:双侧顶、额、枕骨小而薄,颅缝显著增宽,面骨小(正位); B:颈椎、胸椎发育不良,腰骶椎尚可; C:顶、额、枕骨小而薄,面骨小(侧位)。

本例患儿在胎前B超检查时即提示有骨骼发育的问题,生后即有明显的颅骨软化、呼吸困难、紫绀等表现,血ALP和骨特异性ALP显著低下而血钙、磷正常,X线表现及尸检结果均提示骨骼矿化极度低下,故其临床表现支持新生儿型低磷酸酯酶症诊断。若能进一步完善基因方面的检查,更有利于对本病的确诊。因为低磷酸酯酶症的总体发病率很低,尤其是在围产期发病者,存活时间短,死亡率高,容易漏诊或误诊,因此需要加强围生期医务人员对本病的深入认识。

[参考文献]

[1] Whyte M. The metabolic and molecular basis of inherited disease [M]. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001, 5313-5329.
[2] Sergi C, Mornet E, Troeger J, Voightlaender T. Perinatal hypophosphatasia: radiology, pathology and molecular biology studies in a family harboring a splicing mutation (648+1A) and a novel missense mutation (N400S) in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP) gene [J]. Am J Med Genet, 2001,103(3):235-240.
[3] Herasse M, Spentchian M, Taillandier A. Molecular study of three cases of odontohypophosphatasia resulting from heterozygosity for

mutations in the tissue non-specific alkaline phosphatase gene [J]. J Med Genet, 2003,40(8):605-609.
[4] Orimo H, Goseki-Sone M, Sato S, Shimada T. Detection of deletion 1154-1156 hypophosphatasia mutation using TNSALP exon amplification [J]. Genomics, 1997,42(2):364-366.
[5] Zurutuza L, Muller F, Gibrat JF, Taillandier A, Simon-Bouy B, Serre JL, et al. Correlations of genotype and phenotype in hypophosphatasia [J]. Hum Mol Genet, 1999,8(6):1039-1046.
[6] Whyte MP, Essmyer K, Geimer M, Mumm S. Homozygosity for TNSALP mutation 1348c>t (Arg433Cys) causes infantile hypophosphatasia manifesting transient disease correction and variably lethal outcome in a kindred of black ancestry [J]. J Pediatr, 2006,148(6):753-758.
[7] Pauli RM, Modaff P, Sipes SL, Whyte MP. Mild hypophosphatasia mimicking severe osteogenesis imperfecta in utero: bent but not broken [J]. Am J Med Genet, 1999,86(5):434-438.
[8] Moore CA, Curry CJ, Henthorn PS. Mild autosomal dominant hypophosphatasia: in utero presentation in two families [J]. Am J Med Genet, 1999, 86(5):410-5.
[9] Morava E, Kartesz J, Weisenbach J, Caliebe A, Mundlos S, Mehes K. Cleidocranial dysplasia with decreased bone density and biochemical findings of hypophosphatasia [J]. Eur J Pediatr, 2002, 161(11):619-622.
[10] Unger S, Mornet E, Mundlos S, Blaser S, Cole DE. Severe cleidocranial dysplasia can mimic hypophosphatasia [J]. Eur J Pediatr, 2002,161(11):623-626.

(本文编辑:吉耕中)