

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.11.003

遗传性疾病专题

## 儿童短肢型遗传性骨代谢性疾病的 临床分析及基因诊断

黎芳 麻宏伟 宋莹 胡曼 任爽 宇亚芬 赵桂杰

(1. 中国医科大学附属盛京医院发育儿科, 辽宁 沈阳 110004;  
2. 辽宁省朝阳市妇幼保健院新生儿疾病筛查中心, 辽宁 朝阳 122000)

**[摘要]** **目的** 分析软骨发育不全(ACH)、软骨发育低下(HCH)及假性软骨发育不全(PSACH) 3种短肢型遗传性骨代谢性疾病的临床表现、骨骼X线表现及基因结果。**方法** 对基因确诊的10例短肢型遗传性骨代谢性疾病患儿(其中4例为ACH, 3例为HCH, 3例为PSACH)的临床特点、骨骼X线表现及基因结果进行分析。**结果** 10例患儿的平均身高为 $-3.69 \pm 1.79$  SD, 平均坐高/身高比值为 $0.65 \pm 0.03$ , 平均指间距/身高比值为 $0.93 \pm 0.04$ 。4例ACH患儿及3例PSACH患儿具有典型骨骼X线表现, 3例HCH患儿中1例表现为坐骨大切迹变小, 1例表现为椎弓根间距未增宽。4例ACH患儿中3例检测到FGFR3基因G380R突变, 1例检测到Y278C突变; 3例HCH患儿均检测到FGFR3基因N540K突变; 3例PSACH患儿检测到COMP基因的杂合突变。**结论** ACH及PSACH患儿的矮小程度及骨骼畸形程度较HCH患儿重, HCH患儿临床表现轻, 不典型; 骨骼X线及基因分析有助于3种疾病的诊断及鉴别诊断; 3种疾病涉及2个基因, 分别有各自的突变热点, 有利于临床基因诊断。 [中国当代儿科杂志, 2013, 15(11): 932-936]

**[关键词]** 软骨发育不全; 软骨发育低下; 假性软骨发育不全; 基因分析; 儿童

### Clinical analysis and genetic diagnosis of short-limb inherited short stature diseases in children

LI Fang, MA Hong-Wei, SONG Ying, HU Man, REN Shuang, YU Ya-Fen, ZHAO Gui-Jie. Department of Developmental Pediatrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China (Ma H-W, Email: mahongwei1960@163.com.cn)

**Abstract: Objective** To analyze the clinical manifestations, bone X-ray findings and genetic analysis results of three short-limb inherited short stature diseases: achondroplasia (ACH), hypochondroplasia (HCH) and pseudoachondroplasia (PSACH). **Methods** The clinical manifestations, bone X-ray findings, and genetic analysis results of 10 children with genetically confirmed short-limb inherited short stature diseases, including 4 cases of ACH 3 cases of HCH, and 3 cases of PSACH, were analyzed. **Results** The 10 patients had a mean body height of  $-3.69 \pm 1.79$  SD, a mean sitting height/standing height ratio of  $0.65 \pm 0.03$ , and a mean finger spacing/body height ratio of  $0.93 \pm 0.04$ . Four ACH cases and 3 PSACH cases showed typical bone X-ray findings; one HCH case showed a smaller sciatic notch, and another HCH case showed no widening of interpedicular distance. G380R mutation in FGFR3 gene was detected in 3 of 4 ACH cases, and Y278C mutation in the other ACH case, N540K mutation in FGFR3 gene was detected in 3 HCH cases, and heterozygous mutations in COMP gene were detected in 3 PSACH cases. **Conclusions** Children with ACH and PSACH have severer short stature and skeletal deformities than children with HCH, who have mild, atypical clinical manifestations. Bone X-ray and genetic analysis are helpful for the diagnosis and differential diagnosis of the three diseases. The mutational hotspots in two genes are involved in the three diseases, which is conducive to clinical genetic diagnosis. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(11): 932-936]

**Key words:** Achondroplasia; Hypochondroplasia; Pseudoachondroplasia; Genetic analysis, Child

[收稿日期] 2013-05-29; [修回日期] 2013-07-16

[作者简介] 黎芳, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 麻宏伟, 教授。

软骨发育不全 (achondroplasia, ACH)、软骨发育低下 (hypochondroplasia, HCH) 以及假性软骨发育不全 (pseudoachondroplasia, PSACH) 均为导致患儿短肢型身材矮小的遗传性骨骼系统疾病。三者均为常染色体显性遗传, ACH 及 HCH 的致病基因为成纤维细胞生长因子受体 3 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3) 基因, PSACH 的致病基因为软骨寡聚基质蛋白 (cartilage oligomeric matrix protein, COMP) 基因。三者均为短肢型矮小且临床表现相似, 诊断有赖于骨骼 X 线表现及相关致病基因分析。本文将对基因确诊的 10 例短肢型矮小患儿 (其中 4 例 ACH, 3 例 HCH 及 3 例 PSACH) 的临床表现, 骨骼 X 线表现进行分析, 便于三者的诊断及鉴别诊断。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

10 例短肢型矮小患儿均来自中国医科大学附属盛京医院发育儿科, 其中男 5 例, 女 5 例, 平均年龄  $6.3 \pm 2.9$  岁, 根据 FGFR3 基因及 COMP 基因 DNA 测序结果诊断为 ACH 4 例, HCH 及 PSACH 各 3 例。

## 1.2 方法

1.2.1 体格检查 观察记录患儿的特殊体征, 测量患儿的身高、坐高及指间距, 并用标准差记分法将身高标准化, 同时计算坐高与身高及指间距与身高的比值。

1.2.2 骨骼 X 线检查 总结患儿腰椎 X 片, 骨盆 X 片, 膝关节 X 片, 左手 X 片等的影像学特点。

1.2.3 基因检测 对 7 例怀疑 ACH 及 HCH 患儿的外周血进行 FGFR3 基因外显子 DNA 测序, 对 3 例怀疑 PSACH 患儿的外周血进行 COMP 基因外显子 DNA 测序。

## 2 结果

### 2.1 临床特点

10 例患儿中, 表现为头颅增大共 8 例, 其中 ACH 患儿 4 例, HCH 患儿 2 例, PSACH 患儿 2 例; 有特殊面容 (眼距宽、鼻梁扁平、下颌突出) 的患儿 6 例, 其中 ACH 患儿 4 例, HCH 患儿 2 例; 腹部、臀部突起患儿 6 例, 其中 ACH 患儿 4 例, PSACH 患儿 2 例; 具有三叉手表现患儿 6 例, 其中 ACH 患儿 4 例, PSACH 患儿 2 例; “O”型或“X”型腿患儿 6 例, 其中 ACH 患儿 4 例, HCH 患儿 1 例, PSACH 患儿 1 例。10 例患儿的平均身高、坐高 / 身高比值及指间距 / 身高比值情况见表 1。

表 1 10 例患儿的临床特点 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (男 / 女)	平均年龄 (岁)	身高 SD	坐高 / 身高比值	指间距 / 身高比值
ACH	4(2/2)	$7.5 \pm 3.0$	$-5.51 \pm 1.12$	$0.68 \pm 0.01$	$0.89 \pm 0.02$
HCH	3(2/1)	$6.7 \pm 2.8$	$-2.33 \pm 0.30$	$0.62 \pm 0.02$	$0.98 \pm 0.01$
PSACH	3(1/2)	$4.2 \pm 2.5$	$-2.62 \pm 1.17$	$0.66 \pm 0.02$	$0.92 \pm 0.01$
合计	10(5/5)	$6.3 \pm 2.9$	$-3.69 \pm 1.79$	$0.65 \pm 0.03$	$0.93 \pm 0.04$

### 2.2 骨骼 X 线检查

4 例 ACH 患儿的骨骼 X 线结果均出现长骨粗短、干骺端增宽、骨骺包埋及椎弓根间距逐渐变窄, L5/L1 比值  $< 1$ , 腰椎后缘凹陷, 坐骨大切迹变小, 呈鱼嘴状, 髌臼平等典型表现 (图 1)。3 例 HCH 患儿中, 2 例骨骼 X 线结果表现为长骨粗短, 1 例表现为坐骨大切迹变小, 1 例表现为椎弓根间距未增宽 (图 2)。3 例 PSACH 患儿的骨骼 X 线结果均显示长骨粗短, 干骺端增宽、不规整, 呈刺状突表现, 2 例坐骨大切迹变小, 1 例髌臼平 (图 3)。

### 2.3 基因分析

4 例 ACH 患儿均检测到 FGFR3 基因的杂合突变, 其中 3 例为热点突变 (G380R), 1 例为少见突变位点 (Y278C); 并证实 1 例患儿母亲为 ACH 患者, 其突变遗传自母亲。3 例 HCH 患儿的 FGFR3 基因分析结果均为热点突变 (N540K); 其中 1 例患儿的父亲也检测到 FGFR3 基因的相同改变, 为 HCH 患者。3 例 PSACH 患儿的 COMP 基因均为杂合突变。具体基因突变检测结果见表 2。

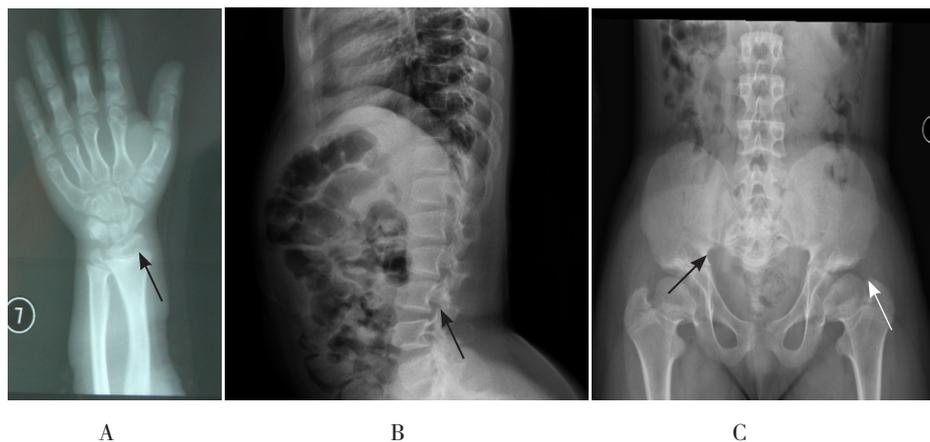


图1 软骨发育不全患儿骨骼X线表现 A: 左手正位片: 长骨粗短, 干骺端增宽, 骨骺包埋(箭头所示); B: 腰椎侧位片: 椎体呈“凸”字, 椎体后缘凹陷(箭头所示); C: 骨盆正位片: 椎弓根间距逐渐变窄, 坐骨大切迹变小, 呈鱼嘴状(黑色箭头所示), 髌臼平(白色箭头所示)。

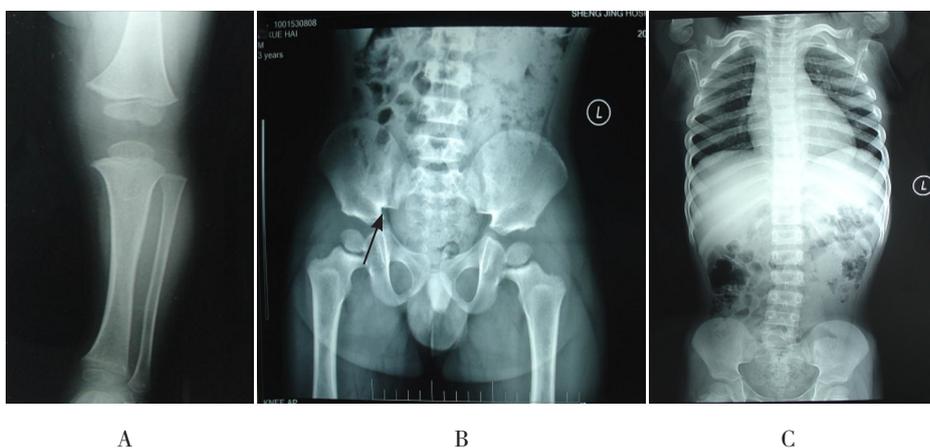


图2 软骨发育低下患儿骨骼X线表现 A: 左下肢正位片: 股骨、胫腓骨粗短; B: 骨盆正位片: 坐骨大切迹变小, 呈钩状改变(箭头所示), 椎弓根间距正常; C 全脊柱正位片: 椎弓根间距未增宽。



图3 假性软骨发育不全患儿骨骼X线表现 A: 双下肢正位片: 长骨粗短, 干骺端增宽、不规整, 呈刺状突样表现(箭头所示); B: 腰椎正位片: 椎弓根间距正常, 髌臼上缘呈水平状, 骨盆坐骨大切迹变小(箭头所示)。C: 腰椎侧位片: 椎体呈“凸”字, 无椎体后缘凹陷(箭头所示)。

表2 10例患儿的基因分析结果

病例	疾病类型	突变基因	突变部位	核苷酸改变	突变结果
1	ACH	FGFR3	Exon10	1138G>A	G380R
2	ACH	FGFR3	Exon10	1138G>A	G380R
3	ACH	FGFR3	Exon10	1138G>A	G380R
4	ACH	FGFR3	Exon7	833A>G	Y278C
5	HCH	FGFR3	Exon13	1620C>A	N540K
6	HCH	FGFR3	Exon13	1620C>A	N540K
7	HCH	FGFR3	Exon13	1620C>A	N540K
8	PSACH	COMP	Exon18	2156G>A	G719D
9	PSACH	COMP	Exon11	1220G>A	C407Y
10	PSACH	COMP	Exon11	1189C>T	D397Y

### 3 讨论

ACH、HCH及PSACH 3种疾病均为短肢型矮小的遗传性骨骼系统疾病，临床表现相似，ACH典型的临床表现为头颅增大，前额突出，鼻梁扁平，上齿槽突起，下颌骨突出；腰椎前凸，腹部与臀部突起，双手呈三叉状，膝内翻以及膝外翻等。本组4例ACH患儿均有典型临床表现。与ACH患儿相比，HCH患儿的骨骼畸形较轻，3例HCH患儿均无腹部与臀部突起及三叉手表现，仅有1例患儿有“O”型腿。与ACH及HCH患儿相比，3例PSACH患儿均无特殊面容，有助于三者的鉴别诊断。本研究结果显示ACH患儿的年龄与HCH患儿接近，而ACH患儿的身材矮小程度比HCH患儿重。文献报道ACH患者男性成人终身高为125 cm，女性为124 cm<sup>[1]</sup>，PSACH患者男性平均终身高为120 cm，女性为116 cm<sup>[2]</sup>，PSACH患者的终身高低于ACH患者。本组3例PSACH患儿的平均身高较4例ACH患儿高，原因可能由于本组PSACH患儿年龄明显低于ACH患儿，ACH患儿平均年龄为7.5岁，而PSACH患儿平均年龄为4.2岁，PSACH患儿2岁左右生长速度开始落后于标准生长曲线，本组3例PSACH年龄小，身高落后不如ACH患儿明显，但随着年龄的增长身高可能会逐渐落后于ACH患儿。ACH患儿的短肢程度较重，即坐高/身高比值最大，而指间距/身高比值最小；其次为PSACH患儿；HCH患儿最轻。1例ACH患儿的母亲经FGFR3基因分析(G380R)确诊为ACH患者，其身高为111.1 cm，坐高/身高比值为0.73，指间距/身高比值为0.8，有严重的“O”型腿(膝间距8 cm)。1例HCH患儿的父亲经FGFR3基因分析(N540K)确诊为HCH患者，身高为150 cm，国外文献报道HCH患者男性成人终身高为138~155 cm，女性为128~145 cm<sup>[3]</sup>。

ACH骨骼X线典型表现为四肢长骨对称性

粗短，干骺端增宽，骺核延迟并见包埋；腰椎椎弓根间距从L1到L5逐渐变小，椎弓根间距L5/L1<1，腰椎后缘凹陷；髌骨小呈方形，坐骨大切迹呈鱼嘴状，髌臼平，股骨颈粗短等<sup>[4-5]</sup>。本组3例ACH患儿均有典型的影像学表现。HCH最常见的X线表现有长骨短及干骺端增宽，腰椎椎弓根间距逐渐变窄或未增宽，髌骨变短呈方型等<sup>[6]</sup>。本组3例患儿2例出现长骨短的表现，但未见明显干骺端增宽；同时1例出现腰椎椎弓根间距L1~L5未增宽，2例椎弓根间距正常；1例患儿坐骨大切迹变小，2例骨盆X线正常。由此可见，HCH患儿的骨骼X线表现可以不典型、呈多样性，而且比ACH患儿轻。从本研究结果可见，PSACH与ACH的鉴别点为PSACH患儿椎弓根间距正常，不伴有腰椎后缘凹陷；干骺端除了增宽外，还有形状不规则并呈刺状突起等表现。

FGFR3的结构主要由胞外区、跨膜区和胞内区3部分组成，FGFR3基因第10外显子编码跨膜区，90%以上的ACH由FGFR3基因第10外显子的G380R突变引起<sup>[7-8]</sup>。本组4例ACH患儿中3例的突变为G380R，还有1例为Y278C。Heuertz等<sup>[9]</sup>报道FGFR3基因的Y278C突变患儿既可以表现为ACH，也可以表现为HCH。本例Y278C患儿临床表现为头颅增大，前额突出，面部宽，鼻梁扁平，腰椎前凸，挺腰畸形，三叉手及“X”形腿；骨骼X线表现为掌骨及指骨较短，可见骨骺包埋，长骨干骺端均宽大，腰椎椎弓根间距逐渐变窄，髌臼宽而平，坐骨大切迹变小深凹。根据其典型的临床表现及骨骼X线表现诊断为ACH，但与G380R患儿相比，身高矮小程度较轻，Y278C患儿身高为-4.57 SD，而G380R患儿的平均身高为-5.81 SD。HCH与ACH致病基因均为FGFR3基因，但突变热点不同，前者位于跨膜区第10外显子(G380R)，后者位于胞内区的第13外显子(N540K)，约70% HCH患者的突变方式为第540位的天冬酰胺被赖氨酸取代(即N540K)<sup>[10]</sup>。本组3例HCH患儿的FGFR3基因突变均为此热点突变。ACH及HCH致病基因突变热点的不同有利于临床上两种疾病的诊断及鉴别诊断。研究表明导致PSACH的COMP基因突变热点外显子位于第7~15和18外显子，其中外显子13占52.6%(91/173)<sup>[11]</sup>，本组3例患儿COMP基因突变的外显子为11外显子及18外显子。其中，1例患儿的COMP基因突变结果为2156G>A(G719D)，2001年Mabuchi等<sup>[12]</sup>报道相同基因突变的1例PSACH男性患儿，15岁，身高97.7cm(-12.2 SD)；而

本例患儿年龄较小(3.1岁),身高为-3.25 SD。10例患儿基因突变结果中2例为父母遗传所致,其余8例为新生突变。

ACH、HCH及PSACH 3种疾病均为短肢型矮小的遗传性骨骼系统疾病,HCH临床表现轻,不典型,ACH及PSACH患儿的矮小程度及骨骼畸形程度较HCH患儿重。ACH及HCH的致病基因均为FGFR3基因,但突变位点不同,前者位于跨膜区(G380R),后者大多位于胞内区(N540K),而PSACH的致病基因为COMP基因。骨骼X线及基因分析有助于三者的诊断及鉴别诊断。

#### [参 考 文 献]

- [1] Trotter TL. Health supervision for children with achondroplasia[J]. *Pediatrics*, 2005, 116(3): 771-783.
- [2] McKeand J, Rotta J, Hecht JT. Natural history study of pseudoachondroplasia[J]. *Am J Med Genet*, 1996, 63: 406-410.
- [3] Korkmaz HA, Hazan F, Dizdärer C, Tükün A. Hypochondroplasia in a child with 1620c>G (Asn540lys) mutation in FGFR3[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2012, 4(4): 220-222.
- [4] 赵宏, 赵润博. 小儿软骨发育不全的X线分析[J]. *中国医学影像技术*, 2007, 23(10): 1581-1582.
- [5] 伍金林, 陈娟, 丘力, 弓晓媛. 新生儿磷酸酶过少症[J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(3): 301-303.
- [6] Song SH, Balce GC, Agashe MV, Lee H, Hong SJ, Park YE, et al. New proposed clinico-radiologic and molecular criteria in hypochondroplasia: FGFR 3 gene mutations are not the only cause of hypochondroplasia[J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(10): 2456-2462.
- [7] Satiroglu-Tufan NL, Tufan AC, Semerci CN, Bageci H. Accurate diagnosis of a homozygous G1138A mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene responsible for achondroplasia[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2006, 208(2): 103-107.
- [8] Placone J, Hristova K. Direct assessment of the effect of the Gly380Arg achondroplasia mutation on FGFR3 dimerization using quantitative imaging FRET[J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(10): e46678.
- [9] Heuertz S, Le Merrer M, Zabel B, Wright M, Legeai-Mallet L, Cormier-Daire V, et al. Novel FGFR3 mutations creating cysteine residues in the extracellular domain of the receptor cause achondroplasia or severe forms of hypochondroplasia[J]. *Eur J Hum Genet*, 2006, 14(12): 1240-1247.
- [10] Bober MB, Bellus GA, Nikkel SM, Tiller GE. Hypochondroplasia[M] // Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K. *GeneReviews*<sup>TM</sup>[internet]. Seattle(WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013[updated 2013 Sep 26].
- [11] Xie X, Liao L, Gao J, Luo X. A novel COMP mutation in a Chinese patient with pseudoachondroplasia[J]. *Gene*, 2013, 522(1): 102-106.
- [12] Mabuchi A, Haga N, Ikeda T, Manabe N, Ohashi H, Takatori Y, et al. Novel mutation in exon 18 of the cartilage oligomeric matrix protein gene causes a severe pseudoachondroplasia[J]. *Am J Med Genet*, 2001, 104(2): 135-139.

(本文编辑: 万静)