

低磷酸酶血症的骨 X 线表现

陈海松 李晓飞 韩燕 曹庆选 徐文坚

【摘要】 目的 探讨低磷酸酶血症骨骼病变的 X 线表现。**方法** 经临床确诊的 5 例低磷酸酶血症中男 3 例、女 2 例,年龄 5 个月至 23 岁,婴幼儿 1 例、儿童 3 例,成人 1 例。分析其实验室检查结果、骨病变 X 线表现及鉴别诊断。**结果** 5 例患者生化检查结果:血清碱性磷酸酶降低,分别为 8、20、13、21、18 U/L。血清磷酸氨基乙醇水平升高,分别为 16.5、13.5、21.6、18.7、28.9 $\mu\text{mol/L}$ 。尿中磷酸氨基乙醇水平升高,分别为 2350、9120、3520、5280、1820 $\mu\text{mol/L}$ 。血钙升高,分别为 4.2、5.6、4.9、6.1、3.5 mmol/L 。X 线主要表现为骨密度减低 5 例,干骺端增宽凹陷 4 例,临时钙化带变薄或消失 4 例,长骨弯曲 4 例,病理性骨折 1 例。**结论** 低磷酸酶血症相对特殊的 X 线表现对诊断有提示作用,结合相关实验室检查及临床表现可与佝偻病和骨软化症、成骨不全等鉴别并确诊。

【关键词】 骨疾病,代谢性; 低磷酸酯酶症; 放射摄影术

The radiological manifestation of hypophosphatasia CHEN Hai-song*, LI Xiao-fei, HAN Yan, CAO Qing-xuan, XU Wen-jian. *Department of Radiology, Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Qingdao 266003, China

Corresponding author: XU Wen-jian, Email: cjr_xuwenjian@vip.163.com

【Abstract】 Objective To explore the radiological features of hypophosphatasia. **Methods** Five cases of hypophosphatasia were definitely diagnosed, which included 3 males and 2 females aged from 5 months to 23 years. The laboratory assays were analyzed, radiological appearances of bone were determined and differential diagnoses were made. **Results** The alkaline phosphatase in blood serum of five patients decreased, which were 8, 20, 13, 21, and 18 U/L respectively. Phosphoethanolamine increased in blood serum of the five patients, which were 16.5, 13.5, 21.6, 18.7, and 28.9 $\mu\text{mol/L}$ respectively. Phosphoethanolamine also increased in urine, which were 2350, 9120, 3520, 5280, and 1820 $\mu\text{mol/L}$ respectively. Calcium in blood serum increased, which were 4.2, 5.6, 4.9, 6.1, and 3.5 mmol/L respectively. X-ray images displayed that the density of bone decreased in 5 cases, the metaphyses exhibited widening and cupping in 4 cases, the provisional calcification zone of the metaphysis became thinning or disappearing in 4 cases, long bone bended in 4 cases and pathologically fractured in 1 case. **Conclusion** Hypophosphatasia can be indicated by its relatively special radiological appearance, and it can be diagnosed and differentiated from rickets, osteomalacia and osteogenesis imperfect by the laboratory examination combined with its clinical presentation.

【Key words】 Bone diseases, metabolic; Hypophosphatasia; Radiology

低磷酸酶血症(hypophosphatasia)是一种罕见的遗传性代谢性骨病,发病率约 1/10 万^[1]。本病为常染色体隐性或显性遗传,临床上表现为骨矿化不足及骨化不全,易骨折;血液及骨骼和其他组织中的碱性磷酸酶(ALP)活性低下或消失,血清碱性磷酸酶降低;血清和尿中磷酸氨基乙醇(PEA)、无机焦磷酸盐(PPi)、吡哆醛-5'-磷酸(PLP)水平升高、血钙升高。重症低磷酸酶血症预后差,病死率达 60%^[2];

有些患者病情也可呈自限性。笔者旨在探讨其 X 线及相关临床表现,以加强对本病的认识。

资料与方法

1. 病例来源:搜集 1980 年 5 月至 2010 年 5 月青岛大学医学院附属医院经实验室检查及临床确诊并有影像学资料的低磷酸酶血症 5 例,其中男 3 例,女 2 例;年龄分别为 5 个月、4 岁、3 岁、7 岁、23 岁。

2. 低磷酸酶血症的诊断依据及分型:血清碱性磷酸酶降低,血清和尿中磷酸氨基乙醇升高是低磷酸酶血症的诊断指标^[1]。根据发病年龄及骨骼病变的程度,目前将该病分为 6 型:围产型(新生儿

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2012.01.017

作者单位:266003 青岛大学医学院附属医院放射科(陈海松、李晓飞、徐文坚),科研处(韩燕);青岛海慈医院放射科(曹庆选)

通信作者:徐文坚,Email: cjr_xuwenjian@vip.163.com

型)、婴幼儿型、儿童型、成年型、牙型、假性低磷酸酶血症^[3]。假性低磷酸酶血症有类似于低磷酸酶血症的特征性影像表现,但不伴随典型的生化指标异常。牙型患者仅表现牙齿矿化受阻及乳牙过早脱落,无其他骨骼异常。

3. 实验室检查方法:5 例患者均检查血碱性磷酸酶、血及尿磷酸氨基乙醇、血钙、血磷。

4. 影像检查及评价方法:4 例患者摄有长骨 X 线片,3 例有腕关节 X 线片,1 例有颅骨线片,1 例摄有腰椎正侧位 X 线片。由 2 名肌骨专业高年资放射科医师共同阅片,给出影像学征象,意见不同时,协商取一致意见。

结 果

5 例确诊的低磷酸酶血症患者中,婴幼儿型 1 例,儿童型 3 例,成人型 1 例。5 例患者血碱性磷酸酶均降低,血及尿磷酸氨基乙醇升高,血钙升高。2 例患者血磷略高,1 例略低,2 例正常。X 线表现骨质密度减低 5 例,长骨弯曲 4 例,干骺端增宽凹陷 4 例,临时钙化带模糊或消失 4 例,顶骨骨化不全 1 例(婴幼儿型),骨端显示增宽、病理性骨折、腰椎上下终板密度增高 1 例(成人型)。

例 1:男,5 个月。体重增长缓慢、食欲减退、恶心呕吐、口渴多饮。实验室检查:血碱性磷酸酶 8 U/L(正常值 36 ~ 213 U/L),血磷酸氨基乙醇 16.5 $\mu\text{mol/L}$ (正常值 2.1 ~ 3.3 $\mu\text{mol/L}$),尿磷酸氨基乙醇 2350 $\mu\text{mol/L}$ (正常值 170 ~ 990 $\mu\text{mol/L}$),血钙 4.2 mmol/L(正常值 2.3 ~ 2.6 mmol/L),血磷 1.71 mmol/L(正常值 0.97 ~ 1.61 mmol/L)。X 线表现:顶骨骨化不全,颅板薄,密度低,颅面骨较小,颅盖骨相对较大(图 1)。双手骨质密度减低,尺桡骨、掌骨远侧干骺端增宽凹陷、临时钙化带消失(图 2)。例 2:女,4 岁。不规则发热、纳差,四肢乏力。实验室检查:血碱性磷酸酶 20 U/L,血磷酸氨基乙醇 13.5 $\mu\text{mol/L}$,尿磷酸氨基乙醇 9120 $\mu\text{mol/L}$,血钙 5.6 mmol/L,血磷 1.12 mmol/L。X 线表现:双侧股骨、胫骨、尺桡骨、掌骨密度减低;双侧股骨及胫骨、右手第 1 掌骨(近侧)干骺端不规则增宽、临时钙化带变薄模糊。双侧股骨、胫骨弯曲(图 3)。例 3:女,3 岁。因乳牙提前自行脱落就诊。实验室检查:血碱性磷酸酶 13 U/L,血磷酸氨基乙醇 21.6 $\mu\text{mol/L}$,尿磷酸氨基乙醇 3520 $\mu\text{mol/L}$,血钙 4.9 mmol/L,血磷 1.81 mmol/L。X 线表现:双手及腕骨、股骨及胫骨密度减低,尺桡骨远侧、股骨远侧、

胫骨近侧干骺端增宽凹陷,尺桡骨远侧临时钙化带模糊,股骨、胫骨、桡骨弯曲(图 4)。桡骨远侧骨骺小。例 4:男,7 岁。因下肢弯曲疼痛就诊。实验室检查:血碱性磷酸酶 21 U/L,血磷酸氨基乙醇 18.7 $\mu\text{mol/L}$,尿磷酸氨基乙醇 5280 $\mu\text{mol/L}$,血钙 6.1 mmol/L,血磷 0.95 mmol/L。X 线表现:股骨、胫腓骨密度减低,胫骨远侧干骺端轻度凹陷,临时钙化带模糊,双侧股骨、胫骨弯曲(图 5)。例 5:男,23 岁。表现为身材矮小、四肢弯曲疼痛、经常骨折。实验室检查:血碱性磷酸酶 18 U/L(成人正常值 32 ~ 92 U/L),血磷酸氨基乙醇 28.9 $\mu\text{mol/L}$ (成人正常值 2.1 ~ 3.3 $\mu\text{mol/L}$),尿磷酸氨基乙醇 1820 $\mu\text{mol/L}$ (成人正常值 170 ~ 990 $\mu\text{mol/L}$),血钙 3.5 mmol/L(成人正常值 2.3 ~ 2.6 mmol/L),血磷 1.58 mmol/L(成人正常值 0.97 ~ 1.61 mmol/L)。X 线表现:双侧胫骨多发骨折线;双侧肱骨、胫腓骨弯曲,膝内翻,骨质密度减低,皮质薄,骨端增宽但不凹陷(与婴儿和儿童型的干骺端增宽凹陷、边缘模糊不同;图 6,7)。腰椎上下终板密度增高,腰椎轻度侧弯(图 8)。

讨 论

1. 低磷酸酶血症的病因与病理学:碱性磷酸酶在碱性环境下能使糖中的磷酸释放,去磷酸化。血碱性磷酸酶的减少造成不能释放足够的磷酸与钙结合形成钙-磷酸盐结晶(羟基磷灰石),大量血钙无法以磷酸钙的形式在骨内沉积,导致血钙升高,骨钙化不足,引起脆性增加、易骨折,牙齿过早脱落。低磷酸酶血症病因在于编码非特异性碱性磷酸酶(TNSALP)的基因突变^[3]。编码人类 TNSALP 的基因称为 ALPL,位于 1p36.1-34,包含 12 个外显子,长度超过 50 kb。错义突变、无义突变、剪接位点突变和移码突变,都可使 ALPL 基因丧失正常功能而引起本病,但以错义突变为多(占 80%)^[1]。

2. 低磷酸酶血症的 X 线表现:主要为骨矿化不足的表现。(1)四肢管状骨的改变:文献报道管状骨的异常表现主要为长骨密度减低,长骨弯曲,干骺端增宽凹陷,临时钙化带变薄或消失,骨骺小,出现延迟,多发骨折^[4]。本组 5 例均显示骨密度减低,摄有长骨 X 线片的 4 例均显示长骨弯曲。4 例患儿(除 1 例成年型外)显示干骺端增宽凹陷,临时钙化带模糊或消失;其中 1 例婴幼儿型患儿骨骺小并出现延迟。1 例成年型患者骨骺已闭合,显示为骨端增宽,并见双侧胫骨多发骨折线。本组中管状骨的表



图 1,2 例 1。男,5 个月,低磷酸酶血症。颅骨侧位,显示顶骨骨化不全(图 1),尺桡骨及掌骨远端骺板增宽,干骺端呈杯口状、不规则、临时钙化带消失,骨密度明显减低(图 2) 图 3 例 2。女,4 岁,低磷酸酶血症。股骨及胫骨干骺端增宽、不规则,临时钙化带变薄 图 4 例 3。女,3 岁,低磷酸酶血症。股骨及胫骨密度减低并弯曲,干骺端凹陷 图 5 例 4。男,7 岁,低磷酸酶血症。双侧股骨弯曲,密度减低 图 6~8 例 5。男,23 岁,低磷酸酶血症。双侧胫骨干弯曲,膝内翻,多发骨折线,骨质密度减低,骨皮质薄,骨端增粗(图 6),双侧肱骨干弯曲,局部骨皮质薄,骨密度较低(图 7),腰椎上下终板密度增高,腰椎轻度侧弯(图 8)

现均与文献报道基本相同。(2) 颅骨表现: 颅骨骨化不全,可引起颅缝早闭,出现头颅狭小和颅压增高的 X 线征象^[5]。本组中 1 例婴儿型表现为颅骨密度减低,颅盖骨菲薄,颅缝与囟门增宽;此例患儿还表现为颅面骨相对较小,而颅盖骨相对较大,两者不相称。(3) 牙齿异常: 牙齿矿化受阻可引起牙齿畸形、严重牙周炎或龋齿、乳牙过早脱落^[5]。牙型患者仅表现牙齿改变,一般没有骨骼系统的其他异常;但牙齿矿化不良常出现于低磷酸酶血症其他类型中,成为其临床表现之一;本组 1 例 3 岁患儿因乳牙提前自行脱落就诊,进一步检查发现全身骨骼骨化不全和血碱性磷酸酶降低。(4) 脊椎改变: 本组 1 例成人型表现腰椎轻度侧弯和腰椎上下终板密度增高。腰椎骨质密度基本正常。(5) 成人型与儿童型比较: 成年型病情轻微,与婴儿型、儿童型不同,因成人型骨骺已闭合,所以不显示干骺、骨骺和临时钙化带的异常,但保留骨端增宽的异常^[6]。少数患者在关节、肌腱和椎间韧带周围发生钙化,本组 1 例成人型病例未见此征象,但出现腰椎上下终板密度增高的征象,未见文献报道,其形成机制不明。

3. 鉴别诊断:(1) 佝偻病及骨质软化症: X 线表现与低磷酸酶血症类似,但血钙降低,血碱性磷酸酶升高,维生素 D 治疗有效,与低磷酸酶血症相反。(2)

苯丙酮尿症: X 线表现脱钙、干骺端增宽凹陷,与低磷酸酶血症类似,但临时钙化带增厚与低磷酸酶血症相反;该病骨干呈条纹状改变、干骺端两侧缘呈鸟嘴状突起、血苯丙氨酸增高、血碱性磷酸酶正常^[7],与低磷酸酶血症不同。(3) 成骨不全: X 线表现为骨密度减低和多发骨折与低磷酸酶血症类似,但无干骺端增宽凹陷和临时钙化带变薄或消失、无乳牙过早脱落、血碱性磷酸酶正常,与低磷酸酶血症不同。(4) 软骨发育不全: 干骺端增宽凹陷、长骨弯曲与低磷酸酶血症类似,但骨密度不减低、L1~5 椎弓根间距逐渐缩小、血碱性磷酸酶正常,与低磷酸酶血症不同。

参 考 文 献

- [1] Mornet E. Hypophosphatasia. Orphanet J Rare Dis, 2007, 2:40.
- [2] 李启艳, 汤颖聪, 裘斌, 等. 低磷酸酶血症一例临床分析. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15:118.
- [3] Whyte MP, Mumm S, Deal C. Adult hypophosphatasia treated with teriparatide. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92:1203-1208.
- [4] Kozłowski K, Sutcliffe J, Barylak A, et al. Hypophosphatasia: review of 24 cases. Pediatr Radiol, 1976, 15:103-117.
- [5] Beck C, Morbach H, Stenzel M, et al. Hypophosphatasia. Klin Padiatr, 2009, 221:219-226.
- [6] 伍金林, 陈娟, 丘力, 等. 新生儿磷酸酶过少症. 中国当代儿科杂志, 2008, 10:301-303.
- [7] 张雪哲, 尚燕宁, 喻唯民, 等. 苯丙酮尿症的骨骼 X 线表现. 中华放射学杂志, 2000, 34:386-388.

(收稿日期:2010-01-20)

(本文编辑:隋行芳)