

文章编号 1006-8147(2021)04-0419-04

病例报告

X 连锁低磷性佝偻病一家系报告并文献复习

刘笑孝,王宇,褚亚男,郑荣秀

(天津医科大学总医院儿科,天津 300052)

关键词 X 连锁显性低磷性佝偻病;PHEX 基因;基因突变;FGF-23

中图分类号 R725.8

文献标志码 B

X-连锁低磷性佝偻病(X-linked Hypophosphatemic rickets, XLH)是一种罕见的磷代谢失衡的骨矿化障碍性疾病,发病率为(3.9~5.0)/10万^[1]。XLH是由与X染色体上的内肽酶同源磷酸盐调节基因(phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome, PHEX)突变引起的,为X连锁显性遗传。PHEX基因突变导致血清成纤维细胞生长因子-23(fibroblast growth factor-23, FGF-23)水平升高,使得近端肾小管对磷酸盐的重吸收下降,造成尿磷排出增多、血清磷水平下降^[2],从而引起患儿进行性下肢畸形、不成比例身材矮小、牙龈脓肿等。XLH的罕见性与临床表现的多样性往往会延迟该病的诊断和治疗,因此提高临床诊治认识、了解疾病预后至关重要。本文报道一家系先证者及其亲属的病例资料,并通过文献复习对该病的诊治进行梳理。

1 病例资料

先证者:患儿男,8岁8个月,因“双下肢引导生长手术后双下肢疼痛1月余”于2020年10月至本院就诊。6年前因双膝外翻伴行走困难渐加重1年余于外院就诊,确诊为“低磷性佝偻病”,后间断口服磷酸盐及罗盖全等药物,疗效不佳,1个月前于外院行双下肢引导生长手术。查体:身高108 cm(小于同种族、同年龄、同性别第3百分位),体重21 kg,上部量与下部量比值1.5,前额凸出、鼻梁凹陷,鸡胸,腿部弯曲,双膝重度外翻,双踝间距12.5 cm,未见牙周脓肿、关节肿大、佝偻病念珠等征象。下肢X线检查(图1),腕部X线片(图2),肾脏B超未见异常。家系调查:家族系谱(图3),父母非近亲结婚,祖父祖母、外祖父外祖母及父亲均无佝偻病表现。



图1 下肢X线示矫正术后状态



图2 腕部X线片显示骨骼年龄为6.5岁

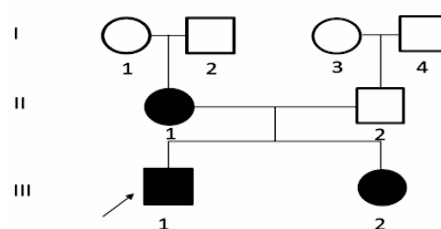


图3 家族谱系

患儿母亲身材矮小、双下肢畸形(双膝内翻)、骨痛,确诊佝偻病多年,具体用药不详,已行双下肢矫正手术,现仍需拐杖辅助行走,不能从事一般体力劳动。患儿姐姐(10岁9个月)也有类似病史,确诊“低磷性佝偻病”9年余,与患儿同时行下肢引导生长手术治疗,术后出现相同症状。查体:身高124 cm(小于同种族、同年龄、同性别第3百分位),体重30.5 kg,上部量与下部量比值1.53,腿部弯曲,双膝内翻。下肢X线检查见图4,腕部X线片见图5。患儿及其亲属实验室检查资料见表1。

为进一步明确诊断,获得患儿家属同意后,于北京迈基诺医学检验所对患儿及其亲属抗凝血行基因测序。先证者采用二代测序法(NGS)行骨骼系统

基金项目 天津市自然科学基金重点项目(17JCZDJC36400);天津市卫计委重点攻关研究项目(16KG123);天津市科技局科学技术普及项目(18KPHDSF00140)

作者简介 刘笑孝(1995-),女,硕士在读,研究方向:儿科学;通信作者:郑荣秀,E-mail:rzhen@tmu.edu.cn。



图 4 下肢 X 线示矫正术后状态



图 5 腕部 X 线片显示骨骼年龄为 9.3 岁

表 1 患儿及其亲属实验室检查资料

指标	患儿	母亲	姐姐	参考范围
血钙(mmol/L)	2.38	2.45	2.47	2.15~2.55
血磷(mmol/L)	0.71	0.63	0.88	1.20~1.80
25(OH)D(nmol/L)	30.21	33.31	35.44	>50.00
PTH(pmol/L)	12.30	13.70	13.00	1.10~7.30
ALP(U/L)	1 079.00	122.00	745.00	40.00~150.00
随机尿钙/随机尿肌酐	<0.20		<0.20	<0.21
随机尿磷/随机尿肌酐	>0.20		>0.20	<0.20
TmP(mmol/L)	0.89		1.10	4.40±0.60
BA-CA(岁)	-2.10		-1.40	±1.00

注:25(OH)D:25 羟基维生素 D;PTH:甲状旁腺激素;ALPK:碱性磷酸酶;TmP:肾小管最大磷酸盐重吸收;BA-CA:骨龄-年龄

疾病相关基因测序,检测到 PHEX 基因 c.1 645C>T (p.R549X)半合子突变,再通过 Sanger 测序法对其亲属基因进行验证,其中亲属(Ⅱ:1、Ⅲ:2)为相同位点 c.1 645C>T(p.R549X)杂合子突变,亲属(Ⅱ:2)未检测到基因变异(图 6),提示此变异为来源于母亲的致病性突变。该突变为无义突变,染色体位置Xp22,

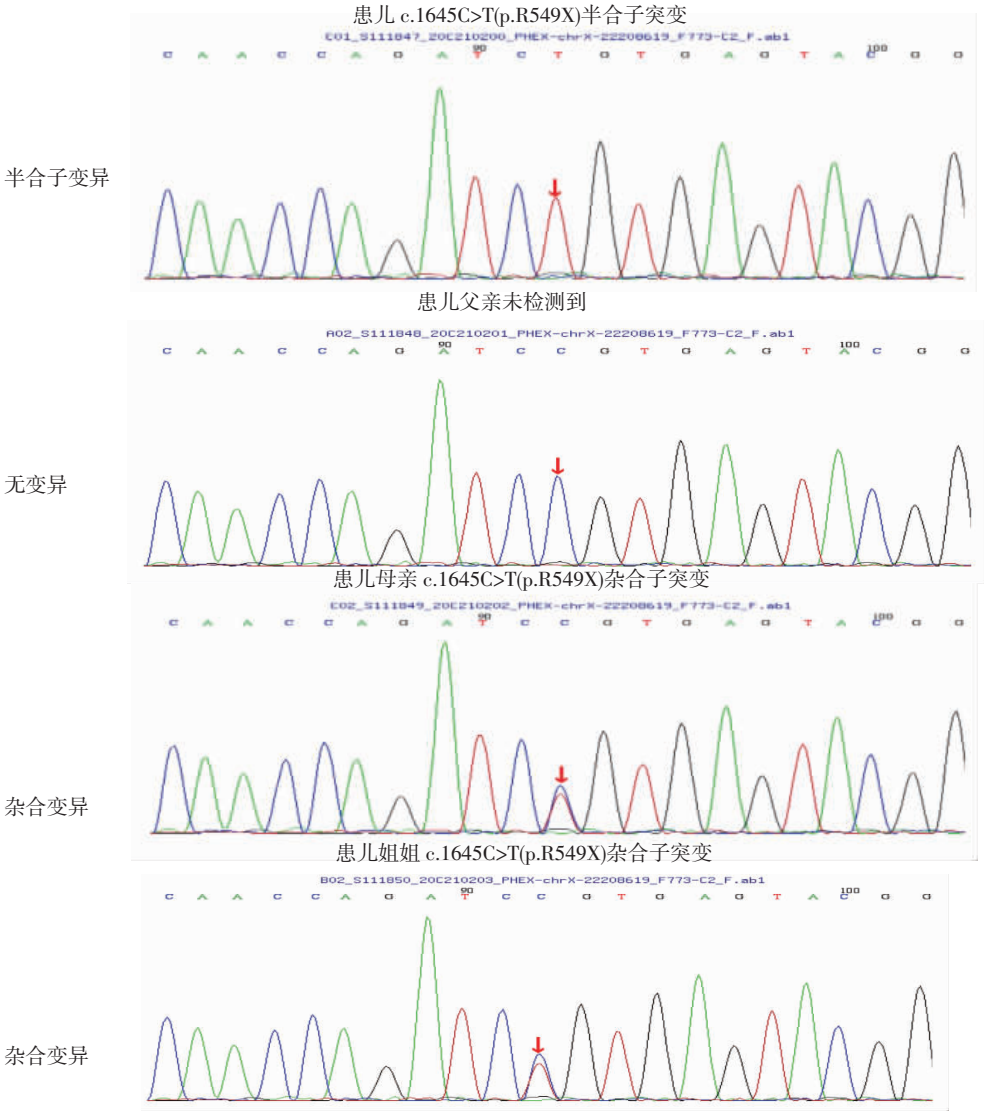


图 6 患儿及主要家族成员突变基因检测结果

参考转录本 NM_000444, 位于 15 号外显子, 第 1 645 位核苷酸由胞嘧啶 C 变为胸腺嘧啶 T, 通过将第 549 号精氨酸转化为提前出现的终止密码子, 使得翻译过早终止, 从而产生没有正常功能的截断蛋白。将该突变在千人基因组数据库、ESP6500、EX-AC、EXAC-EAS 进行对比结果为低频变异, REVEL 软件进行蛋白功能预测为有害。该突变在 ClinVar、dbSNP、Clingen 数据库中均有收录, 且既往已报道属于致病性突变^[3-8]。因此根据美国医学遗传学与基因组学会 (ACMG) 发布的变异解读指南分析结果为致病性变异。

根据患儿及其亲属临床特点及遗传学检测, XLH 诊断明确, 予磷酸盐及骨化三醇口服治疗, 目前密切随访中。

2 讨论

XLH 是一种由 PHEX 基因突变引起的罕见的、终生进行性磷酸盐消耗性疾病, 属于最常见的遗传性低磷性佝偻病。PHEX 基因属于中性内肽酶 M13 家族中的成员, 主要在成骨细胞、骨细胞、成牙本质细胞中表达, 而在肾脏并不表达^[9]。一方面 PHEX 基因突变可引起血清 FGF-23 水平升高。升高的 FGF-23 抑制肾脏近端小管钠依赖性磷酸盐共转运体 2 型 (NPT2a 和 NPT2c) 表达; 同时抑制 1α -羟化酶 (CYP27B1) 的表达、刺激 24 -羟化酶 (CYP24) 的产生, 将 $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$ 转化为活性低的亲水性代谢物, 从而导致肾脏磷酸盐重吸收减少和随之而来的低磷酸盐血症^[10]。目前 PHEX 基因突变引起 FGF-23 水平升高的机制仍不清楚。另一方面, PHEX 基因可能独立于低磷血症而在调节骨骼矿化中发挥作用^[11]。

PHEX 基因位于人类染色体 Xp22.1~22.2^[9], 在该基因 22 个外显子、内剪切位点及 5' 非翻译区上均有突变位点^[12]。目前尚未发现临床严重程度与基因突变类型、位置之间的关联性。迄今在人类基因突变数据库 (HGMD) 已报道超过 588 个 PHEX 基因致病突变位点, 包括点突变、缺失、插入以及内含子突变。PHEX 基因突变多半在 15~22 外显子, 尤其是第 15、17 和 20 外显子的突变^[6,13]。在诊疗过程中对于有阴性家族史的患者, 建议对 PHEX 基因进行突变分析, 以进一步明确诊断, 这对于先证者家系的遗传咨询具有重要的临床价值^[14]。

XLH 患儿不同年龄阶段的临床表现不同, 主要累及骨骼系统、肌肉系统及牙齿发育方面。通常在生后 6 个月时佝偻病性骨骼畸形开始变得明显, 在 2 岁后逐渐出现行走延迟、蹒跚步态、进行性下肢畸形、生长速度减慢。在大于 3 岁的患儿中牙齿脓肿非

常普遍^[14]。还可出现颅骨畸形、不成比例的矮小、肌肉无力、疼痛及佝偻病体征如鸡胸、手足镯等表现。XLH 患儿终身高显著降低, 平均为 -1.9 平均标准差 (SDS)^[15]。成年患者有患早期骨关节炎、椎管狭窄、假性骨折等并发症的风险, 进而影响生活质量^[7]。XLH 的生化特征为低血磷、高尿磷、高碱性磷酸酶 (ALP) 和高 FGF-23。血钙及尿钙浓度通常在正常下限。甲状旁腺激素 (PTH) 通常处于临界高值, 少数甚至高于正常。另外可通过计算肾小管最大磷酸盐重吸收 (TmP) 来评估肾脏磷酸盐消耗。骨骼 X 线表现为长骨干骺端杯口状或喇叭状以及生长板变宽或不规则 (尤其股骨远端、胫骨远端和桡骨远端)。

本家系中先证者及其亲属均存在身材矮小、下肢畸形、骨痛表现, 生化检查示低血磷高尿磷, 血钙、尿钙正常, $25(\text{OH})\text{D}$ 降低, PTH、ALP 升高, 骨龄落后, 骨骼 X 线表现皮质骨增厚, 缺乏骨吸收。基因检测示患儿及亲属 PHEX 基因均存在相同病理性变异 (c.1645C>T), 该变异为无义突变, 编码的蛋白质截短进而丧失了正常的功能。该变异在正常人群数据库中为低频变异, 在变异数据库中有收录, 且既往已报道属于致病性突变。尽管 FGF-23 未测, 但其临床症状、生化实验室检查、影像学均支持 XLH, 结合其阳性家族史及基因检测结果故确诊。

XLH 治疗的主要目标是改善骨骼异常、促进生长、增加终身高、减少并发症的发生, 而不是改善血清磷酸盐水平^[16]。

传统治疗为磷酸盐合剂与活性维生素 D 类似物联合补充治疗。推荐儿童磷酸盐起始剂量为 $20\sim60\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 分 3~4 次服用。骨化三醇 (罗盖全) 起始剂量为 $20\sim30\text{ ng}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 或阿法骨化醇 $30\sim50\text{ ng}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ^[14]。治疗过程中可逐步增加磷酸盐剂量, 但最大不超过 $80\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 防止出现胃肠道不适和甲状旁腺功能亢进症。当治疗中 PTH 升高时, 可通过定期饮水、减少口服磷酸盐补充剂或增加活性维生素 D 的剂量, 降低尿钙浓度使得 PTH 维持正常范围防止并发症的发生。

最新替代疗法是人源化的抗 FGF-23 单克隆抗体 (单抗), 即布罗索尤单抗 (burosumab)。该单抗与 FGF-23 结合, 通过抑制下游信号通路, 增加肾脏对磷酸盐的重吸收及血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 水平, 进而改善患儿临床症状^[17]。通过 1~3 期临床试验证实单抗对儿童 XLH 具有良好的安全性与有效性^[17-19]。但目前单抗在中国还没有上市, 另外由于价格昂贵, 关于成本效益和长期疗效结果有待进一步研究。

当存在影响功能的症状或优化的药物疗效不

佳时应考虑手术治疗。目前儿童主要治疗方法为侵入性较小的引导生长手术^[20]。该手术必须在骨骼成熟前至少 2~3 年进行,术后 12 个月或更早进行定期临床和功能评估直至骨骼成熟,防止生长反弹加重最初的畸形。

本例患儿及其姐姐均幼年以“双下肢畸形及行走困难进行性加重”为首发表现,予口服磷酸盐及骨化三醇药物治疗,疗效不佳,考虑与其诊断及治疗较晚、未规范用药有关。鉴于患儿及其姐姐处于生长发育阶段,存在行走困难的状况,为防止双下肢畸形进一步加重,予引导生长手术矫正,术后出现骨痛,可能与未规律随诊及时调节药物剂量有关,考虑到其经济情况,再次予磷酸盐 30 mg/(kg·d),骨化三醇 25 ng/(kg·d)药物口服治疗。嘱坚持规律服药,加强锻炼保持关节的活动范围、增加力量和耐力,定期对治疗(疗效和并发症)的临床、生化和放射学监测。评估下肢弯曲程度、生长速率、血清 ALP、PTH 水平、尿磷肌酐比值、X 线(腕关节、下肢)正位片、肾脏超声检查等指标观察病情变化,及时调整治疗剂量,防止双下肢畸形的进一步进展及并发症的发生,目前密切随访中。

XLH 是发病率极低的磷代谢障碍性疾病,通过早期诊断、尽早治疗、按时服药、规律随访,患儿可改善生长、防止下肢畸形的进一步进展,最终增加成年身高、改善生活质量。

参考文献:

- [1] Beck-Nielsen S S, Brock-Jacobsen B, Gram J, et al. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(3):491
- [2] Kinoshita Y, Fukumoto S. X-Linked hypophosphatemia and FGF23-related hypophosphatemic diseases: prospect for new treatment[J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(3):274
- [3] Rowe P S, Oudet C L, Francis F, et al. Distribution of mutations in the PEX gene in families with X-linked hypophosphataemic rickets (HYP) [J]. *Hum Mol Genet*, 1997, 6(4):539
- [4] Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen T, et al. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets[J]. *Hum Genet*, 2009, 125(4):401
- [5] Morey M, Castro-Feijóo L, Barreiro J, et al. Genetic diagnosis of X-linked dominant hypophosphatemic rickets in a cohort study: tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH)₂D serum levels are associated with PHEX mutation type[J]. *BMC Med Genet*, 2011, 12:116
- [6] Yue H, Yu J B, He J W, et al. Identification of two novel mutations in the PHEX gene in Chinese patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e97830
- [7] Chesher D, Oddy M, Darbar U, et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations[J]. *J Inher Metab Dis*, 2018, 41(5):865
- [8] Binessa H A, Zou M, Al-Enezi A F, et al. Functional analysis of 22 splice-site mutations in the PHEX, the causative gene in X-linked dominant hypophosphatemic rickets[J]. *Bone*, 2019, 125:186
- [9] Guven A, Al-Rijjal R A, Binessa H A, et al. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(1):103
- [10] Beck-Nielsen S S, Mughal Z, Haffner D, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1):58
- [11] Bacchetta J, Bardet C, Prié D. Physiology of FGF23 and overview of genetic diseases associated with renal phosphate wasting [J]. *Metabolism*, 2020, 103S:153865
- [12] 丁桂霞.低磷性佝偻病研究新进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(17):1304
- [13] Filisetti D, Ostermann G, Von B M, et al. Non-random distribution of mutations in the PHEX gene, and under-detected missense mutations at non-conserved residues[J]. *Eur J Hum Genet*, 1999, 7(5):615
- [14] Haffner D, Emma F, Eastwood D M, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(7):435
- [15] Fuente R, Gil-Peña H, Claramunt-Taberner D, et al. X-linked hypophosphatemia and growth[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18(1):107
- [16] Carpenter T O, Imel E A, Holm I A, et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(7):1381
- [17] Carpenter T O, Whyte M P, Imel E A, et al. Burosumab therapy in children with X-Linked hypophosphatemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21):1987
- [18] Whyte M P, Carpenter T O, Gottesman G S, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(3):189
- [19] Imel E A, Glorieux F H, Whyte M P, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(1189):2416
- [20] Bueno-Sánchez A M. Surgical indications in hypophosphataemic rickets[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(Suppl 2):113

(2020-12-21 收稿)