

## · 病例报告 ·

## 家族性低血磷性佝偻病病例报道及文献分析

应瑞雪<sup>1</sup> 何莲莲<sup>1</sup> 黄艳<sup>2</sup> 章秋<sup>1</sup> 代芳<sup>1</sup><sup>1</sup>安徽医科大学第一附属医院内分泌科,合肥 230022; <sup>2</sup>安徽医科大学药学院,合肥 230022

通信作者:代芳,Email:dfang1999@163.com

**Analysis and literature review of a pedigree with familial hypophosphatemic rickets** Ying Ruixue<sup>1</sup>, He Lianlian<sup>1</sup>, Huang Yan<sup>2</sup>, Zhang Qiu<sup>1</sup>, Dai Fang<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; <sup>2</sup>School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: Daifang, Email:dfang1999@163.com

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210225-02060

X-连锁显性低血磷性佝偻病(X-linked dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia, XLH)是一种罕见的骨骼矿化异常性疾病,发病率为(3.9~5.0)/10万<sup>[1]</sup>,是遗传性低血磷性佝偻病最常见的一型。XLH的发病机制目前认为是位于X染色体上与内肽酶同源的磷酸盐调节(phosphate-regulating endopeptidase homolog, X-linked, *PHEX*)基因失活性突变,引起成纤维细胞生长因子23(FGF23)清除障碍,肾脏排磷增加,尿磷增多,血磷减少,最终导致骨骼矿化障碍<sup>[2]</sup>,其临床表现在儿童主要为低血磷、高尿磷、身材矮小、双下肢畸形、牙齿矿化不全等特征性佝偻病表现,而成人期则表现为骨软化症、骨关节炎、容易诱发骨折和假性骨折<sup>[3]</sup>。本文通过临床表现及遗传学分析,报道1例XLH家系,旨在提高对X-连锁显性低血磷性佝偻病的认识,以利于早期诊断,并给予合理的治疗和随访。

### 1 病例介绍

先证者为男性,33岁,30余年前因“双下肢发育畸形”就诊于外院(具体名称不详),具体诊疗过程不详,症状无改善。2020年6月因“出现双下肢疼痛”就诊于安徽医科大学第一附属医院骨科,于2020年6月4日全麻下行“左股骨截骨矫形+泰勒架固定+左胫腓骨截骨矫形外固定支架固定”,因“低磷血症”转入安徽医科大学第一附属医院内分泌科就诊。病程中,患者反复出现牙齿疼痛、松动及反复牙龈发炎,曾就诊当地医院口腔科拔除牙齿

(图1)。个人史:患者足月顺产,出牙、说话与同龄人相仿。自幼发现身材矮小,于16岁生长停止,最终身高143 cm。家族史:父母非近亲结婚,外公、母亲、弟弟体型均与患者相似。外公身材矮小(具体身高不详),母亲身高120 cm,弟弟身高145 cm,牙列不齐(图1)。父亲及姐姐体型、身高在正常成人范围。体格检查:身高143 cm,体重52 kg,体重指数(BMI)25.42 kg/m<sup>2</sup>。神清,精神佳,额部隆起,全口义齿,头发稀疏,无手镯征、脚镯征、肋串珠、无肋膈沟等,脊柱无畸形,双下肢“X”形。双手伸开时见两掌骨第IV掌骨远端凹陷(图2)。



注:A:先证者口腔;B:先证者弟弟口腔

图1 先证者及其家系成员牙齿疾患图

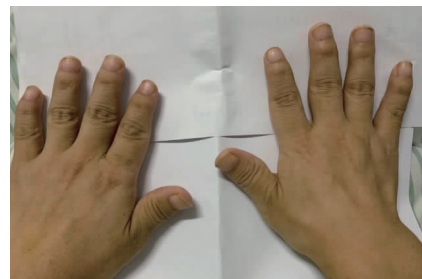


图2 先证者手部照片

患者入院后查血磷0.43 mmol/L,低于正常范围;碱性磷酸酶126 U/L,正常范围上限;25 羟维生

素 (25OHD) 10.1 ng/ml 低于正常范围; 钙 2.16 mmol/L, 正常范围; 甲状旁腺激素 123 ng/L, 高于正常范围; 肌酐 31  $\mu$ mol/L、24 h 尿磷 13.95 mmol/L, 低于正常范围; 24 h 尿钙 5.22 mmol/24 h, 正常范围 (表 1)。查骨密度示: 腰椎 L1 ~ 2 低骨量, L3 ~ 4 骨质疏松, 股骨颈端、Wards 三角低骨量, 大粗隆骨质疏松, 查双手及双下肢 X 线所见双手多发掌指骨骨质密度减低, 呈膨胀性改变, 部分骨端边缘骨质增生。双下肢形态扭曲, 骨盆诸骨及双下肢构成骨骨质密度减低, 呈膨胀性改变; 双股骨、右腓骨及左胫腓骨见骨质不连续, 断端骨质硬化发白, 右腓骨上段不规则形骨性突起, 背离关节生长 (图 3)。基因检测结果: 先证者的 X 染色体上内肽酶同源磷调节基因发现染色体位点 22132610 突变, 致使核苷酸 c. 1208G > A, 致使氨基酸 p. W403X 改变 (图 4)。

表 1 先证者相关化验结果

指标	先证者	参考范围
PTH (ng/L)	123.300	10.000 ~ 69.000
P (mmol/L)	0.430	0.850 ~ 1.510
Ca (mmol/L)	2.160	2.110 ~ 2.520
25OHD (ng/ml)	10.100	> 20.000
ALP (U/L)	126.000	38.000 ~ 126.000
SCr ( $\mu$ mol/L)	31.000	57.000 ~ 97.000
Alb (g/L)	45.300	35.000 ~ 50.000
24 h 尿钙 (mmol/24 h)	5.220	2.500 ~ 7.500
24 h 尿磷 (mmol/24 h)	13.950	22.000 ~ 48.000
24 h 尿量 (L/24 h)	1.500	1.500 ~ 2.500
N-MID (ng/ml)	19.750	14.000 ~ 46.000
PINP (ng/ml)	108.700	9.060 ~ 76.240
$\beta$ -CTX (ng/ml)	0.370	0.043 ~ 0.783

注: PTH: 甲状旁腺激素; Ca: 钙; P: 磷; 25OHD: 25 羟维生素 D; ALP: 碱性磷酸酶; SCr: 血肌酐; Alb: 白蛋白; UCr: 尿肌酐; N-MID: 骨钙素氨基端片段; PINP: I 型前胶原氨基末端肽;  $\beta$ -CTX: I 型前胶原氨基端异构肽



图 3 先证者手部及双下肢 X 线

先证者的典型临床表现: (1) 身材矮小、双下肢弯曲、牙齿疾患、不同程度的骨痛。(2) 实验室检查: 低磷血症、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase,

ALP) 升高、25OHD 偏低, 血钙正常, 甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 正常或偏高。(3) 影像学特征。(4) 基因突变系列分析结果 (图 4)。根据以上临床表现, 诊断为 XLH。

先证者父亲: 身高 165 cm, 智力正常, 查体未见异常。先证者母亲: 身高 120 cm, 脸圆, 孕 3 产 3。先证者姐姐身高 160 cm, 先证者弟弟身高 145 cm。为进一步了解先证者家系突变基因位点的遗传方式, 本研究同时对其直系亲属进行了 *PHEX* 基因位点的检测, 见图 4。该家系基因测序结果见表 2。检测发现, 患有低磷酸盐血症, X 连锁显性可能性较高, 患者及患者弟弟的 *PHEX* c.1208 突变来自于母亲, 符合 X 染色体疾病的遗传规律。家族遗传系谱图, 见图 5。

## 2 讨论

先证者为 33 岁男性, 自幼发现身材矮小, 最终身高 143 cm, 病程中反复出现双下肢疼痛、牙齿疼痛、松动及牙龈炎症, 查体: 额部隆起, 全口义齿, 头发稀疏, 双下肢“X”形。患者家族均有相似的临床特征: 身材矮小 (除先证者父亲、姐姐外)、“O”形腿、蹒跚步态、关节疼痛、牙列不齐。根据先证者临床表现、实验室检查、影像学特征及基因突变系列分析结果, 诊断为低血磷性佝偻病。

低磷血症定义为血清磷酸盐水平低于 0.8 mmol/L, 低磷血症有 3 个主要原因<sup>[4]</sup>: 由于消化吸收减少而导致体内磷的消耗, 磷从细胞外腔重新分配到细胞内腔, 又称为转移性低磷血症, 以及由于肾脏排泄增加而导致磷的消耗 (甲状旁腺功能亢进症、维生素 D 缺乏症、FGF23 相关型肾性低磷血症等)。体内的钠磷共转运体共有 3 种类型, 其中 2 型钠磷共转运体 (type II sodium-phosphate cotransporter, NaPi-2) 为负责体内吸收磷的主要转运体, 其中 NaPi-2a 与 NaPi-2c 两个亚型主要分布于肾近曲小管, 重吸收尿磷; FGF23 由成骨细胞/骨细胞产生, 作用于其受体, 在共受体  $\alpha$ -klotho 的帮助下, 抑制了近端肾小管刷状缘膜中 2a 型和 2c 型磷酸钠共转运蛋白的表达, 并抑制近端肾小管磷酸盐重吸收<sup>[5]</sup>。同时 FGF23 通过降低 1,25 二羟基维生素 D<sub>3</sub> [1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>] 水平, 抑制近端管状磷酸盐再吸收和肠道磷酸盐吸收, 从而降低血清磷酸盐水平<sup>[6]</sup>。

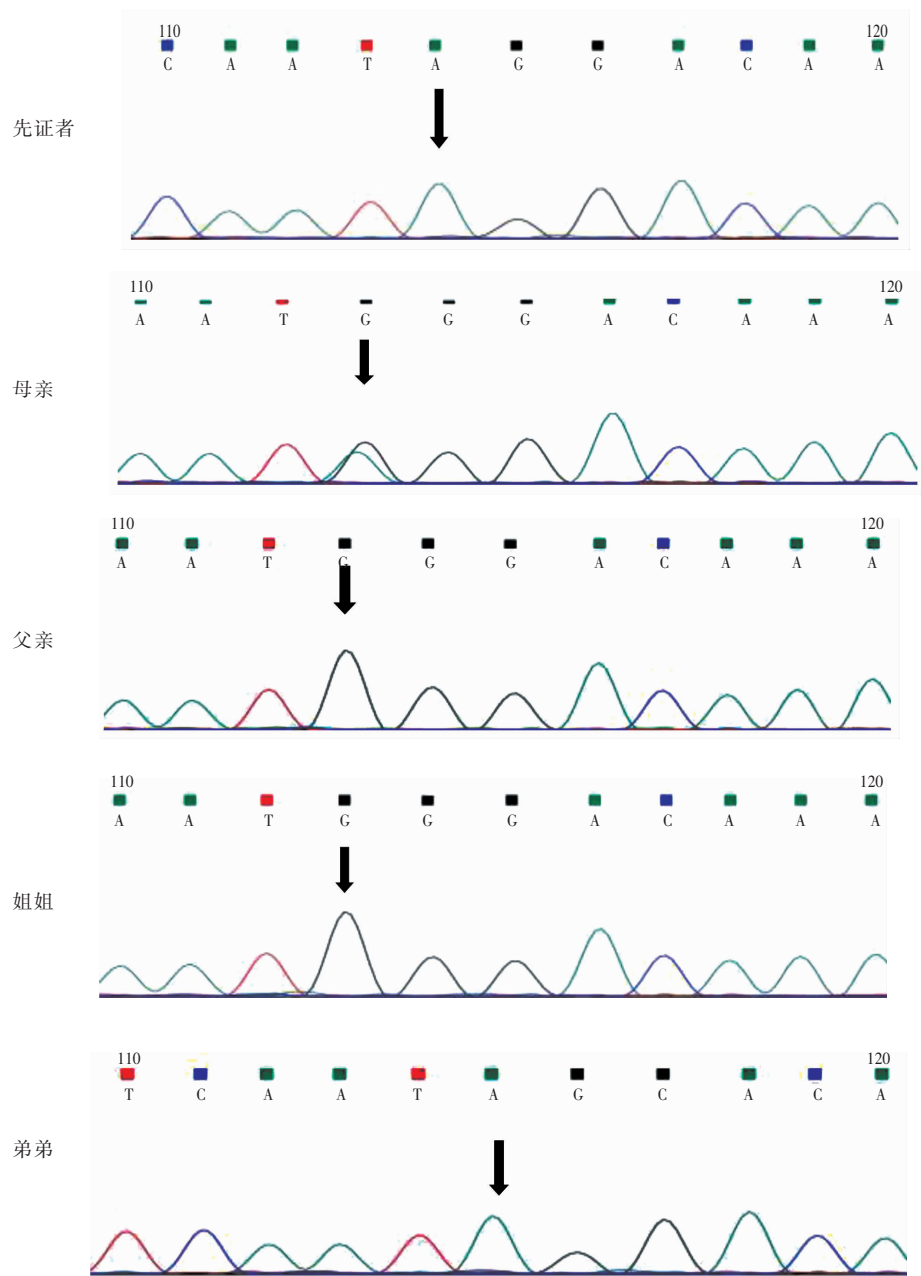


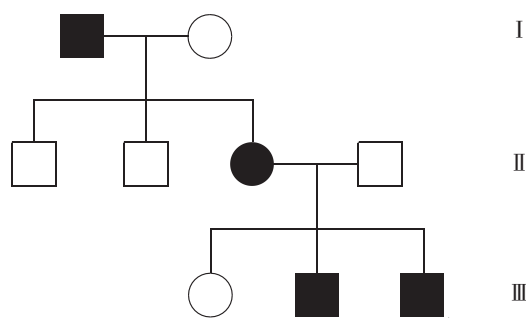
图 4 先证者家系 *PHEX* 基因位点检测

表 2 该家系 2020 年基因测序结果

检测对象	检测基因	位点	参考碱基	检测结果	突变类型
先证者	<i>PHEX</i>	<i>chrX</i> :22132610	G	AA	纯合突变
先证者母亲	<i>PHEX</i>	<i>chrX</i> :22132610	G	AG	杂合突变
先证者父亲	<i>PHEX</i>	<i>chrX</i> :22132610	G	G	野生型
先证者姐姐	<i>PHEX</i>	<i>chrX</i> :22132610	G	GG	野生型
先证者弟弟	<i>PHEX</i>	<i>chrX</i> :22132610	G	AA	纯合突变

FGF23相关型肾性低磷血症是由于体内 FGF23 水平过高所致,根据遗传方式可分为获得性和遗传性两大类,获得性FGF23相关型低磷血症中最常见的类型为肿瘤性骨软化症(tumor-induced osteomalacia, TIO),系肿瘤分泌过量FGF23所致。遗传性FGF23

相关型低磷血症中最为常见的类型是*PHEX*基因突变导致的 X 连锁低磷血症,其发病机制目前认为是*PHEX*基因失活性突变,*PHEX*主要在成骨细胞中表达,*PHEX*失活后一方面增加了FGF23的表达,另一方面减少了完整的FGF23蛋白的蛋白水解裂解,导



注:箭头表示先证者;□表示正常男性;■表示患病男性;○表示正常女性;●表示患病女性

图 5 患者家族遗传系谱图

致完整的FGF23水平显著升高<sup>[7]</sup>。过量的FGF-23抑制肾脏对磷酸盐的重吸收,并且降低1,25(OH)<sub>2</sub>D水平,导致肠道磷酸盐吸收减少,均导致慢性低磷血症。常染色体隐性低磷性佝偻病(autosomal-recessive hypophosphatemic rickets, ARHR)和常染色体显性低磷性佝偻病(autosomal-dominant hypophosphatemic rickets, ADHR)是罕见的遗传性骨骼疾病,也以低磷血症为特征。ARHR与*DMP1*、*FAM20C*和*ENPP1*基因的失活突变有关<sup>[8]</sup>。

本文发现的 *PHEX* 基因突变 *c. 1208G > A* (*p. Trp403X*) 为无义突变,突变位于 11 号外显子,导致第 403 位色氨酸为未知氨基酸所取代,突变点下游的阅读框漂移改变了编码产物的性质,造成 *PHEX* 功能丧失。根据家族系谱,临床考虑 XLH,但不能排除 ADHR。因此,采用二代测序(NGS)对先证者家族进行遗传性佝偻病基因测序,发现 *PHEX* 基因(*chrX:22132610*)存在突变。再用 Sanger 测序法对先证者及主要家族成员 *PHEX* 基因突变进行验证,显示家族中先证者、先证者弟弟、先证者母亲均存在相同基因位点突变,而未受影响的家族成员则不存在基因突变,提示此变异为致病突变。XLH 为完全外显,理论上由于 X 染色体的随机失活,杂合子突变的女性患者病情轻,而半合子突变男性则病情较重。本文先证者家庭各成员疾病严重程度不一,相关研究提示 XLH 严重程度差异较大,即使在家庭成员之间也是如此,无明显的性别差异,大量 *PHEX* 失活突变可引起 XLH,基因型-表型相关性不明显<sup>[9]</sup>。

XLH 的生化标志是肾磷酸盐消耗引起的低磷血症、碱性磷酸酶(ALP)水平升高和完整FGF23水平升高<sup>[10]</sup>。XLH 阳性家族史、ALP 水平升高、与肾

脏磷酸盐消耗相关的血清磷酸盐浓度降低和/或 *PHEX* 突变鉴定有助于在出生后最初几周内识别受影响的儿童。临床上,儿童期佝偻病和生长迟缓是 XLH 的主要特征,在成年期,患者容易患骨软化症,易发生骨折和假性骨折。患者进一步表现为退行性关节疾病、附着点障碍、肌无力、牙齿疾病(例如蛀牙和牙脓肿)以及听力损失。XLH 患者的实验室结果表现为低磷血症、尿磷增加、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 稍低或正常、血钙稍低或正常、血清碱性磷酸酶(ALP)升高和甲状旁腺激素(PTH)正常或升高。先证者实验室结果提示低磷血症、血钙正常、ALP 正常范围上限、PTH 异常升高。高FGF23使得1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>水平降低和血钙合成减少,但低磷血症又可刺激1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>的分泌,所以先证者血钙水平正常。血 ALP 水平是佝偻病活动和骨软化症的可靠生物学标志物,当佝偻病或骨软化症治疗不足时,血 ALP 水平升高<sup>[10]</sup>。

*PHEX* 主要在成骨细胞中表达,对矿物结合肽/蛋白的加工有直接的基质矿化作用,XLH 中 *PHEX* 的下调增加骨桥蛋白(osteopontin, OPN)沉积,这有助于局部抑制矿化。*PHEX* 失活后一方面增加了FGF23的表达,另一方面减少了完整的FGF23蛋白的蛋白水解裂解,导致完整的FGF23水平显著升高。*PHEX* 基因在人和小鼠之间高度保守,小鼠的 *PHEX* 在 DNA 水平上与人存在 91% 的同源性,在蛋白质水平上与人存在 96% 的同源性,研究表明,*PHEX* 基因缺陷的两种同系小鼠(Hyp 和 Gy)已成为研究 XLH 和骨矿化障碍的动物模型<sup>[11]</sup>。此前,在 Hyp 小鼠 XLH 模型中,皮下注射 4 或 16 mg/kg 剂量的小鼠抗FGF23抗体可以剂量依赖的方式增加 Hyp 小鼠的血清磷酸盐水平及1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>水平,使肾脏磷酸盐排泄正常化,并增加NaPi-2a共转运体和1 $\alpha$ -羟化酶在肾脏中的表达,同时降低 24-羟化酶的表达<sup>[12]</sup>。Burosumab是一种针对FGF23的人单克隆抗体,抑制 FGF23 信号传导,从而增加肾小管磷酸重吸收。一项针对 52 例 5~12 岁 XLH 儿童的 2 期试验中证实Burosumab可改善肾小管酸盐重吸收、血清磷水平、线性生长和身体功能,缓解疼痛和佝偻病的严重程度<sup>[13]</sup>。与持续的常规治疗相比,使用Burosumab治疗的 XLH 患儿在佝偻病的严重程度、生长和生物化学方面显示出更大的临床改善<sup>[14]</sup>。



与安慰剂相比, Burosumab 显著改善 XLH 成人的磷酸盐代谢、骨折愈合速率及促进骨形成及骨吸收标志物的增加<sup>[15]</sup>。考虑到目前 Burosumab 价格及实验阶段, 长期预后暂不明确, 对有 XLH 家族史或新发的 XLH 患者, 传统疗法仍作为一线疗法。

XLH 的治疗越早效果越好, 治疗的目的包括减轻骨骼畸形、增加成年身高和避免并发症发生<sup>[16]</sup>。最基本的治疗是磷酸盐合剂和 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 联合治疗, 口服磷酸盐补充和活性维生素 D 的早期治疗可以改善佝偻病, 限制牙脓肿的形成并防止进行性生长衰竭, 但在很大一部分患者治疗不成功和/或伴有不良反应(如甲状旁腺功能亢进和肾钙质沉着病)。常规治疗进一步刺激 FGF23 水平, 导致肾脏磷酸消耗, 从而形成恶性循环, 这可能限制其疗效<sup>[17]</sup>。这种传统的治疗方法很少能完全纠正骨骼发育, 需要每日多次剂量的磷酸盐, 并需要有专业知识的专家进行频繁的生化随访和仔细的剂量调整, 以避免肾病钙质沉着症和继发性甲状旁腺功能亢进的潜在并发症。

综上所述, 本文确定了 1 例家族性低血磷性佝偻病家系 *PHEX* 基因的致病突变, 有助于深入了解该基因的结构与功能。本文通过基因检测确诊患者为 XLH, 对先证者进行及时治疗, 同时也为该家系的遗传咨询和今后的产前诊断提供了可靠的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults[J]. *Calcif Tissue Int*, 2010, 87(2): 108-119. DOI: 10.1007/s00223-010-9373-0.
- [2] Liu S, Zhou J, Tang W, et al. Pathogenic role of *Fgf23* in Hyp mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 291(1): E38-49. DOI: 10.1152/ajpendo.00008.2006.
- [3] Weber TJ, Liu S, Indridason OS, et al. Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis[J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(7): 1227-1234. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.7.1227.
- [4] Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, et al. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review[J]. *Crit Care*, 2010, 14(4): R147. DOI: 10.1186/cc9215.
- [5] Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(3): 429-435. DOI: 10.1359/JBMR.0301264.
- [6] Xu H, Bai L, Collins JF, et al. Age-dependent regulation of rat intestinal type IIb sodium-phosphate cotransporter by 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D(3)[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 282(3): C487-493. DOI: 10.1152/ajpcell.00412.2001.
- [7] Barros NM, Hoac B, Neves RL, et al. Proteolytic processing of osteopontin by PHEX and accumulation of osteopontin fragments in Hyp mouse bone, the murine model of X-linked hypophosphatemia[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(3): 688-699. DOI: 10.1002/jbmr.1766.
- [8] Levy-Litan V, Hershkovitz E, Avizov L, et al. Autosomal-recessive hypophosphatemic rickets is associated with an inactivation mutation in the *ENPP1* gene[J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 86(2): 273-278. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.01.010.
- [9] Whyte MP, Schranck FW, Armamento-Villareal R. X-linked hypophosphatemia: a search for gender, race, anticipation, or parent of origin effects on disease expression in children[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(11): 4075-4080. DOI: 10.1210/jcem.81.11.8923863.
- [10] Linglart A, Bissse-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood[J]. *Endocr Connect*, 2014, 3(1): R13-30. DOI: 10.1530/EC-13-0103.
- [11] Beck L, Soumounou Y, Martel J, et al. Pex/PEX tissue distribution and evidence for a deletion in the 3' region of the Pex gene in X-linked hypophosphatemic mice[J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(6): 1200-1209. DOI: 10.1172/JCI119276.
- [12] Aono Y, Yamazaki Y, Yasutake J, et al. Therapeutic effects of anti-FGF23 antibodies in hypophosphatemic rickets/osteomalacia[J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(11): 1879-1888. DOI: 10.1359/jbmr.090509.
- [13] Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab therapy in children with X-Linked hypophosphatemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 1987-1998. DOI: 10.1056/NEJMoa1714641.
- [14] Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10189): 2416-2427. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)30654-3.
- [15] Insogna KL, Briot K, Imel EA, et al. A randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia: week 24 primary analysis[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(8): 1383-1393. DOI: 10.1002/jbmr.3475.
- [16] Zivičnjak M, Schnabel D, Staude H, et al. Three-year growth hormone treatment in short children with X-linked hypophosphatemic rickets: effects on linear growth and body disproportion[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(12): E2097-2105. DOI: 10.1210/jc.2011-0399.
- [17] Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(17): 1656-1663. DOI: 10.1056/NEJMoa020881.

(收稿日期: 2021-02-25)