

成人低血磷性骨软化病 1 例并文献复习

卓玉凤 陈小敏 段少银 王重庆

中图分类号: R591.44 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)11-0835-03

摘要:目的 分析低血磷性骨软化症的病因、发病机制、诊断标准与治疗。方法 采用病例回顾的方式,讨论低血磷性骨软化症临床和影像学特征。结果 该患者经过详细检查,并未发现肿瘤。该低血磷性骨软化症患者的临床和影像学特征(1)骨痛、骨畸形、多发骨折、肌无力(2)显著低血磷、高尿磷,碱性磷酸酶明显增高,血钙正常或偏低(3)X线表现为全身普遍性骨密度降低、骨畸形和假骨折。(4)中性磷合剂及活性 D 治疗效果显著,常规剂量维生素 D 无效。结论 成人发作的低血磷性骨软化症是罕见代谢性骨病,该病容易被误诊且致残率高,临床医生应进一步提高对该疾病的认识。

关键词:低磷性骨软化病;诊断;磷合剂; $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{-D}_3$

DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.11.012

Adult-onset hypophosphatemic osteomalacia: one case report and review of the literature ZHUO Yufeng,

CHEN Xiaomin, DUAN Shaoyin, et al. Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361004, China

Abstract: Objective To analyse the etiology, pathogenesis, criteria of diagnosis and therapy for hypophosphatemic osteomalacia. **Methods** We retrospectively reported the case of a middle-aged man with hypophosphatemic osteomalacia and discussed the clinical and imageological features on this condition. **Results**

Despite detailed research, no tumors were found. The authors summarized the clinical and imageological features:

(1) The patient had the symptoms of bone pain, bone deformity, multiple fractures, severe muscle weakness; (2)

The patient was characterized by hypophosphatemia and hyperphosphaturia, increased levels of alkaline phosphates, blood calcium reduction or normality; (3) Imageology shown decreased compacta, bone deformity, pseudo fracture; (4) The patient was treated with oral supplementation with phosphate and $1\alpha, 25(\text{OH})_2$ vitamin D_3 .

Conclusion Adult-onset hypophosphatemic osteomalacia is a rare disease, the clinicians should emphasize the importance of recognition of this disease as it is easy to be misdiagnosed and its high disability rate.

Key words: Hypophosphatemic osteomalacia; Diagnosis; Supplementation with phosphate; $1\alpha, 25(\text{OH})_2$ vitamin D_3

成人低血磷性骨软化病是罕见代谢性骨病,通常表现为骨痛、骨畸形、多发骨折及肌无力,临床上罕见,国内外相关报道不多,容易被误诊、漏诊。现将我院首例诊治的成人低血磷性骨软化症的临床特点及治疗转归总结如下,并结合文献复习,以便加强临床医生对此病的认识,把握治疗时机。

1 临床资料

患者男性,45岁,公司职员。因全身骨痛7年,双下肢无力2年于2008年7月就诊。7年前出现双

膝关节、髌关节疼痛,5年前先后两次摔倒致左髌骨骨折及左股骨基底节骨折,予骨钉固定。患病以来身高由原来172 cm下降至161 cm。家族史无特殊。查体被动体位,胸廓畸形,肋骨外翻,双侧肋骨压痛,双下肢肌肉严重萎缩,双下肢肌力减低。生化及影像学检查:多次查血磷显著降低0.50~0.62 mmol/L(正常值0.8~1.48 mmol/L,下同),24 h尿磷63.3 mmol/day(12.9~42.0),同步测尿钙降低1.6 mmol/day(2.5~7.5),多次查血钙正常值下限2.16~2.36 mmol/L(2.10~2.70),血清碱性磷酸酶明显增高168~395 IU/L(34~104),全段甲状旁腺激素(iPTH)正常高限或稍高67~75 pg/mL(14~72),血沉、抗“O”、肝肾功能、血脂、免疫球蛋白全套、风湿、类风湿全套、3大常规正常,多次查HLA-B27阴性;全身骨骼

作者单位:361004 厦门 厦门大学附属中山医院中医科(卓玉凤),内分泌科(陈小敏),影像科(段少银),厦门铁路疗养院(王重庆)
通讯作者:陈小敏,Email: chenxiaomin0517@sina.com

ECT:全身骨代谢活跃;骨髓象大致正常,排除多发性骨髓瘤等造血系统病变。X 线检查:左侧股骨颈骨折、骨折内固定术后对位对线良好,骨密度减低提示骨质软化(图 1);脊柱、骨盆 CT:各椎体未见骨质破坏,髌髌关节面模糊、关节间隙变窄,左侧较右侧明显(图 2);全身 PET/CT:检查范围未见肿瘤征象;甲状腺 B 超正常;甲状旁腺同位素显像正常。

2 结果

患者诊断为低血磷性骨软化症,给予中性磷酸盐合剂(含磷 2337 mg/日),骨化三醇(罗盖全)0.5 μ g/日,碳酸钙 1200 mg/日,服药一个半月后骨疼痛缓解,停用止痛药,两个多月后能站立并去拐独立缓慢行走。目前无骨盆及肋骨疼痛,肌无力及肌肉萎缩进一步改善。每月复查肝肾功能正常,血钙正常,血磷 0.83 ~ 0.92 mmol/L。



(a) 骨盆骨质软化,左侧股骨颈骨折

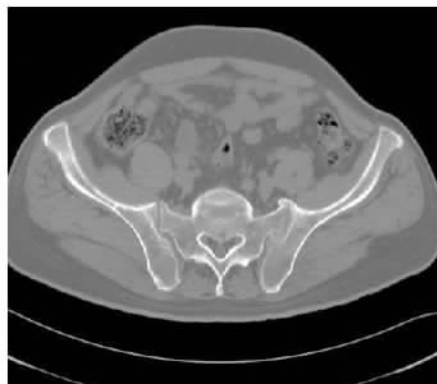


(b) 左侧股骨颈骨折钢钉内固定

图 1 骨盆平片

3 讨论

低血磷性骨软化症是由于低磷血症和活性维生素 D 生成不足造成的骨矿化不良,可分为遗传性和获得性。遗传性者包括:X-连锁低磷性佝偻病/骨软化症(XLH)、常染色体显性遗传低血磷性佝偻病(ADHR),二者常有遗传家族史。获得性多数是指肿瘤相关性低磷性骨软化症(TIO),也有少数患者呈散



(a) 骨盆骨质软化,髌髌关节间隙变窄



(b) 腰椎、骨盆骨质软化

图 2 骨盆 CT

发性,无家族史,青中年起病,男女发病率相仿^[1]。本例患者系成人发作的低血磷性骨软化症,病因不明,未发现与肿瘤有关,无家族史,故考虑系散发性低血磷性骨软化症。该疾病罕见,国内外报道病例多数系 TIO,类似本病例情况仅有零星报道^[2]。

低血磷性骨软化症主要临床特征包括:①典型症状表现为骨痛、骨畸形和多发骨折,肌无力,轻微碰撞或跌倒后易引起肋骨、脊柱、和骨盆骨折。严重病例可有长骨畸形、胸廓和骨盆畸形、驼背。②低血磷,尿磷增高,血钙正常或偏低,血 AKP 增高,血浆 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 水平减低,少数可继发性甲状旁腺功能亢进。③X 线表现为全身普遍性骨密度降低、骨畸形和假性骨折(looser zone)。④中性磷合剂及活性 D 治疗效果显著,常规剂量维生素 D 无效。本例全身骨痛伴活动障碍,多发骨折,血磷严重降低、尿磷增高,骨皮质变薄、骨小梁模糊、骨质疏松软化,常规维生素 D 治疗无效,排除肿瘤疾患,符合低磷血症性骨软化症诊断^[3]。经用中性磷合剂及活性 D 治疗效果显著,更支持诊断。本病例患者尿钙低、血钙正常、血 PTH 增高,原因可能为 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的相对不足造成肠道吸收钙、磷障碍,低血钙继发甲状

旁腺功能亢进,分泌 PTH 增多。而 PTH 升高使尿磷排出更多,加重低血磷,同时破骨细胞活性增加,加重骨软化。本病例因条件限制未查 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 。由于该病罕见,容易误诊、误治。应注意与强直性脊柱炎、原发性骨质疏松、原发性甲旁亢、肾性骨营养不良、肾小管性酸中毒(I型)鉴别。

近年对低血磷性骨软化症发病机制研究提示,成纤维细胞生长因子 23(FGF23)在调节磷和维生素 D 代谢扮演重要作用,在体外试验,过量的 FGF23 直接作用于肾内皮细胞抑制 $1\alpha\text{-OH}$ 基因表达,导致肾小管重吸收磷障碍,导致大量磷从尿中丢失,使血磷降低^[4]。

本病治疗首先应针对病因,如继发于肿瘤者,切除肿瘤一般可痊愈,而对遗传性及散发性患者,应补充中性磷酸盐、活性维生素 D 及钙剂,若能早期治疗预后将会得到很大程度改善,可避免骨畸形及骨折发生,但不能改变肾小管对磷的重吸收功能,故应终身服药。一般每日服磷 1~4 g,分成 5 次服用,因为中性磷溶液只能使血磷短暂升高,服药 1.5 h 后血磷达峰值,4 h 后又降至基础水平,所以应每 4 h

服用 1 次最为合适。长期补充磷合剂易导致三发性甲状旁腺亢进^[5],注意监测血磷、血钙、PTH、肾功能,使血磷、血钙维持在正常低限即可,以避免肾功能衰竭及肾钙化。

【参 考 文 献】

- [1] Quarles LD. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285(1):E1-E9.
- [2] Hoshino C, Satoh N, Suqawara S, et al. Sporadic adult-onset hypophosphatemic osteomalacia caused by excessive action of fibroblast growth factor 23. *Intern Med*, 2008; 47(5):453-457.
- [3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 骨软化症与佝偻病诊疗指南(讨论稿). *中华全科医师杂志* 2006; 5(8):464-465.
- [4] Perwad F, Zhang MY, Tenenhouse HS, et al. Fibroblast growth factor 23 impairs phosphorus and vitamin D metabolism *in vivo* and suppresses 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase expression *in vitro*. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293(5):F1577-F1583.
- [5] Moreira RO, Leal CT, Lacativa PG, et al. Hyperparathyroidism associated with hypophosphatemia osteomalacia: case report and review of the literature. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2006; 50(1):150-155.