

遗传性成骨不全家系分析

张宝全, 李 洁, 刘铁城

解放军总医院 眼科, 北京 100853

摘要: **目的** 探讨遗传性成骨不全 (osteogenesis imperfecta, OI) 一家系特征。**方法** 2011年6月对河南安阳 OI 家系进行问卷调查、专科检查, 搜集临床资料, 绘制家系图谱, 分析临床特点和遗传方式。**结果** 该家系4代40人, 患者10例, 现存活患者7例, 其中男5例, 女2例。存活7例均存在骨折病史、骨骼畸形、蓝色巩膜、牙齿发育异常, 3例听力受损, 3例出现骨折愈合不良。**结论** 该家系临床诊断符合 Sillence I 型成骨不全, 遗传方式为常染色体显性遗传。

关键词: 成骨不全; 蓝色巩膜; 家系; 常染色体显性遗传

中图分类号: R 681.1 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2013)06-0644-03 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2013.06.031

网络出版时间: 2013-03-14 09:08

网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20130314.0908.003.html

Hereditary osteogenesis imperfecta in a Chinese family

ZHANG Bao-quan, LI jie, LIU Tie-cheng

Department of Ophthalmology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: LIU Tie-cheng. Email: ltc301@yahoo.com.cn

Abstract: Objective To study the features of hereditary osteogenesis imperfecta in a Chinese family tree. **Methods** Hereditary osteogenesis imperfecta in a family of Anyang City, Henan Province, China, was investigated with questionnaire. The family underwent examination in our department and its clinical data were collected. An atlas was plotted for the family. The clinical features of hereditary osteogenesis imperfecta and its hereditary mode were analyzed. **Results** There were 40 members including 4 generations in the family. Of the 10 members with hereditary osteogenesis imperfecta, 7 were survivors (5 males and 2 females) with a history of fracture, bone deformity, blue sclera and teeth dysplasia, 3 had hearing impairment and 3 had poor fracture healing. **Conclusion** The clinical diagnosis of hereditary osteogenesis imperfecta in the family is consistent with Sillence I osteogenesis imperfecta with autosomal dominant inheritance as its hereditary mode.

Key words: osteogenesis imperfecta; blue sclera; family tree; autosomal dominant

成骨不全 (osteogenesis imperfecta, OI) 又称脆骨症 (fragililis ossium), 是由于基因缺陷引起胶原形成障碍所导致的以骨脆弱、骨畸形、蓝色巩膜、牙齿发育不全和耳聋为特征的遗传性结缔组织疾病^[1]。发病率约为 6/10 万~7/10 万, 该病大部分为常染色体显性遗传, 15%~20% 为常染色体隐性遗传^[2]。本研究对我国河南省安阳市一个遗传性成骨不全家系进行调查, 分析其遗传方式和临床特征。

对象和方法

1 对象 2011年6月先证者因蓝色巩膜来我院眼科就诊, 发现其家族病史, 遂对该家系进行研究, 所有参加研究人员签署知情同意书 (未成年成员由其法定监护人代签)。

2 调查方式 通过询问病史、填写问卷调查表、

临床查体等方式采集临床资料, 分析临床特征, 明确临床分型; 绘制家系系谱图, 确定遗传方式。

结果

1 一般情况 从先证者出发追溯家族成员的血缘关系, 结合病史及临床表现, 绘制系谱图 (图 1)。该家系共 4 代 40 人, 无近亲结婚史, 患者共 10 例。第一代患者 1 例 (I : 1), 已故; 第二代患者 4 例 (II : 1、II : 3、II : 5、II : 9), 已故 1 例 (II : 1), 第三代患者 5 例 (III : 1、III : 2、III : 14、III : 17、III : 20), 已故 1 例 (III : 1), 第四代无患病。现存活患者 7 例, 其中男 5 例, 女 2 例, 年龄 28~64 岁。存活 7 例均存在骨折病史, 骨骼畸形, 蓝色巩膜, 牙齿发育异常 (表 1)。

2 遗传特征 由系谱图可见, 本病在该家系中的垂直传递具有如下特点: 1) 男女均可发病, 男女发病率无明显差别; 2) 双亲正常者子女不患病; 3) 患者双亲必有一个发病。据此判断本病在该家族中呈常染色体显性遗传。

3 临床特征 1) 骨脆性增加: 家系所有患者均有骨

收稿日期: 2012-12-04

作者简介: 张宝全, 男, 在读硕士, 研究方向: 眼遗传病。Email: zhangbq2011@sina.com

通信作者: 刘铁城, 男, 副主任医师, 硕士生导师。Email: ltc301@yahoo.com.cn

表 1 患者临床表型

Tab. 1 Clinical phenotypes in patients with osteogenesis imperfecta

Pedigree numbers	Gender	Age	Fracture	Poor fracture healing	Bone deformity	Blue sclera	Teeth dysplasia	Hearing loss
II : 3	Male	64	+	+	+	+	+	+
II : 5	Male	61	+	+	+	+	+	+
II : 9	Female	53	+	-	+	+	+	+
III : 2	Male	49	+	+	+	+	+	-
III : 14	Female	39	+	-	+	+	+	-
III : 17	Male	33	+	-	+	+	+	-
III : 20	Male	28	+	-	+	+	+	-

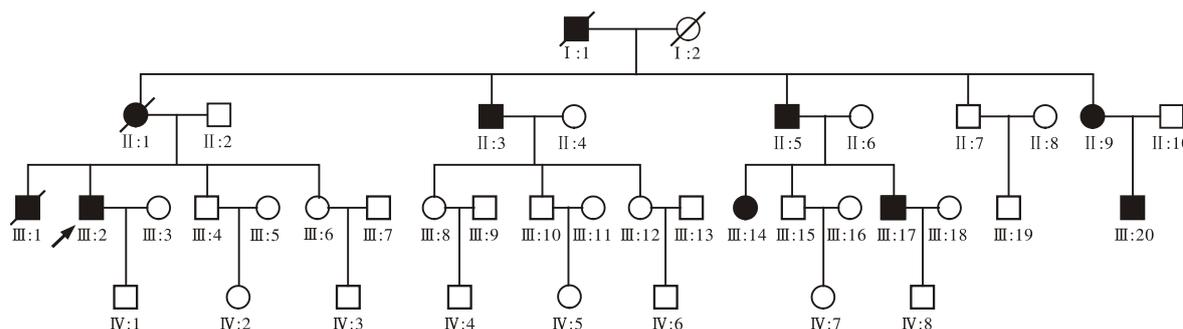


图 1 成骨不全家系谱图

系谱图注释: □男性 ○女性 ♂/♀已故 ■●患者 ↗先证者

Fig.1 Atlas of osteogenesis imperfecta in the family

Note: □ male ○ female ♂/♀ death ■●patient ↗proband

脆性增加表现, 自幼年开始反复出现轻微外伤性骨折 2~6 次, 多见于长骨骨干, 部分见于尺骨鹰嘴。骨折大多正常愈合, 部分残留轻度运动障碍或畸形。家系成员 III : 1 因“新生儿颅骨发育不全合并营养不良”, 出生后 7 个月夭折。2) 骨骼畸形: 家系所有患者均表现有不同程度的骨骼畸形, 集中于头面部、脊柱和胸廓。如额骨、枕骨突出, 头颅整体外观上宽下窄, 高颧骨, 脸部呈倒三角形; 脊柱胸段后凸, 脊柱侧弯; 胸骨柄及肋弓前凸, 桶状胸, 枕骨后突呈球状 (图 2)。3) 蓝色巩膜: 见于所有患者 (图 3), 出生时巩膜即呈蓝色, 随年龄增长颜色无明显变化, 不伴有视力受损。4) 牙齿发育不良: 家系中所有患者均存在牙齿发育不良, 牙齿表面呈黄色或蓝灰色, 早期脱落。5) 听力受损: 3 名患者出现进行性听力下降, 经诊断为“传导性耳聋”。



图 2 先证者脊柱、胸廓外观

Fig.2 Spine and thoracic appearance of the proband



图 3 蓝色巩膜

Fig.3 Blue sclera

讨论

成骨不全是一种由基因缺陷引起胶原形成障碍所导致的遗传性结缔组织疾病, 其病理学基础是 I 型胶原含量或结构异常。成骨不全表现为严重程度从轻到重的一组疾病, 其临床表现可包括如下几个方面: 1) 骨脆性增加是本病的突出特征,

患者常在轻微创伤后即发生骨折, 长骨及肋骨尤为好发, 严重者可出现自发性骨折, 部分患者可能出现骨折延迟愈合或过度骨化, 残留不同程度肢体短小、畸形以及运动障碍等后遗症; 2) 蓝色巩膜是除骨折外最常见的临床表现, 由于胶原纤维含量和结构的异常使巩膜变薄, 下方脉络膜的颜色得以显现而使巩膜外观呈现淡蓝色或蓝色; 3) 头面部畸形, 头颅宽阔, 顶骨及枕骨突出, 两颞球状膨出, 额骨前突, 双耳位置低, 脸部成倒三角形。严重的颅骨发育不良者, 在出生时头颅有皮囊感; 4) 身材矮小, 长骨发育较正常稍短, 脊柱及下肢多发性骨折畸形愈合所致; 5) 牙本质发育不良, 外观呈黄色或蓝灰色, 易龋, 早期脱落; 6) 关节过度松弛, 肌腱及韧带的胶原组织发育障碍所致, 尤见于腕及踝关节, 部分患者存在习惯性关节脱

位；7) 听力下降或耳聋，约有 25% 的患者出现传导性耳聋，可能由于听骨链硬化融合、附着于卵圆窗的镫骨足板因骨性强直固定所致，亦有人认为是听神经出颅底时受压所致；8) 皮肤、肌肉菲薄，疤痕宽度增加。本家系所有患者均有骨折病史、骨骼畸形、蓝色巩膜、牙齿发育异常，部分患者存在听力受损和骨折愈合不良情况，但无身材矮小、关节松弛等异常。

1979 年，Sillence 等^[3]综合成骨不全的临床症状、影像学表现以及遗传发生学等多角度观点，将本病分为四型(表 2)，在很长一段时间内得到了学术界的广泛认同。但随着遗传学、分子生物学以及生物化学等方面研究的不断进展，传统 Sillence 分型法已经被打破。国际骨骼发育异常协会(International Skeletal Dysplasia Society)建议保留 Sillence 分型中对 OI 表型的分类，避免完全依赖分子基础增加过多分型^[4]。Plotkin^[5]在 2004 年曾提议将“先天性脆骨症”(即以骨骼脆性增加、骨骼发育不全为主要特征的一组疾病)划分为两大类共 8 个亚型，其中来源于 COL1A1 或 COL1A2 基因突变的定义为“成骨不全(OI)”，所有来源于其它基因突变的均定义为“类成骨不全(syndromes resembling OI, SROI)”。

表 2 Sillence 分型法(I-IV 型)
Tab. 2 Sillence types (I-IV)

Type	Clinical features
I	蓝色巩膜，轻至重度骨脆性，早期听力丧失，牙本质发育不全
II	极重度骨脆性，宫内骨折，呼吸衰竭，新生儿期死亡
III	中至重度骨脆性，明显骨畸形，脊柱侧凸，不同巩膜颜色
IV	巩膜颜色正常，轻中度骨脆性及畸形，牙本质发育不全

目前，本病尚缺乏病理学诊断标准，主要根据多次骨折史和多系统的特征性改变进行诊断及临床分型。X 线检查可作为辅助确诊手段；实验室检验结果由于缺乏特异性改变，仅供参考。曹来宾等^[6]认为以下 4 项对本病的确诊具有重要意义：骨质疏松或骨密度减低并易发生骨折，蓝色巩膜，牙齿发育不全并呈蓝灰色，内耳硬化-进行性耳聋。其中第一项为确诊基础，为必要条件，同时满足第一项和另外三项中的任何一项即可确诊。具有典型病史及症状者，本病确诊不难，有时需要与以下疾病鉴别：单纯外伤性骨折、软骨病和佝偻病、软骨发育不全、坏血病、甲状腺机能亢进。

本病的治疗在原则上以预防和治疗骨折、减轻疼痛为主，可视情况行手术矫正骨折、畸形及改善听力。药物治疗主要为二磷酸盐类(bisphosphonate,

BPT)和重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)两大类。BPT 是目前最常见的成骨不全治疗药物，临床研究表明，BPT 可减轻骨痛、增加骨密度、降低骨代谢指标，减少骨折再发几率，提高生存质量且无明显远期不良反应^[7-8]。rhGH 是另一种有前景的临床药物，临床观察和动物实验证明 rhGH 可增加骨骼长度，改善骨密度并强化骨骼，并可与 BPT 同时使用^[9]。随着对成骨不全致病基因认识的深入，应用骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)移植进行基因治疗是一种新型治疗方法。MSCs 主要存在于骨髓和外周血的非造血细胞系，可以进一步分化为骨、软骨等组织细胞。转导外源基因组的 MSCs 可化生为健康的成骨细胞，表达正常胶原蛋白，有效缓解症状，从根本上抑制缺陷基因的表达^[10]。患者的预后与其临床表型直接相关，目前仍没有可靠的对残障程度进行预测的评估系统。对于非致死性成骨不全患者，应加强日常护理及康复训练，避免致残，从而减轻患者的痛苦及家庭和社会负担。

本研究家系遗传性成骨不全诊断明确，遗传方式为常染色体显性遗传，下一步我们将对该家系进行 COL1A1 和 COL1A2 基因测序，查找其基因突变位点。

参考文献

- Marini JC, Forlino A, Cabral WA, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans [J]. *Hum Mutat*, 2007, 28 (3): 209-221.
- Doi K, Nishimura H, Ohta Y, et al. Stapes surgery in Japanese patients with osteogenesis imperfecta [J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2007, 65: 226-230.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta [J]. *Med Genet*, 1979, 16 (2): 101-116.
- Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision [J]. *Am J Med Genet*, 2011, 155A (5): 943-968.
- Plotkin H. Syndromes with congenital brittle bones [J]. *BMC Pediatr*, 2004, 4: 16.
- 曹来宾, 徐爱德, 徐德永. 实用骨关节影像诊断学 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 1998: 175-176.
- Rauch F, Glorieux FH. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long? [J]. *Ann Med*, 2005, 37 (4): 295-302.
- Gamsjaeger S, Buchinger B, Zwettler E, et al. Bone material properties in actively bone-forming trabeculae in postmenopausal women with osteoporosis after three years of treatment with once-yearly Zoledronic acid [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26 (1): 12-18.
- King D, Jarjoura D, McEwen HA, et al. Growth hormone injections improve bone quality in a mouse model of osteogenesis imperfecta [J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20 (6): 987-993.
- 李子川, 谷贵山, 曾宪发, 等. 成骨不全诊断及治疗新进展 [J]. *中国骨肿瘤骨病*, 2006 (5): 307-310.