

先天性软骨发育不全 1 例报告并文献复习

陈星宇, 王爱萍*, 周焕珍, 杨宏梅, 郑洪存, 马建英

昆明市第一人民医院儿童生长发育管理中心 云南昆明

【摘要】目的 报道 1 例 FGFR3 基因突变导致先天性软骨发育不全病例。**方法** 回顾性分析 1 例软骨发育不全婴儿的临床资料, 并检索相关文献, 总结其基因型及临床特点。**结果** 患儿女, 5 月龄, 以头围大、四肢短小及生长迟缓为主要临床表现, 基因分析显示该患儿 FGFR3 基因第 10 外显子 c.1620C>G (p.N540K) 的杂合突变, 为错义突变。**结论** 软骨发育不全是导致非匀称性身材矮小的罕见疾病, 通过对该病的临床及基因特点进行总结, 以提高早期诊断率。

【关键词】 婴儿; 软骨发育不全; 成纤维细胞生长因子受体 3; 突变

【收稿日期】 2023 年 5 月 13 日 **【出刊日期】** 2023 年 6 月 27 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20230247

A case of congenital achondroplasia report and literature review

Xingyu Chen, Aiping Wang*, Huanzhen Zhou, Hongmei Yang, Hongcun Zhen, Jianying Ma

Children's Growth and Development Management Center, Kunming First People's Hospital, Kunming, Yunnan

【Abstract】 Objective To report a case of congenital achondroplasia with mutation in FGFR3 gene. **Methods** The clinical data of congenital achondroplasia in a girl were retrospectively analyzed, the related literatures were reviewed and its clinical features and genotypes were summarized. **Results** A girl, 5 months old, had macrocephaly, short limbs and growth retardation. Gene analysis showed that there was a variation in the FGFR3 gene of the girl, c.1620C>G (p.N540K), which was missense variants. **Conclusion** Achondroplasia is a rare disease that leads to asymmetric short stature. In order to improve the early diagnosis rate, the clinical and genetic features of the disease were summarized.

【Keywords】 Infant; Achondroplasia; Fibroblast growth factor receptor 3; Mutation

软骨发育不全 (achondroplasia, ACH) (OMIM#100800) 是导致非匀称性身材矮小的常染色体显性遗传病, 临床上较为罕见^[2]。ACH 在新生儿中的发病率为 1/17000~1/28000, 其中 80% 以上的患儿为新发突变, 少部分由家族遗传所致^[1]。ACH 主要表现为四肢长骨近端短缩、头颅畸形以及特殊面容 (即前额突出、面中部后凹和鼻梁塌陷), 其主要致病基因为成纤维细胞生长因子受体 3 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3) 基因 (OMIM#134934)^[2]。1994 年, Shiang R 等^[3]首次将 ACH 的致病基因定位于 4p16.3; 随后, Rousseau F 等^[4]证实成纤维细胞生长因子受体 3 (FGFR3) 基因跨膜区第 10 外显子第 1138 位核苷酸的突变是 23 名 ACH 患者的致病原因^[5]。随着分子学研究的不断进展, 除了第 1138 位核苷酸的突变之外, 国内外学者还发现了一些少见的突变热点区域: 如第

1620 位核苷酸、第 829 位核苷酸^[6]。本研究报道 1 例基因诊断明确的 ACH 婴儿患者, 并通过文献整理复习介绍此病的临床诊治要点、确诊方法以及干预治疗措施。

1 病例资料

患儿来自于云南省昆明市第一人民医院的儿童生长发育管理中心。患儿女, 5 月龄, 主因生长迟缓 4 月就诊。生后 1 月即发现生长迟缓, 四肢短小明显, 现母乳+奶粉混合喂养, 无喂养困难, 听力及视力正常, 追声、追物反应可, 可咿呀做语、大声笑, 会自己玩手, 无恶心、呕吐, 无反复发热、上呼吸道感染、呕吐、腹泻或其他慢性系统性疾病史。平素体健, 精神、饮食及睡眠可, 大小便正常。母亲孕期产检超声检查发现患儿四肢长骨较短, 患儿系 G1P1, 胎龄足月, 顺产, 出生体重: 2.9Kg, 出生身长: 45cm, 出生

*通讯作者: 王爱萍

过程顺利, 否认窒息抢救史, 否认重度黄疸史, 目前竖头稍不稳, 可扶坐, 未出牙。父母身体状况良好, 无近亲结婚, 无家族内分泌及遗传代谢病史。父亲身高 170cm, 母亲身高 158cm, 遗传靶身高 157.5cm。体征: T: 36.5°C, P: 110 次/分, R: 30 次/分, 一般情况及反应可, 无营养不良貌, 神清, 前囟 1.5×1.5cm, 前囟平软, 全身无皮疹。颈软, 咽无充血。胸廓对称、无畸形, 双肺呼吸音清, 无啰音; 心律齐, 心音有力, 各瓣膜区未闻及病理性杂音。全腹软, 无压痛及反跳痛, 肝脏及脾无肿大。头围大, 躯干长, 四肢短小, 四肢肌张力正常, 生理反射存在, 病理征阴性。专科情况(如图 1、图 2、图 3、图 4): 头围大, 头围: 44cm(高于同年龄、同性别正常+2SD), 身高 61cm(低于同年龄、同性别正常身高-1SD); 体重 6.05kg(低于同年龄、同性别正常体重的-1SD); 躯干长, 四肢短小, 左上肢: 18cm, 右上肢 17cm, 上部量 39cm, 下部量 22cm, 上下部量比值: 1.78。双乳房 B1 期, 外阴幼稚, 未见阴毛生长。辅助检查: 头颅 X 线正常。四肢长骨 X 线提示双侧肱骨、股骨发

育稍短, 双侧腓骨略长于胫骨, 双踝似呈轻微内翻改变。考虑患儿存在生长迟缓, 头围增大, 四肢短小, 在征得家长知情同意后, 留取患儿及父母新鲜外周血样本送由北京迈基诺医学检验所应用高通量测序方法检测医学全外显子筛查包括全部基因的外显子突变情况, 父母双方行 Sanger 验证。

患儿血样本分析到 FGFR3 基因有 1 个杂合突变: 在 1620 号核苷酸由胞嘧啶 C 变为鸟嘌呤 G (c.1620C>G) 的杂合突变, 导致第 540 号氨基酸由天冬酰胺变为赖氨酸 (p.N540K)。该变异为错义突变, 根据 ACMG 指南初步判定为致病性变异: PS1: 相同氨基酸变化的突变在文献数据库/Clinva 已有报道但核苷酸变化不同; PS2: 经家系验证分析, 父母此基因无变异(如图-5、图-6), 该患儿的基因变异为自发突变; PS4: 文献数据库已有该位点的病例报道, 变异标签为致病突变; PM1: 该变异位于突变热点区域; PM2: 在正常人群中为低频变异; PM5: 相同位置的突变在文献数据库/Clinvar 已有报道但核苷酸变化不同。



图 1-2 本例患儿 5 月龄, 头围增大, 四肢短小



图 3-4 本例患儿 1 岁龄, 智力及大运动发育可, 仍有头围大、四肢短小等表现

FGFR3 基因的不同突变也可导致多种特征相同但严重程度不同的相关疾病, 例如由 N540K 或 I538V 变异所致的软骨发育低下症, 由 R248C、S371C、Y373C、K650E 位点变异所致的致死性软骨发育不良症以及由 K650M 位点变异所致的 SADDAN 综合征, 临床上需加以鉴别^[2]。

2.2 ACH 的临床表现

软骨发育不全的患儿特征性临床表现包括与躯干、四肢不成比例的身材矮小(躯干长、四肢短小), 颅面部异常(大头畸形、前额突出、面中部凹陷、鼻梁塌陷), 骨、关节、肌肉异常(颅骨成骨异常、四肢长骨近端缩短伴皮肤褶皱增多、肘关节伸展和旋转受限、短指、三叉手、膝内翻、下肢弯曲等)^[2]。据国外研究报道, 成年 ACH 男性身高为 132.3±4.9 厘米, 女性为 124.4±4.6 厘米, 导致性别差异为 7.9 厘米。婴儿期的典型表现还包括轻-中度肌张力低下、抬头延

迟或抬头不稳、发育异常和运动及发育迟缓^[13]。除此之外, ACH 患儿出现不同程度的多系统并发症, 例如代谢异常(肥胖等)、心血管系统并发症(高血压等)、神经系统并发症(脑积水、脊髓损伤等)、呼吸系统(阻塞性睡眠呼吸暂停等)以及骨关节并发症(脊柱、姿势异常)等^[2]。但大部分 ACH 患儿智力不受影响, 认知功能正常^[2]。

ACH 患儿的典型 X 线平片显示管状骨缩短、增粗; 长骨干骺端增宽且不规则, 膨大呈杯状; 部分 ACH 患儿 X 线平片提示有股骨颈缩短, 腓骨长于胫骨; 腰椎椎弓根之间的距离变窄, 后部呈扇形腰椎体, 坐骨切迹变窄, 水平髌白顶以及颅底缩短等表现^[11]。

本例患儿 5 月龄, 其主要临床特征表现为生长迟缓、大头畸形、四肢短小, 其头颅 X 线未见异常, 四肢 X 线提示双侧肱骨、股骨发育稍短, 双侧腓骨略长于胫骨, 双踝似呈轻微内翻改变(如图 3、图 4)。

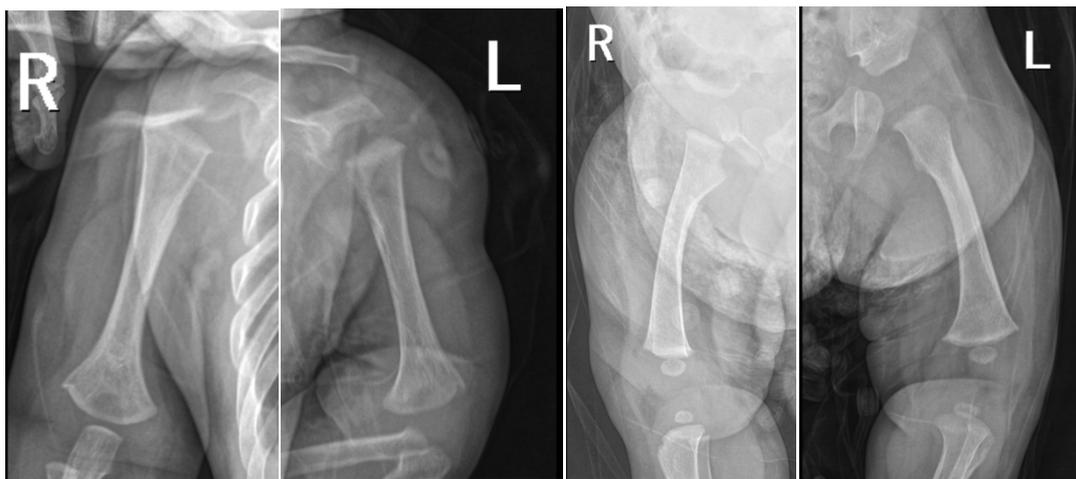


图 7 本例患儿的双侧肱骨、股骨发育稍短(由于患儿月龄小, 配合度差, 体位摆放位置欠佳)



图 8 本例患儿双侧腓骨略长于胫骨, 双踝似呈轻微内翻改变(由于患儿月龄小, 配合度差, 体位摆放位置欠佳)

3 ACH 的诊断及治疗

3.1 诊断

患儿可根据特异性的临床表现以及影像学特征, 如有头颅及颌面部畸形、全身管状骨变短增粗, X 线平片有长骨干骺端改变、颅骨椎间孔改变等, 做出 ACH 临床诊断, 确诊需依靠 FGFR3 基因检测^[2]。本例患儿月龄小, 临床表现仅有生长迟缓、大头畸形伴有四肢长骨的改变, 诊断难度大。但值得注意的是, 该患儿母亲孕期产检时发现其四肢长骨发育较短, 临床提示可能存在生长发育障碍性疾病。

随着对 ACH 发病机制的不断深入研究以及分子遗传学诊断技术的快速发展, 患儿可在出生前通过产前诊断技术得到确诊。ACH 的产前诊断主要依靠胎儿 DNA 行基因分析以及超声检查。孕早期可行绒毛穿刺(孕 9~13 周)或者羊膜腔穿刺(孕 17~22 周), 通过获取胎儿 DNA 基因分析得到确诊。在孕晚期, 若胎儿超声检查提示有四肢短小(小于同孕周胎儿第 3 个百分点)、双顶径增加(大于同孕周胎儿第 95 个百分点)和低鼻梁等表现, 需高度怀疑该胎儿患有 ACH。因此对有骨骼发育不良相关疾病家族史的家庭来说, 进行有效的遗传咨询和产前诊断十分必要^[7]。若出现 ACH 患者生育或其配偶患其他单基因遗传病等时, 可做植入前遗传学诊断^[2]。

3.2 治疗与展望

目前该病尚无特效药物治疗, 考虑其可能合并有多系统的并发症, 因此需要 MDT 团队合作, 主要以对症处理为主。若肥胖患儿需控制及监测体重, 并监测相关代谢指标。若 ACH 患儿出现颅内压增高、呼吸睡眠暂停综合症、严重且进行性加重的四肢以及脊柱畸形等严重并发症时, 需积极多学科会诊及外科干预^[2]。同时应关注患儿的心理健康问题, 满足其社会适应的心理需求。

过去生长激素曾作为 ACH 患儿改善身高的药物治疗方法, 但研究发现平均成人身高增加约 3cm, 治疗效果欠佳, 因此并不常规推荐使用。肢体延长术虽可使身高增加 30~35cm, 但容易出现严重并发症, 也不做常规推荐。对阻碍 FGFR3 基因变异的靶向药物研发也是国内外学者的研究热点之一, 包括拦截 FGFR3 蛋白配体、阻断 FGFR3 蛋白以及酪氨酸激酶抑制剂(FGFR3 蛋白受体的胞内成分), 但这些靶向药物都处于临床研究阶段^[2]。值得注意的是, C 型钠尿肽(C-type natriuretic peptide, CNP)作为最新的研究进展, 其类似物在临时一期试验中展现了较好的效果^[16], 原

理是通过结合利钠肽受体 B, 抑制生长板软骨细胞中 FGFR3 蛋白诱导的丝裂原活化蛋白激酶信号通路激活, 从而抵消 FGFR3 基因变异的影响。

4 总结

由于 ACH 患者可伴有多系统的并发症及后遗症, 给其生理和心理带来巨大负担, 因此需要多学科的综合管理及对症支持治疗。同时对该疾病早期诊断以及遗传咨询也是十分必要。目前该疾病暂无特效药物, 但随着 FGFR3 基因靶向药物不断的研究, 希望这些药物能给临床 ACH 患者带来更多、更有效的治疗途径。

参考文献

- [1] M PJ. Sur les malformations a chondroplasiques et ledieu Ptah[J]. Bull Anthropol Paris, 1878, 1: 296.
- [2] 中国医师协会医学遗传医师分会, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华医学会儿科学分会罕见病学组, 中国罕见病联盟软骨发育不全学组, 上海市医学会分子诊断专科分会, 北京罕见病诊疗与保障学会. 软骨发育不全诊断及治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(7): 545-550.
- [3] Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, a chondroplasia. Cell, 1994. 78(2):3 3 5-42.
- [4] Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. Nature, 1994. 371 (6494): 252-4.
- [5] Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, et al. A chondroplasia. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008. 22(1):3-18.
- [6] Xue Y, Sun A, Mekikian PB, et al. FGFR3 mutation frequency in 324 cases from the International Skeletal Dysplasia Registry. Mol Genet Genomic Med. 2014;2(6): 497-503.
- [7] Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, et al. A chondroplasia [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008, 22(1): 3-18.
- [8] Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G3 80R mutations of FGFR3. Am J Hum Genet, 1995. 56(2):368-73.
- [9] Patil SJ, Baneuce M, Phadke SR, et al. Mutation analysis in Indian children with achondroplasia—utility of molecular diagnosis. Indian J Pediatr, 2009. 76(2):147-9.

- [10] Karuppaiah K, Yu K, Lim J, et al. FGF signaling in the osteoprogenitor lineage non-autonomously regulates postnatal chondrocyte proliferation and skeletal growth[J]. *Development*, 2016, 143(10): 1811-1822.
- [11] 施玉婷, 巩纯秀. 软骨发育不全的诊治研究进展[J]. *世界临床药物*, 2020, 41(9): 733-741.
- [12] 李琳迪. 软骨发育异常及染色体 22q11 微缺失综合征的临床表现和基因分析[D]. 广西医科大学, 2015: 1-86.
- [13] Richard M. Pauli. Achondroplasia: a comprehensive clinical review[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 1-49
- [14] 张明, 赵文双, 高智文. FGFR3 突变与软骨发育不全的研究进展. *中国优生与遗传杂志*, 2010, 18(5): 1-2.
- [15] Breinholt VM, Rasmussen CE, Mygind PH, et al. TransCon CNP, a sustained-release C-type natriuretic peptide prodrug, a potentially safe and efficacious new therapeutic modality for the treatment of comorbidities associated with fibroblast growth factor receptor
- [16] 3-related skeletal dysplasias[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 370(3): 459-471.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS