

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.11.036

骨斑点症的 X 线分析(附 6 例报道及文献复习)

程国涛 袁劲松 赵志伟 聂微微 龚晓明

(湖北省咸宁市中心医院放射科 湖北 咸宁 437100)

摘要 目的:对骨斑点症的临床特征、发病机理及鉴别诊断进行讨论,并探讨骨斑点症的 X 线特征,以提高对该病的影像学认识。**方法:**回顾性分析 6 例骨斑点症患者的临床及 X 线表现,其中 3 例患者属于同一家族,并对 1 例 28 岁患者随访 1 年,并复习相关文献。**结果:**病变好发部位为骨盆、跗骨、腕骨、指(趾)骨和长管状骨的骨骺及干骺端,影像表现为 0.2~1.6 cm 散在多发的大小不等的圆形或卵圆形致密阴影为特征,靠近关节面病灶较密集,大部分病灶位于松质骨内,病灶长轴与骨小梁走行相平行,密度均匀,边界清晰,相邻关节软骨骨质未见异常改变,其中 4 例病灶呈双侧对称性分布。1 例随访病灶未见有明显变化。6 例患者无任何症状,男女比为 2:1,实验室相关检查均未见异常。**结论:**骨斑点症属于骨发育异常,是一种遗传性疾病,具有遗传学特点,X 线检查是发现和诊断本病的主要依据,其 X 线表现具有特征性,熟悉其临床及 X 线特征有助于提高对该病的诊断。

关键词:骨斑点症;X 线分析;遗传病

中图分类号:R445.4,R68 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)11-2142-05

Roentgenographic Analysis of the Osteopoikilosis: Six Cases Report and Literature Review

CHENG Guo-tao, YUAN Jin-song, ZHAO Zhi-wei, NIE Wei-wei, GONG Xiao-ming

(Department of Radiology, Hubei Provincial xianning central hospital, Xi'ning, Hubei, 437100, China)

ABSTRACT Objective: To study the clinical features, pathogenesis and differential diagnosis, and explore the X-ray features of the osteopoikilosis, in order to improve the knowledge of imaging findings of the disease. **Methods:** 6 cases of the osteopoikilosis patients were retrospectively analyzed with clinical and X-ray findings, one patient aged 28 years was followed-up one year, and combined with other reports, and 3 cases belong to the same family. **Results:** Osteopoikilosis lesions in all patients mostly distributed into the pelvis, pelvis, carpus, tarsus, bones of fingers, phalanges of toes, and epiphyses and metaphyses of long tubular bones, the osteopoikilosis lesions were characterized by 0.2-1.6cm in size, scattered multiple round or oval dense shadows in spongy bones with well-defined margins, which the more close to the arthric areas, the more was dense, and the direction was identical to that of the bone trabecula. with the adjacent articular cartilage is normal, symmetrical in 4 cases. The lesions were stable in the case of follow-up observations. All the cases had not clinic symptomns, and conventional biochemical tests were normal in all cases, male to female ratio 2:1. **Conclusion:** Osteopoikilosis belong to bone dysplasia with genetic characteristics, the discovery of the disease and diagnosis mainly according to the X-ray examination, and X-ray manifestations of the osteopoikilosis have characteristics, familiar with these characteristics and clinical are helpful for improving the capacity for diagnosis.

Key words: Osteopoikilosis; Roentgenographic analysis; Genopathy

Chinese Library Classification(CLC): R445.4, R68 **Document code:** A

Article ID: 673-6273(2014)11-2142-05

前言

骨斑点症 (osteopoikilosis) 是一种罕见的先天性疾病,由 Alber-shonberg 于 1915 年首次报道,属于一种骨发育异常,由于骨内具有弥漫性斑点状致密性骨质而得名,既往曾命名为周身性脆性骨硬化症、播散性致密性骨病等,据统计本病发病率不足人群中的 1/1000 万,在我国发病率为 1/50000^[1-4]。临床上较少见,多系因其他疾病拍摄 X 线片偶然发现,多为散发病

例,亦可呈家族性发病;国内文献报道家族性发病共 25 组(共 81 例)^[5]。以“骨斑点症”为主题词,以中华医学会数字化期刊和中国数字期刊总库为数据库,检索文献发现近年本病报道逐渐增多,大多为散发病例及个案报道文献,少数文献为家族性病例报道,可有多种合并症及并发症。本文报告 6 例,其中 3 例属于同一家族发病者,系堂兄弟三人,其余 3 例为散发病例,总结其 X 线平片表现及临床资料,并结合相关文献进行回顾性分析,进一步探讨其 X 线表现特点及其诊断价值,并对其发病机理、临床表现及鉴别诊断进行讨论,以期提高对本病的认识。

1 材料与方法

本组骨斑点症中 4 例为男性,2 例为女性;年龄 22~43 岁,

作者简介:程国涛(1980-),男,本科,主治医师,
E-mail:30687034@qq.com
(收稿日期:2013-11-10 接受日期:2013-12-05)

5 例因外伤急诊检查,1 例为家族调查发现,其中 2 例因查出骨斑点症后加照双侧膝关节正位片。摄片部位包含骨盆、膝关节、足、腕关节及肩关节;其中 1 例摄双侧肩关节及膝关节正位片,1 例摄骨盆及双侧膝关节正位片,分别摄单侧腕关节及膝关节正侧位片各 1 例,1 例摄骨盆正位片及左足正斜位片,1 例摄骨盆正位片及双侧腕关节正位片。并有 4 例行多部位摄片检查,2 例行单一部位摄片检查,1 例病例随访观察 1 年。所有病例均行实验室相关检查,包括血常规、血钙、血沉、血磷、碱性磷酸酶等。

2 结果

本组 6 例病灶位于松质骨区,且病变范围不一,病灶主要位于肱骨头、肩胛盂、骨盆、股骨颈、股骨下端、胫骨上端、掌指骨、腕骨、跖趾骨及跗骨,表现为边界清晰、大小不等的圆形或

椭圆形斑点状致密影,分布不均匀,两侧广泛对称性分布。X 线表现为松质骨内 0.2~1.6 cm 多发散在的圆形或卵圆形高密度结节影,边缘清晰,关节间隙未见异常,未见骨膜反应,所有患者病变邻近关节软骨显示正常,周围软组织间隙显示清晰。其中双侧肩关节及膝关节对称性发病 1 例(图 1),骨盆及双侧膝关节对称性发病 1 例(图 2),单侧腕关节发病 1 例(图 3),骨盆及单侧足发病者 1 例(图 4),单侧膝关节发病者 1 例(图 5),骨盆及双侧腕关节对称性发病者 1 例(图 6)。本组病例均为多发骨骼受累,长管状骨干骺端均可见受累,其中 4 例多部位受累;病灶对称性分布者 4 例,其中家族性对称性发病者 2 例;病灶位于骨盆者 3 例,位于膝关节骨端者 3 例,位于腕骨、跖趾骨及跗骨者各 1 例。实验室相关检查结果提示正常。

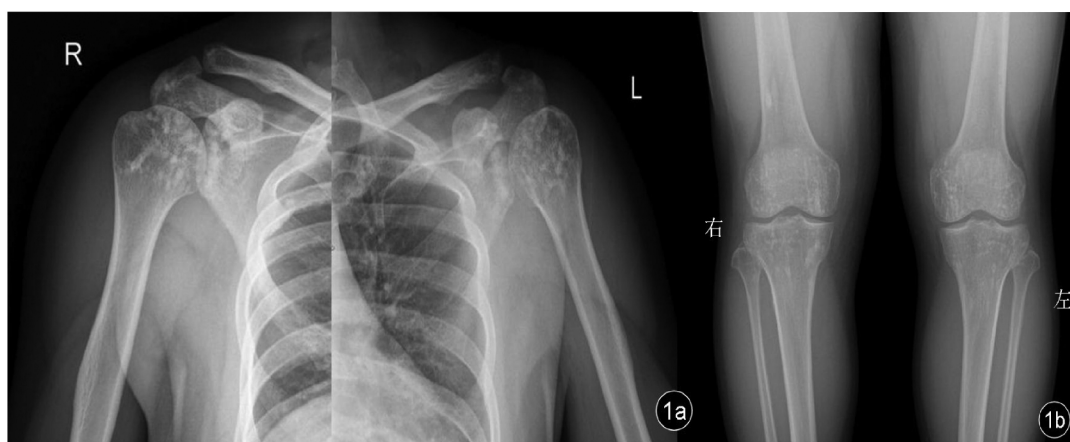


图 1 28 岁男性骨斑点症患者 X 线照片 (1a:肱骨头及肩胛盂见密集多发大小不等斑点状、结节状致密影,分布不均,双侧对称性分布。1b:股骨及胫骨干骺端松质骨内多发散在斑点状及条片状骨斑点,呈对称性分布,大小介于 0.2~1.5 cm 之间。)

Fig. 1 X-ray of a 28 years old male patient with Osteopoikilosis (1a:X-ray imaging shows bilateral humeral head and glenoid with multiple patchy dense shadows. 1b:Bilateral knee Joint with multiple patchy dense shadows, the osteopoikilosis lesions were characterized by 0.2-1.5 cm in size)



图 2 28 岁男性骨斑点症患者 X 线照片,系图 1 病例的孪生弟弟 (2a:骨盆构成骨松质骨及股骨头、股骨颈、粗隆间见对称性分布介于 0.3~1.6 cm 的多发散在类椭圆形或圆形斑点状致密影,边界清晰。2b:双侧胫骨上段见多发大小不等结节状及条片状致密影,其长轴与骨小梁方向平行。)

Fig. 2 X-ray of a 28 years old male patient with Osteopoikilosis, the twin brother of figure 1 case (2a: pelvis spongy bone and femoral metaphyses were characterized by 0.3-1.6 cm in size, scattered multiple round or oval dense shadows in spongy bones. 2b: X-ray imaging shows bilateral metaphyses with multiple patchy dense shadows, and the direction was identical to that of the bone trabecula.)



图 3 26 岁男性骨斑点症患者 X 线照片,系图 1 及图 2 病例的弟弟(桡骨远侧干骺端松质内散在多发椭圆形及圆形骨斑点,边缘清晰,其长轴与骨干长轴平行。)

Fig. 3 X-ray of a 26 years old male patient with Osteopoikilosis, the younger brother of figure 1 and figure 2 cases (Scattered multiple round or oval dense shadows in radial metaphyses spongy bone and the direction was identical to that of the bone trabecula.)



图 4 43 岁男性骨斑点症患者 X 线照片(4a: 双侧髌臼、耻骨、坐骨及股骨近端可见对称性大小不等斑点状致密影。4b: 趾骨及跖骨见多发大小不等小圆形骨斑点。)

Fig. 4 X-ray of a 43 years old male patient with Osteopoikilosis (4a: X-ray imaging shows pelvis spongy bone with multiple patchy dense shadows. 4b: X-ray imaging shows metatarsal bones and phalanges of toes and tarsal bones with scattered multiple round dense shadows.)



图 5 33 岁女性骨斑点症患者 X 线照片(左侧股骨及胫骨干骺端松质骨内多发散在斑点状骨斑点,部分融合成条片状,与长骨长轴平行。)

Fig. 5 X-ray of a 33 years old female patient with Osteopoikilosis (X-ray imaging shows the left femoral and tibial spongy bone with multiple patchy dense shadows.)

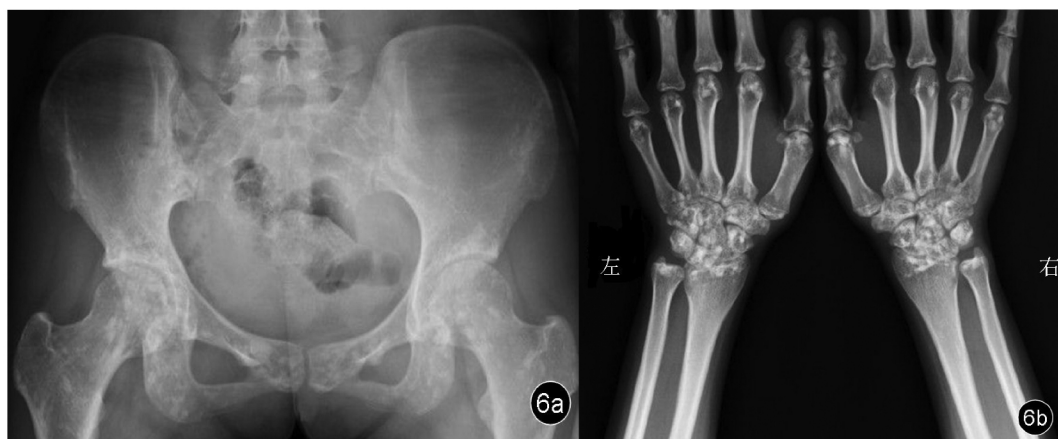


图 6 22 岁女性骨斑点症患者 X 线照片 (6a: 双侧股骨头、耻骨及坐骨对称性分布斑点状骨斑点; 6b: 双侧腕骨及掌指骨骨端见多发大小不等圆形、类椭圆形高密度结节影, 边缘清晰。)

Fig. 6 X-ray of a 22 years old female patient with Osteopoikilosis (6a: X-ray imaging shows femoral head, ischium and pubis spongy bone with symmetry multiple patchy dense shadows. 6b: X-ray imaging shows carpal bones, metacarpal bones and phalanges of fingers with multiple patchy dense shadows.)

3 讨论

骨斑点症又称全身脆弱性骨硬化, 由于骨内具有弥漫性斑点状致密骨块而得名, 是一种罕见的先天性体质性骨病。本病发病机制尚不明确, 部分具有家族发病倾向, 但以散发病例多见, 属于常染色体显性遗传, 发病率无明显性别差异^[5]。本组中有 3 例属于同一家族, 系兄弟三人同患此病, 支持本病具有家族性的观点, 其各自发病部位不同, X 线表现亦不同。Helle-mans^[6]等首先通过研究发现, LEMD3 通过与 SMAD 蛋白家族相结合, 可抑制 TGF- β 和 BMP 信号通路的活性, 从而影响骨的正常发育, 据此认为骨斑点症的发生可能与 LEMD3 基因突变引起的功能缺失有关的观点。之后多篇文献^[7-10]报道在散发性骨斑点症患者及部分家族性遗传性患者中发现了 LEMD3 基因的突变。复习相关文献提示本病有可能是一种基因病, 并与 LEMD3 基因密切相关。

骨斑点症在组织学上属于骨发育过程中的重建障碍, 肉眼观见松质骨内呈现圆形或卵圆形致密骨块硬化, 镜下病理示致密骨块是由许多规则排列的不同厚度的骨小梁所组成, 其边缘逐渐移行于骨松质骨内。此种骨小梁较周围正常骨小梁稍厚, 大多数与骨长轴一致, 少数呈斜行排列, 病灶内未发现无残留钙化的软骨基质, 关节软骨及骨皮质正常。

本病以成年人居多, 3 岁以前比较少见, 临床一般无任何症状, 实验室检查相关多数亦无阳性表现, 有文献^[9]报道患者可有血红蛋白降低, 多系在检查其他疾病时行 X 线检查时被发现, 一般与性别无关。本组所有病例均发生于成年人, 无明显临床症状, 5 例因外伤急诊检查偶然发现, 1 例因行家族调查发现本病; 男女性别比为 2:1, 可能与样品数量少有关。本病好发于腕骨、跗骨、骨盆和不规则骨以及长管状骨骨端的松质骨内, 很少发生于骨干, 在胸骨、肋骨及锁骨内较少发病, 颅骨及脊柱一般很少累及^[11]。本文报道 6 例的发病部位包括肩关节及膝关节

骨端、骨盆、掌指骨、腕骨、跖趾骨及跗骨, 与文献报道的常见发病部位相符。

本病的发现及诊断主要根据 X 线片表现^[12]。病灶表现为弥漫多发的圆形、类椭圆形致密影, 大小不等, 位于松质骨内, 边界清楚, 密度均匀或不均匀, 病变往往双侧基本对称性分布, 多个硬化区可融合成不规则条片状或棉团状致密阴影, 越靠近关节病灶越密集, 密度也越高, 病灶长轴大多与骨长轴平行。本组所有病例 X 线见长管状骨骨端的病灶均与骨干长轴平行, 病灶越靠近关节面, 越密集多发; 病灶主要分布于肱骨头、肩胛盂、骨盆、股骨颈、股骨及胫骨干骺端、掌指骨、腕骨、跖趾骨及跗骨, 其中以肱骨头、腕骨、股骨及胫骨干骺端较密集, 骨皮质及关节软骨显示正常。根据 X 线表现的不同, 将骨斑点症分为 3 型: ①斑点结节型: 表现为长骨干骺端多发大小不等圆形或类圆形斑点或结节, 此型临床最常见。本文 6 例均属于此型。②线条型: 表现为边界清楚的排列规则的线条影, 并与长骨的长轴平行, 多见于长骨干骺端, 病灶位于肩胛骨时则可向关节盂呈放射状排列, 此型临床很少见。③混合型: 同时具有斑点及条状阴影影像学表现。本病不累及骨膜, 骨皮质及关节软骨显示正常, 关节间隙清晰光整, 多数学者认为本病不发生炎症、恶性变以及病理骨折。文献报道可有多种合并症, 可伴有身材矮小^[13], 尚可见膝关节骨斑点症合并骨肉瘤的病例报道^[14], 病因尚不明确。本组所有病例均无其他合并症。国内徐永德^[15]等连续多年随访 6 例 8~15 岁患者, 发现病灶在儿童期尚可出现新病灶, 病灶可增大、增多及增浓, 缩小或消失, 部分亦可融合; 但成年后病灶不再变化, 趋于稳定, 据此提出致密斑点随着骨骼生长发育的停止不再变化的观点。Lagier^[16]认为本病的发病机理为骨的改建过程发生障碍所致, 而病灶的核心部位存在潜在活跃的骨改建势能, 可导致病灶的消失或增大。Appenzeller 等^[17]对一个成年骨斑点症患者随访 3 年后, 发现病灶一直趋于稳定, 未见明显变化。本组中图 1 病例随访 1 年致密骨斑点未见有明

显变化。

本病需与以下几种疾病进行鉴别:①成骨性骨转移瘤:一般有较明显的临床症状,可查到原发恶性肿瘤病灶,好发部位为躯干骨及四肢骨近端,一般不累及骨髓,影像所见病灶大小、形态不一,非对称性分布,呈边缘模糊的棉球状致密影,可发生病理性骨折,实验室检查碱性磷酸酶升高,血沉加快。②蜡泪样骨病:好侵犯单一肢体,骨内外膜不规则增生硬化,病变发生在骨干及干骺端的骨内或骨皮质外,自上而下向一侧流注而形成长条状蜡泪状骨质增生,一般附近软组织内可见有骨质沉着,以资鉴别。③条纹状骨病:发病年龄常见于10~15岁青少年男性,四肢长管状骨为好发部位,双侧同时发生,以干骺端最明显,两侧对称性的与骨干长轴平行并垂直于关节面条状骨质密度增高为其典型特征性表现。④石骨症:全身骨质普遍性增生硬化,骨小梁变粗、模糊,皮质增厚,髓腔狭窄,甚至消失。往往累及脊柱及颅骨,可见同心排列扇弧状增白影,发生于椎体可见“夹心蛋糕样”改变,易发生骨折,均与本病不同。

X线检查是发现和诊断本病的主要依据,结合临床表现及相关实验室检查,往往能明确诊断。骨斑点症的X线具有特征性,其特征性表现为腕骨、跗骨、骨盆和不规则骨以及长管状骨干骺端的松质骨内散在的多发的边界清楚的圆形或椭圆形致密骨斑点,其长轴与骨小梁方向一致,两侧对称性分布;具有遗传学特点,一般不发生炎症、恶性变以及病理性骨折,但应注意其是否同时具有合并症的存在,并警惕并发骨肉瘤的可能性。

参考文献(References)

- [1] 窦丽娜,印建国.骨斑点症1例[J].实用放射学杂志,2008,24(12):1725
- [2] 丁来贵,史长征.家族性骨斑点症二例报告[J].暨南大学学报(医学版),2008,29(6):625-626
- [3] 金盛辉,肖云华,刘正全.骨斑点症1例[J].四川医学,2008,29(11):1580-1581
- [4] 王锡宇,应文魁,双彬,等.骨斑点症1例[J].罕少疾病杂志,2009,16(1):674
- [5] 蒯新平,王胜裕,陆建国,等.骨斑点症X线诊断(附家族三代3例报道及文献复习)[J].现代生物医学进展,2012,12(1):94-96
- [6] Helleman J, Preobrazhenska O, Willaret A, et al. Loss-of-function mutations in LEMD 3 result in osteopoikilosis, Buschke-Ollendorff syndrome and melorheostosis[J]. Nat Genet, 2004, 36(11): 1213-1218
- [7] Mumm S, Wenkert D, Zhang X, et al. Deactivating germline mutations in LEMD3 cause osteopoikilosis and Buschke-Ollendorff syndrome, but not sporadic melorheostosis [J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(2): 243-250
- [8] Zhang Y, Castori M, Ferranti G, et al. Novel and recurrent germline LEMD3 mutations causing Buschke-Ollendorff syndrome and osteopoikilosis but not isolated melorheostosis [J]. Clin Genet, 2009, 75(6): 556-561
- [9] Ben-Asher E, Zelzer E, Lancet D. LEMD3: the gene responsible for bone density disorders (osteopoikilosis)[J]. Isr Med Assoc J, 2005, 7(4): 273-274
- [10] Baasanjav S, Jamsheer A, Kolanczyk M, et al. Osteopoikilosis and multiple exostoses caused by novel mutations in LEMD3 and EXT1 genes respectively--coincidence within one family [J]. BMC Med Genet, 2010, 11(1): 110
- [11] 祖玉良,张海英,赵振平.骨斑点症1例[J].中国医学影像技术,2008,24(9):1344
- [12] 徐爱德.骨关节疾病影像学图鉴[M].济南:山东科学技术出版社,2002:30-31
- [13] Mari F, Hermanns P, Maria L, et al. Refinement of the 12q14 microdeletion syndrome: primordial dwarfism and developmental delay with or without osteopoikilosis[J]. Europ J Human Genet, 2009, 17(10): 1141-1147
- [14] 王成胜,田军.骨斑点并发骨肉瘤1例报道[J].医学影像学杂志,2001,11(3):175
- [15] 徐永德,刘士海,朱苏元,等.骨斑点症的X线片随访观察和CT分析[J].青岛医学院学报,1998,34(4):255-256
- [16] 高建根,夏瑞明.斑点症的临床及X线分析(附一家族4例报告)[J].实用放射学杂志,2004,20(9):863-864
- [17] Appenzeller S, Castro GR, Coimbra IB. Osteopoikilosis with abnormal bone scan: long-term follow-up [J]. J Clin Rheumatol, 2007, 13(5): 291-292