·个案报道·

1 例罕见胎儿型成骨不全伴 Ehlers-Danlos 综合征并发全身多处骨折病例报告

王俪，徐小凤，陈咏梅

四川大学华西医院普外科血管外科病房/四川大学华西护理学院，四川 成都　610041

中图分类号：R726.8　**文献标识码**：C　**文章编号**：1008-6579(2024)07-0805-04　doi:10.11852/zgetbjzz2023-0791

成骨不全（osteogenesis imperfecta，OI）和 Ehlers Danlos 综合征（Ehlers-Danlos syndrome，EDS）是由胶原基因或影响胶原生物合成途径的基因的许多不同突变引起的遗传性结缔组织疾病[1]。成骨不全又称脆骨病（fragililis ossium），常有家族遗传史，以骨脆弱、蓝色巩膜、耳聋为主要临床特征，并伴随皮肤松弛、肌腱和韧带松弛、牙质生成不全等症状[2]。EDS 常表现为关节过度伸展、皮肤柔软和过度伸展、伤口愈合异常、易瘀伤、血管脆性[2]。OI 是一种罕见疾病，据文献报道，芬兰的 OI 患病率为 1/15 000[3]；OI 在国外的发病率约为 1/10 000[4]。在 OI 突变数据库中已报道了 1 000 多个 *COL*1*A*1 和 *COL*1*A*2 基因的突变，但 OI 和 EDS 的结合非常罕见，全世界记录了不超过 30 例，且大多数 OI/EDS 突变位于 1 型前胶原基因的 N 末端[5]。I 型胶原蛋白是骨骼中有机物的主要组成成分，骨骼生成必须合成充足的胶原蛋白纤维来组成骨骼框架，而 I 型胶原合成时胶原不足和胶原三螺旋结构发生紊乱是导致 OI/EDS 的主要原因[6]。本院近日收治了 1 例罕见胎儿型先天性成不全伴 Ehlers-Danlos 综合征 1 型并发全身多处骨折的患儿，现报道如下。

1　临床资料

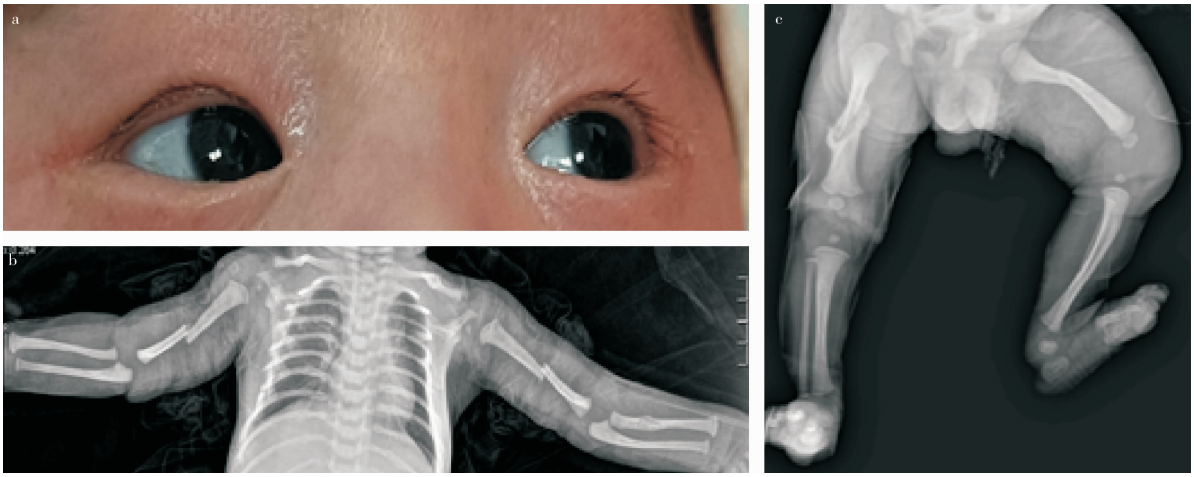
患儿，男，汉族，第二胎。患儿于出生前 9^{+} 天行 B 超产前检查提示全身多发骨折，未予特殊处理；于 38 周$^{+2}$足月顺产，出生体重 2 800g，身高 47cm，Apgar 评分 9-9-9 分。检查发现患儿双上肢肌张力明显减低，予以完善 X 线检查提示：双侧肱骨中段骨折、断端错位，右侧股骨中段骨折，双侧锁骨中段骨折、见骨痂形成，右侧股骨稍弯曲，双侧多根肋骨骨折可能、部分为陈旧性骨折，左侧桡骨中上段、双侧耻骨局部膨大，多发新旧不一骨折，骨质密度异常，考虑代谢性骨病。出生后予以补充维生素 D，加强喂养，完善基因检查。患儿母亲有慢性乙型肝炎病毒感染史，否认家族史及遗传病史。出生后第 5 天发现患儿左侧大腿较右侧肿胀，触之患儿哭闹不止，予以复查 X 线提示左侧股骨中段新出现骨折改变。

体格检查发现患儿全身皮肤干燥、松弛伴脱屑，双眼角可见黄色分泌物，蓝色巩膜（见图 1a）；前囟平软，左枕后可触及 3cm×4cm 包块，边界不清，有波动感；双上肢肌张力减低，双侧上臂肿胀畸形，可触及骨擦音及骨擦感；双侧大腿肿胀畸形，皮肤完整，双侧大腿可触及骨擦音及骨擦感，左大腿较右侧肿胀；左下肢肌张力增高，右下肢肌张力尚可。予积极行双侧股骨及双上肢牵引，同时完善 X 线片（图 1b，c）示：患儿双侧肱骨中段骨折、断端分离、错位；双侧锁骨中段欠规则，双侧多支肋骨不连接，左侧桡骨中上段形态不规则、骨质稍膨大、密度不均；左侧股骨中段骨折、断端稍分离、错位，右侧股骨中段骨折、周边见骨痂形成，周围软组织肿胀。

患儿的基因检测结果：利用高通量测序分析发现患儿携带 *COL*1*A*1 基因新发错义变异：*COL*1*A*1 基因的染色体位置（Chr17：50186495）有一个点突变（NM_000088.4：c.3827T＞G）（见图 2）；结合患儿临床表现和体征，诊断为联合性成不全伴 Ehlers-Danlos 综合征 1 型（combined osteogenesis imperfecta and ehlers-danlos syndrome 1）。患儿基因变异为新发变异（不排除父母生殖腺存在嵌合可能），且该变异在 ExAC、gnomAD、千人基因组亚洲人群数据库中没有收录；患儿父母该位点基因未发生变异。

予以患儿双侧股骨及双上肢牵引治疗；母乳喂养，约 2h 一次，每次 50～80mL。患儿饮食睡眠佳，大小便正常，查体无新增阳性体征。出生 15d 复查 X 光（图 3a）示：双侧肱骨中段、股骨中段骨折，断端稍分离、错位，侧方及前后成角均小于 25°；锁骨、桡

作者简介：王俪（1975-），女，四川人，护师，主要研究方向为外科护理。
通信作者：陈咏梅，E-mail：cym1122@163.com



注：a. 患儿蓝色巩膜；b. 患儿上肢 X 线片（出生 5d）；c. 患儿下肢 X 线片（出生 5d）

图 1　患儿蓝色巩膜及出生 5d 时四肢 X 线片结果

Fig. 1　Blue sclera and X-ray of limbs at five days after birth of the newborn

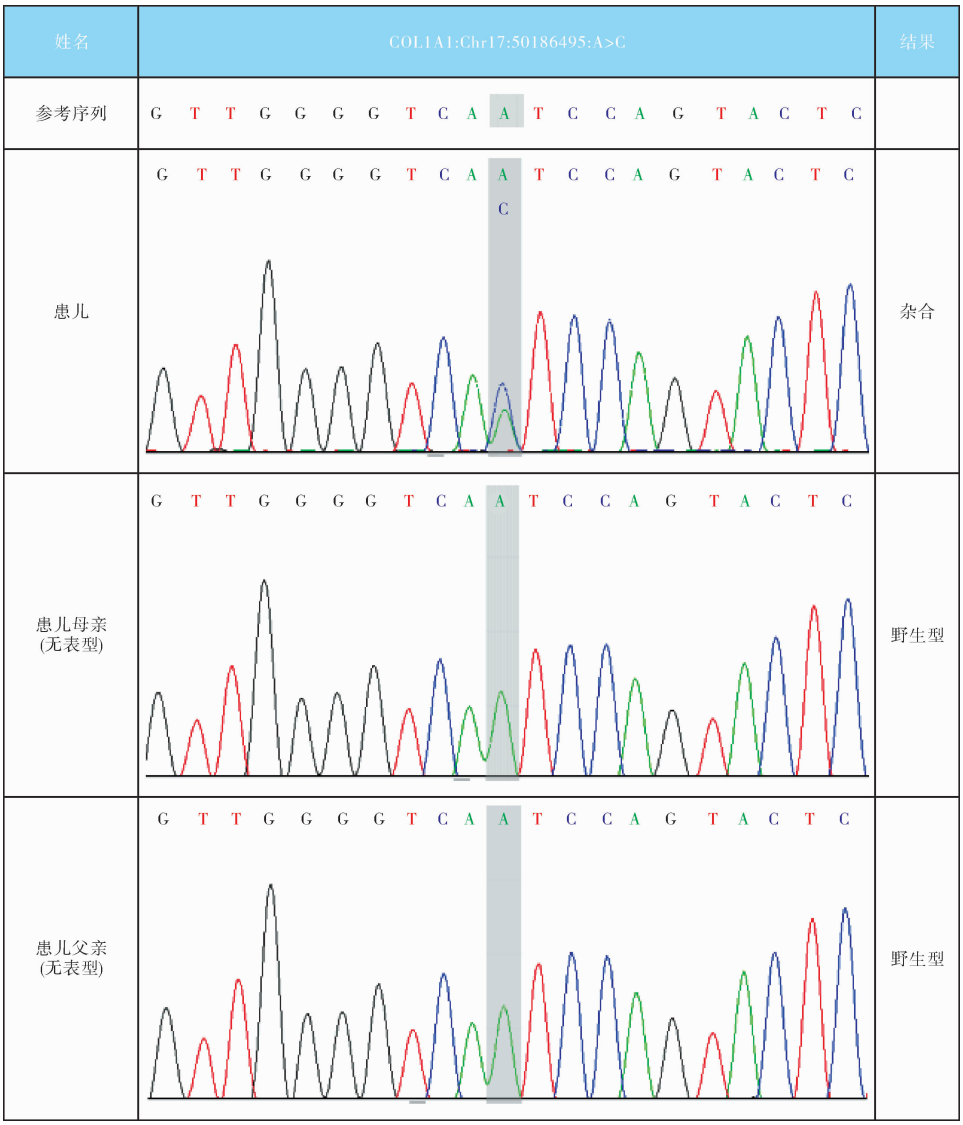
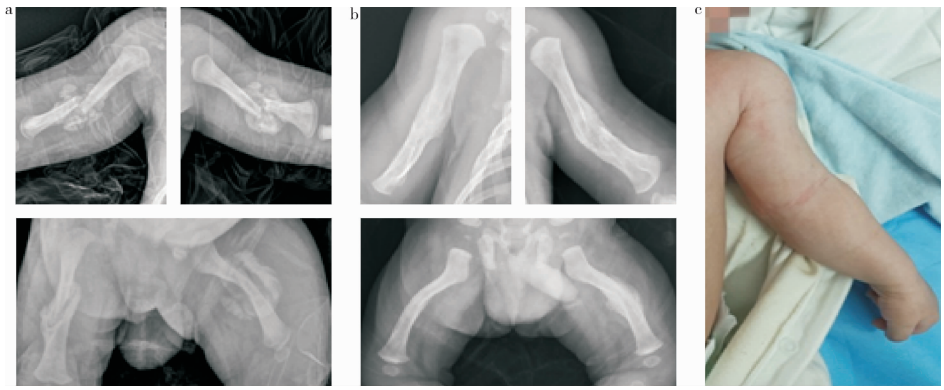


图 2　患儿及其父母的基因检测结果

Fig. 2　Genetic testing results of the newborn and his parents

骨及肋骨骨折等愈合良好，无明显成角畸形，周围骨痂形成，周围软组织肿胀；左侧桡骨中上段形态不规则，骨质稍膨大，密度不均，骨质欠连续。患儿生命征平稳，骨折端愈合良好，双下肢肢端温暖，感觉、运动，血运循环良好，住院 18d 后出院。

患儿于出院 55d 时复查 X 光示：多处骨折愈合后畸形；双侧锁骨骨折，上肢骨折及下肢骨折处轻微畸形，远端活动基本正常。见图 3 b、c。



注：a 患儿四肢 X 线片（出生 15d）；b 患儿四肢 X 线片（出院 55d）；c 患儿上肢外观图（出院 55d）

图 3　患儿出生 15d 时四肢 X 线片结果、出院 55d 时复查 X 线片结果和上肢外观

Fig. 3　X-ray of limbs at 15 days after birth, X-ray of limbs at 55 days after discharge and healed upper extremity of the newborn

2　讨　论

OI 和 EDS 是一种罕见的遗传疾病，且很少有 OI/EDS 重叠综合征病例被记录在案。Lu 等[7]曾报道了我国 1 例患有 OI Ⅲ型和 EDS 的 30 岁成年男性，其基因组 DNA 测序显示杂合 *COL*1*A*1 突变（c. 671G＞A，p. Gly224Asp）。Shi 等[5]在 *COL*1*A*1 中发现了一个 c. 3521C＞T（p. A1174V）杂合突变，这个突变来自于我国一个具有轻度 OI/EDS 表型的四代家系中；受影响的个体有蓝色巩膜及牙本质发育不全，其 OI 和 EDS 的症状都是轻微的。而本研究报道的案例中，胎儿在宫内即发生多处骨折，且在出生后又继发骨折、伴蓝色巩膜等典型 OI 特征，其基因突变点在基因数据库中没有收录，则更为罕见。

研究报道，有 85%～90%的 OI 患者在Ⅰ型胶原 α1 链（*COL*1*A*1）或Ⅰ型胶原 β2 链（*COL*1*A* 2）中发生突变，而 80%的 *COL*1*A*1/*COL*1*A*2 突变会导致Ⅰ型胶原链中甘氨酸残基的取代[8]。Ⅰ型胶原是骨骼、皮肤和肌腱细胞外基质中含量最高的蛋白质[9]。OI/EDS 表型可能是由影响Ⅰ型胶原蛋白三螺旋氨基末端部分的突变引起的，具有一些明显的基因型-表型相关性。对影响三螺旋最 N 末端部分发生突变的患者，例如外显子 7 跳跃和 p. Gly13Asp 取代，表现为相对温和的 OI 和更严重的 EDS 表型；而在外显子 11 中存在突变的个体（例如 p. Gly88Glu 在 *COL*1*A*1 中），则具有更严重的 OI 和更温和的 EDS 表型[10]。本案例中患儿被诊断为联合性成骨不全伴 Ehlers-Danlos 综合征 1 型，该病在的表型包括：伤口愈合异常、骨密度降低、易擦伤、骨折、弹力过度性皮肤，Ehlers-Danlos 综合征，全身弹力纤维发育异常症、关节脱位、大关节过度伸展、浅蓝色巩膜、儿童期多发性骨折、皮肤柔软、血管脆性。受治疗手段限制，患儿在成长过程中仍有致畸或劳动力丧失等风险，其预后差、生存质量低。

目前尚无针对 OI/EDS 的有效根治方法，OI/EDS 的治疗原则是预防和治疗骨折，保护患儿至青春期后，骨折会逐渐减少。本案例中患儿宫内即发生骨折，出生后又新发骨折，故采取持续双侧股骨及双上肢牵引治疗的方法，每周复查患儿 X 线检查结果，观察患儿骨折愈合情况，及时调整牵引方案；同时在治疗及护理过程中注意动作轻柔，观察患儿有无哭闹不止等情况，避免患儿再次骨折；指导患儿家属科学母乳喂养，保证患儿的营养摄入，增强其抵抗力。通过住院 15d 的治疗和护理，患儿骨折处愈合良好，叮嘱患儿家属出院后避免患儿患肢负重，患儿如有疼痛不适及肢体外观活动异常需及时再次就诊进行治疗；出院后 1、3、6 月需到门诊进行复查；患儿骨折部位仍可能出现骨折不愈合、延迟愈合、畸形愈合；患儿处于生长发育期，后期可能出现双上、下肢不等长，畸形跛行等情况，需要进一步手术矫形治疗。

目前临床上对 OI 的鉴别与诊断方法主要包括家族史、临床表现和 X 线诊断，有条件者可进行基因诊断。为避免成骨不全，有必要进行优生咨询和

产前诊断。一般在孕中期 18～24 周检查胎儿四肢及抬头：观察胎儿有无四肢长骨粗短、弯曲、骨折，骨折端成角、肋骨骨折、胸廓变形；颅骨偏薄偏软，实时超声下探头对胎儿头部加压，可见胎头变形；可伴有羊水过多[11]。本案例中患儿在孕晚期(37 周)才在产前检查中发现胎儿宫内骨折，胎儿顺产出生后又新增多处骨折，今后将面临漫长的治疗与康复，给患儿及其家属都增加了痛苦和负担。

综上所述，本文报道了 1 例由 *COL1A1* 中的新发杂合变异 p.Ile1276Ser 引起的新生儿 OI/EDS 重叠综合征的案例，研究结果扩大了 OI/EDS 重叠综合征的基因型和临床症状谱。建议对于有 OI 家属遗传史和夫妻应做好产前诊断(超声检查、X 线检查、羊水穿刺等)；对于暂无 OI 家属遗传史的夫妻也应做好孕前保健和孕期产检，及时发现问题并积极处理，避免此类案例的发生。

参考文献

[1] Micvha D, Pals G, Smit TH, et al. An invitro model to evaluate the properties of matrices produced by fibroblasts from osteogenesis imperfecta and Ehlers-Danlos Syndrome patients[J]. Biochem Bioph Res Commun, 2020, 521(2): 310-317.

[2] Lin Z, Zeng J, Wang X. Compound phenotype of osteogenesis imperfecta and Ehlers-Danlos syndrome caused by combined mutations in COL1A1 and COL5A1[J]. Biosci Rep, 2019, 39(7): BSR20181409.

[3] 彭税，李俊，董宇. 成骨不全 1 例及文献复习[J]. 中国现代医生，2021，59(23)：142-145.
Peng S, Li J, Dong Y. A case of osteogenesis imperfecta and literature review[J]. Chin Mod Doc, 2021, 59(23): 142-145. (in Chinese)

[4] Martin E, Shapiro J R. Osteogenesis imperfecta: Epidemiology and pathophysiology[J]. Curr Osteoporos Rep, 2007, 5(3): 91-97.

[5] Shi X, Lu Y, Wang Y, et al. Heterozygous mutation of c.3521C>T in COL1A1 may cause mild osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome in a Chinese family[J]. Intractable Rare Dis Res, 2015, 4(1): 49-53.

[6] Rauch F, Lalic L, Roughley P, et al. Genotype-phenotype correlations in nonlethal osteogenesis imperfect caused by mutations in the helical domain of collagen type Ⅰ[J]. Eur J Hum Genet, 2010, 18(6): 642.

[7] Lu Y, Wang Y, Rauch F, et al. Osteogenesis imperfecta type Ⅲ/Ehlers-Danlos overlap syndrome in a Chinese man [J]. Intractable Rare Dis Res, 2018, 7(1): 37-41.

[8] Glorieux FH, Rowe D. Osteogenesis imperfecta[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008, 22(1): 85-100.

[9] Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfect[J]. Lancet, 2016, 16: 1657-1671.

[10] Cabral WA, Makareeva E, Colige A, et al. Mutations near amino end of α1(Ⅰ) collagen cause combined osteogenesis imperfecta/ehlers-danlos syndrome by interference with N-propeptide processing[J]. J Biol Chem, 2005, 280: 19259-19269.

[11] 余长缨，王午喜，韩德宣. 儿童成骨不全的诊治进展[J]. 中国儿童保健杂志，2014，22(2)：156-157.
Yu CY, Wang WX, Hang DX. Progress in diagnosis and treatment of childhood osteogenesis imperfecta[J]. Chin J Child Health Care, 2014, 22(2): 156-157. (in Chinese)

收稿日期：2023-08-07 **修回日期**：2023-09-05 **本文编辑**：杨媛媛

(上接第 794 页)

vegetable, fruit, and flavonoid-rich fruit consumption in midlife and major depressive disorder in later life: The JPHC Saku mental health study[J]. Transl Psychiatry, 2022, 12(1): 412.

[20] Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR. Role of oxidative stress in depression[J]. Drug Discov Today, 2020, 25(7): 1270-1276.

[21] Lee ARYB, Tariq A, Lau G, et al. Vitamin E, alpha-tocopherol, and its effects on depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis[J]. Nutrients, 2022, 14(3): 656.

[22] Wang H, Jin M, Xie M, et al. Protective role of antioxidant supplementation for depression and anxiety: A meta-analysis of randomized clinical trials[J]. J Affect Disord, 2023, 323: 264-279.

[23] Zhao L, Sun Y, Cao R, et al. Non-linear association between composite dietary antioxidant index and depression[J]. Front Public Health, 2022, 10: 988727.

[24] Pearce M, Garcia L, Abbas A, et al. Association between physical activity and risk of depression: A systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Psychiatry, 2022, 79(6): 550-559.

[25] Zhao JL, Jiang WT, Wang X, et al. Exercise, brain plasticity, and depression[J]. CNS Neurosci Ther, 2020, 26(9): 885-895.

[26] Pearce M, Garcia L, Abbas A, et al. Association between physical activity and risk of depression: A systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Psychiatry, 2022, 79(6): 550-559.

[27] Gifuni AJ, Chakravarty MM, Lepage M, et al. Brain cortical and subcortical morphology in adolescents with depression and a history of suicide attempt[J]. J Psychiatry Neurosci, 2021, 46(3): E347-E357.

[28] Li YD, Luo YJ, Song J. Optimizing memory performance and emotional states: Multi-level enhancement of adult hippocampal neurogenesis[J]. Curr Opin Neurobiol, 2023, 79: 102693.

[29] Wu A, Zhang J. Neuroinflammation, memory, and depression: New approaches to hippocampal neurogenesis[J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 283.

[30] Flores AD, Yu WS, Fung ML, et al. Neuromodulation and hippocampal neurogenesis in depression: A scoping review [J]. Brain Res Bull, 2022, 188: 92-107.

[31] Zalouli V, Rajavand H, Bayat M, et al. Adult hippocampal neurogenesis (AHN) controls central nervous system and promotes peripheral nervous system regeneration via physical exercise[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165: 115078.

[32] Gujral S, Aizenstein H, Reynolds CF 3rd, et al. Exercise for depression: A feasibility trial exploring neural mechanisms [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2019, 27(6): 611-616.

收稿日期：2023-12-03 **修回日期**：2024-03-28 **本文编辑**：杨媛媛