

# 临床病例

## CLINICAL CASES

双侧 髋关节内翻 和 胫骨内翻 伴有严重身材矮小的女孩，表现出骨骼病变的星座样结构，下肢特异性受累

### BILATERAL COXA VARA AND TIBIA VARA ASSOCIATED WITH SEVERE SHORT STATURE IN A GIRL MANIFESTING A CONSTELLATION OF BONE LESIONS WITH EXCLUSIVE INVOLVEMENT OF THE LOWER LIMBS

© Ali Al Kaissi<sup>1, 2</sup>, Franz Grill<sup>2</sup>, Rudolf Ganger<sup>2</sup>, Susanne Gerit Kircher<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ludwig Boltzmann Institute of Osteology, Hanusch Hospital, WGKK and AUVA Trauma Centre Meidling, First Medical Department, Hanusch Hospital, Vienna, Austria;

<sup>2</sup>Orthopaedic Hospital of Speising, Paediatric Department, Vienna, Austria;

<sup>3</sup>Medizinische Universität, Department für Medizinische Genetik, Vienna, Austria

Received: 24.05.2018

Accepted: 03.09.2018

多数情况下，单侧胫骨内翻可见于幼童，通常远端畸形比膝关节端畸形稍为多见。局灶性纤维软骨发育不良的 X 线片显示患儿胫骨干骺端 - 骨干交界处的特征性急剧内翻。内侧骨质急剧内翻区域内和周围发生骨质硬化。骨质硬化区域近侧可能具有射线可透性。这种缺陷的病因和畸形的发病机制大多是未知的。许多相关因素表明该病症至少部分是由于中近端胫骨骨骺的机械过载引起的。

对疑似病理性胫骨内翻的儿童的评价始于详尽的病史。完整的出生和发育史应包括儿童开始会走路的年龄。应确定是否存在任何肾脏疾病、内分泌疾病或已知的骨骼发育不良病史。体格检查还应包括儿童的整体下肢对齐度和对称性、髋关节和膝关节活动性，以及是否存在韧带松弛过度和胫骨扭转。

我们描述了一个 17 岁的女孩，她表现出与多种骨科畸形（即：双侧髋关节内翻和胫骨内翻）相关的严重身材矮小。影像学资料显示双侧下肢对称性受累，伴有广泛的纤维软骨发育不良、骨质疏松和溶骨性病变。溶骨性病变、纤维软骨改变和多囊样纤维瘤构成的畸形复合体的星座样结构与先前发表的关于纤维软骨发育不良的任何报道都不一致。据我们所知，纤维软骨的改变似乎是一种新型骨骼发育不良病变的一部分。

**关键词：**髋关节内翻；胫骨内翻；纤维软骨发育不良；纤维异常增生；骨质疏松；溶骨性改变；X 光片。

In most instances, a toddler is seen with unilateral varus of the tibia, usually the deformity appearing slightly more distal than the knee joint. Radiographs of the focal fibrocartilaginous dysplasia show a characteristic abrupt varus at the metaphyseal - diaphyseal junction of the tibia. Cortical sclerosis is in and around the area of the abrupt varus on the medial cortex. A radiolucency may appear just proximal to the area of cortical sclerosis. The aetiology of such defects and the pathogenesis of the deformity are mostly unknown. Many of the associated factors suggest that the condition at least partly results from a mechanical overload of the medioproximal tibial physis.

The evaluation of a child with suspected pathologic tibia vara begins with a thorough history. A complete birth and developmental history should include the age at which the child begun walking. The medical history should identify any renal disease, endocrinopathies, or known skeletal dysplasia. The physical examination also should include the child's overall lower extremity alignment and symmetry, hip and knee motion, ligamentous hyperlaxity, and tibial torsion.

We describe on a 17 year-old-girl who manifests severe short stature associated with multiple orthopaedic abnormalities, namely, bilateral coxa vara and tibia vara. Radiographic documentation showed bilateral and

symmetrical involvement of the lower limbs with the extensive form of fibrocartilaginous dysplasia, osteoporosis, and osteolytic lesions. The constellation of the malformation complex of osteolytic lesions, fibrocartilaginous changes and the polycystic like fibromas are not consistent to any previously published reports of fibrocartilaginous dysplasia. To the best of our knowledge, it seems that fibrocartilaginous changes are part of a novel type of skeletal dysplasia.

**Keywords:** *coxa vara; tibia vara; fibrocartilaginous dysplasia; fibrous dysplasia; osteoporosis; osteolytic changes; radiographs.*

## 引言

患者的骨骼变化在某种程度上相似但不完全一致，或诊断为多发性纤维异常增生 (FD)。纤维软骨发育不良 (FCD) 通常发生在下肢（特别是股骨近端），导致肢体畸形 [1]。在纤维软骨发育不良中，软骨病变可仅在受累骨中的一个或几个节段中进展。纤维软骨发育不良 (FCD) 已被用于软骨丰富的病例 [1-4]。在后一种情况下，骨骼的广泛畸形可能进展并显著影响治疗效果。从影像学的角度来看，FCD 被描述为一种透明性病变，具有良好的界限，通常包含散在的点状到环状的环形钙化。钙化可以如此广泛以至于形似软骨瘤或骨肉瘤。在组织学上，FCD 与常见 FD 的不同之处仅在于其软骨的额外成分，两者中均发现呈良性外观的梭形细胞基质以及化生编织骨的不规则形小梁。FCD 中软骨的起源是有争议的，有些人认为它是由于骨骺板的分枝或多余部分发生增殖和生长而形成的 [5-7]。其他的观点则认为，它是由直接的基质细胞化生引起的，或者它是从两个过程发展而来的。在缺乏骨骺板的颅骨和椎体中 FCD 较为罕见，这是反驳后一种起源部位说法的有力证据，至少在某些病例中是这样。然而，FCD 的一些病例中可见边缘不规则的骨骺板，软骨长柱涌入相邻的干骺端，这成为支持其作为软骨的部位起源的证据 [8]。本病例报道患者与以上所述的所有临床实例都不相同。广泛性骨质疏松伴有大量溶骨性改变和纤维软骨发育不良带，是本病例患者观察到的主要异常特征。

## 临床报道

一名 17 岁大的女孩被转介到我科室进行临床评估。该患者经正常妊娠生产，足月出生。出生时，患者的生长参数约为第 50 百分位。患者的母亲 35 岁（孕 2 无流产），其丈夫 43 岁，与其无血缘关系。除了在 6 岁时发生过两次股骨骨折外，患者无严重疾病史。6 岁之后无骨折病史。随后的发育过程也在正常范围内。从青春期开始，该患者表现出与双侧胫骨内翻相关的身材矮小。

17 岁时的临床检查结果显示为严重身材矮小（低于正常身高 3SD），OFC 约为第 50 百分位，体重也是如此。未发现畸形面部特征。肌肉骨骼检查显示上肢轻度韧带松弛，但在下肢观察到关节活动受限。上肢正常发育，脊柱无特殊畸形，躯干发育正常。手、脚发育正常。与正常发育的上肢相比，下肢检查结果显示下肢严重短小。肌肉萎缩是一个显著的特点。患者童年时因其肌肉病变而接受检查。血清肌酸激酶和血浆乳酸水平正常。肌电图显示微小病变，并且既往肌肉磁共振成像 (MRI) 结果显示非特异性和非诊断性改变。肌肉活检和肌肉呼吸链检查显示正常结果。肌肉活检之后无确定诊断，其他检查与肌肉病变不相符。激素检查包括甲状腺激素；促肾上腺皮质激素和生长激素，均为阴性结果。

影像学检查：骨盆正位 X 线片显示双侧髋关节内翻伴有膨胀性溶解性病变，可见毛玻璃样基质，累及近端股骨干和大转子，近端股区有明显畸形。环状钙化表明软骨接纳良好。注意股骨头骨骺发育不全和股骨颈缺陷模型。股骨颈短小，伴有病理性 ATD（关节转子距离）为左（-7 mm）、右（-5 mm）（图 1）。



图 1. 骨盆正位 X 线片显示双侧髋关节内翻伴有膨胀性溶解性病变，可见毛玻璃样基质，累及近端股骨干和大转子，近端股区有明显畸形。环状钙化表明软骨接纳良好。注意股骨头骨骺发育不全和股骨颈缺陷模型。股骨颈短小，伴有病理性 ATD（关节转子距离）为左（-7 mm）、右（-5 mm）



图 2. 股骨下端和胫骨上端的侧位 X 线片显示充分的钙化与溶骨性病变区域相互融合。注意具有骨岛和线型硬化性改变的多个透明病变，从骨骺延伸至涉及骨干

股骨下端和胫骨上端的侧位 X 线片显示充分的钙化与溶骨性病变区域相互融合。注意具有骨岛和线型硬化性改变的多个透明病变，从骨骺延伸至涉及骨干（图 2）。

膝关节正位和股骨下端 X 线片显示骨质疏松、沿骨质分布的溶骨岛和纤维软骨改变的多重病变（图 3）。

颅骨侧位 X 线片显示沿额颞骨的溶骨性改变区域，以及覆盖大部分人字缝的溶骨样区域（图 4）。

胸部正位 X 线片显示多个具有骨岛和沿肋骨的线型硬化性改变的透明病变区域（图 5）。脊柱侧位 X 线片显示椎体正常解剖影像，无成骨病变迹象（图 6）

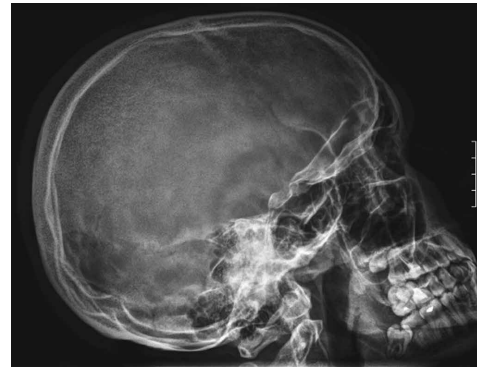


图 4. 颅骨侧位 X 线片显示沿额颞骨的溶骨性改变区域，以及覆盖大部分人字缝的溶骨样区域



图 5. 胸部正位 X 线片显示多个具有骨岛和沿肋骨的线型硬化性改变的透明病变区域



图 3. 膝关节正位和股骨下端 X 线片显示骨质疏松、沿骨质分布的溶骨岛和纤维软骨改变的多重病变

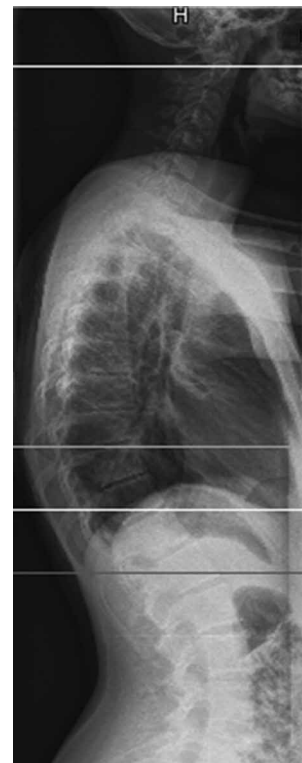


图 6. 脊柱侧位 X 线片显示椎体正常解剖影像，无成骨病变迹象



一些骨骼病变可作为 Tc-99m MDP 骨扫描的亲合示踪剂。骨骼病变显示非特异性增加的 <sup>99m</sup>Tc MDP。放射性核素骨显像术的作用有助于与 X 射线成像术结合以检测不同骨骼中的多发性骨质疏松。

## 讨论

纤维软骨发育不良是纤维异常增生的变异形式，表现出广泛的软骨分化（类软骨瘤样区域）。软骨量因病例而异。这在多骨型疾病中更为常见。众所周知，FD 可能包含软骨病变，但其软骨的数量可变。Lichtenstein 和 Jaffe 在他们关于 FD 的原创性论著中认为软骨是发育不良过程中不可或缺的一部分 [6, 9, 10]。Kyriakos 等 [11] 发现在 54 例 FD 患者中观察到软骨分化。有时这种软骨含量丰富，Pelzmann 等人于 1980 年提出的术语，将此类病例指定为“fibrochondrodysplasia（纤维软骨发育不良）”，或者更常见的是“fibrocartilagenous dysplasia（纤维软骨发育不良）” [12]。从影像学的角度来看，在大多数病例中，FCD 类似于常见的 FD，但比 FD 多见环形或散在的点状到絮状钙化，钙化广泛仿似原发性软骨病变。在多发性 FD 中，未钙化软骨的透明柱的出现可以产生条纹样的影像学表现，仿似软骨膜增多症（Olliers 病）。因其软骨的含量丰富，偶尔也会导致组织学上将 FD 误诊为软骨肉瘤。FCD 与“局灶性纤维软骨发育不良”的畸形（包括幼儿鹅足与胫骨内翻）无关 [10, 13]

在组织学上，FCD 与常见 FD 的不同之处仅在于其软骨的额外成分，两者中均发现呈良性外观的梭形细胞基质以及化生编织骨的不规则形小梁。软骨岛周围环绕由一层由软骨骨化形成的编织或层状骨组成的圆形结节。有时，大的软骨岛可能表现出细胞增多、双核细胞和核非典型，这可能导致软骨肉瘤的误诊。大量的软骨成分仿似软骨样肿瘤 [14]。

诊断的关键是识别 FD 的经典区域。FCD 发生恶性转化较为罕见。Ozaki 等 [15] 报道了一例在 Albright 综合征病例中出现的去分化软骨肉瘤，可能是由 FCD 进展而来。

特发性骨质溶解或“骨消失病”是一种极其罕见的病症，其特征在于自发发作的单个骨或多个骨的快速破坏和再吸收。这导致严重的畸形，伴有关节半脱位和不稳定。Hardegger 等 [16] 描述了最常被接受的分类：1 型，显性遗传性多中心骨质溶解；2 型，隐性遗传性多中心骨质溶解；

3 型，肾病型非遗传性多中心骨质溶解；4 型，Gorham-Stout 综合征；以及 5 型，Winchester 综合征（定义为常染色体隐性遗传的单中心骨质溶解）。Gorham 病被认为是特发性骨质溶解的最常见形式。它可能发生在骨骼的任何部位，已有报道可见于肩部、骨盆、股骨近端、颅骨和脊柱。它通常累及多个毗连的骨骼（肋骨和脊柱，或骨盆、股骨近端和骶骨）。出现的症状可能是肢体疼痛或乏力，具体取决于受累部位。由于受累骨骼和周围软组织内的血管增生或血管瘤病导致的大量骨质溶解是与 Gorham 疾病相关的独有特征。肾脏受累是另一个临床特征，其特征是疾病症状更为严重，并且更常见于 Hardegger 分类的 3 型 [17]。

## 结论

FD 可存在量可变的软骨病灶，不发生双侧或对称性病变。正如许多研究者所观察到的，软骨的存在是未来进展性骨骼畸形的指标。FCD 中的软骨分化很容易被误认为良性或恶性软骨样肿瘤。在本病例患者中，由于伦理原因，我们无法进行组织学检查。然而，我们的研究结果可能表明 FCD 存在一种新的变异形式，其特征为双侧下肢对称性受累以及胸部受累程度较低。疾病进程不累及脊柱和上肢。本病例患者的整体临床和影像学表型与任何先前描述的纤维软骨改变的情况都不一致。还有另一种诊断可能性，即囊性血管瘤病。当然，由于患者全身性骨质减少和身材矮小，囊性血管瘤病的可能性较小。我们可能假设这名患者所患疾病是 Moog 等 [18] 报道的缝间骨的另一种变异形式，但是，Moog 等描述的缝间骨和骨质病变在某种程度上是不同的。本文存在一些局限性：首先没有患者青春期前的影像学资料；其次，由于伦理原因未进行组织学检查，并且出于同样的原因，尚未进行下一代外显子组测序检查。

## 其他信息

**科研经费。**无基金资助来源。

**利益冲突。**各作者声明没有利益冲突存在。

**伦理审查。**已获得患者的法定监护人对处理和发布患者个人数据的知情同意权。

**致谢。**我们要感谢布拉迪斯拉发斯洛伐克医科大学的 Hamza Al Kaissi 先生在翻译德文文献方面的帮助。我们还要感谢患者家属的合作和许可，以公布他们女儿的临床和影像学资料。

## References

1. Muezzinoglu B., Oztop F. Fibrocartilaginous dysplasia: a variant of fibrous dysplasia. *Malays J Pathol.* 2001; 23(1):35-39.
2. World Health Organization classification of tumors, pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. Ed by C.D.M. Fletcher, K.K. Unni, F. Mertens. Lyon: IARC press; 2002.
3. Harris W.H., Dudley H.R., Jr, Barry R.J. The natural history of fibrous dysplasia. An orthopaedic, pathological, and roentgenographic study. *J Bone Joint Surg Am.* 1962; 44-A: 207-233.
4. Wagoner H.A., Steinmetz R., Bethin K.E., et al. GNAS mutation detection is related to disease severity in girls with McCune-Albright syndrome and precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007; 4 Suppl 4: 395-400.
5. Vargas-Gonzalez R., Sanchez-Sosa S. Fibrocartilaginous dysplasia (Fibrous dysplasia with extensive cartilaginous differentiation). *Pathol Oncol Res.* 2006; 12(2): 111-114. <https://doi.org/10.1007/bf02893455>.
6. Lichtenstein L., Jaffe H.L. Fibrous dysplasia of bone. A condition affecting one, several or many bones, the graver cases of which may present abnormal pigmentation of skin, premature sexual development, hyperthyroidism or still other extraskeletal abnormalities. *Arch Pathol.* 1942; 33: 777-816.
7. Forest M., Tomeno B., Vanel D. Orthopedic surgical pathology: diagnosis of tumors and pseudotumoral lesions of bone and joints. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998.
8. Morioka H., Kamata Y., Nishimoto K., et al. Fibrous Dysplasia with Massive Cartilaginous Differentiation (Fibrocartilaginous Dysplasia) in the Proximal Femur: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol.* 2016; 9(1): 126-133. <https://doi.org/10.1159/000443476>.
9. Hermann G., Klein M., Abdelwahab I.F., Kenan S. Fibrocartilaginous dysplasia. *Skeletal Radiol.* 1996; 25(5): 509-511. <https://doi.org/10.1007/s002560050126>.
10. Ishida T., Dorfman H.D. Massive chondroid differentiation in fibrous dysplasia of bone (fibrocartilaginous dysplasia). *Am J Surg Pathol.* 1993; 17(9): 924-930.
11. Kyriakos M., McDonald D.J., Sundaram M. Fibrous dysplasia with cartilaginous differentiation ("fibrocartilaginous dysplasia"): a review, with an illustrative case followed for 18 years. *Skeletal Radiol.* 2004; 33(1): 51-62. <https://doi.org/10.1007/s00256-003-0718-x>.
12. Pelzmann K.S., Nagel D.Z., Salyer W.R. Case report 114. *Skeletal Radiol.* 1980; 5(2): 116-118. <https://doi.org/10.1007/bf00347333>.
13. Bhaduri A., Deshpande R.B. Fibrocartilagenous mesenchymoma versus fibrocartilagenous dysplasia: are these a single entity? *Am J Surg Pathol.* 1995; 19(12): 1447-1448.
14. Ozaki T., Lindner N., Blasius S. Dedifferentiated chondrosarcoma in Albright syndrome. A case report and review of the literature. *J Bone Joint Surg Am.* 1997; 79(10): 1545-1551.
15. Hardegger F., Simpson L.A., Segmueller G. The syndrome of idiopathic osteolysis. Classification, review, and case report. *J Bone Joint Surg Br.* 1985; 67-B(1): 88-93. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.67b1.3968152>.
16. Al Kaissi A., Scholl-Buergi S., Biedermann R., et al. The diagnosis and management of patients with idiopathic osteolysis. *Pediatr Rheumatol.* 2011; 9(1): 31. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-9-31>.
17. Moog U., Maroteaux P., Schrandt-Stumpel C.T., et al. Two sibs with an unusual pattern of skeletal malformations resembling osteogenesis imperfecta: a new type of skeletal dysplasia? *J Med Genet.* 1999; 36(11): 856-858. <https://doi.org/10.1136/jmg.36.11.856>.

*Information about the authors*

**Ali Al Kaissi** – MD, MSc, Ludwig-Boltzmann Institute of Osteology at the Hanusch Hospital of WGKK and AUVA Trauma Center Meidling, First Medical Department and Orthopaedic Hospital of Speising, Pediatric Department Vienna, Austria. E-mail: ali.alkaissi@oss.at.

**Franz Grill** – MD, Orthopaedic Hospital of Speising, Paediatric Department, Vienna, Austria. E-mail: franz.grill@oss.at; Grill.franz@gmx.net.

**Rudolf Ganger** – MD, PhD, Orthopaedic Hospital of Speising, Paediatric Department, Vienna, Austria. E-mail: rudolf.ganger@oss.at.

**Susanne Gerit Kircher** – MD, MSc, Medizinische Universität, Department für Medizinische Genetik, Vienna, Austria. E-mail: susanne.kircher@meduniwien.ac.at.