

## ◆ 骨骼肌肉影像学

## Clinical and image manifestations of sporadic hypophosphatemic osteomalacia

LYU Wanqiu<sup>1,2</sup>, ZENG Qingyu<sup>1,2</sup>, ZHANG Binqing<sup>3</sup>, LIU Yuke<sup>3</sup>, GUO Huili<sup>3\*</sup>

(1. Department of Radiology, The Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 3. Medical Imaging Center, Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province [Henan Province Orthopedic Hospital], Luoyang 471002, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the clinical and image features of sporadic hypophosphatemic osteomalacia (HO). **Methods** Data of 19 patients with sporadic HO were retrospectively analyzed, and the clinical and image manifestations of HO were observed. **Results** The initial symptoms of 19 sporadic HO patients were all bone pain and myasthenia in various degrees. Hypophosphatemia was observed in all 19 cases, decreased blood calcium was found in 9 cases, increased alkaline phosphatase (ALP) and parathyroid hormone (PTH) was noticed each in 16 and 4 cases, respectively, while 24 h urinary calcium (UCa) increased in 7 cases and decreased in 2 cases, 24 h urinary phosphorus (UP) decreased in 8 cases and increased in 1 case. X-rays films showed osteoporosis in 11 cases, degeneration and fractures each in 6 cases, respectively. Whole body bone scan showed multiple local bone metabolic active lesions in 18 cases. Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) showed 16 cases of hip joint osteoporosis and 3 of bone loss, 8 of spinal region osteoporosis and 11 of bone loss. MR T1WI showed bilateral articular surface of the femoral head with low signals, with high signal on fat suppression sequence in 11 cases, double low signals in the upper and lower end plates of the thoracolumbar and lumbar vertebrae in 8 cases, with slightly high signal surrounding bone on fat suppression sequence presented as "sandwich plate" sign. **Conclusion** Sporadic HO mainly present as bone pain and myasthenia in various degrees of different parts of body, with biochemical characteristics such as low blood phosphorus, low UP and high ALP. The image features of HO included abnormal bone density, transverse false fracture line, subchondral fine fracture and "sandwich plate" sign. **[Keywords]** osteomalacia; hypophosphatemia; diagnostic imaging  
DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2023.10.024

## 散发性低磷血性骨软化症临床及影像学表现

吕婉秋<sup>1,2</sup>, 曾庆宇<sup>1,2</sup>, 张斌青<sup>3</sup>, 刘玉珂<sup>3</sup>, 郭会利<sup>3\*</sup>

[1. 河南中医药大学第三附属医院放射科, 河南 郑州 450003; 2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450003; 3. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)影像中心, 河南 洛阳 471002]

**[摘要]** **目的** 观察散发性低磷血性骨软化症(HO)的临床及影像学表现。**方法** 回顾性分析 19 例散发性 HO 患者, 观察其临床及影像学表现。**结果** 19 例散发性 HO 患者首发症状均为不同程度骨痛及肌无力; 19 例均见低磷血症, 9 例血钙降低, 16 例碱性磷酸酶(ALP)升高, 4 例甲状旁腺激素(PTH)升高, 7 例 24 h 尿钙(UCa)升高, 2 例降低, 18 例 24 h 尿磷(UP)降低, 1 例升高。X 线片示 11 例骨质疏松, 6 例退变, 6 例骨折; 全身骨扫描示 18 例全身多发局部骨代谢活跃灶; 骨密度双能 X 线吸收测定法扫描(DEXA)示 16 例患侧髋关节骨质疏松, 3 例骨量减少, 8 例脊柱区域骨质疏松, 11 例骨量减少;

[第一作者] 吕婉秋(1996—), 女, 安徽淮北人, 在读硕士。研究方向: 骨骼肌肉系统影像学诊断。E-mail: 984789913@qq.com

[通信作者] 郭会利, 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)影像中心, 471002。E-mail: lzguohuili@126.com

[收稿日期] 2023-06-07 [修回日期] 2023-09-19

MRI 示 11 例双侧股骨头关节面下条形 T1 低信号,脂肪抑制序列呈高信号;8 例胸腰椎体上、终板下条片状双低信号,脂肪抑制序列见周围骨质片状稍高信号,呈“夹心板”征。**结论** 散发性 HO 以全身多部位不同程度骨痛和肌无力为主要临床表现,伴低血磷、低 UP 及高 ALP 等;影像学可见骨质密度异常、横向假骨折线、软骨下细微骨折及“夹心板”征等改变。

**[关键词]** 骨软化症;低血磷症;诊断显像

**[中图分类号]** R681; R445 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2023)10-1555-05

低磷血性骨软化症(hypophosphatemic osteomalacia, HO)是罕见磷酸盐代谢障碍性疾病,为低血磷和维生素 D 代谢障碍引发骨质矿化缺陷所致<sup>[1]</sup>,早期极易误诊为骨质疏松、强直性脊柱炎等脊柱关节病及风湿性多肌痛等<sup>[2]</sup>。本研究回顾性分析 19 例散发性 HO 临床及影像学表现。

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 回顾性分析 2016 年 7 月—2023 年 3 月 19 例河南省洛阳正骨医院确诊的散发性 HO 患者,男 11 例、女 8 例,年龄 22~60 岁、平均(41.5±3.2)岁;其中,5 例曾误诊,包括骨折 2 例、关节痛 1 例、强直性脊柱炎 1 例和风湿性多肌痛 1 例;均无遗传病史、长期服药史及免疫病史,否认肾脏疾病。

**1.2 仪器与方法** 采用 Kodak DR/锐科公司 500 MAX 系统,以自动曝光条件摄 X 线片。采用 Siemens Symbia T16 SPECT/CT 显像仪及配套平行孔高分辨低能准直器,分别于经静脉注射<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-甲氧基异丁基异腈(methoxyisobutylisonitrile, MIBI) 560~740 MBq 后 20 min 及 2 h 采集颈胸部早期及延迟期图像;矩阵 128×128,能峰 140 keV,窗宽 15%,采集时间 300 s。采用配置低能高分辨准直器的 GE Infinia 型双探头 SPECT 仪,经静脉注射<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-亚甲基二磷酸盐(methylene diphosphonate, MDP)1 110 MBq,嘱患者饮水 1 000 ml 并于之后 3~4 h 排空膀胱接受全身骨扫描,矩阵 256×1 024,能峰 140 keV,窗宽 20%,Zoom 1.2 倍,扫描速度 15 cm/min。采用 GE LunarProdigy 双能 X 线骨密度仪,嘱患者平卧,将模体中心置于 L3 处,行腰椎至股骨上段骨密度双能量(分别为 35 和 70 keV)X 线吸收测定法扫描(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)。采用 Philips Magnetom Skyra 3.0T 超导 MR 仪进行多部位扫描;参数:自旋回波 T1WI,TR 400 ms,TE 8 ms,FOV 350 mm×320 mm,层厚 5.0 mm,层间距 1.0 mm;快速自旋回波 T2WI,TR 2 400 ms,TE 135 ms,FOV 350 mm×320 mm,层厚 5.0 mm,层间距 1.0 mm;T2 脂肪抑制序列,TR 2 500 ms,TE 135 ms,FOV 350 mm×320 mm,层厚 5.0 mm,层间距 1.0 mm。

**1.3 临床资料** 记录血磷、血钙、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、24 h 尿磷(urinary phosphorus, UP)及 24 h 尿钙(urinary calcium, UCa)。

### 2 结果

**2.1 临床表现** 19 例 HO 患者均以疼痛为首发症状,临床表现为不同程度骨痛及肌无力;17 例主诉下肢无力,15 例行走困难;12 例疼痛累及髋,累及股骨 11 例、腰骶 8 例、肋 8 例、胸椎 6 例、足 3 例,肩 3 例、肘 2 例、膝 2 例、颈 1 例。

**2.2 实验室检查** 19 例入院后首次电解质检查结果如下:19 例低磷血症,血磷 0.54(0.46,0.65) mmol/L;9 例血钙降低[1.91(1.24,2.07) mmol/L];16 例 ALP 升高[(251.90±70.90) U/L];4 例 PTH 升高[(317.15±185.17) pg/ml];7 例 24 h UCa 升高[(12.07±0.83) mmol/24 h],2 例降低[(1.86±0.44) mmol/24 h];18 例 24 h UP 降低[(17.30±1.95) mmol/24 h],1 例升高(38.98 mmol/24 h)。

**2.3 影像学检查** X 线片示 11 例骨小梁稀疏,6 例骨折(腰椎、肋骨、股骨),6 例退变(图 1)。全身骨扫描示 18 例全身多发部位局部骨质代谢活跃,尤以负重



**图 1** 患者女,41 岁,散发性 HO 骨盆 X 线正位片示双髋间隙变窄,双侧耻骨、股骨皮质增厚、密度减低、边缘模糊,双侧股骨上段见多发横向假骨折线(箭)

关节为著(图 2)。DEXA 示 16 例患髋关节骨质疏松、3 例骨量减少, 8 例脊柱骨质疏松、11 例骨量减少。MRI 示 11 例双侧股骨头关节面下条形 T1 低信号, 脂肪抑制序列呈高信号(图 3); 8 例胸腰椎椎体上、终板下见条片状双低信号, 脂肪抑制序列见周围骨质片状稍高信号, 呈特征性“夹心板”征(图 4); 6 例双侧髌髌关节面下见云雾状稍低 T1、稍高 T2 信号; 1 例肱骨中段及邻近软组织内见团块状低 T1、稍高 T2 信号; 1 例左足跟骨骨质破坏, 内见团片状不规则状混杂低/高 T1、混杂高 T2 信号。4 例 PTH 升高患者甲状旁腺显像未见明显异常。

### 3 讨论

HO 患儿可见身材矮小和典型软骨病特征; 成年 HO 患者多表现为肌肉无力和髋关节、腰椎、双下肢等负重部位骨痛, 严重者可出现多发性骨折<sup>[3]</sup>。HO 早期疼痛缺乏特异性, 易误诊为风湿性骨病、多肌炎等。

本组 19 例 HO 均为成年患者, 5 例分别曾被误诊为骨折、关节痛、强直性脊柱炎和风湿性多肌痛。

HO 可根据病因分为遗传性、获得性和散发性。遗传性 HO 包括 X 染色体连锁低磷性佝偻病/骨软化症(X-linked hypophosphatemia, XLH)和常染色体显性遗传低血磷性佝偻病(autosomal dominant hypophosphatemic rickets, ADHR), 多伴遗传家族史; 获得性 HO 多见于肿瘤相关性低磷骨软化症(tumor-induced osteomalacia, TIO)和阿德福韦酯相关性骨软化症(adeфовir dipivoxil-induced osteomalacia, ADVI); 排除以上病因者为散发性 HO。本组 19 例均无家族遗传史, 且肿瘤全项及类风湿因子未见明显异常, 即为散发性 HO。

TIO 是副肿瘤性疾病<sup>[4]</sup>, 致病肿瘤通常为起源于间叶组织的良性肿瘤<sup>[5]</sup>, 多发生于下肢和骨盆, 以骨组织为主, 一般体积小且生长缓慢<sup>[6]</sup>; 临床遇经常规补充

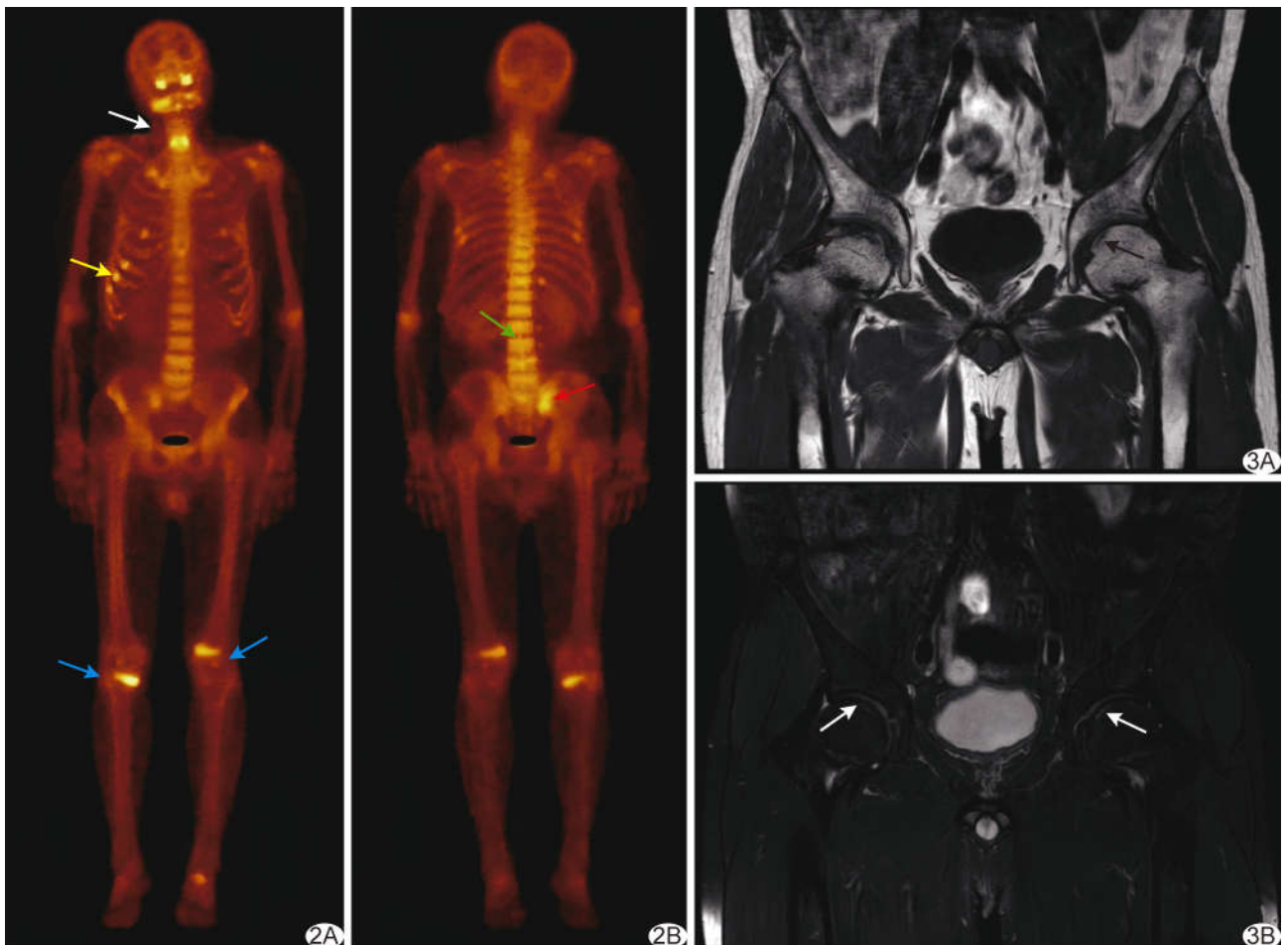


图 2 患者男, 63 岁, 散发性 HO A. 全身骨扫描前位像示颈部(白箭)、部分肋骨(黄箭)、双侧膝关节(蓝箭)多发明显斑片、斑点状异常放射性浓聚; B. 全身骨扫描后位像示胸腰椎椎体(绿箭)、右侧髌髌关节(红箭)多发明显斑片、斑点状异常放射性浓聚 图 3 患者男, 33 岁, 散发性 HO A. T1WI 示双侧股骨头关节面下条形低 T1 信号(箭); B. 脂肪抑制 T2WI 示双侧股骨头关节面下高信号(箭)

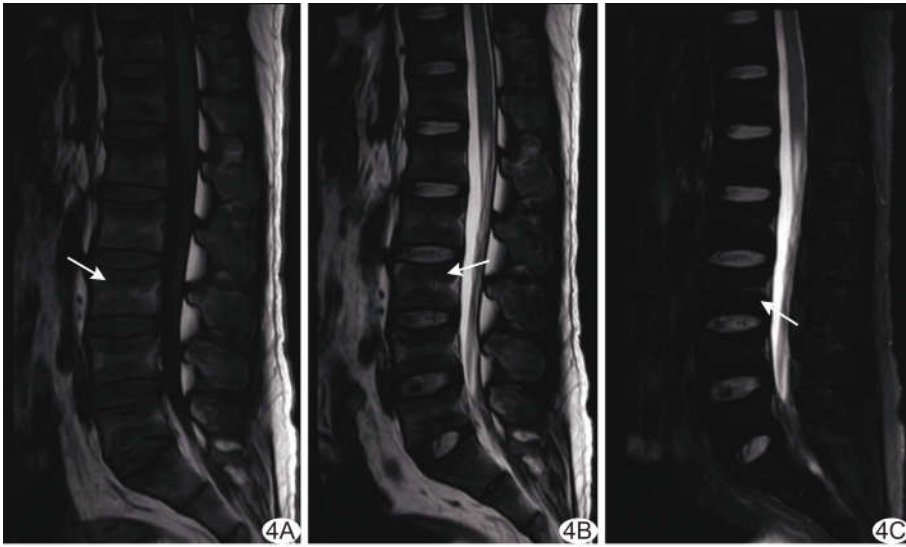


图 4 患者男, 35 岁, 散发性 HO A、B. T1WI(A)、T2WI(B) 示胸腰椎椎体上、终板下双低信号 (箭); C. 脂肪抑制序列 MRI 示周围骨质片状稍高信号(箭), 椎体呈“夹心板”征

维生素 D 和磷酸盐而肌肉骨骼症状长期无法缓解者应考虑 TIO 可能, 但定位诊断 TIO 致病肿瘤较困难。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>- 奥曲肽 (hydrazinonicotinyl-tyr3-octreotide, HTOC) 生长抑素受体显像、<sup>18</sup>F-FDG 及 <sup>68</sup>Ga-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-OC (1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-N, N, N, N,-tetraacetic acid-D-phe1-Tyr 3-Thr8-octreotide, DOTA-TATE) PET/CT 有助于检出 TIO 致病肿瘤。MRI 中, TIO 致病肿瘤多呈低 T1、高 T2 信号结节或团块状病灶, 增强后多明显强化<sup>[7]</sup>; <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE PET/CT 联合 MRI 可提高诊断 TIO 致病肿瘤的准确率<sup>[8]</sup>。相比全身骨显像, 以 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 诊断肿瘤相关性低磷骨软化症可较好地排除骨软化等异常摄取对于识别病灶的影响<sup>[9]</sup>。

ADVO 指长期口服阿德福韦酯引起的低磷性骨软化病。口服阿德福韦酯吸收后, 其水解成分可竞争性抑制近端肾小管上皮细胞线粒体 DNA 复制, 导致线粒体损伤, 引起肾小管上皮细胞变性坏死, 肾小管重吸收功能下降, 钙磷重吸收减少, 出现血钙、血磷、血钾水平降低而引发 ADVO<sup>[10]</sup>; 肾脏组织活检可见肾小管上皮细胞水肿, 形态改变, 严重者可有凋亡小体形成<sup>[11]</sup>。ADVO 影像学主要表现包括骨质疏松、骨骼畸形或骨折, 全身骨显像多提示不同部位骨代谢异常活跃; 需结合病史和实验室检查明确诊断<sup>[12]</sup>。ADVO 患者临床症状严重程度与阿德福韦酯服药时间和剂量相关, 且具有一定可逆性<sup>[13]</sup>, 因此应尽早诊断、停药。

诊断散发性 HO 时, 需排除罹患肾脏疾病及有肿瘤

性疾病及遗传家族史者。既往对于散发性 HO 报道较少。吴友伟等<sup>[14]</sup>观察 5 例散发性 HO 患者, 发现其血磷均降低、ALP 增高而血钙基本正常, PTH 正常或轻度升高; 影像学见骨密度不同程度降低, X 线显示不同程度局部骨折, 全身骨显像示以负重部位为主的骨代谢异常活跃灶; 本研究结果与之相符。吴相桥等<sup>[15]</sup>报道 1 例年轻女性散发性 HO, 骨盆 X 线示骨盆骨质软化、骨盆呈“鸡心状”, 脊柱 MRI 示椎体骨软化与骨硬化并存, 呈特征性“夹心板”征。CHEN 等<sup>[16]</sup>认为 X 线所示横向假性骨折(为皮质断裂、矿化不良

的骨痂和纤维组织)有助于诊断散发性 HO。

本研究 19 例散发性 HO 中, 18 例 24 h UP 降低, 与以往报道 HO 患者 UP 升高有所不同, 原因可能在于散发性 HO 起病隐匿、误诊率高, 导致病程过长。6 例 X 线片显示少见成年人的股骨上段横向假性骨折线, 多提示骨代谢性疾病可能。本组 18 例全身骨扫描、19 例 DEXA 均见阳性结果, 有助于提示病变受累范围, 但难以与多发骨折相鉴别。MR T1WI 和 T2WI 可见多累及股骨上段及胸腰椎体的多发片状双低信号、脂肪抑制序列呈高信号可提示软骨下细微骨折; 对于青壮年患者, 排除疲劳、外伤因素后应考虑骨代谢异常引起的骨质疏松。本组近半数脊柱 MRI 可见胸腰椎椎体骨软化与骨硬化并存, 呈较为典型的“夹心板”征, 提示 MRI 对 HO 病变骨质具有较高分辨率, 但需以不同序列对不同部位病变进行扫描, 耗时较长, 一般用于其他功能检查后进一步观察特定部位病变。总体而言, 散发性 HO 影像学表现具有一定特征性, 但需联合多种影像学表现及生化指标以明确诊断。

综上所述, 散发性 HO 以全身多部位不同程度骨痛和肌无力为主要临床表现, 伴低血磷、低 UP、高 ALP 等; 影像学可见骨质密度异常、横向假骨折线、软骨下细微骨折及“夹心板”征等改变。但本研究为单中心回顾性分析, 且样本量小, 有待后续进一步观察。

[参考文献]

[1] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分



- 会. 中国低血磷性佝偻病/骨软化症诊疗指南[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2022, 15(2): 107-125.
- [2] 许志阳, 李文波, 黄子达, 等. 12 例低磷性骨软化症误诊误治临床分析[J]. 中国骨与关节杂志, 2019, 8(5): 368-373.
- [3] 陈晓云, 尤胜富, 李莹. 阿德福韦酯致低磷性骨软化症的 6 例报道和病机探讨[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(2): 296-300.
- [4] 付梦菲, 孙晖. 肿瘤相关性低磷性骨软化症的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2022, 51(4): 556-561.
- [5] HIDAKA N, KOGA M, KIMURA S, et al. Clinical challenges in diagnosis, tumor localization and treatment of tumor-induced osteomalacia: Outcome of a retrospective surveillance[J]. Bone Miner Res, 2022, 37(8): 1479-1488.
- [6] DAHIR K, ZANCHETTA M B, STANCIU I, et al. Diagnosis and management of tumor-induced osteomalacia: Perspectives from clinical experience[J]. J Endocr Soc, 2021, 5(9): bvab099.
- [7] 徐加利, 余卫, 王华, 等. 肿瘤源性骨软化症责任肿瘤的 CT 和 MRI 表现[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(8): 1165-1169.
- [8] 张姝. 多模态影像学技术在肿瘤性骨软化症诊断中的应用研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2019: 43-44.
- [9] 陈紫薇, 冯瑾, 杨芳.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 及全身骨显像联合诊断肿瘤相关性低磷性骨软化症 1 例[J]. 中国医学影像学杂志, 2022, 30(9): 968-969.
- [10] KWON S Y, AHN S Y, KO S Y, et al. A case of osteomalacia related to adefovir in a patient with chronic hepatitis B[J]. Korean J Gastroenterol, 2010, 56(2): 117-120.
- [11] 何顺梅. 阿德福韦酯致 Fanconi 综合征并继发性低磷性骨软化症的临床特点、早期诊断与早期治疗[D]. 上海: 复旦大学, 2014: 12-14.
- [12] 赵玉荣, 孙飞, 王一雯, 等. 误诊为风湿病的阿德福韦酯相关低磷性骨软化症 21 例分析[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(8): 764-768.
- [13] LEUNGSUWAN S, HOOI B, MYINT K S. Hypophosphatemic osteomalacia due to adefovir-induced fanconi syndrome[J]. Am J Med, 2020, 133(12): e687-e689.
- [14] 吴友伟, 柯耀华, 章振林. 散发性低磷性骨软化症 5 例误诊临床分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(10): 758-760, 785.
- [15] 吴相桥, 钟志刚, 陈树鑫, 等. 特发性低血磷性骨软化症 1 例[J]. 实用骨科杂志, 2013, 19(3): 286-287.
- [16] CHEN Y X, GAO Y S. Idiopathic hypophosphatemic osteomalacia: Recurrent pseudofracture of the proximal femur in a 65-year-old man[J]. Endocrine, 2017, 55(2): 651-652.