

· 个案报告 ·

Ellis-Van Creveld 综合征伴脊柱侧弯 1 例报告

吴志扬^a, 谢庆华^a, 李炳钻^{b*}

(泉州市正骨医院 a: 骨病科; b: 小儿骨科, 福建泉州 362000)

关键词: Ellis-Van Creveld 综合征, EVC 基因, 脊柱侧弯

中图分类号: R682.3

文献标志码: C

文章编号: 1005-8478 (2024) 11-1054-03

Ellis-Van Creveld syndrome with scoliosis: a case report // WU Zhi-yang^a, XIE Qing-hua^a, LI Bing-zuan^b. a. Department of Bone Disease, b. Department of Pediatric Orthopedics, Quanzhou Orthopedic-Traumatological Hospital, Quanzhou 362000, China

Key words: Ellis-Van Creveld syndrome, EVC gene, scoliosis

Ellis-Van Creveld 综合征 (Ellis-Van Creveld syndrome, EVC 综合征) 又称为软骨外胚层发育不良, 表现为外胚层发育不良、软骨发育不良、多指畸形和先天性心脏病, 是一种骨骼纤毛病。该病是初级纤毛相关基因突变引起的纤毛功能异常, EVC、EVC2 是主要的致病基因, EVC 基因编码蛋白通过在初级纤毛的 EVC 区形成 EVC/EVC2 复合物, 对正常的软骨内成骨和膜内骨化至关重要^[1], 骨骼异常是 EVC 综合征的主要临床表现。然而在 EVC 综合征中却很少提及脊柱侧弯, 本文报道 1 例 EVC 综合征伴脊柱侧弯患者, 提出脊柱侧弯是 EVC 综合征的一个临床表现, 并对引起脊柱侧弯的可能原因进行分析。

1 病例资料

患者女性, 14 岁, 学生, 以“发现脊柱侧弯 3 年”入院, 3 年前发现高低肩, 脊柱侧弯, 无伴明显腰背部疼痛、呼吸受限、下肢麻木等不适, 曾就诊外院, 拍片提示脊柱侧弯, 具体诊治不详, 自觉近 3 年来脊柱侧弯逐渐加重, 为求进一步诊治遂入本院求诊。既往史: 母亲诉孕早期感冒服药史, 具体不详, 足月顺产, 出生后因哭啼后紫绀, 行心脏彩超检查发现“单心房”, 建议手术治疗, 家属拒绝, 诉平素剧烈运动时感胸闷气促。2021 年 3 月因双膝外翻于外院行双膝外翻畸形切开截骨矫形钢板内固定术, 术后 6 个月取出内固定, 双膝外翻改善。2021 年 6 月因双手轴后六指畸形于外院行双手多指切除, 2021 年 7

月因右足六趾于外院行右足多趾切除。家族史: 父母及兄长健康, 父母为第四代旁系血亲结婚, 否认家族中有类似或其他遗传性疾病史。

查体: 身高 133 cm, 上部量 81 cm, 臂长 126 cm, 体重 41.2 kg。发量尚可, 上唇稍短, 多条上唇系带, 牙齿发育不全, 部分呈锥形, 面中部稍凹陷, 下颌偏小后缩。胸廓未见狭窄, 心律齐, 可触及少量心脏杂音, 乳房发育无异常。双上肢偏短, 双肘外翻, 双手尺侧可见手术瘢痕, 双手指甲发育不良。双下肢等长偏短, 双膝内侧及右足背可见手术瘢痕, 双足较扁宽, 双足趾甲发育不良。右肩较左侧偏高, 脊柱呈“S”形改变, 腰背部可见“剃刀背”畸形。

辅助检查: 术前 X 线片示双手尺侧六指畸形 (图 1a, 1b), 双膝外翻畸形, 入院后脊柱 X 线片示胸腰段脊柱侧弯, Cobb 角 42°, 腰曲偏大 (图 1c, 1d)。双能 X 线吸收法 (DXA): L₁₋₄ 骨密度 (BMD) 0.961 g/cm²; 左髌 BMD 0.519 g/cm²。血常规、肝肾功能、钙磷、碱性磷酸酶未见明显异常。骨代谢生化: 总 I 型胶原氨基端延长肽 189.4 ng/ml, I 型胶原羧基端降解产物 914.6 ng/L, 骨钙素 N 端中分子 51.55 ng/ml。基因检测提示 EVC 基因复合杂合突变: 第 3 外显子检测到 c.348_353dup (p.A117_K118dup) 非移码插入突变, 为新发突变, 第 16-17 号外显子检测到 2.89 Kb (chr4:5801949-5804841) 的杂合缺失, 来自先证者母亲。

初步诊断: 脊柱侧弯; Ellis-Van Creveld 综合

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2024.11.19

作者简介: 吴志扬, 主治医师, 研究方向: 遗传代谢性骨病, (电子信箱)181383653@qq.com

* 通信作者: 李炳钻, (电子信箱)libingzuan@sina.com

征。患者脊柱侧弯有手术指征，因合并心脏疾病，考虑手术风险较高，患者家属要求继续观察，指导患者

行适度功能锻炼，定期复查随访。

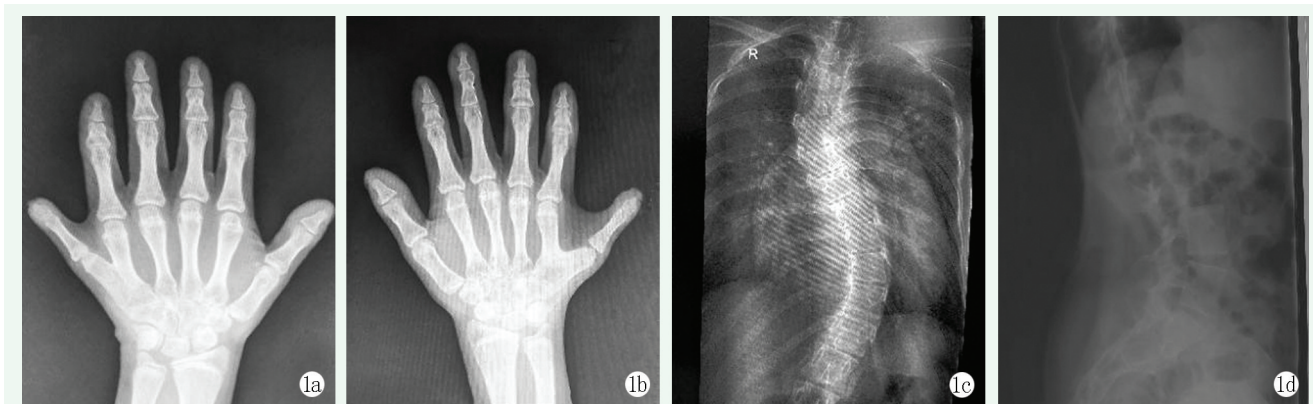


图 1. 患者女性，14 岁。1a: 左手尺侧多指畸形；1b: 右手尺侧多指畸形；1c: 胸腰段呈“S”形侧弯改变，Cobb 角 42°；1d: L_{4/5}、L_{5/S1} 椎间隙呈前宽后窄改变，腰曲偏大。

Figure 1. A 14-year-old female. 1a: Left ulnar polydactyly; 1b: Right ulnar polydactyly deformity; 1c: The thoracolumbar segment presented an "S" shaped lateral bend change, with Cobb angle of 42°; 1d: The L_{4/5} and L_{5/S1} vertebral spaces were wide in front and narrow in back, with large lumbar curvature.

2 讨论

初级纤毛异常，脊柱侧弯的发病率升高。Oliazadeh 等^[2]统计，在纤毛相关基因中有 22% 与脊柱弯曲有关，但作为一种纤毛病，EVC 综合征却极少提及包括脊柱侧弯在内的脊柱畸形^[3]，甚至不认为会出现脊柱畸形^[4]。

相对椎体椎弓根提前矿化、椎弓根变短已在患者和动物中发现，在 Ruiz-Perez 等^[5]的实验中，与同窝正常小鼠对比，EVC 小鼠在椎弓根可观察到明显的提前矿化，引起椎弓根变短。Hopman 等^[3]在 EVC 综合征患者硬膜外置管失败后检查中发现，患者脊柱左侧弯，椎弓根短，椎弓根间距自上而下逐渐变小。本病例 L_{4/5}、L_{5/S1} 椎间隙呈前宽后窄改变，腰曲偏大，可能和椎弓根提前矿化有关。EVC 基因突变，改变了 EVC/EVC2 和 Smo 复合物的相互作用，抑制 Hh 通路活性，降低 PTHrP 的合成，从而使相应骨骼提前骨化^[6]，导致处于软骨联合处的椎弓根提前骨化。相对椎体提前骨化的椎弓根，会使脊柱前后部分不成比例生长，导致脊柱前柱相对过度生长 (relative anterior spinal overgrowth, RASO)，脊柱前凸角度加大，随着青少年快速生长，前凸加重，在椎弓根处形成扭转力，椎体旋转，导致脊柱侧弯发生、发展。

纤毛参与了成骨细胞、软骨细胞的生长、发育及分化，且在机械感应中也起着关键作用，纤毛结构或功能异常会引起骨矿化异常。EVC 综合征作为一种纤毛病，也会出现骨矿化异常。EVC 基因突变，通

过抑制 Sufu/Gli3 解离和 Gli3 运输来抑制 Hh 通路活性，导致成骨功能下降^[1]。EVC 基因突变影响纤毛功能，使 Wnt/ β -catenin 信号通路过度激活，而 Wnt/ β -catenin 信号通路过度激活却阻止成骨细胞向骨细胞分化^[7]，并损害基质矿化。本例患者腕部 BMD 较正常同龄人偏低，虽腰部 BMD 处于正常同龄人范围，但考虑为脊柱侧弯对腰部 BMD 测量的影响。EVC 突变导致椎体骨矿化受损、机械性能下降，椎体前柱在承受相对过度生长不对称力后，更容易出现脊柱变形，引起脊柱侧弯。

Hh 信号通路对肢体形成、肌肉骨骼发育等至关重要，包括椎间盘形成和维持。脊柱侧弯患者中 Wnt/ β -catenin 信号通路不对称表达可能与脊柱两侧肌纤维不相称有关^[8]，而两侧不对称应力影响脊柱的发育^[9]。故 Hh 和 Wnt/ β -catenin 信号通路异常引起椎间盘、肌肉发育异常，是 EVC 综合征患者脊柱侧弯的潜在原因。

手术矫形是严重脊柱侧弯的有效治疗手段，但 EVC 综合征常伴有复杂严重的并发症。在 Aubert-Mucca 等^[10]对 EVC 综合征患者的总结中，有 70.0% (35/50) 患者患有先天性心脏病，房间隔缺损最多见，可导致单心房和房室间隔缺损，引起肺动脉高压、心力衰竭等导致死亡。肋软骨提前骨化，肋骨短缩，导致胸廓狭窄，限制肺扩张，引起呼吸功能不全，在手术中可能加重。EVC 综合征患者呼吸道软骨发育异常，可引起喉气管、支气管软化症，导致术中气道管理困难，这些都是 EVC 综合征患者围手术期应注意的事项。

总之, 笔者通过病例和复习相关的文献, 主要从 EVC 基因参与的 Hh 和 Wnt/ β -catenin 信号传导通路去解释了引起脊柱侧弯的机制, 故笔者认为包括脊柱侧弯的脊柱畸形是 EVC 综合征的一个罕见临床表现, 因此, 应重视 EVC 综合征患者脊柱侧弯的早期筛查, 并进行适当的预防和干预。在对 EVC 综合征患者脊柱侧弯行手术治疗时, 应有更充分的术前评估和围手术期管理。

参考文献

- [1] Caparrós-Martín JA, Valencia M, Reytor E, et al. The ciliary Evc/Evc2 complex interacts with Smo and controls Hedgehog pathway activity in chondrocytes by regulating Sufu/Gli3 dissociation and Gli3 trafficking in primary cilia [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22 (1): 124-39. DOI: 10.1093/hmg/dds409.
- [2] Oliazadeh N, Gorman KF, Eveleigh R, et al. Identification of elongated primary cilia with impaired mechanotransduction in idiopathic scoliosis patients [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44260. DOI: 10.1038/srep44260.
- [3] Hopman G, Waaijer A, Van Tuijl I. A rare problem with an epidural catheter in a patient with Ellis-van Creveld syndrome [J]. *Paediatr Anaesth*, 2009, 19 (8): 812-813. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2009.03077.x.
- [4] Nguyen AM, Jacobs CR. Emerging role of primary cilia as mechanosensors in osteocytes [J]. *Bone*, 2013, 54 (2): 196-204. DOI: 10.1016/j.bone.2012.11.016.
- [5] Ruiz-Perez VL, Blair HJ, Rodriguez-Andres ME, et al. Evc is a positive mediator of Ihh-regulated bone growth that localises at the base of chondrocyte cilia [J]. *Development*, 2007, 134 (16): 2903-2912. DOI: 10.1242/dev.007542.
- [6] Pacheco M, Valencia M, Caparrós-Martín JA, et al. Evc works in chondrocytes and osteoblasts to regulate multiple aspects of growth plate development in the appendicular skeleton and cranial base [J]. *Bone*, 2012, 50 (1): 28-41. DOI: 10.1016/j.bone.2011.08.025.
- [7] Rodda SJ, McMahon AP. Distinct roles for Hedgehog and canonical Wnt signaling in specification, differentiation and maintenance of osteoblast progenitors [J]. *Development*, 2006, 133 (16): 3231-3244. DOI: 10.1242/dev.02480.
- [8] Zhu Z, Xu L, Leung-Sang Tang N, et al. Genome-wide association study identifies novel susceptible loci and highlights Wnt/ β -catenin pathway in the development of adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26 (8): 1577-1583. DOI: 10.1093/hmg/ddx045.
- [9] 叶启彬. 调控脊柱侧弯椎体两侧的不对称应力是治疗脊柱侧弯的关键 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2013, 21 (1): 5-6. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2013.01.01.
Ye QB. The key to treating scoliosis is to regulate the asymmetric stress on both sides of the vertebral body [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2013, 21 (1): 5-6. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2013.01.01.
- [10] Aubert-Mucca M, Huber C, Baujat G, et al. Ellis-Van creveld syndrome: clinical and molecular analysis of 50 individuals [J]. *J Med Genet*, 2023, 60 (4): 337-345. DOI: 10.1136/jmg-2022-108435.

(收稿:2023-04-12 修回:2023-12-27)

(同行评议专家: 柳超, 杨绪荣, 许莉军)

(本文编辑: 郭秀婷)