

文章编号 1006-8147(2022)06-0675-04

病例报告

误诊为薄基底膜肾病的 Alport 综合征 1 例

王欣,张碧丽

(天津市儿童医院特需病房,天津 300134)

关键词 Alport 综合征;COL4A5 基因;儿童

中图分类号 R692.1

文献标志码 B

Alport 综合征是一种遗传性肾脏疾病,病因与肾小球基底膜及包括眼、耳在内的其他组织基底膜的结构异常和功能障碍相关,临床表现为血尿、蛋白尿及进行性肾功能衰竭,部分患者可合并感音神经性耳聋等肾外症状^[1]。儿童时期的 Alport 综合征患者通常缺乏典型的临床表现,易于误诊及漏诊,后期多进展为终末期肾功能不全。本文报道了 1 例误诊为薄基底膜肾病的 Alport 综合征,对该病的发病机制、诊断及治疗进展进行复习,并分析患儿在诊疗过程中的误诊原因,以提高广大医师对该病的认识,重视基因检测和肾、皮肤组织 IV 型胶原免疫荧光染色检测对不典型病例的确诊意义,以减少误诊及漏诊情况的发生。

1 临床资料

患儿女,14 岁,7 岁时因“发现尿检异常 6 年 2 个月,发热伴红色尿 2 d”住院治疗。患儿出生 10 月龄时发现尿检异常,主要表现为镜下血尿,红细胞 6~15/HP;行肾 B 超未见异常;24 h 尿钙 0.3 mg/(kg·d)、24 h 尿蛋白定量 103.7 mg/24 h 均在正常范围;肝功能、肾功能、ASO、IgA、IgM、IgG、C3、C4、相关病原检测、红细胞沉降率(ESR)等均在正常范围。此后定期随诊,监测尿常规,感染后患儿常出现血尿加重或出现肉眼血尿,严重时尿液呈洗肉水样,全程均匀一致。婴幼儿期较为严重,每年出现肉眼血尿约 7、8 次,均于感冒或发热时发生,随年龄增长患儿出现呼吸道感染及伴随肉眼血尿频率下降,学龄期较少出现肉眼血尿。尿中无血丝血块、沉渣、絮状物,无浮肿,无尿中泡沫增多,无尿量减少,无尿频、尿急、尿痛等尿路刺激症状。患儿系 G1P1,孕足月剖宫产,出生情况无异常,否认肾毒性药物使用史;否认前驱感染史;否认腰外伤史。患儿父亲体健;母亲 44 岁,发现镜下血尿 13 年,为肾小球源性,目前无高血压,尿隐血+~2+,红细胞 10~20/

HP,24 h 尿蛋白定量为 165~260 mg/24 h,拒绝肾穿刺检查;妹妹,9 岁,出生后开始监测尿常规,偶有微量镜下血尿,严重时尿 RBC+/HP,无肉眼血尿,尿蛋白(-),拒绝肾穿刺检查。

入院体格检查:血压 85/60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),身高 118 cm,神志清,精神反应可,呼吸平,无发绀,无浮肿。双肺呼吸音清,心音有力,心律齐,腹软,肝脾未及,双肾区无叩击痛,四肢活动自如。

入院实验室检查:肾脏病理检查:光镜病理诊断结果显示肾穿刺组织可见 33 个肾小球,其中可见 1 个退化肾小球,其余肾小球系膜细胞和基质轻度增生,肾小管上皮空泡颗粒变性,肾间质小动脉未见明显病变,符合轻度系膜增生性肾小球肾炎;免疫荧光:可见 6 个肾小球,IgM(+)系膜区毛细血管襻团块颗粒状沉积,IgG(-),IgA(-),C3(-),C1q(-),Fn(-);电镜检查提示薄基底膜肾病。内生肌酐清除率(CCr) 124 mL/(min·1.73 m²);眼底及脑干听觉诱发电位(BAEP)检查未见异常;双肾 B 超未见异常;监测尿常规尿隐血+~3+,尿蛋白(-),镜检红细胞 2+/HP~4+/HP,白细胞(-)。

诊疗经过:据患儿长期血尿病史,无明显高血压。肾功能指标:无肾脏缩小,无多饮、多尿、夜尿增多等肾功能不全表现,临床考虑迁延性肾小球肾炎。据住院期间肾脏病理检查结果诊断为薄基底膜肾病;出院后定期肾脏专科随诊,监测尿常规、评估肾功能,尿红细胞最多时 4+/HP。患儿 8 岁时检测 CCr 124 mL/(min·1.73 m²),24 h 尿蛋白定量 115.3 mg/24 h,均在正常范围。患儿 11 岁时检测 24 h 尿蛋白定量 175.8~278.3 mg/24 h 提示尿蛋白增高,结合患儿母亲、妹妹存在镜下血尿家族史,为明确病因行遗传学检查,经医学伦理审核通过,并获得法定监护人知情同意后分别采集患儿、患儿父母、患儿妹妹静脉血 2 mL 进行全外显子组测序,结果显示患儿存在 COL4A5 c.796C>T p.(Arg266*)杂合变异,父母及妹妹均未检测到(图 1);修正诊断为

作者简介 王欣(1981-),女,主治医师,学士,研究方向:内分泌及罕见病;通信作者:张碧丽,E-mail:zhangbili218@163.com。

Alport 综合征, 并给予血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 药物雷米普利干预治疗。此后患儿蛋白尿得

到明显改善, 目前患儿 14 岁, 尿隐血 3+, 红细胞 2+ / HP, 24 h 尿蛋白定量为 130~146.2 mg/24 h。

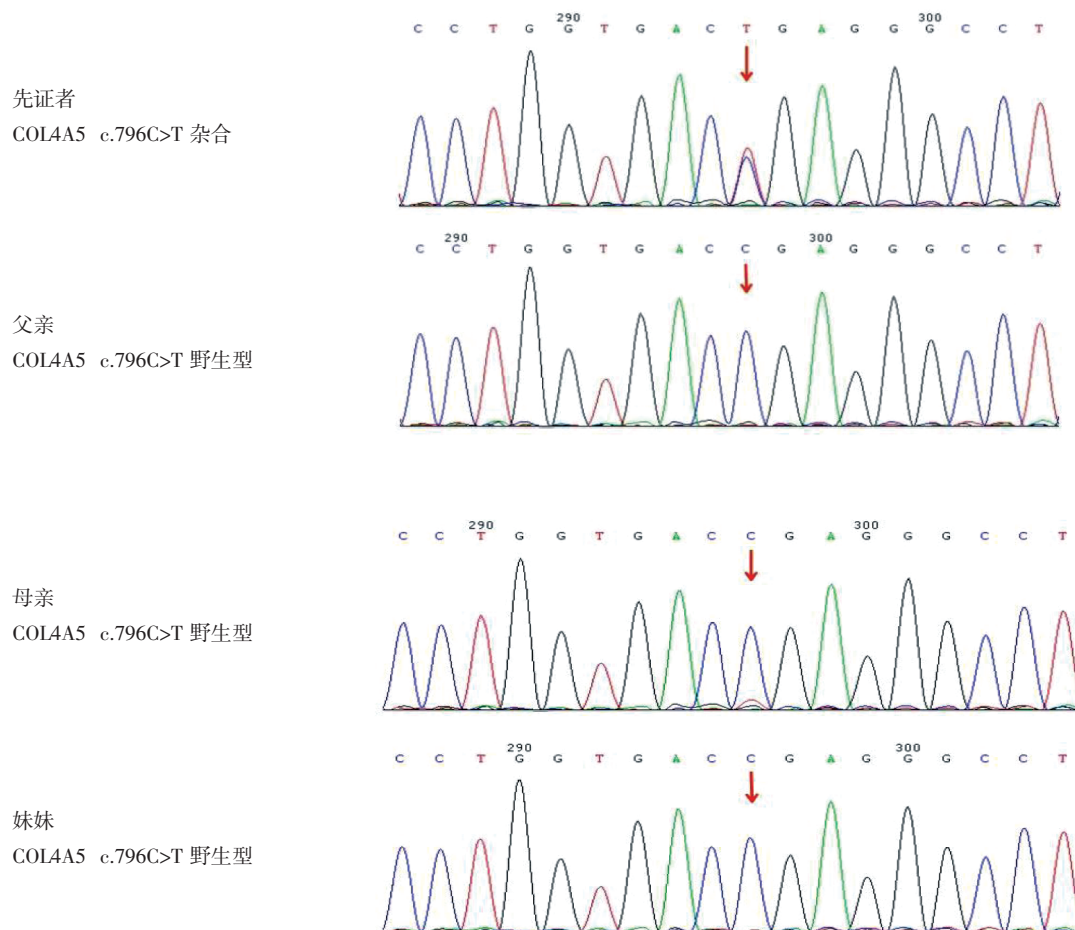


图1 患儿及其父母、妹妹的基因检测结果

2 讨论

Alport 综合征是一种遗传性肾脏疾病, 其临床特点为血尿伴或不伴蛋白尿、感音神经性耳聋及各种眼部异常; 随着病程进展患者通常会进行性肾功能损害, 最终发展为终末期肾病(ESRD)。其患病率估计约为 1/10 000~1/5 000, 占成人新发 ESRD 病例的 0.5% 和儿童的 12.9%, 是继常染色体显性多囊肾病之后慢性肾脏病(CKD)的第二大常见单基因病^[2]。其发病机制与编码Ⅳ型胶原 α 链的基因 *COL4A_n* 突变相关, 当 *COL4A3*、*COL4A4* 及 *COL4A5* 基因发生突变时, 其编码的 $\alpha3$ 、 $\alpha4$ 及 $\alpha5$ 链结构出现异常, 造成肾小球基底膜、耳蜗和晶状体基底膜、鲍曼囊、皮肤基底膜等出现结构异常和功能障碍, 从而引发一系列相关症状。约 85% 的 Alport 综合征与 *COL4A5* 基因突变相关, 为 X 连锁显性遗传; 约 15% 的 Alport 综合征与 *COL4A3* 或 *COL4A4* 基因突变相关, 为常染色体遗传, 其中多为常染色体隐性遗传, 仅有极少数为常染色体显性遗传^[2]。

Alport 综合征的诊断方法包含: (1) 根据典型的临床症状进行诊断: 将同时存在血尿、耳聋及肾衰竭家族史的患者诊断为 Alport 综合征^[3]; 但这种诊断方法并不确切, 不能够区分出患者的遗传型, 还容易对于无耳聋症状的患者造成漏诊。(2) 根据肾组织电镜结果进行诊断: 肾小球基底膜厚薄不均及致密层撕裂、分层、篮网状、虫蚀状改变是 Alport 综合征患者肾组织电镜的典型病理改变^[4-5]。电镜结果是诊断的“金标准”。但年龄较小患者的电镜病理常缺乏上述典型改变, 而表现为肾小球基底膜弥漫变薄, 容易被误诊为薄基底膜肾病^[6]; 这种诊断方法同样不能够区分患者的遗传型。(3) 根据肾组织或皮肤组织Ⅳ型胶原 α 链染色结果进行诊断: 皮肤基底膜 $\alpha5$ (Ⅳ) 链和(或)GBM $\alpha3$ -5(Ⅳ)链染色阴性或间断阳性均为异常, 可诊断为 X 连锁遗传型 Alport 综合征; 皮肤基底膜 $\alpha5$ (Ⅳ)链染色正常, GBM $\alpha3$ -5(Ⅳ)链染色阴性, 肾小囊基膜 $\alpha5$ (Ⅳ)阳性, 可以诊断为常染色体隐性遗传型 Alport 综合征^[7]; 这种方

法可以用来确诊 Alport 综合征及区分不同遗传型。(4)根据基因突变诊断:Alport 综合征的致病基因从 20 世纪 90 年代开始逐渐被认识,其中 X 连锁显性遗传型 Alport 综合征致病基因是 *COL4A5* 基因或 *COL4A5* 基因和 *COL4A6* 基因共同突变;常染色体隐性遗传型 Alport 综合征是由 *COL4A3* 基因或 *COL4A4* 基因的纯合突变或复合杂合突变导致;常染色体显性遗传型 Alport 综合征是由 *COL4A3* 基因或 *COL4A4* 基因的杂合突变导致^[8-10]。基因诊断对 Alport 综合征患者的精准诊疗具有重要作用。结合国际上 Alport 综合征的诊疗意见,国内专家于 2018 年制定了《Alport 综合征诊断和治疗专家推荐意见》^[11],建议持续性肾小球性血尿或血尿伴蛋白尿的患者满足下列条件中任何一项即可确诊 Alport 综合征:(1)肾小球基底膜Ⅳ型胶原 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 链存在免疫荧光染色异常或皮肤基底Ⅳ型胶原 $\alpha 5$ 链存在免疫荧光染色异常。(2)肾组织电镜提示肾小球基底膜存在致密层撕裂分层。(3)存在一个 *COL4A5* 基因的致病性突变,或者存在两个 *COL4A3* 或 *COL4A4* 基因的致病性突变。为了更好地评估患者预后及对患者及家庭成员进行遗传咨询,推荐每个 Alport 综合征家系均进行遗传型诊断。

Alport 综合征目前还没有可以根治的方法,早期治疗的重点是减少蛋白尿和延缓肾功能损害,最终发展为肾衰竭的患者需要接受透析或肾移植治疗。常用治疗方法包括:(1)肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂:包含 ACEI 和血管紧张素受体阻滞剂(ARB)两类药物。目前认为 ACEI 类药物是 Alport 综合征的一线治疗方案;ARB 类药物为二线治疗方案,出现严重不良反应的患者考虑应用 ARB 类药物治疗^[12]。肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂扩张出球小动脉的程度大于入球小动脉,并可减少肾小球内压、降低肾脏对蛋白的排泄,早期和长期使用此类药物可有效减轻蛋白尿、延缓肾功能损害,但这两类药物联合应用可能会增加患者急性肾损害的风险。(2)环孢素 A:环孢素 A 是一种 T 细胞特异性免疫抑制剂,可以稳定足细胞,从而减少蛋白尿的发生^[13];但这种药物可能对未分化的肾小球造成持续损伤,加速间质纤维化;鉴于药物的肾毒性作用,建议 Alport 综合征患者谨慎应用。(3)肾移植:肾移植是一种有效治疗 ESRD 的方法,有报道指出接受肾移植治疗的 Alport 综合征患者肾移植后 5 年存活率为 92.9%,移植肾的存活率为 89%^[14],通过肾移植可以明显改善患者的生存质量及生存时间。(4)新型治疗药物:甲基巴多索隆、RG-012 等

药物目前处于临床试验阶段,有望成为 Alport 综合征的新型治疗药物。此外,干细胞移植、基因治疗等方法均已在动物模型上取得重大进展,有望成为 Alport 综合征的新型治疗手段。

本患儿长期血尿病史,无高血压,肾功能正常,无肾脏缩小,无多饮、多尿、夜尿增多等肾功能不全表现,临床考虑迁延性肾小球肾炎。需注意鉴别如下相关疾病:(1)IgA 肾病:是一组具有共同免疫病理特征的临床综合征;临床表现多样化,以发作性短暂性肉眼血尿和镜下血尿为主要表现,可伴或不伴蛋白尿;肾组织免疫病理检查特点为肾小球系膜区以 IgA 沉积为主,伴随着不同程度的局灶性或弥漫性系膜增生^[15]。本例患儿肾活检结果并不支持该病诊断。(2)薄基底膜肾病:临床主要表现为持续性镜下血尿,合并上呼吸道感染或剧烈运动后可出现肉眼血尿;大多数患者预后良好,肾功能可长期维持在正常范围,仅有极少数患者出现肾功能衰竭。通常患者有阳性家族史,电镜下弥漫性肾小球基底膜变薄是该病最重要的病理特征及诊断依据。虽然此病与 Alport 综合征的遗传基因变异部位相似,但蛋白表型并不一致;肾组织或皮肤组织Ⅳ型胶原 α 链染色结果正常;可以通过基因检测及肾小球或皮肤基底膜Ⅳ型胶原免疫荧光染色检测与 Alport 综合征进行鉴别^[16]。本患儿最初发病时仅表现为持续性镜下血尿,合并上呼吸道感染时可出现肉眼血尿,后期随诊中出现蛋白尿,且患儿母亲、妹妹存在血尿,有阳性家族史,患儿长期评估肾功能正常,临床无感音神经性耳聋及眼部异常症状,肾组织电镜结果提示弥漫性肾小球基底膜变薄,并无肾小球基底膜厚薄不均及致密层撕裂、分层、篮网状、虫蚀状改变等病理表现,故曾一度将患儿误诊为薄基底膜肾病;因当时检测手段受限未能进行肾及皮肤组织Ⅳ型胶原免疫荧光染色检测,但最终基因检测结果提示患儿存在 *COL4A5* c.796C>T p.(Arg 266*)杂合变异,支持 Alport 综合征诊断,加用 ACEI 类药物雷米普利治疗后蛋白尿得到明显改善,目前 24 h 尿蛋白已恢复至正常范围。但该类药物只是延缓肾功能损害,临床还需长期随访,监测尿常规、24 h 蛋白尿,定期评估肾功能。

综上所述,年龄较小的 Alport 综合征患儿临床可仅表现为单纯性血尿,缺乏神经性耳聋、眼异常、肾功能减退等典型症状;病理可仅表现为肾小球基底膜变薄,缺乏肾小球基底膜厚薄不均及致密层撕裂、分层、篮网状、虫蚀状改变等典型病理改变;仅依据临床表现及电镜结果容易误诊为薄基

底膜肾病。条件允许的情况下,应对持续性肾小球性血尿或血尿伴蛋白尿的患者进行基因突变检测和肾、皮肤组织Ⅳ型胶原免疫荧光染色检测,从而早期精准诊断 Alport 综合征,尽早应用适当药物治疗,减轻蛋白尿症状、保护肾功能及提高生存质量。

参考文献:

- [1] WARADY B A, AGARWAL R, BANGALORE S, et al. Alport syndrome classification and management[J]. *Kidney Med*, 2020, 2(5): 639-649.
- [2] 袁昶, 黄文彦. Alport 综合征的诊断和治疗进展[J]. *罕少疾病杂志*, 2022, 29(1): 1-3, 9.
- [3] ALPORT A C. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis[J]. *Br Med J*, 1927, 1(3454): 504-506.
- [4] SPEAR G S, SLUSSER R J. Alport's syndrome. Emphasizing electron microscopic studies of the glomerulus[J]. *Am J Pathol*, 1972, 69(2): 213-224.
- [5] HEIDET L, GUBLER M C. The renal lesions of Alport syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(6): 1210-1215.
- [6] 丁洁, 张琰琴. Alport 综合征精准诊治进展[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2016, 5(2): 53-55.
- [7] 丁洁. Alport 综合征的诊断[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2010, 19(4): 344-345.
- [8] MOCHIZUKI T, LEMMINK H H, MARIYAMA M, et al. Identification of mutations in the alpha 3(IV) and alpha 4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome[J]. *Nat Genet*, 1994, 8(1): 77-81.
- [9] BARKER D F, HOSTIKKA S L, ZHOU J, et al. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome[J]. *Science*, 1990, 248(4960): 1224-1227.
- [10] ZHANG Y, WANG F, DING J, et al. Genotype-phenotype correlations in 17 Chinese patients with autosomal recessive Alport syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(9): 2188-2193.
- [11] Alport 综合征诊疗共识专家组. Alport 综合征诊断和治疗专家推荐意见[J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(3): 227-231.
- [12] KASHTAN C E, DING J, GREGORY M, et al. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome research collaborative[J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(1): 5-11.
- [13] PELEG Y, BOMBACK A S, RADHAKRISHNAN J. The evolving role of calcineurin inhibitors in treating lupus nephritis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(7): 1066-1072.
- [14] YILMAZ V T, DINCKAN A, YILMAZ F, et al. Outcomes of renal transplantation in patients with Alport syndrome[J]. *Transplant Proc*, 2015, 47(5): 1377-1381.
- [15] 甘卫华, 张爱青, 丁桂霞, 等. IgA 肾病治疗的循证医学证据[J]. *中国当代儿科杂志*, 2007, 9(2): 101-103.
- [16] 章友康, 陈育青. 薄基底膜肾病的诊断与治疗[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2002, 3(11): 623-624.

(2022-04-28 收稿)

·读者·作者·编者·

《天津医科大学学报》对缩略语的使用说明

文题原则上不能使用缩略语,文中应尽量减少缩略语。公认的缩略语在文中可以直接使用。未公布的名词术语,请按照如下规则进行缩写:原词过长且在文中出现 3 次以上者,可在第一次出现时写出全称,并在括号内写出缩略语。不超过 5 个汉字的名称不宜使用缩略语,以免影响文章的可读性。

缩略语	中文名称	缩略语	中文名称
ADA	美国糖尿病协会	MRI	磁共振成像
CT	电子计算机体层扫描	MtDNA	线粒体 DNA
ELISA	酶联免疫吸附试验	OR	优势比
HE	苏木素-伊红	PCR	聚合酶链反应
HIV	人类免疫缺陷病毒	PET	正电子发射断层摄影术
HbA1c	糖化血红蛋白	Real-time PCR	实时定量聚合酶链反应
HR	风险比	RT-PCR	反转录聚合酶链反应
ICU	重症监护治疗病房	WHO	世界卫生组织