

论著·临床研究

儿童 Alport 综合征临床与病理分析

朱春华 黄松明 吴红梅 鲍华英 陈颖 韩媛 赵非 张爱华 张维真

(南京医科大学附属南京儿童医院肾脏科, 江苏 南京 210008)

[摘要] 目的 了解 Alport 综合征患儿的临床与病理特点。方法 回顾性分析我院 2007 年 2 月至 2009 年 2 月 10 例诊断为 Alport 综合征患儿的临床及病理资料。结果 男 7 例,女 3 例,年龄 2 岁至 6 岁 7 月,平均 3 岁 2 月。10 例患儿中 5 例有明确家族史;X 连锁显性遗传 8 例,常染色体隐性遗传 2 例。临床表现为孤立性血尿 5 例,血尿合并蛋白尿 3 例,大量蛋白尿 1 例,肾病综合征 1 例;肾组织病理示:8 例光镜为系膜增生性肾小球肾炎,2 例为局灶节段性肾小球硬化;免疫荧光均以 IgM 沉积为主;电镜下 1 例出现典型的肾小球基底膜病变。所有患儿肾脏 IV 型胶原 α 链分布异常。结论 Alport 综合征临床表现多样。肾组织病理光镜下主要以系膜增生为主,免疫荧光以 IgM 沉积为主。电镜下基底膜病变不明显,需结合 IV 型胶原 α 链免疫荧光检测明确诊断。

[中国当代儿科杂志,2010,12(3):188-191]

[关键词] Alport 综合征;临床表现;肾组织病理;IV 型胶原;儿童

[中图分类号] R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2010)03-0188-04

Clinical and pathological features of Alport syndrome in children

ZHU Chun-Hua, HUANG Song-Ming, WU Hong-Mei, BAO Hua-Ying, CHEN Ying, HAN Yuan, ZHAO Fei, ZHANG Ai-Hua, ZHANG Wei-Zhen. Department of Nephrology, Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China (Huang S-M, Email: smhuang@njmu.edu.cn)

Abstract: Objective To study the clinical and pathological features of Alport syndrome in children. **Methods** The clinical and histopathological data of 10 hospitalized children with Alport syndrome from February 2007 to February 2009 were retrospectively reviewed. **Results** There were 7 males and 3 females, with the age ranging from 2 years to 6 years and 7 months (mean 3 years and 2 months). Five of 10 cases had positive family history. X-linked dominant inheritance Alport syndrome was diagnosed in 8 cases, and autosomal recessive inheritance Alport syndrome in 2 cases. Recurrent gross hematuria was found in 5 cases, hematuria and proteinuria in 3 cases, massive proteinuria in 1 case, and nephritic syndrome in 1 case. Under the light microscope, 8 cases presented with mesangial proliferation glomerulonephritis, and 2 cases with focal segmental glomerulosclerosis. Immunofluorescence assay showed that all cases had IgM deposition in glomerulus. Only 1 case showed typical glomerular basement membrane (GBM) pathological changes. All cases showed abnormal α -chain distribution in renal collagen IV. **Conclusions** The children with Alport syndrome have diverse clinical manifestations. Characteristic histopathological presentations could not be found under a light microscope, mesangial proliferation glomerulonephritis is the dominant pathological change, and IgM deposition in glomerulus is common. The GBM pathological change in children is not common. Immunofluorescence assay of α -chain in collagen IV is needed for the diagnosis of Alport syndrome. [Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (3):188-191]

Key words: Alport syndrome; Clinical manifestation; Renal pathology; Collagen type IV; Child

Alport 综合征 (Alport syndrome, AS), 属进行性遗传性疾病, 主要受累的器官是肾、耳、眼。临床表现为血尿、神经性耳聋、眼病和慢性肾功能不全^[1]。既往认为 AS 是罕见的遗传性疾病, 近年来随着对该病研究的不断深入和诊疗水平的提高, 发现该病并非罕见。国外有文献报道其发病率约为 1:5000 ~ 1:10000, 在肾小球疾病中约占 2%, 在成人肾活检中

占 0.3%, 而在儿童肾活检中约占 1.7% ~ 2.5%^[2-4]。在我国 1996 年统计的 2 315 例儿童肾活检中 27 例 (1.2%) 被诊断为 AS^[5]。我院自 2007 年 2 月至 2009 年 2 月期间共行儿童肾活检 370 例, 其中 10 例 (2.7%) 诊断为 AS, 在血尿待查患儿 (65 例) 中占 15%。现对这 10 例患儿进行回顾性分析, 并结合文献对 AS 的临床与病理进行探讨。

[收稿日期] 2009-09-21; [修回日期] 2009-11-17

[作者简介] 朱春华, 女, 博士研究生。

[通信作者] 黄松明, 教授。

1 方法

1.1 研究对象

10例肾活检组织来源于南京医科大学附属南京儿童医院肾内科(2007年2月至2009年2月),均具有完整的临床及病理资料。其中男性7例,女性3例,男女比例为2.3:1;年龄2岁至6岁7月,平均3岁2月。经肾组织IV型胶原α链染色诊断AS。

1.2 临床资料

包括性别、起病年龄、首发症状、临床表现、家族史。常规进行尿常规、尿蛋白定量、尿沉渣、肾功能、血生化等检查,入院后均行肾组织活检。10例AS患儿,5例为反复发作性肉眼血尿,3例为持续(肉眼或镜下)血尿伴轻度蛋白尿,1例表现为大量蛋白尿,1例表现为难治性肾炎型肾病综合征,病史2周至1年不等。所有患儿均示尿微量蛋白不同程度增高。5例患儿有家族史(3代亲属中至少有1例存有尿检异常、肾功能异常或死于肾脏疾病)。

2 结果

2.1 一般情况

本组10例患儿的发病年龄为:<2岁4例,

2岁~2例,3岁~2例,4~6岁2例。患儿发病时均有上呼吸道感染史。3例女性患儿的首发症状均为肉眼血尿;男性患儿的首发症状依次为:肉眼血尿2例,肉眼血尿并蛋白尿4例,水肿1例。除1例家族史不详外,5例有明确家族史。

2.2 临床表现

根据肾脏损害的临床表现,分为以下4个类型:①肉眼血尿:5例(男性2例,女性3例),24h尿蛋白定量正常,但尿微量白蛋白增加;②血尿合并蛋白尿(24h尿蛋白<50mg/kg):3例,均为男性;③大量蛋白尿(24h尿蛋白>50mg/kg):1例男性患儿;④肾病综合征:1例男性患儿,肾炎型,激素治疗无效。所有患儿肾功能均正常。4例患儿接受眼底检查中,仅1例见豹纹状眼底网膜,3例正常。5例接受听觉诱发电位检查的患儿中仅1例见感音传导异常。见表1。

2.3 肾脏病理表现

2.3.1 光镜 每例肾活检组织中可见12~40个肾小球,其中8例表现为轻至中度系膜增生性肾小球肾炎,2例表现为局灶节段性肾小球硬化。所有患儿均可见肾小球足细胞的肿胀肥大,5例出现胎儿型肾小球。肾小管部分上皮细胞空泡变性,可见红细胞管型;肾小管不同程度萎缩,2例患儿间质可见灶性泡沫样细胞形成。见表2。

表1 患儿临床表现

编号	性别	年龄	首发症状	病程	家族史	眼底检查	听力检查
1	女	2岁2月	肉眼血尿	1月	无	未做	未做
2	女	2岁	肉眼血尿	20余天	无	未做	未做
3	女	2岁1月	肉眼血尿	1年	有	(-)	感音传导异常
4	男	2岁1月	肉眼血尿	4月	有	(-)	(-)
5	男	2岁4月	肉眼血尿	1月	有	未做	未做
6	男	2岁8月	蛋白尿和血尿	9月余	有	豹纹状眼底网膜	(-)
7	男	3岁4月	蛋白尿和血尿	半月余	有	未做	(-)
8	男	4岁	蛋白尿和血尿	6月	无	(-)	未做
9	男	4岁7月	肾病综合征	3月	不详	未做	未做
10	男	6岁7月	大量蛋白尿	2月余	无	未做	(-)

表2 患儿肾组织病理表现

编号	肾活检			IV型胶原α链		遗传方式
	光镜	免疫荧光	电镜(GBM)	肾小球 GBM	包曼氏囊	
1	MsPGN	IgM(+)	无特殊	α3,α5(-)	α3(-),α5(+)	AR
2	FSGS	IgM(+)	节段变薄	α3,α5(+)间断	α3,α5(+)间断	XD
3	MsPGN	IgM(+++)	无特殊	α3,α5(+)间断	α3,α5(+)间断	XD
4	MsPGN	IgM(+)	无特殊	α3,α5(-)	α3,α5(-)	XD
5	MsPGN	IgM(+)*	无特殊	α3,α5(-)	α3,α5(-)	XD
6	MsPGN	IgM(+++)*	无特殊	α3,α5(-)	α3,α5(-)	XD
7	MsPGN	IgM(+++)	无特殊	α3,α5(-)	α3,α5(-)	XD
8	FSGS	IgM(+)	无特殊	α3,α5(-)	α3(-),α5(+)	AR
9	MsPGN	IgM(+++)**	断裂分层	α3,α5(-)	α3,α5(-)	XD
10	MsPGN	IgM(+~+)**	无特殊	α3,α5(-)	α3,α5(-)	XD

注:MsPGN:系膜增生性肾小球肾炎;FSGS:局灶节段性肾小球硬化;*示免疫荧光另伴IgG、IgA、C3(+);**示免疫荧光另伴IgA、C3(+)

2.3.2 免疫荧光检测 10例患儿显示系膜区以IgM沉积为主,伴有IgA、IgG或C3的沉积,其中4例IgM为强阳性。见表2。

2.3.3 电镜 每例肾组织观察1~2个肾小球,肾小球毛细血管腔开放,足细胞足突不同程度融合。1例肾病综合征患儿表现为肾小球基底膜(GBM)厚薄不一,最薄处GBM厚度200 nm,最厚处达1 000 nm以上,部分节段GBM分层,基底膜内见小块状、大片状免疫复合物沉积。1例为基底膜弥漫性变薄,其余患者基底膜未见明显异常。

2.3.4 肾组织IV型胶原 α 链免疫荧光染色 10例患儿均行肾组织IV型胶原 α 1、 α 3、 α 5链染色。结果显示IV型胶原 α 链分布异常,其中2例为常染色体隐性遗传型(AR),8例为X-连锁显性遗传型(XD)。见表2。

3 讨论

迄今已明确AS是一种遗传异质性疾病,由于编码IV型胶原 α 链的基因发生突变,导致肾、眼、耳等基膜结构发生变化^[6]。该病最常见的遗传方式为XD型,是编码IV型胶原 α 5链的基因COL4A5(或COL4A5和COL4A6)异常,约占80%^[7];AR型约占15%;极少数为常染色体显性遗传(AD),是编码IV型胶原 α 5链的基因COL4A3和/或COL4A4突变所致^[8-10]。

AS多在10岁以前发病,至青春期部分患儿发展为终末期肾病^[6]。本组10例患儿中男女比例为2.3:1,均在6岁以前发病,发病前有上呼吸道感染史。首发症状以血尿多见,其中5例表现为反复发作性肉眼血尿,3例为血尿合并蛋白尿,1例出现大量蛋白尿,1例为难治性肾炎型肾病综合征,显示了小儿AS临床表现的多样性,与国内关于AS临床发病情况的报道相似^[11]。值得注意的是,本研究患儿中,蛋白尿出现年龄较文献报道为早,男性患儿中3例出现轻中度蛋白尿,2例为大量蛋白尿,余所有患儿虽尿蛋白定性和定量正常,但尿微量蛋白均有不同程度增高。

除肾脏受损外,高频性感音神经耳聋和眼部病变是AS最常见的肾外症状,据报道其检出率分别为45%~55%^[12-13]、11%~92%^[14]。本研究中由于患儿均为学龄前儿童,年龄较小,部分患儿不能配合眼耳检查,故10例患儿中仅有4例接受眼底检查,5例接受听力诱发电位检查,结果各发现1例异常,检出率低于文献报道。何旭等^[15]关于儿童AS

的回顾性分析中亦发现,学龄前儿童眼耳病变的检出率远低于成人。这种差异可能与患儿就诊年龄偏小、病情发现较早有关,提示肾外表现可能难以作为早期诊断AS的必需条件,但需长期监测这类患儿的眼耳病变。

肾组织病理方面,AS患者肾组织光镜和常规免疫荧光学检查无特异性变化,本研究光镜下的肾小球以轻度系膜增生性肾小球肾炎多见,常规免疫荧光学染色多为IgM沉积。其中5例(50%)出现胎儿型肾小球,2例(20%)出现间质泡沫细胞,肾小管间质损伤较明显。尽管胎儿型肾小球和间质泡沫细胞也可出现在其他肾脏病中,不能作为AS诊断依据,但是在以血尿为首发或主要症状、肾小管间质损伤较重、免疫荧光检查以IgM沉积为主的患者中出现此类改变,仍需注意该病的可能性。

AS形态学上的特征性病变是电子显微镜下可见基底膜厚薄不均,并有分层、断裂等改变,曾被认为是诊断AS的“金标准”^[16]。典型的AS需根据临床表现、阳性家族史以及电镜下肾组织的特殊病理变化做出诊断。既往多参照Flinter等^[17]提出的“4项诊断标准”,即血尿或慢性肾衰患者,符合以下4项中的3项便可诊断:①血尿或慢性肾衰的阳性家族史;②眼部病变;③进行性感音神经性耳聋;④肾活检电镜检查有典型病变。然而,儿童AS常缺乏典型的眼耳表现和电镜下基底膜特征性病变,且约18%患儿为新发突变,部分常染色体隐性遗传型AS也可无家族史^[18],因此该标准对儿童AS的诊断显得过于严格,易造成该病的漏诊及延误诊治。

随着分子机制研究的深入,发现AS的发生与基底膜主要成分IV型胶原中 α 3~6链编码基因COL4A3~COL4A6突变有关^[7,10],可导致基底膜上IV型胶原相关 α 链表达缺失,而该现象迄今尚未在其他疾病中发现。因此应用抗IV型胶原不同 α 链的单克隆抗体在肾、皮肤活检组织进行免疫荧光学检查,有助于AS病理诊断,可用于诊断早期AS患者、筛查基因携带者以及判断遗传型^[19-21]。本研究10例患儿若依据Flinter等提出的标准,仅1例患儿可诊断为AS,但肾脏IV型胶原 α 链检测结果均符合AS。对于IV型胶原 α 链检测值得注意的是,国外报道其检出率约为80%^[22],部分XD型AS男性患者肾小球基底膜IV型胶原 α 链染色可以正常^[23],国内亦有类似报道^[24]。在这种情况下,除综合分析临床资料、肾组织病理表现外,更重要的是应进行基因分析以明确诊断。根据肾组织IV型胶原染色结果,本研究对10例患儿的遗传方式进行了分型,2

例为AR型,8例为XD型。有研究显示AR型患儿由于基因型为纯合子,发病年龄较早,肾损害更严重^[25],但本研究未发现一致结论。这可能与本研究病例数较少相关,尚不能推论遗传方式、家族史、肾损害及肾外症状等各因素间的相关性,仍有待进一步研究。

总之,AS在临床上并不罕见,应尽可能早期诊断。结合本研究及文献复习,我们认为:①由于AS早期肾外表现常不典型且发生率较低,电镜检查尚不能见到典型病变,此时IV型胶原 α 链的免疫荧光检查是诊断儿童AS的重要指标。②对临床上孤立性血尿、治疗效果不佳的肾病综合征患者(无论有无家族史),电镜下表现为基底膜变薄时,应常规行基底膜IV型胶原 α 链检测,详细检查眼耳病变并长期随访,以减少AS的误诊和漏诊。③对于临床以血尿为首发或主要表现的患儿,若肾组织病理中出现泡沫细胞、胎儿型肾小球,或肾小管间质病变较小球病变为重,也应注意排除AS。同时由于IV型胶原 α 链染色检测率约80%,对于 α 链染色正常的患儿,若临床高度怀疑,则仍需依赖肾组织电镜检查 and 基因诊断。

[参 考 文 献]

[1] Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(10):2603-2610.

[2] Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children)[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13(2):293-297.

[3] Meleg-Smith S. Alport disease: a review of the diagnostic difficulties[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2001, 25(3):193-200.

[4] Moghal NE, Milford DV, White RH, Raafat F, Higgins R. Coexistence of thin membrane and Alport nephropathies in families with haematuria[J]. *Pediatr Nephrol*, 1999, 13(9):778-781.

[5] 中华医学会儿科学会肾脏病学组. 我国小儿肾小球疾病肾组织病理改变(2315例肾活检材料的综合分析)[J]. *中华儿科杂志*, 1996, 34(5):319-323.

[6] Heidet L, Gubler MC. The renal lesions of Alport syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(6):1210-1215.

[7] Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(25):2543-2556.

[8] Hertz JM. Alport syndrome. Molecular genetic aspects[J]. *Dan*

Med Bull, 2009, 56(3):105-152.

[9] Jefferson JA, Lemmink HH, Hughes AE, Hill CM, Smeets HJ, Doherty CC, et al. Autosomal dominant Alport syndrome linked to the type IV collagen alpha 3 and alpha 4 genes (COL4A3 and COL4A4)[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, 12(8):1595-1599.

[10] Longo I, Porcedda P, Mari F, Giachino D, Meloni I, Deplano C, et al. COL4A3/COL4A4 mutations: from familial hematuria to autosomal-dominant or recessive Alport syndrome[J]. *Kidney Int*, 2002, 61(6):1947-1956.

[11] 郭顺华,丁洁,杨霖云. 中国 Alport 综合征临床特点与研究现状[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1999, 8(1):71-73.

[12] Wester DC, Atkin CL, Gregory MC. Alport syndrome: clinical update[J]. *J Am Acad Audiol*, 1995, 6(1):73-79.

[13] Alves FR, Ribeiro Fde A. Clinical data and hearing of individuals with Alport syndrome[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2008, 74(6):807-814.

[14] Jacobs M, Jeffrey B, Kriss A, Taylor D, Sa G, Barratt TM. Ophthalmologic assessment of young patients with Alport syndrome[J]. *Ophthalmology*, 1992, 99(7):1039-1044.

[15] 何旭,刘光陵,夏正坤,任献国,高远斌,樊忠民,等. 47例 Alport 综合征临床与病理分析[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(12):914-918.

[16] Kashtan CE. Familial hematuric syndromes—Alport syndrome, thin glomerular basement membrane disease and Fechtner/Epstein syndromes[J]. *Contrib Nephrol*, 2001, (136):79-99.

[17] Flinter FA, Cameron JS, Chantler C, Houston I, Bobrow M. Genetics of classic Alport's syndrome[J]. *Lancet*, 1988, 2(8618):1005-1007.

[18] 丁洁,王云峰. Alport 综合征诊断中应注意的几个问题[J]. *中国医刊*, 2005, 40(3):21-23.

[19] 陈彦,丁洁,黄建萍. IV型胶原间接免疫荧光检测在诊断不同遗传型 Alport 综合征中的应用[J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22(17):1328-1330.

[20] Haas M. Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy: a practical approach to diagnosis[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133(2):224-232.

[21] Krichen Makni S, Kharrat M, Ben Hmida M, Chaker H, Gubler MC, Antignac C, et al. Immunohistochemistry contribution in Alport syndrome diagnosis[J]. *Rev Med Interne*, 2005, 26(7):583-587.

[22] Kashtan CE. Alport syndrome and thin glomerular basement membrane disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9(9):1736-1750.

[23] Naito I, Kawai S, Nomura S, Sado Y, Osawa G. Relationship between COL4A5 gene mutation and distribution of type IV collagen in male X-linked Alport syndrome[J]. *Kidney Int*, 1996, 50(1):304-311.

[24] 王芳,丁洁,俞礼霞,杨霖云. 基底膜 α (IV)链染色正常的 Alport 综合征基因突变特点[J]. *中国实用儿科杂志*, 2003, 18(6):346-349.

[25] Longo H, Scala E, Mari F, Caselli R, Pescucci C, Mencarelli MA. Autosomal recessive Alport syndrome: an in-depth clinical and molecular analysis of fove families[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(3):665-671.

(本文编辑:黄 榕)