

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.02.015

论著·病例分析

6月龄女婴尿量减少伴急性肾功能异常

崔亚杰¹ 宋春兰¹ 成怡冰²

(1. 郑州市儿童医院重症监护室, 河南 郑州 450003;
2. 郑州市儿童急危重症疾病实验室, 河南 郑州 450003)

1 病例介绍

患儿, 女, 6月龄, 因尿量减少1 d, 发现肾功能异常10 h入院。患儿入院前1 d出现发热, 最高体温38.0℃, 伴尿量减少, 不伴皮疹、抽搐、意识障碍, 以及流涕、咳嗽、喘息、呕吐、腹胀、腹泻等。入院前10 h在当地医院查肾功能示血尿素氮30.2 mmol/L, 血肌酐225.0 μmol/L。起病以来, 精神反应差, 饮食、睡眠欠佳, 大便每日3~4次。患儿既往无特殊。系第3胎第3产, 足月顺产, 出生体重3.5 kg。生长发育史正常。患儿父母体健, 非近亲结婚, 家族中无听觉异常病史。患儿大姐因无尿、肾功能衰竭于6月龄死亡; 二姐现2岁, 体健, 无类似病史。

入院查体: T38.2℃, P125次/min, R42次/min, BP96/55 mm Hg, 体重8.5 kg。发育正常, 营养中等, 神清, 精神反应差, 全身皮肤无黄染, 未见皮疹及出血点, 面部及眼睑轻度浮肿, 口唇无苍白及发绀, 口腔黏膜光滑, 咽充血, 颈软, 双肺呼吸音粗、可闻及少量痰鸣音, 心前区无隆起, 心音有力, 心率125次/min, 律齐, 心前区未闻及杂音, 腹软, 未触及包块, 肝右肋下约2.0 cm, 质软, 脾肋下未触及, 移动性浊音阴性, 未闻及血管杂音, 肠鸣音3次/min, 四肢末稍暖, 双下肢轻度非凹陷性浮肿。足背动脉搏动有力。双侧巴氏征、克氏征均阴性。辅助检查: 血常规WBC、PLT计数正常, 中性粒细胞比例增高(67.8%)、淋巴细胞比例降低(28.8%), Hb104 g/L; 粪常规未见异常; 尿常规: WBC14/μL, RBC81/μL, 蛋白(++), 尿微量白蛋白>0.15 g/L(正常: 阴

性), 尿胆原(-), 酮体(-), 尿比重正常、pH值5.5; 血气分析: pH7.095, PaCO₂12.0 mm Hg(正常值35~45 mm Hg), PaO₂正常, HCO₃⁻3.5 mmol/L(正常值21~26 mmol/L), BE-24.8 mmol/L(正常值-3~3 mmol/L), 血乳酸正常; 肝功能、心肌酶正常; 肾功能: 尿素氮35.2 mmol/L(正常值1.7~7.1 mmol/L), 肌酐898.0 μmol/L(正常值18~84 μmol/L), 尿酸600 μmol/L(正常值134~506 μmol/L); 24 h尿蛋白定量<3.5 g/d; 血糖正常; 电解质: 钾6.20 mmol/L(正常值3.5~5.5 mmol/L), 钠129.0 mmol/L(正常值135~150 mmol/L), 余项正常; Coombs实验阴性; 血脂三项正常; G实验阴性; ESR、CRP正常; PCT1.38 ng/mL(正常值<0.05 ng/mL); 乙肝五项抗体均阴性; 甲肝、丙肝、梅毒、HIV抗体均阴性; C30.7 g/L(正常值0.8~2.1 g/L)。腹部彩超: 肝脏体积增大, 实质回声稍细密, 肝内管系显示清晰; 双肾体积大, 实质回声增强, 皮髓质分界不清; CDFI: 双肾内血流信号未见明显异常。

2 诊断思维

本患儿临床特点主要为婴儿期起病, 急性病程, 以少尿、无尿、急性肾功能衰竭、代谢性酸中毒等为主要表现, 发病前无肾毒性药物应用, 无血容量不足及尿路结石、尿道畸形等导致肾功能衰竭的肾前性、肾后性因素; 无严重感染、创伤等应激因素。患儿急性肾功能衰竭原因不明, 结合其胞姐6月龄死于急性肾功能衰竭的家族史, 需要考虑家族遗传性肾病或遗传代谢性疾病导致肾功能衰竭的可能, 如Alport综合征、Fabry病、

[收稿日期] 2016-07-30; [接受日期] 2016-09-01

[作者简介] 崔亚杰, 男, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 成怡冰, 女, 主任医师。

薄基底膜肾病、先天性肾病综合征、甲磺综合征等。

Alport 综合征是最常见的遗传性肾病，其发病与基底膜IV型胶原缺陷有关，临床主要表现为血尿、听力障碍、眼部病变和进行性肾功能减退等。遗传方式主要为X连锁显性遗传（约占85%），常伴有血尿等家族史。进一步完善患儿父母泌尿系彩超、尿常规、肾功能等检查有助于了解家族史；如果患儿脑干听觉诱发电位或眼底检查发现感音性耳聋、眼部异常如圆锥形晶状体、眼底黄斑周围点状视网膜病变等，有助于诊断；基因筛查COL4A5突变有助于确诊。Fabry病是一种临床罕见的遗传性代谢缺陷病，主要由溶酶体中 α 半乳糖苷酶缺乏引起，临床以特征性皮肤改变（血管胶质瘤）、感觉异常及肾功能衰竭为主要表现，通常儿童期起病，逐渐发展为慢性肾衰竭，女性患者的Fabry病临床表现可能变异较大。因此，对于不明原因蛋白尿及进行性肾功能减退者，应考虑Fabry病可能， α -GalA活性测定、GLA基因检测及肾活检有助于诊断。薄基底膜肾病通常有血尿家族史，主要表现为持续性或反复性血尿，预

后良好，但本例起病急，短期进展为急性肾衰竭，与该病不符。本例患儿24h尿蛋白定量 <3.5 g/d，血白蛋白 33.0 g/L，血脂正常，不支持先天性肾病综合征。甲磺综合征常伴有家族史，表现为指甲发育不良、髌骨发育不良或不发育、不同程度肾功能受累等，该患儿指甲及髌骨正常，家族中无指甲及髌骨异常病史，不支持该病。

3 进一步检查

综合诊断思维，完善患儿父母泌尿系彩超、尿常规、肾功能等检查，均无异常；患儿脑干听觉诱发电位、眼底检查无异常；患儿父母眼底检查也无异常。基因测序提示原发性高草酸尿症（primary hyperoxaluria, PH）相关基因AGXT存在c.364C>T (p.R122X)和c.815_816insGA (p.L272fs)两处杂合突变；家系验证示其父携带c.364C>T (p.R122X)杂合突变，其母携带c.815_816insGA (p.L272fs)杂合突变，见图1。

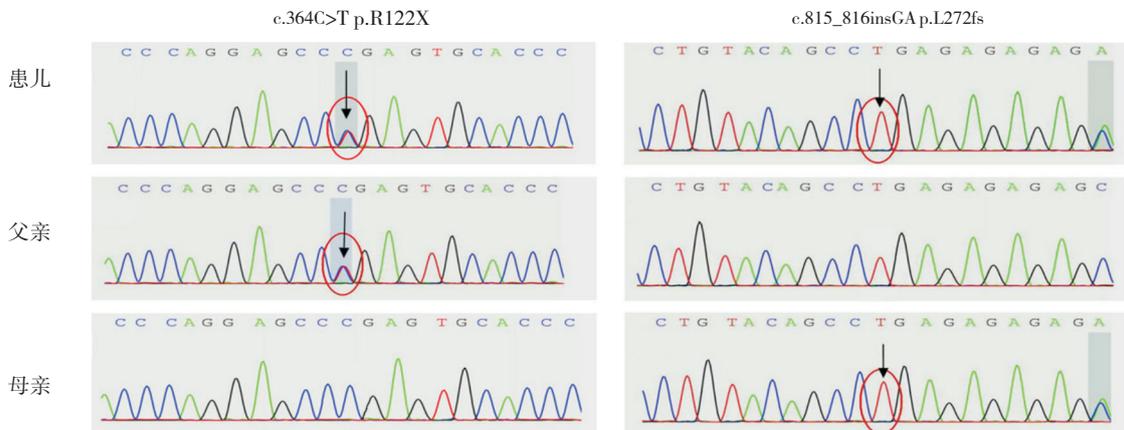


图1 患儿及其父母基因测序结果 患儿AGXT基因存在c.364C>T (p.R122X)和c.815_816insGA (p.L272fs)两处杂合突变；其父携带c.364C>T突变，其母携带c.815_816insGA突变。突变部位如箭头所示。

4 确诊依据

结合患儿病史及基因测序结果，诊断为原发性高草酸尿症1型（PH1）。（1）婴儿期起急性起病，进展快；（2）表现为少尿、无尿、急性肾功能衰竭、代谢性酸中毒；（3）有急性肾功能衰竭家族史；（4）患儿PH1的相关基因AGXT存在c.364C>T和c.815_816insGA两处致病性突变，分

别来源其父母，符合常染色体隐性遗传规律。

5 临床经过

入院后予限制液体摄入、纠正酸中毒维持内环境稳定，抗感染对症治疗，以及床旁连续血液净化治疗8h。入院第2日，尿量 <20 mL/24h，尿素氮 6.1 mmol/L，肌酐 110 μ mol/L；入院后连续

3 d 尿量 <10 mL/24 h, 血肌酐 6.1~23.2 mmol/L, 血尿素氮 110~317 mmol/L, 予第2次连续血液净化治疗。患儿尿量仍 <10 mL/24 h, 入院第10天家长放弃治疗, 出院1 d后死亡。

6 讨论

PH1 是一种临床罕见的常染色体隐性遗传病, 主要是丙氨酸乙醛酸氨基转移酶 (alanine-glyoxylate aminotransferase, AGT) 的编码基因 AGXT 突变, 引起肝脏特异性 AGT 功能缺失, 导致体内草酸增加, 草酸盐沉积在肾脏, 表现为高草酸尿症、不同程度的肾功能损害和反复尿路结石^[1-2]。PH 主要分为 PH1、PH2 和 PH3 三种亚型^[1-3]。PH1 由 AGXT 基因突变导致维生素 B₆ 依赖的肝脏特异 AGT 功能缺失或异常, PH2 由 GRHPR 基因突变导致乙醛酸/羟基丙酮酸还原酶 (GR/HPR) 功能缺失, PH3 由 HOGA1 基因突变导致线粒体 4-羟基-2-酮戊二醛缩酶 (HOGA) 功能异常^[1]。PH 的 3 种亚型以 PH1 最为常见, 约占 PH 的 80%^[1]。

1 岁以内起病的 PH1 患儿, 以代谢性酸中毒和急性肾功能衰竭为主要临床特征, 起病急, 病情凶险, 死亡率高^[4]。PH1 发病率和患病率尚无准确数据。有研究报道, 欧洲及北美地区 PH1 的年发病率为 0.1~0.2/100 万, 患病率为 1~3/100 万^[3,5]。近亲婚配较多的中东和北非地区, 如科威特、阿拉伯、突尼斯等发病率为 5.5/100 万^[3,6-7]。欧洲、美国、日本资料显示, 儿童终末期肾脏病 (end stage renal disease, ESRD) 的 1%~2% 是由 PH1 引起^[3,8]。而中国尚无 PH1 患病率及发病率的报道。另外, 该疾病属于常染色体隐性遗传, 母亲每次妊娠其孩子均有 25% 的患病风险及 50% 的携带者可能, 可以通过产前基因筛查进行诊断预防^[9]。

PH1 可发生于任何年龄人群, 通常在 1~25 岁之间。PH1 临床表现差异很大, 有的无任何临床症状, 有的表现为血尿、腹痛, 有的就诊时已进展为 ESRD^[1]。PH1 主要临床特征为高草酸尿症、反复尿路结石、肾钙质沉积症, 多数伴有阳性家族史^[1,6,10]。李国民等^[10]报道 1 例 PH1, 3 岁女童, 表现为肉眼血尿、反复多发结石 (单水草酸钙), 7 年内进展为终末期肾病。部分 PH1 早期无明显临床症状, 仅尿草酸盐排出增加, 随着疾病进展,

血草酸水平逐渐增高、草酸盐沉积在肾脏形成结石, 引起肾功能损害, 导致进行性的肾功能恶化, 也有 10% 的 PH1 患者直接进展为终末期肾病^[2,6]。婴儿期发病的 PH1 常缺乏典型的临床症状, 诊断时往往已进展为 ERSD, 预后较差。Jellouli 等^[4]对 14 例 (中位年龄 2 个月) 婴儿期起病的 PH1 患儿进行回顾性分析, 发现婴儿期发病的 PH1 起病急, 迅速进展, 短期内进展为 ESRD, 死亡率高。

PH1 临床极为罕见, 早期诊断较为困难。反复发作的肾结石, 且结石成分为草酸成分; 或者肾功能显著异常伴肾结石或钙质沉着等; 或者相关家族史均为诊断的重要线索。PH1 诊断主要依据^[11-16]: (1) 尿草酸浓度 >1 mmol/(L·1.73 m²) [正常值 <0.45 mmol/(L·1.73 m²)]; (2) PH1 患者早期血草酸水平可正常, 当 GFR 低于 30~45 (min·1.73 m²), 血草酸浓度开始增高, 血草酸浓度 >50 μmol/L 的应考虑 PH1 可能; (3) PH1 患者的结石 95% 为草酸钙, 此为 PH1 的特征性改变, 对本病诊断价值较高; (4) AGXT 外显子及其剪切区测序是诊断 PH1 的重要方法, 约 80% 的 PH1 患者可发现 AGXT 基因突变, 如发现致病性纯合或复合杂合突变就可以确诊 PH1; (5) 肝活检是 PH1 诊断的金标准, 对诊断困难者或具有典型的 PH 临床表现而基因检测未发现异常的, 可肝活检测定 AGT 活性及 AGXT 基因 mRNA 表达, 如 AGT 活性及 AGXT 基因 mRNA 表达较低, 可诊断本病。

自 1990 年 AGXT 基因的 cDNA 首次被克隆, 不断有 PH1 的临床研究和病例报道。AGXT 基因位于常染色体 2q37.3, 含有 11 个外显子, 均可发生突变, 目前至少已有 178 个致病性突变被发现, 其中 c.508G>A、c.731T>C、c.454T>A 和 c.33_34insC 是 PH1 的 4 个最常见致病性突变, 突变类型主要包括无义突变、错义突变、移码突变和剪切突变^[15,17-18]。本例患儿 AGXT 基因共有两处突变, 其中 c.364C>T 位点突变为已知的致病突变^[14], 可导致 AGT 的 cDNA 第 122 位精氨酸发生编码终止 (p.R122X)。另一突变位点 AGXT 基因 8 号外显子 cDNA 第 815 位的胸腺嘧啶核苷, c.815_816insGA 导致 AGXT 基因第 272 位亮氨酸发生移码改变 (p.L272fs)。有报道显示 c.815T>C (p.L272P) 为致病突变^[19]。本例患儿在此位点发生的基因突变 (c.815_816insGA) 导致 AGXT 基因

第 272 位亮氨酸发生移码改变,即框移突变。通常 DNA 分子的插入或缺失突变导致蛋白质读码框的改变,所造成的 DNA 损伤较点突变更为严重,故本例患儿 AGXT 基因 c.815 位点发生的移码突变 (c.815_816insGA) 可能为致病性突变。本例患儿发生的两处突变分别为终止突变和移码突变,对 AGT 的功能影响较为严重,故于婴儿期起病,临床症状以急性肾功能衰竭为主要表现。

PH1 的治疗以支持保护性治疗为主,包括减少草酸钙过饱和、减少草酸盐形成两大方面。

- (1) 对于无明显尿量减少、肾功能正常或轻度异常的患者,主张大量饮水,可防止草酸钙过饱和以及结石形成^[12]。
- (2) 补充维生素 B₆。PH1 主要是 AGT 缺乏所致,AGT 是磷酸吡哆醛依赖酶,补充维生素 B₆ 可以减少尿草酸量。维生素 B₆ 对于部分基因敏感型的 PH1 患者(如 C.G170A、C.P152I、C.I244T 等)治疗效果较好,可显著减少尿草酸量^[5, 12, 20]。
- (3) 补充钙剂。钙摄入不足可能增加肠道对草酸的吸收,PH1 患者服用钙剂可结合肠道内草酸,明显降低尿草酸钙。
- (4) 碱化尿液。维持尿 pH 值在 6.2~6.8,有助于增加草酸钙的溶解饱和度,减轻草酸钙沉着,抑制结石形成^[5-6]。
- (5) 限制富含草酸食物的摄入,如菠菜、木耳、

草莓、咖啡、浓茶、巧克力等。(6) 透析疗法。维持性血液透析或腹膜透析对体内过多的草酸清除有一定的帮助^[5, 12]。(7) 器官移植。肝脏特异性 AGT 缺陷引起草酸钙沉积在肾脏,导致进行性的肾功能损害,因此血液透析或腹膜透析均不能有效清除体内过高浓度的草酸时,应考虑器官移植。而单独肾移植的 PH1 患者有较高的复发风险,所以肝肾联合移植是理想选择^[12, 21-23]。婴幼儿或年龄较小的 PH1 患儿,不能耐受肝肾同时移植的手术打击,可行肝肾先后移植(先行肝移植,后行肾移植)的序贯手术方案^[24]。

7 结语

PH1 是一种临床罕见疾病。对反复发作的肾结石,且结石成分为草酸;或肾功能显著异常伴肾结石,或钙质沉着;有家族史等的患者要高度考虑 PH1。基因诊断为确诊本病的主要手段。对于确诊病例,早期开始积极的支持对症治疗。如果肾功能显著异常且无多系统草酸沉积者,应该考虑肝肾联合移植治疗。婴幼儿期起病的 PH1,尿路结石少见,以少尿、无尿、肾功能异常为主要特征,预后及治疗效果较差。

[摘要] 患儿,女,6月龄,急性起病,因尿量减少、肾功能异常入院。辅助检查提示严重代谢性酸中毒,血肌酐和尿素氮明显增高。予限制液体、纠正酸中毒、连续床旁血液净化等治疗 10 d,患儿仍持续无尿,放弃治疗后死亡。患儿姐姐于 6 月龄死于急性肾功能衰竭。患儿经基因检测证实为丙氨酸乙醛酸氨基转移酶 (AGT) 编码基因 AGXT 突变引起的原发性高草酸尿症 1 型 (PH1),其父母为杂合突变携带者。PH1 是一种临床罕见疾病,对于肾功能显著异常,或伴反复发作肾结石,以及有类似家族史的患者,应考虑到 PH1 的可能,AGXT 基因分析是 PH1 诊断的重要手段。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(2): 203-207]

[关键词] 原发性高草酸尿症;急性肾衰竭;AGXT 基因;儿童

Oliguria and acute renal dysfunction in a six-month-old infant

CUI Ya-Jie, SONG Chun-Lan, CHENG Yi-Bing. Department of ICU, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450003, China (Cheng Y-B, Email: chengyibing002@163.com)

Abstract: The infant (a girl aged 6 months) was admitted to the hospital because of oliguria and acute renal dysfunction. The laboratory examination results showed serious metabolic acidosis and increased blood urea nitrogen and serum creatinine levels. The patient continued to be anuric after 10 days of treatment with continuous renal replacement therapy (CRRT). she died a day later. The family history showed that the patient's sister died of acute renal failure 6 months after birth. The genomic sequencing results showed AGXT mutation in the patient and confirmed the diagnosis of primary hyperoxaluria type 1 (PH1). Her parents were heterozygous carriers. PH1 should be considered when the children have abnormal renal function or recurrent renal calculi or have a family history of these symptoms. AGXT gene analysis is an important method for PH1 diagnosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(2): 203-207]

Key words: Primary hyperoxaluria; Acute renal failure; AGXT gene; Child

[参 考 文 献]

- [1] Rumsby G, Cochat P. Primary hyperoxaluria[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(22): 2163.
- [2] Cochat P, Fargue S, Bacchetta J, et al. Primary hyperoxaluria[J]. *Nephrol Ther*, 2011, 7(4): 249-259.
- [3] Lieske JC, Monico CG, Holmes WS, et al. International registry for primary hyperoxaluria[J]. *Am J Nephrol*, 2005, 25(3): 290-296.
- [4] Jellouli M, Ferjani M, Abidi K, et al. Primary hyperoxaluria in infants[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2016, 27(3): 526-532.
- [5] Ben-Shalom E, Frishberg Y. Primary hyperoxalurias: diagnosis and treatment[J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30(10): 1781-1791.
- [6] Sanjad SA, Al-Abbad A, Al-Sabban E. Primary hyperoxaluria type 1: An underestimated cause of nephrocalcinosis and chronic renal failure in Saudi Arabian children[J]. *Ann Saudi Med*, 1999, 19(1): 4-7.
- [7] van der Hoeven SM, van Woerden CS, Groothoff JW. Primary hyperoxaluria type 1, a too often missed diagnosis and potentially treatable cause of end-stage renal disease in adults: results of the Dutch cohort[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(10): 3855-3862.
- [8] Chemli J, Abdennabi H, Zorgati M, et al. Primary hyperoxaluria in children in central Tunisia[J]. *Tunis Med*, 2007, 85(6): 513-518.
- [9] 马志敏, 梁素华. 染色体病 [M]// 梁素华. 医学遗传学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 79-91.
- [10] 李国民, 沈茜, 徐虹, 等. 儿童原发性 1 型高草酸尿症 1 例并文献复习 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2013, (06): 453-457.
- [11] Chand AQ, Kaskel FJ. Pediatrics: Timely diagnosis of primary hyperoxaluria type 1[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2009, 5(12): 670-671.
- [12] Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(5): 1729-1736.
- [13] 周建华, 崔雯, 王韵琴. 儿童原发性高草酸尿症致双肾广泛结石、钙化和肾功能衰竭一例 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2004, 20(1): 46.
- [14] Williams EL, Acquaviva C, Amoroso A, et al. Primary hyperoxaluria type 1: update and additional mutation analysis of the AGXT gene[J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(6): 910-917.
- [15] Benhaj Mbarek I, Abroug S, Omezzine A, et al. Selected AGXT gene mutations analysis provides a genetic diagnosis in 28% of Tunisian patients with primary hyperoxaluria[J]. *BMC Nephrol*, 2011, 12: 25.
- [16] Danpure CJ, Jennings PR, Watts RW. Enzymological diagnosis of primary hyperoxaluria type 1 by measurement of hepatic alanine: glyoxylate aminotransferase activity[J]. *Lancet*, 1987, 1(8528): 289-291.
- [17] Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(10): 1923-1942.
- [18] Rumsby G. Primary hyperoxaluria mutation database[DB/OL]. (2016-12-4). <https://www.uclh.nhs.uk/OurServices/ServiceA-Z/PATH/PATHBIOMED/CBIO/Pages/Phmdatabase.aspx>.
- [19] Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, et al. Phenotype-genotype correlations and estimated carrier frequencies of primary hyperoxaluria[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(10): 2559-2570.
- [20] Hoyer-Kuhn H, Kohbrok S, Volland R, et al. Vitamin B₆ in primary hyperoxaluria I: first prospective trial after 40 years of practice[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(3): 468-477.
- [21] Naderi G, Tabassomi F, Latif A, et al. The first experience of sequential liver-kidney transplantation for the treatment of primary hyperoxaluria type-1 in Iran as a developing country[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2016, 27(4): 791-794.
- [22] Narasimhan G, Govil S, Rajalingam R, et al. Preserving double equipoise in living donor liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(10): 1324-1326.
- [23] Lorenz EC, Lieske JC, Seide BM, et al. Sustained pyridoxine response in primary hyperoxaluria type 1 recipients of kidney alone transplant[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(6): 1433-1438.
- [24] Mor E, Nesher E, Ben-Ari Z, et al. Sequential liver and kidney transplantation from a single living donor in two young adults with primary hyperoxaluria type 1[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(6): 646-648.

(本文编辑: 王庆红)