

Alport 综合征 1 例报道及文献复习

李 芸 王谨涵 席春生 李亚妹

(兰州军区兰州总医院肾内科 甘肃 兰州 730050)

摘要 目的 探讨 Alport 综合征的临床表现 病理学特征及研究进展。方法 分析 1 例此病患者的临床资料。结果 本例患者临床表现为慢性视力下降。尿常规检查提示蛋白尿 血尿。肾穿活检活检的光镜、电镜检查均支持诊断。结论 Alport 综合征患者中眼部异常的表现有独特性 ;了解眼部病变特征并结合全身病史 病理学检查有助于疾病的诊断和随访。

关键词 Alport 综合征 临床表现 病理学

中图分类号 R394 R596 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2012)02-291-02

Alport Syndrome in a Case Report and Discussion

LI Yun, WANG Jin-han, XI Chun-sheng, LI Ya-mei

(Department of Nephrology, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Military Area Command, Lanzhou, 730050, China)

ABSTRACT Objective: To study the clinical manifestations, pathology features and progress of Alport syndrome (AS). **Methods:** All clinical data of 1 patient with AS were studied. **Results:** The patient presented with chronic Visually impaired. Urinalysis showed that proteinuria, hematuria. Renal biopsy showed the typical splitting of glomerular basement membrane for the diagnosis. **Conclusions:** Ocular abnormalities are not rare in adult patients of Alport syndrome. Knowing about ocular features, systemic disease history and pathology features will help doctors to make the correct diagnosis and follow up.

Key words: Alport syndrome; Clinic manifestations; Pathology

Chinese Library Classification(CLC): R394, R596 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)02-291-02

Alport 综合征是一种遗传性基底膜病变,患者具有肾脏、眼部及耳部病变,又称"遗传性肾病"、"眼耳肾综合征"、"遗传性血尿肾病耳聋综合征"等。Alport 综合征患者会进展为终末期肾病,在美国儿童终末期肾病中占 3%,成人终末期肾病中占 0.2%^[1,2],Alport 综合征临床表现多样,易误诊漏诊,应予以重视。现将我科诊断的一例报告如下,并结合文献讨论其临床表现、病理学特征及研究进展。

1 临床资料

患者男性,15 岁,学生。因"视物模糊并尿检异常 2 年"入院。患者 2 年前无明显诱因出现视物模糊、听力下降,无明显水肿、头痛、头晕,无恶心、呕吐及视物旋转,不伴有双眼胀痛、异物感及结膜水肿,无尿路刺激症状、肉眼血尿,无明显水肿、尿量减少、夜尿增多及排尿困难,就诊于当地医院,查尿常规:尿蛋白(++)、潜血(++++),余血常规、肝肾功、电解质、血脂及双肾超声未见明显异常,诊断为"慢性肾炎",长期口服中药治疗 1 年余,复查尿常规:蛋白(++)、隐血(+++)无明显缓解。遂来我院求进一步诊治。否认阳性家族史。查体:血压 120 / 74mmHg,神清,颜面及眼睑不肿,心、肺未发现异常,腹平软,肝脾未触及肿大。双下肢无水肿。查尿蛋白(++)、隐血(++++),红细胞 > 13/HP,24h 尿蛋白定量 1.09g,血清白蛋白 32.1g/L。眼部检查:右眼 0.08,左眼 0.25,双下睑倒睫,黄斑中心反光欠佳,余未见明显异常;双耳听力检查神经性耳聋。肾活检病理光镜 HE,

Masson 和 PAS 示 9 个肾小球,系膜细胞及基质弥漫性增生,并插入毛细血管壁。肾小管灶性萎缩。间质局灶性淋巴细胞浸润,可见泡沫细胞(见图 1)。电镜示:肾小球系膜细胞和基质轻至中度增生,基底膜厚薄不均,或呈颗粒状,或呈撕裂状,基底膜内,内皮下可见少量沉积物,泡沫细胞增多,少量淋巴细胞浸润,上皮足突节段融合(见图 2)。结合临床表现,诊断 Alport 综合征(Alport syndrome,AS)。

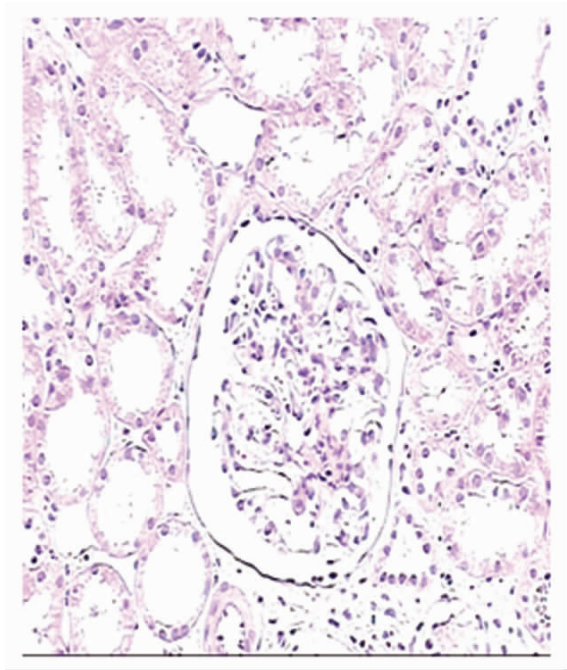


图 1 肾小球光镜 HE 染色× 100

Fig.1 Glomerular of light microscope Hematoxylin-Eosin staining× 100

作者简介:李芸(1980-),女,主治医师,主要从事肾小球疾病的基础与临床研究。E-mail luohongbo111@sohu.com 电话:1391991728
(收稿日期:2011-04-27 接受日期:2011-05-23)

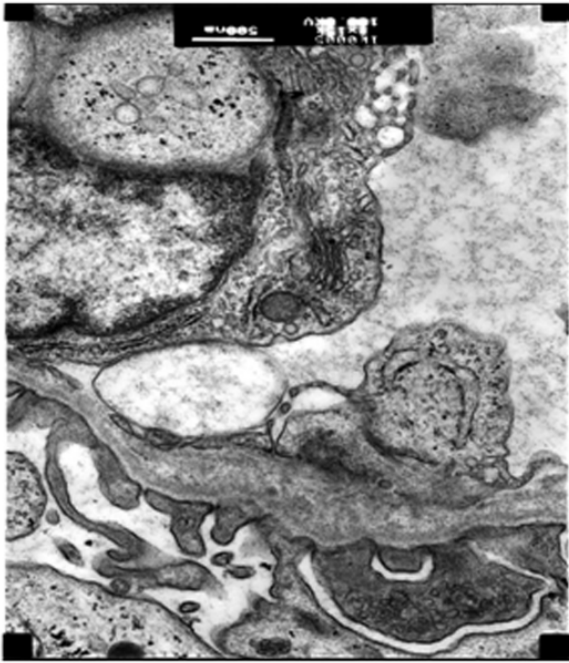


图2 肾小球 电镜× 15000

Fig.2 Glomerular of electron microscope × 15000

2 讨论

Alport 综合征是遗传性肾脏病中的一种,发病机制目前认为是 X 染色体或 2 号染色体上编码胶原 IV α 5、 α 3、 α 4 亚单位的基因 COL4A5、COL4A3、COL4A4 突变,使胶原 IV 结构及稳定性发生改变^[3],从而在含有胶原 IV 的基底膜部位引起相关的病变。其遗传方式 80% 以上为 X 染色体显性遗传,15% 为常染色体隐性遗传,常染色体显性遗传和其它约为 5%^[4]。因此,型胶原合成障碍和分解增速是导致该病的主要原因之一,胶原 IV 是全身各种基底膜的主要组成部分,如肾小球、晶状体前囊膜、视网膜及内耳等部位的基底膜,故主要表现为肾脏、眼、耳等器官损害^[5]。

Alport 综合征眼部异常的发生率在 11%~92% 之间^[6]。其表现可以是多种多样,其中有 3 个特征性的表现:前圆锥形晶状体、黄斑区周围斑点、视网膜中周部融合的斑点。眼部异常通常出现较晚,在少年患者中少见,对 20 位患者进行的 VEP 和 ERG 检查结果均正常^[7]。目前推测这些斑点是因为基底膜胶原异常所致,尚无直接证据。有学者推测可能是由一些异常胶原 α 链亚单位聚集在细胞外而形成,位于视网膜内界膜^[8-9]。Mete 等认为可能是视网膜色素上皮萎缩、Bruch 膜结构不完整导致通过的液体不断增加,引起了慢性囊样变^[10]。Ohkubo 等在 AS 患者前圆锥晶状体的前囊膜上发现了 COL4A5 基因的突变,从而使前囊膜上 α 3 到 α 5 链失去了免疫活性^[11]。有研究报道发生眼部病变的患者出现肾衰的年龄更早,因此眼部病变是指导判定预后的指标之一^[12]。

耳部损害主要表现为双侧对称性、高频(2000-8000Hz)神经性耳聋,男性可有其他频率范围累及,听力呈进行性下降,女性较少或出现较晚。有研究认为这主要是耳蜗病变引起,耳蜗

具有与肾小球基底膜相类似的结构,电子显微镜显示 AS 患者耳蜗的血管纹发生萎缩,可能存在胶原的生化合成或代谢障碍^[13]。这种耳聋为进行性的,听力受损与肾功能受损的进展程度平行。因此是指导判定预后的指标之一。相关动物学研究显示耳蜗的基底膜变薄、血管腔变细。多数患者会有残余听力。

Alport 综合征最重要的诊断依据是肾组织光镜及电镜病理检查。光学显微镜下肾脏病变无特异性。疾病早期肾小球病变大致正常,仅有轻度局灶节段性系膜组织增生,随病变进展,晚期肾小球出现纤维化及球性硬化,肾间质可从炎症细胞浸润发展到纤维化,并伴肾小管萎缩。本病在肾脏皮、髓质交界处常见间质泡沫细胞。此泡沫细胞胞质含有中性脂肪、黏多糖、胆固醇及磷脂。该病变非本病特异,但在本病出现率高,对提示本综合征仍有重要意义。

在电镜下,肾小球基底膜(GBM)的超微结构改变对本病有诊断意义,而且早于光学显微镜改变。其主要病变有 3 种:GBM 增厚、变薄及两者相间。变薄的 GBM 常仅达正常厚度的 1/4,多见于儿童及女性,增厚的 GBM 的可达正常厚度的 2~5 倍,其上皮侧缘常呈不规则波浪形,增厚的致密带纵向劈裂分层,相互交错成网,网眼中含有类脂颗粒,多见于成人及男性^[15]。如果增厚的 GBM 广泛存在,并与变薄的 GBM 相间出现,对本病诊断极有意义。免疫荧光和免疫组织化学多数呈阴性,提示无体液免疫参与致病。近些年可应用抗胶原不同 α 链的单克隆抗体,对肾活检及皮肤活检组织进行免疫荧光学检查,可用于诊断、筛查基因携带者以及判断遗传型^[16]。

Alport 综合征是一种慢性进行性疾病,无特殊有效的治疗方法,主要是对症处理。血管紧张转换酶抑制剂和环孢素 A 对改善患者尿蛋白和延缓肾脏病变的进展有一定的作用,对进入尿毒症期的患者行透析或肾脏移植。眼部病变的处理主要是因前圆锥晶状体和白内障使患者视力下降,当无法用镜片矫正时,可行晶状体摘除联合人工晶状体植入手术,术后效果可能较好。理论上基因治疗可能更有效,但还未成为现实。观察眼部和耳科的这些肾外表现有利于指导判定预后和随诊患者病情变化。

参考文献(References)

- [1] Thorner PS. Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy[J]. Nephron Clin Pract, 2007, 106(2):82-88
- [2] Heidet L, Gubler MC. The renal lesions of Alport syndrome [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(6):1210-1215
- [3] Kashtan CE. Alport syndrome. An inherited disorder of renal, ocular, and cochlear basement membranes [J]. Medicine (Baltimore), 1999, 78(5):338-360
- [4] Hertz JM. Alport syndrome. Molecular genetic aspects [J]. Dan Med Bull, 2009, 56(3):1052-1058
- [5] Hentati N, Sellami D, Makni K, et al. Ocular findings in Alport syndrome: 32 case studies [J]. J Fr Ophthalmol, 2008, 31:5972-5980
- [6] Jacobs M, Jeffrey B, Kriss A, et al. Ophthalmologic assessment of young patients with Alport syndrome [J]. Ophthalmology, 1992, 99(7):1039-1044
- [7] Jeffrey BG, Jacobs M, Sa G, et al. An electrophysiological study on children and young adults with Alports syndrome [J]. Br J Ophthalmology, 1994, 78(1):44-48

(下转第 329 页)

- Mei Ye et al. Urological Surgery [M]. The Third Edition. Beijing: The People's Medical Publishing House, 2007: 344-346
- [2] 张卫兵, 郑新民, 李世文等. 膀胱(尿道)阴道瘘 23 例临床分析. 武汉大学学报(医学版), 2008, 29(5): 644-646
Zhang Wei-bing, Zheng Xin-min, Li Shi-wen, et al. Surgery Treatments on Vesicovaginal or Uterovaginal Fistula. Medical Journal of Wuhan University, 2008, 29(5): 644-646
- [3] Wall LL, Arrowsmith SD, Briggs ND. The obstetric vesicovaginal fistula in the developing world [J]. Obstet Gynecol Surv, 2005, 60(7 Suppl 1): S3-S51
- [4] Bardari F, D'Urso L, Muto G. Conservative treatment of iatrogenic urinary fistulas: The value of cyanoacrylic glue [J]. J Urology, 2001, 158(6): 1046-1048
- [5] 乜国雁. 带蒂大网膜移植修补复杂性膀胱阴道瘘 67 例报告[J]. 中华泌尿外科杂志, 2006, 27(2): 118-120
Nie Guo-yan. Using gastrocolic omentum to repair vesicovaginal fistula [J]. Chinese Journal of Urology, 2006, 27(2): 118-120
- [6] Miller EA, Webster GD. Current management of vesicovaginal fistulae [J]. Curr Opin Urol, 2001, 11(4): 417-421
- [7] 周戎, 王鸿康等. 膀胱阴道瘘的诊断与治疗[J]. 临床泌尿外科杂志, 2008, 23(8): 625-626
Zhou Rong, Wang Hong-kang, et al. Diagnosis and treatment of Vesicovaginal Fistula [J]. Journal of Clinical Urology, 2008, 23(8): 625-626
- [8] Eilber KS, Kavalier E, Rodriguez LV, et al. Ten year experience with transvaginal vesicovaginal fistula repair using tissue interposition [J]. J Urol, 2003, 169(3): 1033-1036
- [9] 张宏伟, 翟国伟. 不同手术方法对膀胱阴道瘘的疗效观察[J]. 中国当代医药, 2010, 17(21): 18-19
Zhang Hongwei, Zhai Guowei. Different surgical methods on the efficacy of vesico-vaginal fistula [J]. China Modern Medicine, 2010, 17(21): 18-19
- [10] 陆勇, 王翔. 带蒂膀胱瓣修补膀胱阴道瘘 38 例疗效分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2009, 24(4): 289
Lu Yong, Wang Xiang. Effects of Surgical Treatments of Vesicovaginal Fistula [J]. Journal of Clinical Urology, 2009, 24(4): 289
- [11] 池晟. 膀胱阴道瘘 14 例的病因与治疗分析 [J]. 中国实用医药, 2010, 23(5): 202-203
Chi Sheng. Causes and Treatments on Vesicovaginal Fistula [J]. China Prac Med, 2010, 23(5): 202-203
- [12] Tiong HY, Shim T, Lee YM, et al. Laparoscopic repair of vesicovaginal fistula [J]. Int Urol Nephrol, 2007, 39(4): 1085-1090
- [13] 王东文, 曹晓明等. 腹腔镜下膀胱阴道瘘修补术临床初探[J]. 中华腹腔镜泌尿外科杂志, 2009, 3(2): 103-105
Wang dong-wen, Cao Xiao-ming, et al. Effect of laparoscopic repair of vesicovaginal fistula [J]. Chin J Endourology, 2009, 3(2): 103-105
- [14] Ou CS, Huang UC, Tsuang M, et al. Laparoscopic repair of vesicovaginal fistula [J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2004, 14(1): 17-21
- [15] Melamud O, Eichel L, Turbow B, et al. Laparoscopic vesicovaginal fistula repair with robotic reconstruction [J]. Urology, 2005, 65(1): 163-166
-
- (上接第 292 页)
- [8] Gehrs KM, Pollock SC, Zilkha G. Clinical features and pathogenesis of Alport retinopathy [J]. Retina, 1995, 15(4): 305-311
- [9] 黎磊石, 刘志红. 中国肾脏病学. 北京: 人民军医出版社, 2008. 1031-1036
- [10] Mete UO, Karaaslan C, Ozbilgin MK, et al. Alports syndrome with bilateral macular hole [J]. Acta Ophthalmol Scand, 1996, 74(1): 77-80
- [11] Ohkubo S, Takeda H, Higashide T, Io M, Sakurai M, Shirao Y, Yanagida T, Oda Y, Sado Y. Immunohistochemical and molecular genetic evidence for type IV collagen $\alpha 5$ chain abnormality in the anterior lenticonus associated with Alport syndrome [J]. Arch Ophthalmol, 2003, 121(1): 846-850
- [12] Shaw EA, Colville D, Wang YY, et al. Characterization of the peripheral retinopathy in X-linked and autosomal recessive Alport syndrome [J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(1): 104-108
- [13] Kashtam CE, Michael AF. Alport's syndrome: from bedside to genome to bedside [J]. Am J Kidney Dis, 1993, 22(2): 627-640
- [14] 朱春华, 黄松明, 吴红梅等. 儿童 Alport 综合征临床与病理分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(3): 188-191
- [15] Alves FR, Ribeiro Fde A. Clinical data and hearing of individuals with Alport syndrome [J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2008, 74(6): 8072-8074
- [16] Haas M. Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy: a practical approach to diagnosis [J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(2): 224-223