·短篇论著·

肾病型胱氨酸病一例报告并文献复习

袁 博* 周文连
石河子大学第一附属医院儿科 (新疆 石河子 832000)

【摘要】**目的** 回顾性分析1例确诊肾病型胱氨酸病(nephrotic cystine disease)患儿的诊疗过程以及随访情况，提高临床医师对该病的认识，减少漏诊及误诊。**方法** 结合文献分析2022年1月新疆石河子大学第一附属医院儿科收治的1例肾病型胱氨酸病患儿的临床资料。**结果** 患儿，男，1岁8月，以肾小管性酸中毒为首发表现，基于家系的外显子组基因检测发现基因CTNS杂合变异：c.329+2T>C，c.582C>G(p.Tyr194Ter)，并通过一代测序验证。基于ACMG指南该变异可被判定为可能致病(likely pathogenic)。**结论** 对于肾小管酸中毒并伴有生长发育落后的患儿，应尽早行CTNS基因检测以明确诊断。

【关键词】肾病型胱氨酸病；临床表现；CTNS基因；治疗
【中图分类号】R320.34
【文献标识码】A
DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.09.005

Nephrotic Cystine Disease: A Case Report And Literature Review

YUAN Bo*, ZHOU Wen-lian.
The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang, China

Abstract: ***Objective*** To retrospectively analyze the diagnosis, treatment, and follow-up of a confirmed child with nephrotic cystine disease, in order to improve clinical physicians' understanding of the disease and reduce missed diagnosis and misdiagnosis. ***Method*** Based on literature analysis, the clinical data of a child with nephrotic cystine disease admitted to the Pediatric Department of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Shihezi University in January 2022 were analyzed. ***Result*** The patient, male, aged 1 year and 8 months, presented with renal tubular acidosis as the initial manifestation. Based on the exome gene testing of the family, a heterozygous variation in the gene CTNS was found: c.329+2T>C, c.582C>G (p.Tyr194Ter), which was confirmed through first-generation sequencing. Based on the ACMG guidelines, this mutation can be determined as potentially pathogenic. ***Conclusion*** For children with renal tubular acidosis accompanied by delayed growth and development, CTNS gene testing should be performed as early as possible to clarify the diagnosis.

Keywords: Nephrotic Cystine Disease; Clinical Manifestation; CTNS Gene; Treatment

胱氨酸病(cystinosis)是一种罕见的单基因常染色体隐性遗传病，其病因是编码溶酶体膜特异性胱氨酸蛋白转运体的CTNS基因发生突变，该基因位于染色体17p13上，突变可引起胱氨酸转运障碍，导致胱氨酸在多器官积累，造成多器官功能障碍，其中肾脏是最易被损害的脏器[1]。根据发病的年龄、临床表现和疾病的严重程度，可分为三种不同的表型：婴儿型(90%)、青少年肾病型(5%)和非肾病型眼型(5%)。在婴儿肾病性胱氨酸病中，大多数患者在早年表现为肾性范可尼综合征。与此同时，肾小球功能障碍发生，如果不及时治疗，肾功能在前十年内逐渐下降，走向终末期肾病。本研究回顾性分析1例确诊肾病型胱氨酸病患儿的诊疗过程以及随访情况，提高临床医师对该病的认识，减少漏诊及误诊。本研究通过石河子大学医学院第一附属医院科技伦理委员会审批，伦理审批编号：KJ2023-006-01。

1 临床资料及诊疗经过

患儿，男，1岁8月，哈萨克族，因“多饮、多尿2周”由沙湾市人民医院转诊至石河子大学医学院第一附属医院儿科。患儿为G1P1，足月剖宫产，出身体重3600g，无窒息缺氧史，孕母身体健康，生后混合喂养，5月添加辅食，生长发育方面，3月抬头，6月会坐，13月会走，智力发育与同龄儿相同；父母非近亲婚配，否认家族遗传病史；近2周自觉患儿多饮、多尿，无口干、体重下降，无呕吐及腹泻，无头晕、乏力，无发热及惊厥，就诊于当地医院考虑“糖尿病酮症酸中毒？电解质紊乱”，予以纠酸、纠正电解质紊乱后效果欠佳，转诊至我院。

入院查体：体重12kg 身高90cm，神志清，精神烦躁，皮肤及口唇干燥，前囟1.5cm*1.5cm，鸡胸，肋骨串珠样改变；呼吸深大，约50次/分，双肺呼吸音粗，未闻及明显干湿性啰音；心率160次/分，心律齐，心音有力，未闻及病理性杂音；腹部膨隆，叩诊鼓音，无压痛、反跳痛，肝脾无肿大，肾区无叩击痛，肠鸣音活跃；四肢活动可，双下肢及眼睑无浮肿；神经系统查体未见异常。

辅助检查：尿比重1.105，酸碱度6.50，尿糖+++，尿蛋白+，尿酮体阴性，尿NAG酶157U/L，尿β2微球蛋白67.13mg/L，尿蛋白定量1.44g/24H，尿钙0.99mmol/24H，生化示血糖5.6mmol/L，血酮体阴性，尿素9.13mmol/L，肌酐33umol/L，碱性磷酸酶782U/L，25羟维生素D3 15.41ng/mL，甲状旁腺激素69.11pg/mL，血氨 61.6uom/L，电解质：钙1.41mmol/L，磷 0.75mmol/L，氯105.2mmol/L，血气分析：PH：7.06，HCO3-：7.2mmol/L，阴离子间隙12.5mmol/L，尿有机酸分析报告回示：乳酸、丙酮酸-OX、3-羟基丁酸升高，串联质谱检查(干血片)提示：游离肉碱偏低，肾脏B超示双肾弥漫性病变；腕骨X线片示干骺端呈毛刷样改变。患儿家长拒绝行肾脏穿刺检查；甲状腺功能、自身免疫抗体、头颅及垂体MR未见异常，眼科会诊未发现角膜病变。

与家长沟通并签署知情同意书后取患儿及父母静脉血各2mL后行全外显子测序检测提示CTNS复合杂合变异，其母为c.329+2T>C剪切突变，其父为c.582C>G(p.Tyr194Ter)无义突变，患儿家系桑格尔测序结果如图1.结合患儿病史、临床表现及实验室检查明确诊断肾病型胱氨酸病。确诊后予以患儿纠酸、纠正电解质紊乱，护肾，使用左卡尼丁，补充维生素D后患儿多饮、多尿、酸中毒症状明显好转，出院后对患儿进行随访，其病情平稳，随访内容如表1。

2 讨 论

胱氨酸病是一种溶酶体储存疾病，其特征是溶酶体内胱氨酸的异常聚积，其发生与CTNS基因突变密切相关。CTNS基因位于17p13号染色体，全长23kb，由12 个外显子组成，负责编码溶酶体上的胱氨酸转运蛋白[2]。CTNS的整个基因片段均可能发

【第一作者】袁 博，男，主治医师，主要研究方向：儿童泌尿系统疾病。Email：53709518@qq.com
【通讯作者】袁 博

生突变，包括但不限于错义、无义、插入、缺失突变。迄今为止，相关文献已报道了120多种致病突变，欧美各国突变率相对较高，其中英国的巴基斯坦族发病率最高，约1:3600，其次为法国和加拿大[3]；亚洲各国较低，而我国仅见少数报道。目前已报道的基因突变包括IVS6+1(delG)IVS8-1(delGT) 剪接缺失[4]；c.696C>G杂合突变[5]；c.969C>G纯和突变；c.477C>G杂合突变；c.274C>T、c.680A>T杂合突变[6]；c.922G>A纯和突变[7]。本例报道中的突变发生于我国哈萨克族，为本民族首例报道，其母为c.329+2T>C杂合剪切突变，其父为c.582C>G(p.Tyr194Ter)杂合无义突变，其父突变类型在东亚人群中尚未见报道。在所有的突变类型中，约90%的突变临床表现为婴儿肾病型，又称肾病型胱氨酸肾病。

胱氨酸转运蛋白是胱氨酸病的缺陷蛋白，它是一种H+驱动的溶酶体胱氨酸同向转运体，由367个氨基酸构成，包含7个跨膜区域，C端存在一个以酪氨酸为基础的靶向基序，使其定位于溶酶体膜[8-9]。正常情况下，胱氨酸转运蛋白将溶酶体内的胱氨酸释放到细胞质，使其被胞质内的还原物质还原[10-12]。当CTNS基因发生突变时，溶酶体膜上的胱氨酸同向转运体功能发生障碍，溶酶体内的胱氨酸无法正常进入胞质，使胱氨酸晶体在肾脏、眼睛、内分泌腺体、神经肌肉等几乎全身组织、器官大量聚积，引起肾小管酸中毒、角膜病变、甲状腺功能减退、特发性颅高压、神经行为异常等多种疾病。肾脏表现尤其明显，主要病理表现为肾小球足细胞足突消失、多核足细胞增多[13]，导致局灶性和节段性的肾小球病变；近端小管刷状缘和内吞囊泡上表达过量巨乳蛋白和立方蛋白，引发炎症反应，最终发生肾小管间质纤维化[14-16]。近端小管功能障碍导致葡萄糖、蛋白质、氨基酸、电解质、磷酸盐等重吸收障碍，临床表现为糖尿、蛋白尿、低肉碱水平、代谢性酸中毒、低钙血症、低钠血症、低钾血症、低磷血症等。

肾病型胱氨酸病又称为婴儿型胱氨酸病，此类患儿常有生长发育落后和肾损伤表现，肾损伤又以范可尼综合征和肾功能衰竭为主要表现。婴儿型范可尼综合征多以营养不良、生长发育落后、贫血为首发表现，而后逐渐发展为肾性糖尿、蛋白尿、氨基酸尿、低钾血症、维生素D缺乏性佝偻病[17]。国内文献报道的患儿多以生长发育迟缓、代谢性酸中毒、尿检异常、多饮多尿、佝偻病、电解质紊乱、角膜病变为主要临床表现。本例患儿以肾小管性酸中毒为首发表现，肾小管酸中毒多见于继发性疾病，其中以肾脏疾病最为常见，其次便是范可尼综合征[18]，该患儿伴有低钾、低磷、低钠、蛋白尿、糖尿及佝偻病表现，符合范可尼综合征后期的临床表现特点，但患儿发病前生长发育未见明显异常，加之人们对肾小管酸中毒、范可尼综合征熟悉程度不够，对疾病的早期诊断造成了误导。因此提高临床医师对该病的认识，减少漏诊及误诊显得十分重要。

目前诊断胱氨酸病的方法主要有三种：1、检测白细胞中胱氨酸水平，这是现行诊断方法的“金标准”。2、进行CTNS基因检测，约95%可以发现基因突变，这是我国采取最多的确诊方式。3、裂隙灯检测角膜胱氨酸晶体。肾活检虽然不作为常规诊断手段，但当标本出现晶体时可指导诊断[13]。另有研究表明，壳聚糖酶对临床筛查和治疗效果监测具有临床意义[19]。

肾病型胱氨酸病的治疗多以对症治疗为主，其目的是维持体内的酸碱平衡及电解质水平正常，预防佝偻病，供给足够的营养，必要时激素替代治疗[20]。维持胱氨酸消耗疗法是针对胱氨酸病的特异性治疗，常用的药物为速释半胱胺酒石酸，临床试验证实足量的半胱胺治疗可有效延缓终末期肾病的进展，但该药在我国并未上市，因此绝大多数患儿只能接受对症治疗。Rika Kluck等人对比了肾病型胱氨酸病与其他慢性肾病患儿的生长发育，发现两种疾病早期生长发育差异并不明显，随着疾病进展，肾病型胱氨酸病患儿腿长和躯干增长速度逐渐落后，造成这一结果的原因，除上述所说低钙、低钾、代谢紊乱，还与成骨细胞和破骨细胞缺陷有关，并且患儿体脂储存减少，这也部分解释了肾病型胱氨酸患儿青春期成熟延迟，即使患儿接受了半胱胺消耗治疗、激素替代治疗，其生长发育仍可能低于正常[21]。因此肾病型胱氨酸病患儿在症状好转后，应定期监测肾小管功能水平，注意患儿生长发育和营养状况。本例患儿在接受纠正酸碱平衡和电解质紊乱、补充维生素D 等对症治疗后，病情明显好转，根据随访结果可知，患儿病情控制良好。但以上两种治疗方法都只能缓解症状，无法做到治愈，因此，基于基因改造的造血干细胞移植有望成为一种新的治疗方法[22]。

研究表明，男性胱氨酸患者受孕率极低，而女性患者则可正常生育，但应被视为高危孕产妇。若父母双方仅一方携带致病基因，则患儿患病率较低，若父母双方均为致病突变基因携带者，则应在妊娠早期完成产前基因检测，从而有效预防该病的发生[23]。

表1 随访表

随访时间	年龄	肌酐(umol/L)	尿素(mmol/L)	尿糖	尿蛋白	25羟维生素D3(nmol/L)	磷(mmol/L)	钙(mmol/L)
2022.2	1岁10月	27	4.8	+	+++	83.5	0.98	2.01
2022.4	2岁	36	3.2	+++	+	73	1.03	2.51
2022.6	2岁2月	42	8.0	++	++	62	0.82	1.94
2022.8	2岁4月	29	5.7	+	+	92.4	1.38	2.42
2023.1	2岁9月	46	9.6	+++	++	32.5	0.78	1.86
2023.2	2岁10月	33	5.9	+	++	102	1.26	2.37

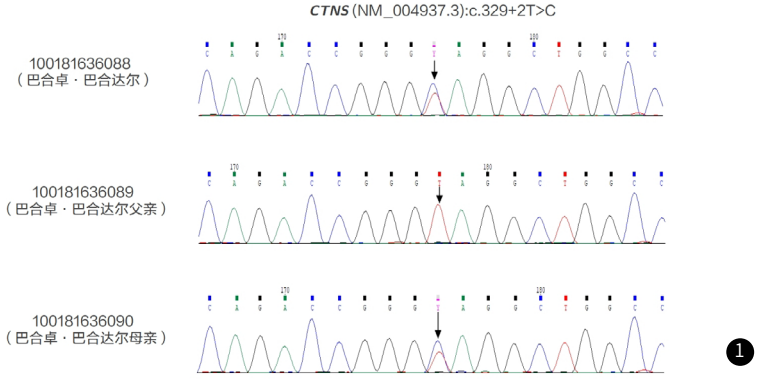

图1 患儿及其父母CTNS基因测序图

（下转第15页）

3 讨 论

本研究中结果显示，重型颅脑损伤术后脑积水发生的危险因素有硬膜下血肿、脑室出血等；而腰穿脑脊液置换、早期颅骨缺损修补术则为重型颅脑损伤术后脑积水发生的保护因素，其原因可能在于早期去大骨瓣减压用于患者的临床治疗中，可取得显著的手术效果，但经过该手术治疗后，患者颅腔生理平衡遭受破坏，从而对脑脊液的产生、循环等过程造成影响，进而增加了脑积水的发生概率；患者术前硬膜下血肿厚度与脑组织中线移位程度呈正比，中线移位程度越严重，则会影响到脑脊液的循环，增加了脑积水的发生风险；大骨瓣减压术后可使颅内压力下降，从而降低了蛛网膜颗粒的吸收能力，增加了脑积水的发生概率；另外，脑室出血也可能影响蛛网膜颗粒的吸收能力，引发脑积水；血肿患者多伴有蛛网膜下腔出血，而硬膜敞开者可使硬膜外血液流进蛛网膜下腔，增加了患者术后脑积水的发生风险；双侧去骨瓣减压术后患者的骨窗缺损面积增大，使脑脊液的峰值下降，蛛网膜颗粒吸收的脑脊液变少，脑积水的发生概率上升。对患者行早期颅骨缺损修补术可改变颅内血流动力学，对于脑积水的形成起到预防作用；而对患者行腰穿脑脊液置换可及时对患者血性脑脊液予以清除，从而使机体的粘连减轻，降低了脑血管痉挛的发生，也在一定程度上减少了脑积水的发生[8-9]。

有学者的研究指出，在重型颅脑损伤患者生命体征平稳后尽快指导其进行康复训练，可降低并发症发生率，促进患者术后恢复[10]。集束化管理措施是指以循证医学理论为指导，结合临床经验与患者自身的病情，在对患者进行充分护理的前提下，对有效的护理干预措施进行优化，使患者获得最佳的护理干预措施，有利于患者的术后恢复。上述数据结果得出，干预2个月后患者GCS、Barthel指数评分比干预1周后高，干预2个月后患者FMA评分比干预前高，证实了对重型颅脑损伤患者应用集束化管理措施干预，可缓解患者临床症状，促进日常生活能力与运动功能的恢复，其原因主要在于在昏迷期对患者主要以被动运动、唤醒患者为主，被动运动可防止患者由于长期卧床导致的二次受损；对患者进行电刺激治疗则可缩短其昏迷时间；对患者进行听觉刺激则可影响大脑皮质，加快了患者意识恢复的速度。在意识恢复期对患者的干预措施主要有进行吞咽功能障碍训练、语言训练等，通过对患者的针对性训练，可促进患者身体各项功能的恢复，而语言训练则对患者语言功能的恢复有着积极作用，同时对患者进行心理干预，鼓励患者树立信心，也在患者的早日康复中起到了促进作用[11]。

综上所述，重型颅脑损伤术后脑积水发生的危险因素有硬膜下血肿、脑室出血等；而腰穿脑脊液置换、早期颅骨缺损修补术则为重型颅脑损伤术后脑积水发生的保护因素，对重型颅脑损伤采用集束化管理措施干预，可缓解患者临床症状，促进日常生活能力与运动功能的恢复，值得临床推广。

参考文献

[1]郑维涛,高强,熊东胜.重型颅脑损伤患者术后脑积水的相关因素分析[J].中国临床医生杂志,2018,46(6):711-713.
[2]仲悦萍,陆凤英,陈晓艳,等.集束化管理在重型颅脑损伤患者早期康复护理中的应用[J].上海护理,2018,18(4):45-48.
[3]徐家旋,蔡利,黄东振,等.紧急多学科团队合作诊疗模式在重型颅脑损伤合并多发伤抢救中的临床应用[J].中国急救医学,2023,43(3):186-190.
[4]中国医师协会神经外科医师分会.中国脑积水规范化治疗专家共识(2013版)[J].中华神经外科杂志,2013,29(6):634-637.
[5]江基尧,朱诚,罗其中.颅脑创伤临床救治指南[M].上海:第二军医大学出版, 2003:23-45.
[6]王赛华,施加加,孙莹,等.简体版改良Barthel指数在脑卒中恢复期中的信度与效度研究[J].中国康复,2020,35(4):179-182.
[7]王景丽,李亮,郁磊,等.基于遗传算法和极限学习机的Fugl-Meyer量表自动评估[J].计算机应用,2014,34(3):907-910,914.
[8]强京灵,闵怀伍.重型颅脑损伤术后发生脑积水的相关因素分析[J].临床急诊杂志,2018,19(10):663-666.
[9]向军武,常静静,刘宇,等.重型颅脑损伤去骨瓣减压术后并发脑积水的危险因素[J].中国临床神经外科杂志,2022,27(8):676-677.
[10]黄现平.早期康复护理干预对重型颅脑损伤术后偏瘫肢体康复效果的影响[J].山西医药杂志,2018,47(13):1621-1623.
[11]吕佳.探究集束化护理措施对重型颅脑损伤患者气管切开术后并发症的预防[J].心血管外科杂志(电子版),2020,9(3):210.

(收稿日期：2023-05-25)
(校对编辑：姚丽娜)

（上接第12页）

参考文献

[1]David Dries,Princiero Berlingerio Sante,Elmonem Mohamed A,et al. Molecular basis of cystinosis:geographic distribution,functional consequences of mutations in the CTNS gene,and potential for repair[J]. Nephron,2019,141(2).
[2]Town M,Jean G,Cherqui S,et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis[J].Nature Genetics,1998,18(4).
[3]Elmonem Mohamed A,Veys Koenraad R,Soliman Neveen A,et al.Cystinosis:a review[J].Orphanet Journal of Rare Diseases,2016,11(1).
[4]Yong-jia Yang,Yuan Hu,Rui Zhao,et al.First report of CTNS mutations in a Chinese family with infantile cystinosis[J].The Scientific World Journal,2015,2015.
[5]Emily Joyce,Jacqueline Ho,Areeg El-Gharbawy,et al. Value of renal biopsy in diagnosing infantile nephropathic cystinosis associated with secondary nephrogenic diabetes insipidus[J].Pediatric and Developmental Pathology,2017,20(1).
[6]Li Xiao-Qiao,Wu Di,Liang Xue-Jun,et al.The diagnosis of cystinosis in patients reveals new CTNS gene mutations in the Chinese population[J]. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism:JPEM,2019,32(4).
[7]王欣,张碧丽,陈晓颖,等.罕见病研究:CTNS基因突变致胱氨酸贮积症[J].中国当代儿科杂志,2021,23(12):1276-1281.
[8]William A Gahl,Jess G,Thoene,et al.Cystinosis[J].N Eng J Med,2002,347(2):111-21
[9]崔洁媛,葛兰兰,张东风,等.胱氨酸病婴儿型(肾病型)1例报告并文献复习[J].临床儿科杂志,2021,39(12):909-911.
[10]Steinherz R,Tietze F,Gahl W A,et al. Cystine accumulation and clearance by normal and cystinotic leukocytes exposed to cystine dimethyl ester[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,1982,79(14).
[11]Cherqui S,Kalatzis V,Trugnan G,et al.The targeting of cystinosin to the lysosomal membrane requires a tyrosine-based signal and a novel sorting motif[J].The Journal of Biological Chemistry,2001,276(16).
[12]Kalatzis V,Cherqui S,Antignac C,et al.Cystinosin,the protein defective in cystinosis,is a H(+)-driven lysosomal cystine transporter[J].The EMBO Journal,2001,20(21).
[13]Ekaterina A. Ivanova,Fanny O. Arcolino,Mohamed A. Elmonem,et al. Cystinosin deficiency causes podocyte damage and loss associated with increased cell motility[J]. Kidney International,2016,89(5).
[14]Wilmer Martijn J,Emma Francesco,Levtchenko Elena N.The pathogenesis of cystinosis:mechanisms beyond cystine accumulation[J].American journal of physiology.Renal physiology,2010,299(5).
[15]Prencipe Giusi,Caiello Ivan,Cherqui Stephanie,et al. Inflammasome activation by cystine crystals:implications for the pathogenesis of cystinosis[J].Journal of the American Society of Nephrology:JASN,2014,25(6).
[16]Martijn J.Wilmer,Erik I.Christensen,Lambertus P.van den Heuvel,et al.Urinary protein excretion pattern and renal expression of megalin and cubilin in nephropathic cystinosis[J].American Journal of Kidney Diseases,2008,51(6).
[17]顾洁,朱若昕,李栋.经基因分析确诊的原发性范可尼综合征一例报告[J].天津医药,2018,46(04):422-426.
[18]涂娟,陈朝英,曹力,等.41例儿童肾小管酸中毒的临床分析[J].中国医刊,2016,51(06):67-70.
[19]Elmonem Mohamed A,Makar Samuel H,van den Heuvel Lambertus,et al. Clinical utility of chitotriosidase enzyme activity in nephropathic cystinosis[J].Orphanet Journal of Rare Diseases,2014,9(1).
[20]李晓侨,巩纯秀.胱氨酸贮积症诊疗进展[J].临床儿科杂志,2020,38(2):156-160.
[21]Kluck Rika,Müller Sophia,Jagodzinski Celina,et al. Body growth, upper arm fat area, and clinical parameters in children with nephropathic cystinosis compared with other pediatric chronic kidney disease entities[J].Journal of Inherited Metabolic Disease,2022,45(2).
[22]Harrison Frank,Yeagy Brian A,Rocca Celine J,et al. Hematopoietic stem cell gene therapy for the multisystemic lysosomal storage disorder cystinosis[J].Molecular Therapy:The Journal of the American Society of Gene Therapy,2013,21(2).
[23]K. Kuczborska,J.Gozdowska,D.Lewandowska,et al.Therapeutic problems and pregnancy in a patient with infantile nephropathic cystinosis:a case report[J].Transplantation Proceedings,2019,51(2).

(收稿日期：2023-04-25)　　(校对编辑：姚丽娜)