

· 短篇论著 ·

以局灶节段硬化性肾小球肾炎为病理特点的Donnai-Barrow综合征1例并文献复习*

马 岩¹ 刘 静² 罗 丹¹ 杨星星¹ 韦性娇¹ 梁丽俊^{2,*}

1.宁夏医科大学临床医学院(宁夏 银川 750004)

2.宁夏医科大学总医院儿科(宁夏 银川 750000)

【摘要】目的 探讨儿童Donnai-Barrow综合征(Donnai Barrow syndrome,DBS)患者的临床特点及病理类型。**方法** 回顾性分析2022年4月就诊于宁夏医科大学总医院儿科的1例Donnai-Barrow综合征患儿的临床资料,并分别以“Donnai Barrow”、“FOAR”为检索词检索中国知网、万方数据库、PubMed数据库自建库至2022年5月的相关文献。结合本病例及其他已报道的受累者,总结DBS的临床特点、诊疗经过及可能预后。**结果** 患儿,女,13岁11月,因“发现蛋白尿13年余”就诊于宁夏医科大学总医院儿科,完善基因检测后确诊为DBS,结合肾活检病理结果诊断为“慢性肾小球肾炎 局灶节段硬化性肾小球肾炎(NOS型)”。总结目前已报道的74例DBS患者中有36.49%的受累者存在蛋白尿,其中3例完善肾脏穿刺后病理结果提示肾小球硬化。**结论** 绝大多数DBS患者主要肾脏异常表现为蛋白尿,尽早完善肾穿刺活检对于明确DBS肾脏损害性质,提早预防肾衰竭、避免相关并发症具有指导意义。

【关键词】 Donnai-Barrow综合征;局灶节段硬化性肾小球肾炎;儿童**【中图分类号】** R725.9**【文献标识码】** D**【基金项目】** 宁夏回族自治区重点研发计划 2022BEG03119**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2024.4.001

Donnai Barrow Syndrome with Focal Segmental Sclerosing Glomerulonephritis: A Case Report and Literature Review*

MA Yan¹, LIU Jing², LUO Dan¹, YANG Xing-xing¹, WEI Xing-jiao¹, LIANG Li-jun^{2,*}.

1.Clinical Medicine School of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

2.Department of Pediatrics, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750000, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Abstract: Objective To explore the clinical characteristics and pathological types of children with Donnai Barrow syndrome(Donnai Barrow syndrome,DBS)

Method: A retrospective analysis was conducted on the clinical data of a pediatric patient with Donnai Barrow syndrome who visited the Department of Pediatrics at Ningxia Medical University General Hospital in April 2022. Relevant literature from China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Database, and PubMed Database were searched using the keywords "Donnai Barrow" and "FOAR" until May 2022. Based on this case and other reported affected individuals, summarize the clinical characteristics, diagnosis and treatment process, and possible prognosis of DBS. The patient, a 13 year old and 11 month old woman, was diagnosed with DBS at the Pediatrics Department of Ningxia Medical University General Hospital due to the discovery of proteinuria for over 13 years. After completing genetic testing, the diagnosis was confirmed, and combined with renal biopsy pathological results, the diagnosis was "chronic glomerulonephritis focal segmental sclerosis glomerulonephritis (NOS type)". Summary: Currently, 36.49% of the 74 reported DBS patients have proteinuria, among which 3 patients showed glomerulosclerosis after complete renal biopsy. **Conclusion:** The majority of DBS patients have proteinuria as the main renal abnormality. Improving renal biopsy as soon as possible is of guiding significance for clarifying the nature of renal damage in DBS, preventing renal failure early, and avoiding related complications.

Keywords: Donnai-Barrow Syndrome; Focal Segmental Sclerosing Glomerulonephritis; Children

Donnai-Barrow综合征(Donnai Barrow syndrome,DBS)是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病,目前国内尚无报道,全球已发表的临床病例仅有74例。DBS可影响身体的多个系统,其主要特征为:典型的头面部异常(眼球突出并且眼距过宽等)、高度近视、耳聋和低分子量蛋白尿^[1]。现将1例以局灶节段硬化性肾小球肾炎为主要肾脏表现的儿童Donnai-Barrow综合征诊疗经过总结如下,并通过文献复习,以提高对Donnai-Barrow综合征的认识。

1 资料与方法

1.1 本病例一般资料 患儿,女,13岁11月,主因“发现蛋白尿13年余”就诊于我科门诊,追问病史如下:患儿婴儿期即发现蛋白尿,家属未予重视。患儿自1岁时发现听力障碍、语言发育不佳、走路迟缓,2015年完善听力相关检验检查后,确诊为“感音神经性耳聋(双耳,极重度)”,2017年11月完善右侧乳突切开,上鼓室、鼓室、面隐窝开放,人工耳蜗植入术,现患儿听力可,基本不影响正常生活。患儿自2岁时发现视力障碍,2021年7月完善眼科相关检验检查及基因监测后,确诊“Donnai-Barrow综合征;视神经杆细胞营养不良;双眼早发性高度近视;双眼高

度近视视网膜病变”,未予特殊处理,现患儿佩戴近视眼镜后基本不影响正常生活。2021年7月患儿查尿常规示尿蛋白3+,无发热,无尿频、尿急、尿痛,无尿量明显减少,无夜尿增多,无肉眼血尿及尿色异常,无眼睑及双下肢浮肿,无腰痛、骨痛及乏力等症状,为求进一步诊治,遂于2021年8月复查,完善相关检验阳性结果如下:肾功能示肌酐 77μmol/L,胱抑素C 1.42mg/L;24h尿蛋白定量示1468.00mg/24h;尿常规示红细胞 26.10个/uL,上皮细胞计数 55.7个/uL,细菌计数 130.2个/uL,红细胞(高倍视野)4.7个/HPF,上皮细胞(高倍视野)10.0个/HPF,隐血 1+,尿蛋白 3+,遂以“蛋白尿原因待查”收住院进一步诊治。入院后患儿查体:身高160cm,体重45kg,体重指数(Body Mass Index,BMI) 17.57kg/cm²;全身皮肤未见皮疹及出血点,颜面部、双下肢无浮肿;心、肺、腹查体未见异常;双侧肾区叩击痛阴性,双侧肋脊点、肋腰点、输尿管点压痛阴性;神经系统查体均未见异常。入院后反复多次完善尿常规示隐血 +- ~ 3+,尿蛋白 2+~3+;血生化示肌酐 CREA 74.5~76.1 μmol/L,胱抑素C 1.47~1.55 mg/L,视黄醇结合蛋白 RBP 19.98 ~21.22 mg/L;尿红细胞相位示RBC:15-20/HPF,正常RBC:90%,异常

【第一作者】 马 岩,女,住院医师,主要研究方向:肾脏、内分泌。E-mail: 1020929335@qq.com**【通讯作者】** 梁丽俊,女,教授,主要研究方向:肾脏、内分泌。E-mail: lianglijunxx@sina.com

RBC:10%; 双肾输尿管膀胱彩超示未见明显异常。入院后完善肾脏穿刺, 病理结果显示: 肾穿刺组织16个肾小球, 其中2个球性硬化肾小球, 其余肾小球基底膜空泡变性, 局灶节段性系膜细胞轻度增生, 其中4个可疑球囊粘连肾小球; 肾小管上皮细胞空泡及颗粒样变性; 肾间质灶状细胞浸润; 小动脉未见明确病变; 免疫荧光: 6个肾小球, IgA(-), IgG(-), IgM(+), C1q(-), C3(-), FRA(-); 病理诊断考虑: 局灶节段硬化性肾小球肾炎(Focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)(NOS型)(详见图1、图2)。结合患儿病史, 现有症状、体征及相关检验检查, 诊断为:

“1.慢性肾小球肾炎 局灶节段硬化性肾小球肾炎(NOS型) 慢性肾脏病1期; 2.Donnai-Barrow综合征; 3.视锥视杆细胞营养不良; 4.双眼早发性高度近视; 5.双眼高度近视视网膜病变; 6.感音神经性耳聋”, 嘱患儿出院后: 低盐低脂饮食, 避免劳累, 适量活动, 预防感染; 口服肾炎康复片、氯沙坦钾(注意监测血压, 如无低血压、头晕等症状后可逐渐调整药物用量), 定期门诊随访。

该患儿现就读于特殊障碍学校, 家族中无类似病情家属, 患儿妹妹有先天性心脏病病史(动脉导管未闭 4mm, 于2021年3月完善经皮动脉导管封堵术)。患儿无任何不适, 复查尿常规示隐血+, 尿蛋白+; 尿微量白蛋白示59.2mg/L; 尿微量白蛋白/肌酐10.63mg/mmol; 24h尿蛋白1.310g/24h。目前规律服药: 肾炎康复片、氯沙坦钾。

1.2 方法 以“Donnai Barrow”、“FOAR”为检索词检索中国知网、万方数据库、PubMed数据库自建库至2022年5月的相关文

献, 未查阅到相关中文文献, 共检索到符合条件的相关外文文献共53篇, 累计报道DBS患者共74例, 选取其中的15篇作为引用^[1-15]。

2 结果

已报道的病例中除去性别不详的12位患者, 男性与女性患者的人数相同, 各占总病例数的42%, 据统计受累个体父母近亲婚配的比例较高, 占总病例数的38%。绝大多数患者在儿童期被确诊, 已报道病例中小于14岁的患者占总人数的70%, 其中年龄最小的患儿在母亲孕19周B超检查提示异常后终止妊娠而分娩, 年龄最大的患者69岁。目前已报道病例中出生于亚洲、欧洲、美洲、非洲的受累个体均存在, 其中欧洲30例(40.54%)、亚洲26例(35.14%)、美洲7例(9.46%)、非洲1例(1.35%)、大洋洲0例(0%), 详见表1。

74例受累者中, 仅有2例(2.70%)无特殊面容, 大多数存在前穹窿大、眼裂下斜、眼距过宽、耳位较低、鼻梁塌陷等异常面容。已知严重近视的患者有29例(39.19%), 其中存在视网膜脱离的12例(16.22%), 已知存在听力损失的有30例(40.54%), 其中诊断为感音神经性耳聋的17例(22.97%)。部分患者还合并有其他脏器畸形, 根据统计结果以胼胝体发育不良、先天性膈疝、脐膨出最为多见, 分别为18例(24.32%)、15例(20.27%)、10例(13.51%), 详见表2。已知以蛋白尿为主要肾脏表现的DBS患者27例(36.48%), 其中仅有3例(4.06%)完善肾脏穿刺活检后病理结果显示肾小球硬化。

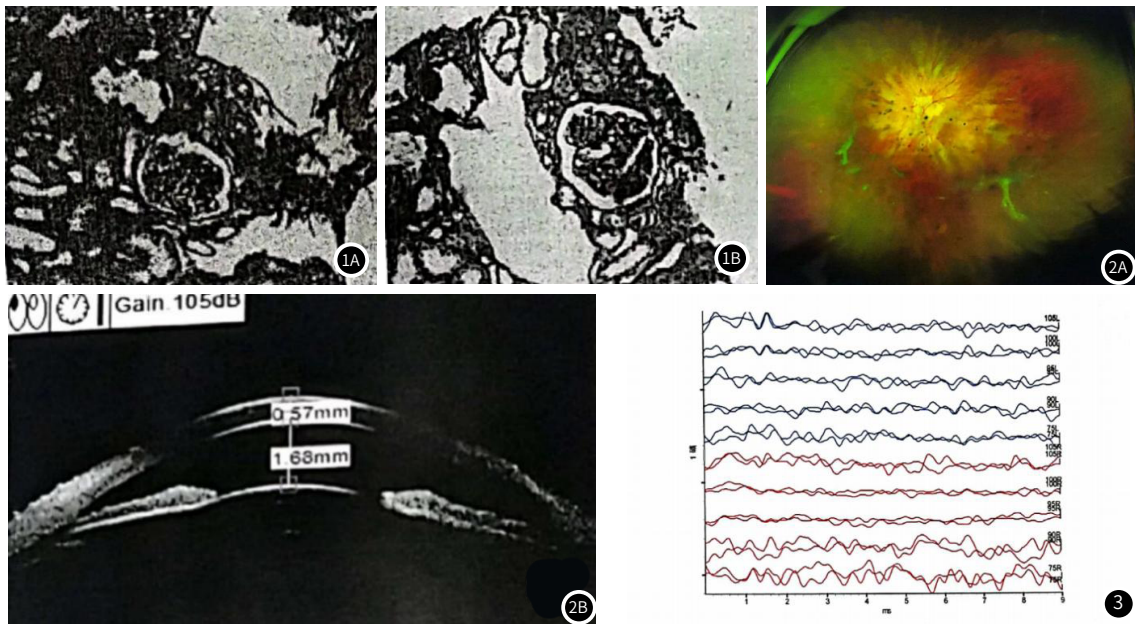


图1 Donnai-Barrow综合征患儿肾脏穿刺镜下病理结果。图1A~图1B: 肾小球基底膜空泡变性, 局灶节段性系膜细胞轻度增生; 肾小管上皮细胞空泡及颗粒样变性; 肾间质灶状细胞浸润。**图2** Donnai-Barrow综合征患儿眼科相关检查。图2A: 眼底检查示高度近视, 呈豹纹状改变可见漆样裂纹、中心凹下出血、富克斯斑, 以及脉络膜新生血管; 图2B: 眼科超声生物显微镜检查示双眼前房浅、双眼房角窄。**图3** Donnai-Barrow综合征患儿脑干听觉诱发电位检查波形图示双耳异常: 左耳, 105dB nHL 刺激时各波波型分化差, 重复性差, 未见明确波形出现; 右耳, 105dB nHL 刺激时各波波型分化差, 重复性差, 未见明确波形出现。

3 讨论

Donnai-Barrow综合征(DBS)首次报道于1993年, 由于许多受累的妊娠被终止或者继发于先天畸形的围产期死亡, 目前已被报道的病例有限^[2]。DBS的病因并不是十分明确, 目前低密度脂蛋白受体相关蛋白2(Low density lipoprotein receptor-related protein-2, LRP2)是唯一已知的相关基因, 可通过LRP2致病性变异的检测确诊该病^[3]。也正是由于LRP2的存在, 将DBS和FOAR综合征这两个曾经被当作不同疾病报道的实体联系在一起, 让人们知道其本质上是相同的^[4], 目前除了DBS和FOAR综合征, 还未发现其他表型与LRP2的致病性变异相关^[3]。DBS的发病率是否与性别、年龄、出生地等因素有关暂无明确研究。

DBS的最主要的特征性表现有颅面部畸形(前穹窿较大、囟门

增大、眼球明显宽阔、眼球增大、眼距过宽、眼睑裂向下倾斜、耳朵后倾、鼻梁凹陷、鼻型矮小等)、眼部异常(高度近视、视网膜脱离、视网膜营养不良和进行性视力丧失等)、感音神经性耳聋、先天性多脏器发育异常(以蛋白尿为主要表现的肾脏异常、胼胝体发育不全、先天性膈疝、脐膨出、先天性心脏病等)、智力障碍、生长发育落后等^[1-2,7,8]。其中, 因为先天性膈疝易导致呼吸功能不全和持续性肺动脉高压, 所以受累患儿围生期死亡率较高^[8]。此外, DBS是否会造成精神方面的异常, 目前还没有十分准确的定论, 2009年Samantha Stora等人报道了1例合并精神异常的DBS患者, 精神病学评估指出, 该患者可能从小就有精神病, 目前该患者有情绪波动和抑郁症状, 但目前仍无法明确该

表1 74例全球报道DBS患者的基本情况

统计指标	性别			年龄			父母有无血缘关系		
	男	女	不详	<14岁	≥14岁	不详	有	无	不详
人数(人)	31	31	12	52	10	12	28	24	22
比率(%)	41.89	41.89	16.22	70.27	13.51	16.22	37.84	32.43	29.73
统计指标	国家								
	英国	意大利		法国	瑞典	俄罗斯	比利时	葡萄牙	欧洲未知国家
人数(人)	9	6		5	4	2	2	1	1
比率(%)	12.16	8.11		6.76	5.41	2.70	2.70	1.35	1.35
统计指标	国家								
	阿拉伯联合酋长国	沙特阿拉伯王国		印度	巴基斯坦	伊拉克	美国	塞内加尔	
人数(人)	12		7	3	2	2	7	1	
比率(%)	16.22		9.46	4.06	2.70	2.70	9.46	1.35	

表2 74例全球已报道DBS患者的主要临床特点

统计指标	面容							
	前穹隆较大	低耳位耳朵后倾	眼距过宽、眼裂下斜、眼球增大		鼻梁凹陷鼻型矮小		小颌畸形、颌后缩	无特殊面容
人数(人)	23	20	36		35		6	2
比率(%)	31.08	27.03	48.65		47.30		8.11	2.70
统计指标	眼部异常							
	严重近视	弱视	远视	斜视	青光眼	白内障	白眼症	视网膜脱离
人数(人)	29	1	1	7	2	8	1	12
比率(%)	39.19	1.35	1.35	9.46	2.70	10.81	1.35	16.22
统计指标	眼部异常				耳部异常			
	脉络膜异常	虹膜异常	玻璃体异常	眼球震颤	听力正常	听力损失	感音神经性耳聋	
人数(人)	12	11	5	3	5	30	17	
比率(%)	16.22	14.86	6.76	4.06	6.76	40.54	22.97	
统计指标	脏器畸形							
	胼胝体发育不良	颅缝早闭	先天性心脏病	肺发育不良	先天性膈疝		脐膨出	
人数(人)	18	1	3	4	15		10	
比率(%)	24.32	1.35	4.06	5.41	20.27		13.51	
统计指标	脏器畸形							
	腹壁发育不全或腹肌缺失		肠扭转	腹股沟疝、脐疝	骨骼发育异常	生殖器发育异常		
人数(人)	1		7	6	5	1		
比率(%)	1.35		9.46	8.11	6.76	1.35		

患者的精神异常是否由DBS所导致^[5]。自此之后一直没有新的有关DBS患者精神相关异常的研究发表，直至2012年Henry Roane等人的文章中首次报道了1例出现重复性自残行为(Self-Injurious Behavior,SIB)的DBS患者，并提出潜在的DBS特殊基因型可能会影响该人群中SIB的表型表达或者由于DBS相关的发育障碍使某些患者容易发展出各种SIB表现^[9]。与其他已报道的病例不同的是，本文报道的病例整体症状较轻，除了眼裂稍向下倾斜、眼距较宽之外，该受累个体没有十分明显的DBS特征性面容，她智力正常，可适应校园生活，生长发育与同龄儿相比无明显落后，没有胼胝体发育不全、膈疝、脐膨出等脏器发育异常，她的主要临床表现为高度近视等眼部异常、双侧感音神经性耳聋和蛋白尿。

目前为止有关DBS患者的肾脏异常相关研究较多。在成熟的肾脏中，巨蛋白在肾近端小管中强烈表达，而DBS患者由于LRP2编码的巨蛋白缺失或功能异常，巨蛋白介导的配体重吸收和逆行穿梭受损、巨蛋白配体复合体内体滞留、内质网应激和/或线粒体

损伤可能导致不同程度的近端肾小管功能障碍，从而阻止正常肾近端小管重新摄取巨蛋白配体，导致受累者尿中低分子蛋白过量溢出^[10-11]。因此绝大多数DBS患者的肾脏异常都是以蛋白尿为首表现，但不同的DBS患者其肾脏表现具有个体差异性。部分患者仅表现为孤立的低分子蛋白尿，也有患者表现为蛋白尿伴高血钙和肾钙素沉着症^[6]。2010年Ihab SakrShaheen等人报道了第一个完善肾脏穿刺后被描述为局灶性节段性肾小球硬化(FSGS)的DBS患者^[12]，本文报道的受累个体与其具有一定相似性，这2位患者均是无意间发现蛋白尿，完善肾穿刺活检后确诊为FSGS，且均尚未出现肾性高血压、肾功能损害等表现。2010年报道的病例正在接受血管紧张素转换酶抑制剂的治疗，本文报道的受累者正在规律服用肾炎康复片、氯沙坦钾进行治疗，从而减少蛋白尿并减缓肾功能衰竭的进展^[12]。此后Storm T、Anglani F等人又陆续发现2例完善肾活检后表现为肾小球硬化的患者^[6,11]，其

(下转第6页)