

· 论著 ·

儿童原发性I型高草酸尿症伴慢性肾衰竭一例并文献复习*

刘 涛 王文红* 范树颖 吴 瑕

天津市儿童医院(天津大学儿童医院)肾脏科、天津市儿科研究所、天津市儿童出生缺陷防治重点实验室(天津 300134)

【摘要】目的 总结罕见儿童原发性I型高草酸尿症(PH1)的临床资料,为临床医生对该病的早期诊治提供帮助。方法 回顾分析1例PH1患儿的临床特点、基因变异情况,并进行文献综述。结果 患儿男,7岁,因“7天前吐泻2天,浮肿4天,发现尿检异常、血肌酐升高6小时”入院于我院肾脏科病房,入院后发现患儿存在肾衰竭、肾性贫血、高血压,肾脏B超提示肾结石、肾椎体钙化,基因检测提示AGXT纯合变异,结合患儿存在“肾结石、肾衰竭”家族史,诊断原发性I型高草酸尿症(AGXT基因变异),因患儿已错过最佳治疗时机,在诊断后2个月死亡。结论 对于临床有肾结石的患儿应尽早行原发性高草酸尿症筛查,早期诊断及治疗可能改善该病预后及延长寿命。

【关键词】原发性;高草酸尿症;AGXT;儿童;肾衰竭

【中图分类号】R692

【文献标识码】A

【基金项目】天津市医学重点学科(专科)建设项目资助(TJYXZDXK-040A)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.1.005

Primary Hyperoxaluria Type 1 with Chronic Renal Failure: A Case Report and Literature Review*

LIU Tao, WANG Wen-hong*, FAN Shu-ying, WU Xia.

Department of Nephrology, Tianjin Children's Hospital (Tianjin University Children's Hospital), Tianjin Institute of Pediatrics, Tianjin Key Laboratory of Birth Defects Prevention, Tianjin 300134, China

Abstract: Objective To summarize the clinical data of rare primary type 1 hyperoxaluria (PH1) in children. **Methods** The clinical characteristics and gene variation of 1 child with PH1 were analyzed and literature review was carried out. **Results** A seven years old boy hospitalized in our hospital kidney ward because of vomiting and diarrhea for 2 days prior to 7 days, edema lasted for four days, abnormal urine test and elevated serum creatinine for six hours. After admission, we found that he had renal failure, renal anemia, high blood pressure, kidney stones, calcification of renal vertebrae, and genetic testing suggests homozygous AGXT variation. Combined with positive family history, primary hyperoxaluria type 1 (AGXT gene variation) was diagnosed. The patient died two months after his diagnosis of primary hyperoxaluria type 1 because he had missed the best time for treatment. **Conclusion** Screening for primary hyperoxaluria should be performed as soon as possible for children with clinical kidney stones. Early diagnosis and treatment may improve prognosis and prolong life.

Keywords: Primary; Hyperoxaluria; AGXT; Childhood; Renal Failure

原发性高草酸尿症(primary hyperoxaluria, PH)是由于内源性草酸盐产生过多,过量的草酸盐从肾脏排泄,使草酸钙晶体在肾实质中大量沉积,造成血尿、泌尿系结石、肾组织钙化、肾衰竭等泌尿系统损害,以及心血管、视网膜、骨、关节等多系统受累的代谢性疾病,又称原发性草酸盐肾病^[1-2]。原发性I型高草酸尿症(PH1)作为PH的一个亚型,其中欧地区活产婴儿中的发病率为1/10万^[3],国内尚无其发病率的相关报道。PH1临床表现多样,容易被误诊及漏诊,本例患儿确诊PH1时就已经发展为慢性肾脏病5期,已失去最佳的治疗时机因此警示我们早期诊断及治疗对PH1患儿至关重要。本文总结1例PH1患儿的临床特点,并对PH1的病因、发病机制、临床表现、诊断、治疗等方面进行概述,以期临床医生对该病的早期诊治提供帮助。

1 临床资料

患儿,男,7岁,因“7天前吐泻2天,浮肿4天,发现尿检异常、血肌酐升高6小时”入院于我院肾脏科病房。入院前7天无明显诱因出现呕吐,共3次,非喷射性,为胃内容物,量中等,无胆汁及咖啡样物,伴有腹泻,2-3次/日,为黄色稠便,无脓血,不伴腹痛,2天后吐泻均自行缓解。入院前4天出现颜面部浮肿,逐渐加重并波及双足,伴乏力,入院当天出现尿量减少,21小时内共排尿2次,末次尿为入院前9小时,量约10mL,尿色黄清。入院前6小时于当地医院查“血肌酐1338μmol/L、尿常规示尿蛋白3+”,病程中无多饮多尿、夜尿增多,近1日精神欠佳。

个人史:患儿系其母G3P2,胎儿期39周剖宫产出生(自愿剖宫产),否认生后缺氧窒息史。出生体重3.1Kg,生长发育略落

后于同龄儿,智力运动发育正常。既往史:患儿3~4岁时曾于天津市眼科医院行“双眼斜视相关手术”;1月前曾有排红色尿病史,未予诊治;否认肾毒性药物使用史,否认肝炎等传染病接触史。家族史:父母均体健,否认家族遗传病史。母亲孕产史:G1P1,女孩,1岁余时因“肾衰竭、肾萎缩、肾结石”去世;G2P1,孕1月余自然流产;G3P2,本患儿;G4P3,女孩,2岁,体健。

体格检查:体温37.4℃,脉搏110次/分,呼吸25次/分,血压120/90mmHg,体重23Kg(位于同年龄同性别儿童体重的-1SD),身高120cm(位于同年龄同性别儿童身高的-1SD~-2SD),神清,精神稍弱,能自主对答,呼吸平,面色苍黄,粗侧视力及听力正常,颜面部及双足轻度浮肿,腹部膨隆,移动性浊音(+),心音有力,律齐,各瓣膜区未闻及杂音,双肺呼吸音粗,未闻及啰音,周身未见皮疹,关节无肿痛,四肢无活动受限。

辅助检查(括号内为正常范围):血常规:红细胞 $2.27 \times 10^{12}/L$ ($3.5 \times 10^{12}/L \sim 5.5 \times 10^{12}/L$),血红蛋白59 g/L(110~160g/L),红细胞平均体积78.4 fL(80~100fL),平均血红蛋白量26 pg(26~31 pg),平均血红蛋白浓度331g/L(310~370g/L),网织红细胞比率1.86%(0.5%~1.5%),白细胞及血小板计数正常;肾功能:肌酐1431μmol/L(30~47μmol/L),尿素69.2mmol/L(1.78~6.42 mmol/L),尿酸430μmol/L(202~417μmol/L),公式估算法计算肾小球滤过率eGFR 10.15mL/(min·1.73m²)[80~120mL/(min·1.73m²)];电解质:钠131mmol/L(135~145mmol/L),钾5.66mmol/L(3.5~5.5mmol/L),氯90.5mmol/L(96~106 mmol/L),钙1.52mmol/L(2.25~2.75mmol/L),磷3.26mmol/L

【第一作者】刘 涛,女,主治医师,主要研究方向:小儿肾脏病学。E-mail: 010liutao@163.com

【通讯作者】王文红,女,主任医师,主要研究方向:小儿肾脏病学。E-mail: docwwh@163.com

L(0.95~1.75mmol/L), 镁1.13mmol/L(0.7~1.0mmol/L); 静脉血气分析: pH7.183(7.32~7.42), 碱剩余-20.7mmol/L(-3~3 mmol/L); 肝功能正常; 心肌酶谱: 肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、肌酸激酶MB质量、肌钙蛋白T、乳酸脱氢酶均正常, 肌红蛋白162.9ng/mL(28~72ng/mL); 凝血功能正常; 血病原学检查未见异常; 免疫指标: 自身免疫抗体谱、抗中性粒细胞胞浆抗体谱均阴性, 免疫球蛋白、补体、淋巴细胞亚群比率、抗链O均正常范围; 液相串联质谱法遗传代谢病筛查示Cit/Phe、Gly/Ala、Phe/Tyr、CO和多种脂酰肉碱增高, Gln: Cit、C3/C2降低, 结合尿遗传代谢病筛查结果, 考虑上述改变为代谢性酸中毒以及用药引起, 但需要排除复合型脂肪酸代谢异常的可疑; 其他: C反应蛋白、血沉正常范围, 降钙素原0.49ng/mL, 铜蓝蛋白正常, 叶酸、维生素B12正常, 铁蛋白824.6ng/mL(30~400 ng/mL), 促红细胞生成素4.41(5.4~31IU/L)。尿常规: 尿比重1.010, 酸碱度≤5.0, 隐血1+, 尿蛋白3+, 白细胞酯酶2+, 沉渣镜检红细胞3~6个/高倍视野, 白细胞2+个/高倍视野; 肾脏早期损伤尿液指标: 视黄醇结合蛋白3.66 mg/L(0~0.7mg/L), α_1 -微球蛋白73.9(<6mg/L), β_2 -微球蛋白1.74(0.1~0.3mg/L), 微量白蛋白625.2(0~20mg/L), 转铁蛋白25.6 mg/L(<5mg/L), 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白823 ng/mL(0~100ng/mL), 微量白蛋白与尿肌酐比2328(0~30); 24小时尿蛋白定量69.8mg/d(0~150mg/d), 24小时尿钙定量0.84mg/(kg·d)[0~4mg/(kg·d)]; 尿液病原学检查: 尿液内毒素、3次尿培养、尿液革兰氏染色涂片均阴性; 气相色谱质谱联用法遗传代谢病尿筛查示轻度酮尿症伴糖尿。心电图示窦性心律, 大致正常心电图; 胸片示双肺纹理重, 心缘饱满; 肾脏B超示右肾71mm×35mm, 左肾78mm×37mm, 右肾孟宽8mm, 左肾孟宽7mm, 肾盏扩张, 双侧肾盏内均可见强回声团伴声影, 较大约8mm, 双肾弥漫性回声增强, 皮髓质结构不清, 右肾中部可见大小约12mm×7mm无回声结节, 边界清, 沿肾椎体走行可见多发斑状

强回声伴弱声影, 肾窦部回声明显减低, 血流信号显示不佳, 考虑双肾实质弥漫性病变、椎体钙化(见图1)。

基因变异分析: 获得父母知情同意后, 采集患儿和表型正常的父母外周血样本, 送检天津金域医学检验室, 通过全外显子测序及Sanger测序验证, 发现患儿AGXT基因第4外显子纯合变异位点NM_000030.2: c.466G>A(p.Gly156Arg), 该变异位错义突变, 患儿父亲及母亲均杂合携带(见图2), 该基因变异在美国医学遗传学与基因组学学会指南中提示均有致病性。

诊断: 患儿既往曾有排红色尿病史, 临床存在无尿、浮肿、蛋白尿, 血肌酐明显升高、电解质紊乱、代谢性酸中毒、贫血(血红蛋白59g/L~72g/L、促红细胞生成素4.41IU/L降低)、高血压、双肾大小位于正常低限, eGFR 10.15mL/(min·1.73m²), 诊断慢性肾脏病5期。患儿同胞姐姐1岁时因“肾衰竭、肾结石”去世, 患儿肾脏B超见肾结石、肾椎体钙化, 因此考虑患儿可能为遗传性肾结石/肾钙质沉着症相关疾病, 遂经家属同意行全外显子组基因测序, 结果显示患儿存在AGXT基因纯合变异, 父母均杂合携带AGXT基因变异位点, 诊断原发性高草酸尿症I型(AGXT基因变异)。最终诊断: PH1(AGXT基因变异)、慢性肾脏病5期、肾结石、贫血、高血压。

治疗及随访: 入院后紧急行腹膜透析腹腔置管术, 术后予2.5%低钙腹膜透析液行腹膜透析治疗, 并根据浮肿、血压、血肌酐、电解质、血气分析、腹水化验等情况调整腹膜透析治疗方案, 过程中辅以维持内环境稳定、呋塞米利尿、硝苯地平降压、促红细胞生成素皮下注射、补充活性维生素D及钙剂、口服复方氨基酸胶囊减轻负氮平衡等对症治疗。住院2天, 患儿血电解质紊乱及酸碱失衡得以纠正, 浮肿减轻, 共住院10天, 患儿仍无尿, 生命体征平稳, 血肌酐1219 μ mol/L, 自动出院。出院后患儿于当地医院住院继续行腹膜透析治疗, 出院后2个月患儿因“浮肿进行性加重、血肌酐进行性升高及多脏器功能衰竭”死亡。

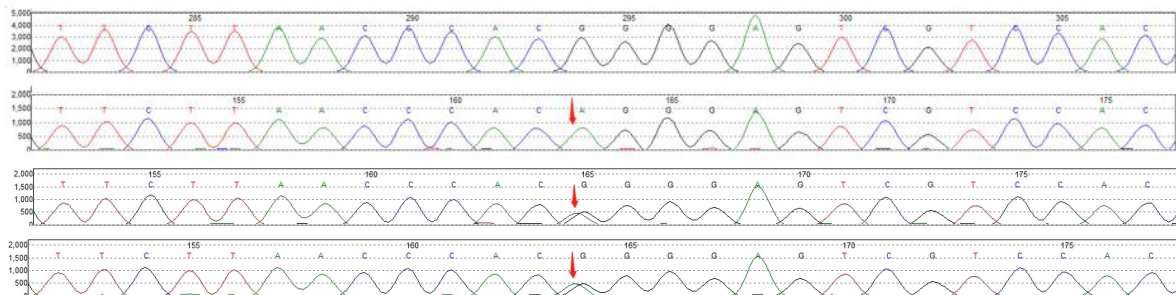
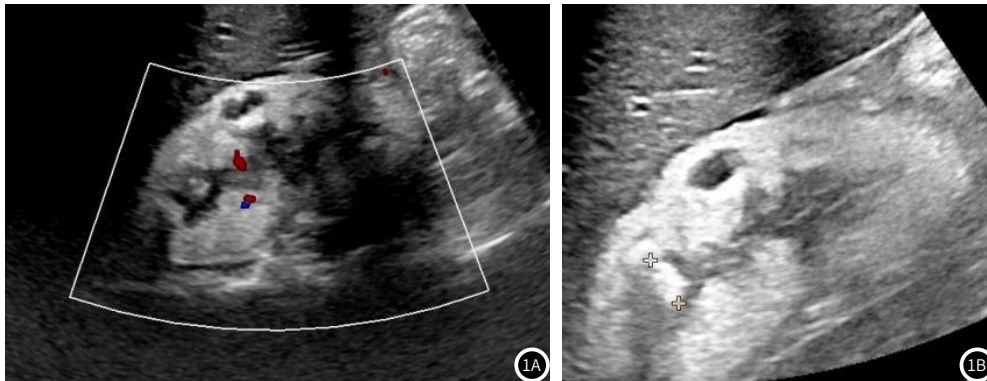


图1 AGXT基因变异患儿肾脏超声影像 1A: 肾脏血流信号显示不佳; 1B: 双肾实质弥漫病变, 可见肾囊肿、肾结石征象, 如图中箭头所示。图2 患儿及其父母AGXT基因测序图。

2 讨论

PH是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病, 为乙醛酸代谢性疾病, 在分子水平上分为3种类型, 分别为PH1(AGXT基因变异)、PH2(GRHRP基因变异)、PH3(HOGA1基因变异), 其中PH1为发病率最高的一种亚型, 约占PH的80%。PH1由AGXT基

因缺陷引起, 造成乙醛酸在丙氨酸-乙醛酸氨基转移酶(alanine glyoxalate aminotransferase, AGT)的相关功能障碍, 使乙醛酸不能转化为甘氨酸, 在LDH作用下产生草酸。在疾病早期过量的草酸盐大多通过肾脏排泄, 当草酸盐在尿液中饱和, 可导致肾小管管腔内形成晶体和复合物, 草酸盐的形成可激活炎症小体, 触

发肾小管上皮细胞的坏死和草酸盐晶体在肾脏的钙质沉着,促进肾间质纤维化形成,使肾小球滤过率进行性下降^[4-6]。在疾病后期,血浆草酸盐水平随着肾小球滤过率下降进行性升高,草酸盐可沉积在心血管、视网膜、骨、关节等系统引起多系统受累。

PH1表现出明显的遗传异质性,大多数患儿在儿童期就出现肾结石。PH1肾脏损害多以以下形式呈现:(1)无症状;(2)偶尔有肾结石排出、血尿;(3)复发性尿石症;(4)复发性尿石症伴有肾钙质沉着,最终发展为肾功能衰竭;(5)婴儿期可表现为生长缓慢、早期肾钙质沉着症和快速进展为终末期肾病^[7]。其次,PH1除引起肾脏损害外,可引起全身受累(又称草酸中毒),如骨骼肌肉可有骨痛、生长迟缓、骨折、肌病、关节炎,眼睛可有视力障碍、棕色视网膜沉积物,心血管系统可有动脉钙化、心力衰竭、心律失常、心脏传导阻滞等,内分泌系统可有甲状腺功能减退,皮肤可有皮肤瘙痒、皮肤结节/坏疽,消化系统可有肠壁中草酸钙沉积,骨髓可有全血细胞减少等^[3]。本患儿有肾结石、肾钙质沉着、肾衰竭,除此之外胸片可见心影饱满,考虑存在心脏损害,双肺纹理粗重,未见肺部钙化表现,因患儿经济困难,无法完善其他脏器评估。

PH因临床表现多样而容易被误诊或漏诊,因此对于符合以下任何1条的患儿均应进行PH筛查^[3]:(1)首次出现肾结石的患儿;(2)复发性尿路结石;(3)患有肾钙质沉着症;(4)在任何体液或组织中存在草酸盐晶体;(5)有PH或反复发作的尿路结石或肾钙质沉着症的家族史。PH1的筛查项目包括:询问病史,除外继发性高草酸尿症,行尿草酸盐(UOx)水平、尿乙醇酸水平、尿结晶成分分析、草酸吸收试验、血草酸盐(POx)水平[当GFR<60mL/(1.73m²·min)时]、血肌酐检测及基因检测、肾脏影像学检查^[3]。目前提倡通过检测体表面积相关的24小时UOx水平来确定高草酸尿症,且在测定24小时UOx期间不能补充任何形式的维生素C^[7]。当UOx>0.5mmol/(1.73m²·d)时为高草酸尿症,当UOx>0.7mmol/(1.73m²·d)时更有可能为代谢原因,但一些继发因素如克罗恩病、其他慢性肠道疾病、短肠综合征、继发于囊性纤维化的胰腺功能不全患者的UOx可>1mmol/(1.73m²·d)。肾功能正常的情况下,血草酸盐(plasma oxalic, POx)水平正常。随着肾脏钙质沉着,GFR逐渐下降,血液中的草酸盐的排除减少,POx逐渐升高,而UOx逐渐下降,DS Milliner报道当GFR<30 mL/(min·1.73m²)时,患儿UOx排泄正常。POx对PH患者GFR下降有预测价值^[8]。PH1诊断的“金标准”是检测肝活检标本中AGT活性,其灵敏度>95%,但因检测具有创伤性及局限性,因此对于PH1患者基因检测已逐渐取代病理检查作为诊断PH1的重要依据。

根据PH1患者的疾病发展阶段应进行个体化治疗。PH1早期以保守治疗为主,目的是防止草酸盐在肾脏沉积。有结石引起尿路梗阻的病人,需行手术解除梗阻。当PH1出现透析指征时,行肾脏替代治疗或移植治疗,目的是防止全身草酸中毒的发生和进展。保守治疗中包括饮食、水化、一般药物治疗、靶向治疗。首先,饮食中应注意限制草酸及草酸前体的摄取(如大黄、坚果、杨桃、草莓、巧克力、绿叶蔬菜、维生素C等),保持正常钙摄入及谨慎补充维生素D。其次,水化推荐的液体摄入量为3L/(m²·d)。此外,一般药物治疗包括碱化尿液、补充维生素B6及预防钙盐沉积,碱化尿液可应用口服柠檬酸盐或枸橼酸盐,剂量为(0.1~0.15)g/(kg·d),分3次服用,碱化尿液理想尿PH值在6.2~6.8;维生素B6是AGT的辅助因子,在大约30%的PH1患者中,使用吡哆醇可减少尿草酸盐水平^[3],推荐吡哆醇起始剂量为5mg/(kg·d),以每日增长5mg/kg的速度增加到最大20mg/(kg·d),若PH1患者对吡哆醇治疗有反应性,则应持续治疗直至进行肝移植;预防钙盐沉积可应用焦磷酸盐及利尿剂^[3,9]。Lumasiran作为靶向RNA干扰治疗药物为2020年11月由美国FDA批准的首个用于PH1的治疗药物^[10]。Lumasiran通过皮下注射给药,给药方案基于体重确定,推荐剂量为(维持剂量在最后一次负荷剂量后1个月开始):<10kg,负荷剂量6mg/kg,每月1次,每次3剂,维持剂量3mg/kg,每月1次;10~20kg,负荷剂量6mg/kg,每月1次,每次3剂,维持剂量6mg/kg,每3个月1

次;≥20kg,负荷剂量3mg/kg,每月1次,每次3剂,维持剂量3 mg/kg,每3个月1次。目前还有正在开发的针对PH1的其他治疗方法,包括生物技术治疗药物(基因或蛋白质或细胞疗法)、小分子药物(分子伴侣或酶抑制剂)、草酸降解细菌或草酸降解酶等^[11]。对于保守治疗失败的患儿,可透析或移植治疗。透析治疗应选择高效的透析方案,建议每日日间血液透析联合夜间腹膜透析以增强草酸盐的总体清除,使血浆草酸盐水平控制在(30~45)μmol/L。移植治疗建议肝肾联合移植或肝移植后肾移植。

综上所述,PH1属于儿童罕见的遗传代谢性疾病,可能隐匿起病,临床上常由于对该病认识不足而导致漏诊或误诊,从而使患儿得不到及时或有效治疗。本例患儿7岁诊断为PH1时即为慢性肾衰竭(终末期),已失去最佳的治疗时机,通过总结本患儿的临床特点及诊治过程,提示以下几点:(1)对有肾脏病家族史的家庭,应做好遗传咨询及产前诊断;(2)对有肾结石或肾脏病家族史的患儿,生后应定期体检;(3)对所有肾结石患儿应尽早进行PH筛查,查找遗传病因,做到精准诊断及进一步适当的临床治疗,如此可能对改善患儿的预后有所帮助。

参考文献

- [1]孙婧,焦莉平.小儿草酸盐肾病1例报告[J].北京医学,2012,34(4):326-327.
- [2]荆焰,程霞.原发性高草酸尿症[J].临床内科杂志,2012,29(10):719-720.
- [3]Pierre Cochat,Sally-Anne Hulton,Cécile Acquaviva,et al.Primary hyperoxaluria Type 1:indications for screening and guidance for diagnosis and treatment[J].Nephrol Dial Transplant,2012,27(5):1729-1736.
- [4]Theresa Ermer,Kai-Uwe Eckardt,Peter S Aronson,et al.Oxalate,inflammation,and progression of kidney disease[J].Curr Opin Nephrol Hypertens,2016,25(4):363-371.
- [5]Marcia Bastos Convento,Edson Andrade Pessoa,Edgar Cruz,et al.Calcium oxalate crystals and oxalate induce an epithelial-to-mesenchymal transition in the proximal tubular epithelial cells:contribution to oxalate kidney injury[J].Sci Rep,2017,7(7):45740.
- [6]Shrikant R.Mulay,Jonathan N.Eberhard,Jyaysi Desai,et al.Hyperoxaluria requires TNF receptors to initiate crystal adhesion and kidney stone disease[J].J Am Soc Nephrol,2017,28(3):761-768.
- [7]Sally-Anne Hulton.The primary hyperoxalurias:a practical approach to diagnosis and treatment[J].Int J Surg,2016,36(Pt D):649-654.
- [8]Ronak Jagdeep Shah,Lisa E.Vaughan,Felicity T.Enders,et al.Plasma oxalate as a predictor of kidney function decline in a primary hyperoxaluria cohort[J].Int J Mol Sci,2020,21(10):3608.
- [9]John Fredy Nieto Rios,Monica Zuluaga,Lina Maria Serna Higuaita,et al.Primary hyperoxaluria diagnosed after kidney transplantation:report of 2 cases and literature review[J].J Bras Nefrol,2017,39(4):462-466.
- [10]李妍,王俐,何心.治疗原发性高草酸尿症1型新药Ox1umo[J].中国临床药理学杂志,2021,37(18):2508-2510.
- [11]Maria Dolores Moya-Garzon,Jose Antonio Gomez-Vidal,Alfonso Alejo-Armijo,et al.Small molecule-based enzyme inhibitors in the treatment of primary hyperoxalurias[J].J Pers Med,2021,11(2):74.

(收稿日期:2023-07-25)

(校对编辑:江丽华)