

Alport综合征一家系调查及其特征分析

刘长生¹,梁 华¹,翁 燕¹,周 开²
(1.浙江大学医学院附属第二医院,浙江 杭州 310009; 2.宁波市中医院,浙江 宁波 315000)

摘 要: 目的: 调查 Alport 综合征 (AS) 一家系的遗传方式及临床特点。方法: 对该家系 (21 人) 进行调查、临床相关生化检查和眼、耳特殊检查。结果: 本家系发病率为 66.7%, 为性连锁显性遗传 (XD)。蛋白尿、眼病发生率分别为 63.6% 和 72.7%, 其中下方虹膜固定部位萎缩又占其眼病表现的 75%, 眼病与肾损害程度不相平行。血尿、神经性耳聋发生率分别为 81.8% 和 54.5%, 耳聋与肾损害程度相平行。结论: XD-AS 的蛋白尿和眼病发生率较高。下方虹膜固定部位萎缩可能是其眼部特征性病变之一。AS 患者进入肾功能不全阶段后, 可仅有蛋白尿而无血尿, 临床上应特别注意。关键词: 肾炎, 遗传性 遗传学; 肾炎, 遗传性 诊断
中图分类号: R692.3; R596 文献标识码: A 文章编号: 1008-9292(1999) 04-0176-03

遗传性肾炎是一种以基底膜异常为病理特征, 以反复血尿伴或不伴神经性耳聋、眼病及慢性进展性肾功能衰竭为临床特征的家族性遗传性疾病。1961 年 Williamson 称之为 Alport 综合征 (AS), 即“眼、耳、肾综合征”, 一直沿用至今, 此病并非少见, 国内报道已日渐增多, 目前已达 90 余家系。现将本院所见一家系报道如下。

1 临床资料

1.1 先证者 女, 38 岁, 农民。6 年前其姐、弟均患有尿毒症而体检发现血、尿素氮 (BUN)、血肌肝 (Scr) 升高, 未检尿, 亦未作治疗。2 年前患者开始出现头昏、乏力, 1 周前出现少尿伴双下肢浮肿、咳嗽、咯痰、气促、夜间端坐呼吸, 于 1997 年 11 月 10 日入院。体检: BP 19/13 kPa, 发育正常, 面色苍白, 精神萎靡, 眼睑及双下肢水肿, 两肺底可闻及中、细湿罗音, 心界向左下扩大, HR 90 次/分, 律齐, 心尖区可闻及 II 级收缩期杂音, 肝脾肋下未及, 神经系统无异常。实验室检查: 血 RBC 1.394×10^{12} /L, Hb 42 g/L; WBC 5.67×10^9 /L; PL 88×10^9 /L; 尿常规示 RBC 0~1/HP, WBC 5~8/HP, 蛋白+; BUN 33.5 mmol/L, Scr 783.2 μ mol/L, 血钾 5.22 mmol/L, 血钠 143 mmol/L, 血氯 108 mmol/L, 血钙 1.51 mmol/L, 血磷 2.51 mmol/L, Ccr 6.5 ml/min, 血自身抗体 (-), 血乙肝抗原、抗体 (-), 血气分析示失代偿性代谢性酸中毒, 24 h

尿蛋白定量 2002 mg。双肾 B 超示左肾 5.92 $\times$ 2.95 cm², 右肾 6.38 $\times$ 2.21 cm², 心超示左室左房扩大, 左心室肥厚。胸片示两肺急性肺水肿, 心影增大, 电测听示双耳感应性耳聋 (> 70 分贝)。双眼下方虹膜固定部位萎缩。

1.2 家系调查 (见图 1)。

1.3 临床情况与实验室检查结果 本家系成员共 21 人 (不包括配偶, 但 I 包括在内), 除 3 例死亡外, 本文调查了余下 18 人的临床情况及尿常规、BUN、Scr、眼病、耳聋结果, 其中 11 人有尿常规异常伴或不伴肾功能损害、耳聋、眼病, 结果见表 1。

2 讨 论

2.1 诊断 目前 AS 的诊断包括临床、病理诊断及基因诊断。Flinter 等建议其临床、病理诊断标准为: ① 阳性家族史。② 肾病变: 血尿及进行性肾功能损害。③ 耳病变: 高频神经性耳聋。④ 眼病变: 如球形或圆锥形晶体及视网膜异常等, 具备其中 3 条就可诊断。其缺点是一些仅有肾损害或仅有耳聋者易漏诊。本家系中 11 人有尿检异常, 其中 9 例伴有神经性耳聋或眼病, 2

收稿日期: 1998-06-11 修回日期: 1998-12-02
作者简介: 刘长生 (1965-), 男, 主治医师, 主要从事肾脏内科工作。

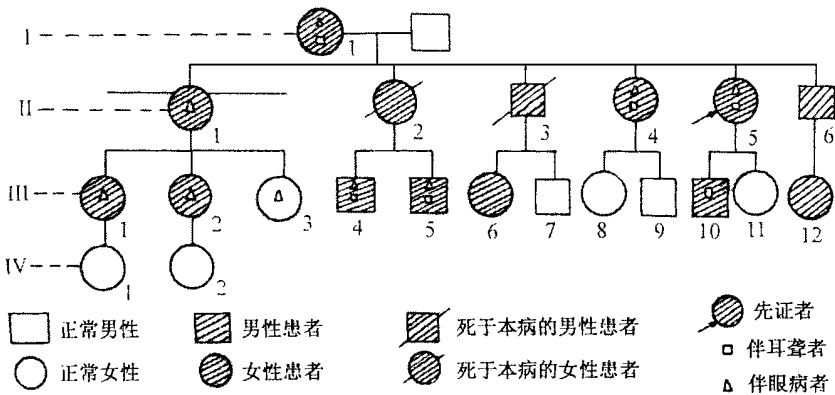


图 1 家系谱

例仅有明显血尿、蛋白尿,另有 3 例死于尿毒症,临床上均可诊断为 AS 患者,发病率为 66.7% (14/21) 据此,我们认为一个家系中只要出现 2 位以上有反复或持续血尿、进行性肾功能衰竭,伴神经性耳聋或特征性眼病表现的

患者,即可确定为 AS 阳性家族,在此家族中,只要出现不能用其他原因解释的血尿、蛋白尿,即使无耳聋及眼病表现,即可考虑为 AS 患者。而仅有眼病表现,则诊断难以确定。

2.2 遗传方式 AS 遗传方式有四种:① 性连

表 1 本家系 11 例患者的临床情况及实验室检查结果

病例号	性别	年龄 (岁)	发 病 情 况	尿 RBC (/HP)	尿蛋白	尿 WBC (/HP)	Scr (μmol/L)	耳聋	眼病
I ₁	女	68	7 年前发现 BUN, Scr 升高	0~ 1	+	0~ 1	183.9 [↑]	R3+	△
II ₂	女	48	?	5~ 7	-	4~ 5	86.6	-	△
II ₄	女	41	?	++++	±	1~ 3	97.2	L2+	△
II ₅	女	38	7 年前发现血、尿检异常	0~ 1	+	5~ 8	783.2 ^{↑↑}	R/L3+	△
III ₁	女	28	?	2~ 3	-	-	87.5	-	△
III ₂	女	25	?	2~ 3	-	-	87.5	-	△
III ₄	男	26	7 年前发现血、尿检异常	++	+++	2~ 4	146.7 [↑]	R/L3+	△△△
III ₅	男	24	7 年前发现血、尿检异常	++++	+++	1~ 3	220.1 [↑]	R/L3+	△△△△
III ₆	女	21	?	++	+	0~ 1	91.1	-	-
III ₁₀	男	16	1 岁时发现血尿、浮肿	+++	+++	0~ 1	108.7	R/L3+	-
III ₁₂	女	10	3 岁时发现血尿、浮肿	++++	++	0~ 1	66.7	-	-
II ₂	女		7 年前 (38 岁) 发现尿毒症, 42 岁死亡						
II ₃	男		15 年前 (29 岁) 死于尿毒症						
II ₆	男		8 年前 (26 岁) 发现尿毒症, 27 岁死亡						

注:①?: 表示在此之前从未作体检化验,发病年龄不详。↑: 表示氮质血症期。↑↑: 表示尿毒症期
②△: 表示下方虹膜固定部位萎缩,△△△: 表示近视+ 双眼黄斑囊性变+ 双眼前极白内障。△△△△: 表示近视+ 双眼圆锥角膜 + 双眼黄斑囊性变+ 左眼黄斑颞侧大量硬性渗出物(颗粒状)
③耳聋+: 电测听在 20~ 50 分贝,2+: 51~ 70 分贝,3+: > 70 分贝,R 右耳,L: 左耳
④I₁、II₅、III₄、III₅ 在 7 年前发现血、尿检异常之前,未作任何检查,具体发病年龄不详
⑤*: 为先证者

锁显性遗传 (XD): 最常见,由于致病基因位于 X 染色体上,故母病传女亦传子,机率均等,父病传女不传子,致家系中女性患者多于男性患者,且病情男重女轻,发病男早女晚 现已证实 XD-AS 发病是由于 X 染色体长臂中段 (Xq22) 上构成 IV 型胶原蛋白分子的 α₅ 链 [α₅ (IV)] 的基

因 (COL4A5) 发生突变所致^[1], 1993 年 Zhou 等^[2]报道了 Xq22 部位同时存在另一致病基因: 突变的 COL4A6 即构成 α₆ (IV) 的基因 ② 常染色体显性遗传 (AD): 约占 10~ 15%, 此类遗传与性别无关,父病、母病均可传女又传子,机率相等,且病情程度基本相同,其致病基因目前

尚未见报道 ③ 常染色体隐性遗传 (AR): 少见, 只有纯合子才发病, 属隔代遗传。其致病基因为突变的构成 α_3 (IV) 链的 COL4 A3 或构成 α_4 (IV) 链的 COL4 A4 基因^[3,4]。④ 性连锁隐性遗传 (XR): 极少见, 张继秀等^[5]、赵世谦等^[6]报道过 3 个家系

本家系临床表现为男重女轻, 女多于男 (见表 1), 且母病传女亦传子, 父病传女不传子 (见图 1), 符合 XD 遗传方式

2.3 本家系临床特点

2.3.1 蛋白尿与眼病发生率高: 一般认为 AS 患者蛋白尿发生率为 40%~50%, 多在 10 岁时开始出现, 常随病情进展而加重, 其中 30%~40% 可发生肾病综合征, 但以男性为多^[7,8]; 眼病发生率为 10%~20%, 包括近视、斜视、眼球震颤、圆锥角膜、角膜色素沉着、球形或圆锥形晶体、白内障及眼底病变^[9], 其中前球形晶体及黄斑中心凹周围黄色或白色致密微粒为其特征性表现^[10]。本家系蛋白尿发生率为 63.6% (7/11), 程度在+~++++ 之间, 眼病发生率为 72.7% (8/11), 远较其他 AS 家系为高, 说明 XD-AS 可有较高的蛋白尿及眼病发生率, 临床上重视这两方面检查有助于提高诊断率。本家系 8 例有眼病的患者中, 6 例表现为下方虹膜固定部位萎缩, 占其眼病表现的 75% (6/8), 提示此种眼部病变可能是 AS 眼部特征性病变之一, 但眼病与肾损害程度不相平行 (见表 1)

2.3.2 血尿和神经性耳聋的发生率与其他 AS 家系无差别: 血尿是 AS 最早、最常见的特征性表现, 发生率为 100%。进入肾功能不全阶段后, 血尿可消失^[11]。高频神经性耳聋是 AS 的又一临床特征性表现, 发生率在 23%~75%, 可双侧, 亦可单侧发生, 男多于女^[9]。本家系血尿发生率为 81.8% (9/11), 2 例 (I₃ & II₅) 无血尿患者均已进入肾功能不全阶段。神经性耳聋发生率为 54.5% (6/11), 男女各 3 例, 且耳聋严重者, 肾损害越严重。

2.3.3 血尿、蛋白尿演变特点: 从表 1 可见, 本家系患者病初可仅有镜下血尿而无蛋白尿, 随着病情进展, 蛋白尿开始出现并伴随血尿逐渐加重, 但进入肾功能不全阶段后, 血尿可消失, 蛋白尿又逐渐减轻, 临床上可出现仅有轻微蛋白尿而无血尿的情况, 此时应检查患者肾功能及眼、耳情况, 以免漏诊或误诊。

参 考 文 献

- [1] Tryggvason K, Zhou J, Hostikka SL, et al. Molecular genetics of Alports syndrome[J]. *Kidney Int*, 1993, 43: 38-44.
- [2] Zhou J, Mochizuki T, Smeets H, et al. Deletion of the paired α_5 (IV) and α_6 (IV) collagen genes in inherited smooth muscle tumors[J]. *Science*, 1993, 261(5127): 1167-1169.
- [3] Cubler M C, Knebelmann B, Beziau A, et al. Autosomal recessive Alport syndrome: Immunohistochemical study of type IV collagen chain distribution[J]. *Kidney Int*, 1995, 47(4): 1142-1147.
- [4] Kalluri R, Heuvel LP, Smeets HJ, et al. A COL4 A3 gene mutation and post-transplant anti- α_3 (IV) collagen alloantibodies in Alport syndrome[J]. *Kidney Int*, 1995, 47(4): 1199-1204.
- [5] 张继秀, 秦文清. 遗传性肾炎的遗传异质性 (两个家系报道) [J]. *浙江医科大学学报*, 1991, 20(4): 182-183.
- [6] 赵世谦, 姜吉文, 徐惠礼, 等. 遗传性肾炎一家系八例报告 [J]. *遗传与疾病*, 1988, 5(1): 54.
- [7] 王洪通, 沈松柏, 王琼芳, 等. 遗传性肾炎: 57 家系及 17 例国内文献复习 [J]. *临床儿科杂志*, 1990, 8(3): 158-160.
- [8] Schroder CH. Alport's syndrome [A]. Jacobson HR, Stricker CE, Klahr S. The principles and practice of nephrology [M]. 2th ed. St. Louis: Mosby-Year Book Inc, 1995. 253-254.
- [9] 湛贻璞, 邹万忠, 徐世金, 等. 遗传性进展性肾炎 (11 个家系及 2 例肾活检报告) [J]. *中华内科杂志*, 1982, 21(10): 587-591.
- [10] 湛贻璞. Alport 综合征及其研究现状 [J]. *中华肾脏病杂志*, 1995, 11(2): 110-112.
- [11] Oski FA. Hereditary renal disease (progressive HN) [A]. Powell DR. Principles and practice of pediatrics [M]. 1th ed. Philadelphia: J. B Lippincott Co, 1990. 1646-1648.