

与肾脏相关罕见病的诊疗进展

宋凯敏 宋纯东

摘要 罕见病是指发生率比较低的一类疾病,多与遗传因素有关。近年来随着医疗水平的提高,很多罕见病及时发现,对症治疗是此类疾病的基本治疗方法,且大部分预后不良。目前与肾脏相关的罕见病的发病机制及诊疗进展缺少系统论述,本文就近年来与肾脏相关的罕见病的发病机制及诊疗进展进行综述,以期对该病诊疗提供帮助。

关键词 罕见病 肾脏 发病机制 诊疗进展

中图分类号 R596

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.08.037

罕见病(rare disease)又称为孤儿病(orphan disease),各国标准不一致。美国指患病人数少于20万,发生率低于0.75‰的疾病;欧盟指发生率小于0.5‰的疾病;WHO指患病率为0.65‰~1.00‰的疾病^[1]。罕见肾脏病作为一种重要类别,其在欧美地区患病率为0.6‰~0.8‰,在我国流行病学尚未统计^[2]。几乎所有接受肾脏替代治疗的儿童和10%以上的成人都有遗传性肾病,是造成终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的第5常见原因^[2]。2018年5月11日,国家5部门联合发布了《第一批罕见病》目录,共有121种,其中肾脏相关的罕见病为Alport综合征(Alport syndrome, AS)、非典型溶血性尿毒症综合征(atypical haemolytic uraemic syndrome, aHUS)、先天性肾上腺发育不全(adrenal hypoplasia congenital, AHC)、IgG4相关性肾病(IgG4-related kidney disease, IgG4-RKD)、Fabry病(fabry disease, FD)、结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)等。

一、Alport综合征

AS又名眼-耳-肾综合征,也称遗传性肾炎,临床以持续性血尿、蛋白尿、进行性肾功能衰竭并伴有感音神经性听力丧失、眼部疾病等为特点。AS遗传方式有3种,大约85%的患者为X连锁显性遗传型,15%左右的患者为常染色体隐性遗传型,极少患者为常染色体显性遗传型^[3]。90%的男性患者和10%左

右的女性患者会导致ESRD,在达到ESRD的成人患者占0.2%~0.6%^[4]。

1. 发病机制:AS是由COL4A3、COL4A4和COL4A5基因突变引起的,这些基因编码肾脏肾小球基膜(glomerular basement membrane, GBM)的组成部分中IV型胶原蛋白,以保持GBM的强度和完整性^[5]。当COL4A3、COL4A4和COL4A5基因突变时,这些基因编码的IV型胶原蛋白三聚体被破坏。

2. 诊断:AS的诊断在过去几十年中不断演变,从最初的临床表现到肾组织电镜典型的GBM病理改变,再到目前的基因检测,其中肾活检是诊断的金标准^[6]。

3. 治疗进展:目前没有根治办法,治疗重点是降低蛋白尿,减缓肾脏病进展。肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂是治疗AS首选药,可减慢其肾脏病进展,但不能停止其最终进展为ESRD^[7]。免疫抑制剂环孢素A(cyclosporin A, CSA)与他克莫司(FK506)可直接改变GBM通透性,改善肾脏血流动力学,降低尿蛋白,但因肾毒性临床应用仍有争议^[8,9]。目前巴多松龙(NCT03019185)、抗miRNA-21(NCT02855268)药物在AS患者的部分临床试验已结束,主要结果是不良事件及GFR变化^[10]。近年来,控制细胞内信号转导途径、干细胞治疗及基因治疗也正在研究中,ESRD的患者可肾替代治疗^[11]。

二、非典型性溶血性尿毒症综合征

aHUS又称非腹泻相关型HUS(D-HUS),是以微血管病性溶血性贫血、血小板减少及急性肾衰竭三联征为特征的一类临床综合征。aHUS主要是通过常染色体遗传的多基因遗传病,一般呈散发性和家族性,儿童及成人均可发病,年发生率为(0.23~1.90)/100万人,60%~67%的患者在18岁以下发

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82074493);河南省自然科学基金资助项目(202300410266);河南省中医药学科领军人才项目[豫卫中医函(2021)8号]

作者单位:450004 郑州,河南中医药大学儿科医学院(宋凯敏);450000 郑州,河南中医药大学第一附属医院儿科(宋纯东)

通信作者:宋纯东,主任医师,教授,博士生导师,电子邮箱:scd670918@126.com

病,50%的患者进展为 ESRD^[12]。

1. 发病机制:aHUS 是由遗传因素决定的补体替代途径失调而引起的血栓性微血管病(term thrombotic microangiopathy, TMA)。40% ~ 60% 的患者在补体级联区域检测到基因改变,现在已经确定超过 10 种不同基因的突变,其中最常见是 H 因子相关突变,当基因突变或补体因子自身抗体形成时,致微小血管内血栓的形成^[13]。

2. 诊断:目前没有明确诊断标准。儿童与成人在诊断 aHUS 之前要排除的条件相对不同。2019 年 aHUS 诊疗共识提出,对于患有 TMA 和任何器官损伤的患者,应进行 STEC 和 ADAMTS13 活性测定^[14]。所有 ADAMTS13 活性正常(≥10%)的 STEC 阴性患者均应怀疑 aHUS。

3. 治疗进展:aHUS 治疗目标主要是补体功能的恢复。血浆疗法(plasma therapy, PT)是 aHUS 的首选,在对 PT 无反应疑似 aHUS 患者用补体调节剂,依库珠单抗是首个且目前唯一获准用于一线治疗的药物,其可改善肾功能及降低 aHUS 复发的风险,增加其肾移植成功的概率,但长期使用安全性尚不清楚,如高发脑膜炎球菌感染风险等^[13]。2019 年雷夫利珠单抗被批准用于 aHUS,其比依库珠单抗半衰期维持时间长,不良反应发生率低,治疗费用低,未来可能替代依库珠单抗,成为一线治疗用药^[15]。aHUS 患者 ESRD 时接受透析或肾脏移植治疗,移植物存活率低,且复发率高达 60%^[14]。

三、先天性肾上腺发育不全

AHC 是罕见的家族性 X 染色体连锁隐性遗传病,患者为男性,大多数患者多在婴儿期和青少年出现症状,常表现出肾上腺功能低下,并且多可合并青春期第二性征不发育。据报道,国外发生率为 1/140000 ~ 1/120000,国内尚无其发生率的统计^[16]。AHC 的典型症状是婴儿期和青春期的色素沉着过度和离子紊乱,在青春期有促性腺激素性腺功能减退(hypogonadotropic hypogonadism, HH)症状。AHC 易被误诊,如不及时治疗,可导致死亡。

1. 发病机制:本病是染色体 Xp21 上 NROB1 基因编码转录因子 1(DAX-1)关键区域突变或缺失所致。DAX-1 是参与类固醇生成途径和下丘脑-垂体-性腺轴各个水平的基因的转录抑制因子,其功能丧失与肾上腺发育不全和生殖功能障碍有关^[17]。NROB1 基因现已报道超过 200 种变体,不同突变类型在不同个体中会有所不同和生殖表型,即使来源于

相同突变,也可能有不同的临床表现^[18]。

2. 诊断:AHC 诊断主要是依据患者的临床表现、实验室检查、影像学及基因测序。本病的临床表现范围很大,实验室检查激素分泌水平个体波动较大,超声示肾上腺皮质(几乎)缺失,CT 示肾上腺腺体发育欠佳,MRI 示垂体多无明显异常,临床常需通过基因检测明确诊断。

3. 治疗进展:目前治疗 AHC 仍然是终身类固醇替代疗法及促进发育和生育,类固醇替代治疗主要包括糖皮质激素(glucocorticoid, GC)替代、盐皮质激素(mineralocorticoid, MC)替代,目前常用氢化可的松及氟轻可的松,但是无推荐剂量,主要依靠临床经验找到控制病情且不良反应最小的剂量^[19]。在发育和生育上,可使用睾酮或绒毛膜促性腺激素,但在青春前期不建议使用,有骨龄提前闭合风险。通过分子对接延长性早熟,增强下丘脑-垂体-性腺/肾上腺轴反应,为今后治疗 AHC 提出新的治疗方向^[20]。

四、IgG4 相关性肾病

IgG4 相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)是由免疫介导的慢性炎症伴纤维化疾病,可累及全身多个器官和组织,当其累及肾脏时被称为 IgG4-RKD,占 IgG4-RD 病例的 10% ~ 27%,其中最常见的表现为肾小管和间质受累,常表现为肾功能不全及微量蛋白尿^[21]。本病多影响中老年,以男性为主,在日本占全国肾活检的 0.67%,其他国家尚无统计^[22]。

1. 发病机制:(1)遗传机制尤其是与自噬、坏死性凋亡和黏附分子等相关的基因的表达。(2)在免疫细胞中免疫相关信号通路激活,血清及组织内 IgG4 水平升高既是诱发因素,又是结局,尤其是 T 淋巴细胞免疫参与发病^[23]。(3)触发因素,例如感染因素、环境因素等,肿瘤或者长期接触有毒物质易引起机体免疫异常,患病风险增加^[24]。

2. 诊断:IgG4-RKD 诊断应排除自身免疫性疾病和其他系统性淋巴结疾病。诊断时主要依据临床表现、实验室检查及组织病理进行检测^[25]。

3. 治疗进展:目前尚无规范的治疗标准,糖皮质激素是治疗 IgG4-RKD 的首选药物,但易复发,复发率可高达 60%^[24,26];单用皮质类固醇治疗无效时,需联合免疫抑制剂,常用的有霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)和环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)等,1年后其复发率分别降至 20%和 12%^[27]。当患者病情控制不佳考虑激素联合生物制剂,如利妥昔单抗、奥滨尤妥单抗等,已被证实可在 IgG4-RKD 治疗

有效,但因治疗费用高,缺乏大样本量的数据支持^[28]。IgG4 - RKD患者接受肾移植后该病也可能复发^[29]。

五、Fabry病

FD是X连锁基因突变导致 α -半乳糖苷酶A(α -GalA)缺乏,引起溶酶体中性鞘糖脂和球三糖神经酰胺(Gb3)大量堆积在全身器官,所导致组织功能障碍的遗传性疾病。FD可在任何年龄发病,男性多于女性。FD肾脏受累可伴有进行性的蛋白尿,并有肾小球滤过率下降,在数年内导致ESRD的发生^[30]。

1. 发病机制:FD是由X染色体(Xq22.1区)上GLA基因突变所导致的 α -GalA缺乏,当机体 α -GalA缺乏时,Gb3持续在细胞中积累时可导致主要器官衰竭和过早死亡。除Gb3外,球三糖基鞘氨醇(Lyso-Gb3)是 α -GalA抑制剂,在FD患者表达水平升高,Lyso-Gb3是否参与FD发病还有待于进一步研究^[31]。

2. 诊断:诊断FD主要依靠家族史、临床表现、实验室检查、组织病理检测及基因检测。患者临床表现多样,实验室检测血浆或白细胞中 α -GalA活性,血浆和尿液中Gb3与Lyso-Gb3水平、尿胱抑素-C是早期变化的标志物^[32];基因检测是识别精确突变及指导治疗的“金标准”,而肾活检是FD肾病诊断的“金标准”^[33]。

3. 治疗进展:FD肾病治疗是在传统对症治疗基础上,主要从两个角度入手,一是增加 α -GalA活性,如酶替代疗法,常用阿加糖酶 α 和阿加糖酶 β ,早期及时应用效果好,而延迟诊断进展为ERSD而进行肾移植的患者,ERT在肾移植后移植、肾外及患者存活率方面都具有保护作用^[34]。FDA批准将miglatastat化学伴侣作为ERT的替代疗法,但GFR<30ml/min的患者慎用,其对肾移植后效果怎样目前暂无研究。另一方面是让Gb3生成减少,即底物抑制治疗,如底物减少疗法、底物毒性干扰疗法等。基因治疗也成为治疗FD的研究方向。

六、结节性硬化症

TSC是常染色体显性遗传的多组织和器官发育异常,以良性肿瘤(包括错构瘤)为特征的罕见综合征。TSC临床表现高度异质,最常累及皮肤和肾脏,其中肾脏病变是TSC成人发病和死亡的主要原因。TSC相关肾病最常见的是肾血管平滑肌脂肪瘤、肾囊肿及嗜酸细胞瘤,80%患者为肾血管平滑肌脂肪瘤,TSC患者女性比男性肾脏受累严重^[37]。

1. 发病机制:TSC是由TSC1或TSC2基因突变引起mTOR过度激活,导致细胞不受调控的增殖和身体各个器官的错构瘤形成。TSC2比TSC1基因突变患者血管平滑肌脂肪瘤和囊肿的发生率和严重程度增加。

2. 诊断:2012年国际TSC共识小组修订TSC诊断标准,包括临床诊断+基因诊断,临床诊断其中明确指出仅有肾血管平滑肌脂肪瘤和淋巴管肌瘤病两个主要特征,无其他特征不能确诊TSC。基因检测到TSC1或TSC2突变可以诊断TSC,但基因检测阴性并不能排除TSC。

3. 治疗进展:目前治疗方案主要是对症治疗,mTOR抑制剂是一线治疗方案,如西罗莫司、依维莫司等,只能延迟但并不能抑制囊肿的增长,具有良好的安全性。瘤体破裂出血的首选选择性肾动脉栓塞,可以根据需要加用类固醇激素;射频或微波可以作为肾动脉栓塞的替代治疗,而对于mTOR抑制剂治疗无效、进展、恶性肿瘤倾向、出血紧急治疗以及接受保留肾单位的患者,可以选择手术治疗。

综上所述,随着现代医疗水平的发展,对罕见肾脏病的早期筛查、诊断、治疗逐渐成为可能,而罕见病的种类也远不止公布的121种,本文只是列举了其中几种与肾脏相关罕见病的发病机制及诊疗进展。罕见肾脏病多是一种终身性疾病,需要定期监测,但目前仍面临诊断率低、缺乏有效治疗手段、药物价格高及纳入医保等多方面问题,早期识别罕见肾脏病并逐渐探索新药物治疗可以减轻患者及家庭的负担。

参考文献

- 1 曲艳吉,詹思延. 罕见疾病患病率的流行病学研究方法[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(4): 309-312
- 2 Devuyst O, Knoers N, Remuzzi G, et al. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives[J]. Lancet, 2014, 383(9931): 1844-1859
- 3 Savige J. Alport syndrome: deducing the mode of inheritance from the presence of haematuria in family members[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(1): 59-66
- 4 Paul V, Robert Z, Michel V, et al. Diagnosing alport syndrome: lessons from the pediatric ward[J]. Nephron, 2018, 140: 203-210
- 5 Deltas C, Pierides A, Voskarides K. Molecular genetics of familial hematuric diseases[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(12): 2946-2960
- 6 张琰琴,王芳,丁洁. Alport综合征诊断和治疗专家推荐意见[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(3): 227-231
- 7 狄泓伶,刘志红. 血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素II受体拮抗剂治疗Alport综合征的理论及实践[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(6): 553-558
- 8 Ozdemir G, Gulhan B, Atayar E, et al. COL4A3 mutation is an in-

- dependent risk factor for poor prognosis in children with Alport syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(10): 1941–1952
- 9 姚小丹, 陈欣, 黄高渊, 等. 他克莫司治疗 Alport 综合征的近期疗效[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2011, 20(4): 338–341
 - 10 Kashtan CE. Alport syndrome: achieving early diagnosis and treatment[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(2): 272–279
 - 11 Torra R, Furlano M. New therapeutic options for Alport syndrome[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(8): 1272–1279
 - 12 Yan K, Desai K, Gullapalli L, *et al.* Epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome: a systematic literature review[J]. *Clin Epidemiol*, 2020, 12: 295–305
 - 13 Klämbt V, Gimpel C, Bald M, *et al.* Different approaches to long-term treatment of aHUS due to MCP mutations: a multicenter analysis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(2): 463–471
 - 14 Lee H, Kang E, Kang HG, *et al.* Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome[J]. *Korean J Intern Med*, 2020, 35(1): 25–40
 - 15 Rondeau E, Scully M, Ariceta G, *et al.* The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(6): 1287–1296
 - 16 Nagel SA, Hartmann MF, Riepe FG, *et al.* Gonadotropin-independent precocious puberty of gonadal origin in a patient with adrenal hypoplasia congenita due to DAX1 gene mutation – a case report and review of the literature: implications for the pathomechanism[J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 91: 336–345
 - 17 Vázquez-Temprano N, Sánchez-Sobrinho P, Díaz-Trastoy O. Congenital adrenal hypoplasia due to p. Leu386Pro mutation in DAX1[J]. *Med Clin (Barc)*, 2021, 156(11): 580–581
 - 18 Wu SM, Gao JZ, He B, *et al.* A novel NROB1 gene mutation causes different phenotypes in two male patients with congenital adrenal hypoplasia[J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40(1): 172–177
 - 19 袁进磊, 张会娟, 王延年. DAX-1 基因突变致先天性肾上腺发育不良伴低促性腺激素性腺功能减退的诊疗进展[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(7): 617–620
 - 20 Yang H, Wei H, Shen L, *et al.* A novel stop-loss DAX1 variant affecting its protein-interaction with SF1 precedes the adrenal hypoplasia congenital with rare spontaneous precocious puberty and elevated hypothalamic-pituitary-gonadal/adrenal axis responses[J]. *Eur J Med Genet*, 2021, 64: 104192
 - 21 Nishi S, Imai N, Yoshita K, *et al.* Ultrastructural studies of IgG4-related kidney disease[J]. *Intern Med*, 2015, 54(2): 147–153
 - 22 Arai H, Ogata S, Ozeki T, *et al.* Long-term changes in renal function after treatment initiation and the importance of early diagnosis in maintaining renal function among IgG4-related tubulointerstitial nephritis patients in Japan[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 261
 - 23 Mbengue M, Goumri N, Niang A. IgG4-related kidney disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *Clin Nephrol*, 2021, 95(6): 292–302
 - 24 何一鸣, 陈理换, 蔡珺, 等. IgG4 相关性肾病发病机制和治疗新进展[J]. *现代免疫学*, 2016, 36(6): 521–524
 - 25 Saeki T, Kawano M, Nagasawa T, *et al.* Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) 2011, and proposal of a new 2020 version[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2021, 25(2): 99–109
 - 26 Boffa JJ, Esteve E, Buob D. Renal involvement in IgG4-related disease[J]. *Presse Med*, 2020, 49(1): 104017
 - 27 Capecchi R, Giannese D, Moriconi D, *et al.* Renal involvement in IgG4-related disease: from sunlight to twilight[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 635706
 - 28 Ginhör NE, Artinger K, Pollheimer MJ, *et al.* Membranous nephropathy associated with immunoglobulin G4-related disease successfully treated with obinutuzumab[J]. *Clin Kidney J*, 2022, 15(3): 564–566
 - 29 Chibbar R, Wright GR, Dokouhaki P, *et al.* Recurrent IgG4-related tubulointerstitial nephritis concurrent with chronic active antibody-mediated rejection: a case report[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(7): 1799–1803
 - 30 Schiffmann R, Ries M. Fabry disease: a disorder of childhood onset[J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 64: 10–20
 - 31 Maruyama H, Takata T, Tsubata Y, *et al.* Screening of male dialysis patients for fabry disease by plasma globotriaosylsphingosine[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(4): 629–636
 - 32 Riccio E, Sabbatini M, Capuano I, *et al.* Early biomarkers of fabry nephropathy: a review of the literature[J]. *Nephron*, 2019, 143(4): 274–281
 - 33 Eikrem Ø, Skrunes R, Tøndel C, *et al.* Pathomechanisms of renal Fabry disease[J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 369(1): 53–62
 - 34 Capelli I, Aiello V, Gasperoni L, *et al.* Kidney transplant in fabry disease: a revision of the literature[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(6): 284

(收稿日期: 2022-08-02)

(修回日期: 2022-08-18)

(上接第 72 页)

- 16 Ciccacci C, Di Fusco D, Cacciotti L, *et al.* TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes: association with diabetic retinopathy and cardiovascular autonomic neuropathy[J]. *Acta Diabetol*, 2013, 5: 789–799
- 17 Kalantari S, Sharafshah A, Keshavarz P, *et al.* Single and multi-locus association study of TCF7L2 gene variants with susceptibility to type 2 diabetes mellitus in an Iranian population[J]. *Gene*, 2019, 696: 88–94
- 18 Elhourch S, Arrouchi H, Mekkaoui N, *et al.* Significant association of polymorphisms in the TCF7L2 gene with a higher risk of type 2 diabetes in a Moroccan population[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(6): 461
- 19 Xi X, Ma J. A meta-analysis on genetic associations between transcription factor 7 like 2 polymorphisms and type 2 diabetes mellitus[J]. *Genomics*, 2020, 2: 1192–1196
- 20 杨曼, 汪清, 洪翔, 等. 中国人 TCF7L2 基因多态性与 2 型糖尿病关系的 Meta 分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2018, 22(5): 504–509
- 21 陈铁晖, 张洁, 李文燕, 等. 福建汉族人群 TCF7L2 基因多态性及基因-环境交互作用与 2 型糖尿病关联性[J]. *安徽预防医学杂志*, 2017, 23(5): 305–309
- 22 陈琰, 赵莹, 刘桂锋. SLC30A8、CDKN2A/2B、HHEX、TCF7L2 基因多态性与中国东北汉族人 2 型糖尿病的关联[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(15): 4201–4204

(收稿日期: 2022-08-01)

(修回日期: 2022-08-11)