

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230579

• 病例报告 •

肾结合蛋白 4 基因突变致少年型肾消耗病 1 例报告

姜治仲, 高 宇, 蔡 斌, 周 霖*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院儿科, 上海 200433

[关键词] 肾消耗病; 肾结合蛋白 4; 基因突变; 终末期肾病; 儿童

[引用本文] 姜治仲, 高宇, 蔡斌, 等. 肾结合蛋白 4 基因突变致少年型肾消耗病 1 例报告[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(5): 699-702. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230579.

Juvenile nephronophthisis caused by nephrocystin 4 gene mutation: a case report

JIANG Zhizhong, GAO Yu, CAI Bin, ZHOU Lin*

Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Key words] nephronophthisis; nephrocystin 4; gene mutation; end-stage renal disease; child

[Citation] JIANG Z, GAO Y, CAI B, et al. Juvenile nephronophthisis caused by nephrocystin 4 gene mutation: a case report[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(5): 699-702. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230579.

1 病例资料 患儿男, 年龄为 12 岁 1 个月, 因“多饮多尿 1 年, 下肢酸痛 1 周、加重伴乏力 2 d”, 于 2021 年 6 月 27 日收入我院。2021 年 6 月 27 日患儿至我院儿科就诊, 血生化检查示血钾 1.7 mmol/L、尿素 14.6 mmol/L、肌酐 280 μ mol/L, 尿常规示蛋白质弱阳性, 心电图示 T 波改变、ST 段缩短。曾在 7 岁时行鼻息肉切除术, 转归良好; 1 年前可疑“腰部外伤”史, 未处理。否认家族性肾脏疾病、周期性麻痹病史。入院体格检查: 血压 116/66 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), BMI 27.3 kg/m²; 颈下、腋窝及腹股沟可见色素沉着; 腹膨隆, 腹壁柔软; 双肾区无叩痛; 四肢肌力 2 级。实验室检查: 尿比重 1.004, 尿渗透压 186.7 mmol/L, 尿酸碱度 7.0, 尿蛋白/尿肌酐 428.4 mg/g, 尿微量白蛋白/尿肌酐 18 mg/g, 尿 α 1 微球蛋白 21.1 mg/L, 尿 β 2 微球蛋白 26.10 mg/L, 24 h 尿蛋白量 518.4 mg, 24 h 尿钾 78.7 mmol, 尿轻链 κ 18.8 mg/L, 尿轻链 λ 9.31 mg/L, 尿转铁蛋白 1.9 mg/L, 尿 IgG 3.8 mg/L; 血白细胞计数 19.57×10^9 /L, 中性粒细胞比例 0.81, 淋巴细胞比例 0.12, 血小板计数 443×10^9 /L, 红细胞计数 3.53×10^{12} /L, 血红蛋白 93 g/L, CRP 56.10 mg/L, 血清淀粉样蛋白 A

182.00 mg/L, 血清降钙素原 0.13 ng/mL, 转铁蛋白 2.5 g/L, 铁蛋白 137.42 μ g/L, 维生素 B₁₂ 327.5 pg/mL, 糖化血红蛋白 5.8%, 血糖 6.0 mmol/L, 血尿素 12.0 mmol/L, 血肌酐 225 μ mol/L, 血尿酸 319 μ mol/L, 血二氧化碳结合力 17 mmol/L, 血钠 144 mmol/L, 血钾 2.9 mmol/L, 血氯 107 mmol/L, 血钙 2.28 mmol/L, 血胱抑素 C 2.36 mg/L; 估算的肾小球滤过率 53.4 mL/(min · 1.73 m²)。超声检查示双肾动脉起始部血流阻力指数升高; 双侧肾上腺及双肾 CT 增强检查未见异常; 心电图可见 T-U 融合, Q-T 间期延长。

患儿多饮、多尿 1 年, 但体型无消瘦, 血糖、糖化血红蛋白无升高, 糖尿病暂可排除。患儿轻度贫血, 但铁代谢、维生素 B₁₂ 水平正常, 营养性贫血可排除, 且无外伤失血、家族遗传性贫血病史。此次主因下肢酸痛、乏力就诊, 心电图提示 T 波改变, 血生化提示血钾明显降低, 考虑低血钾引起神经肌肉和心脏兴奋性降低, 进而导致下肢酸痛、乏力及心电图改变, 且血白细胞计数、中性粒细胞比例及 CRP 等细菌感染指标升高, 进一步加重了低钾血症。患儿无钾摄入不足、钾丢失过多及引起钾细胞内转移的疾病等病

[收稿日期] 2023-10-23

[接受日期] 2024-11-19

[作者简介] 姜治仲, 硕士生, 助教、住院医师. E-mail: jzzaiymm@outlook.com

*通信作者(Corresponding author). E-mail: drzhoulinsh@163.com

史,考虑遗传性疾病可能大。在监护人签署知情同意后,抽取患儿及其父母外周血送北京迈基诺基因科技有限责任公司医学检验所行基因检测,利用 GenCap 全外显子基因捕获探针 V4.0 行高通量测序,并对可疑突变位点进行 Sanger 测序验证。高通量测序和 Sanger 测序验证发现,患儿肾结合蛋白 4 (nephrocystin 4,

NPHP4) 基因 c.175C>T 和 c.810+2T>A 突变(图 1),根据美国医学遗传学与基因组学学会指南^[1],以上 2 个突变均判定为致病性突变。结合患儿有多饮、多尿和贫血等肾消耗病(nephronophthisis, NPHP)的典型症状,最终诊断为 *NPHP4* 基因突变致少年型 NPHP、慢性肾脏病 G3a 期。

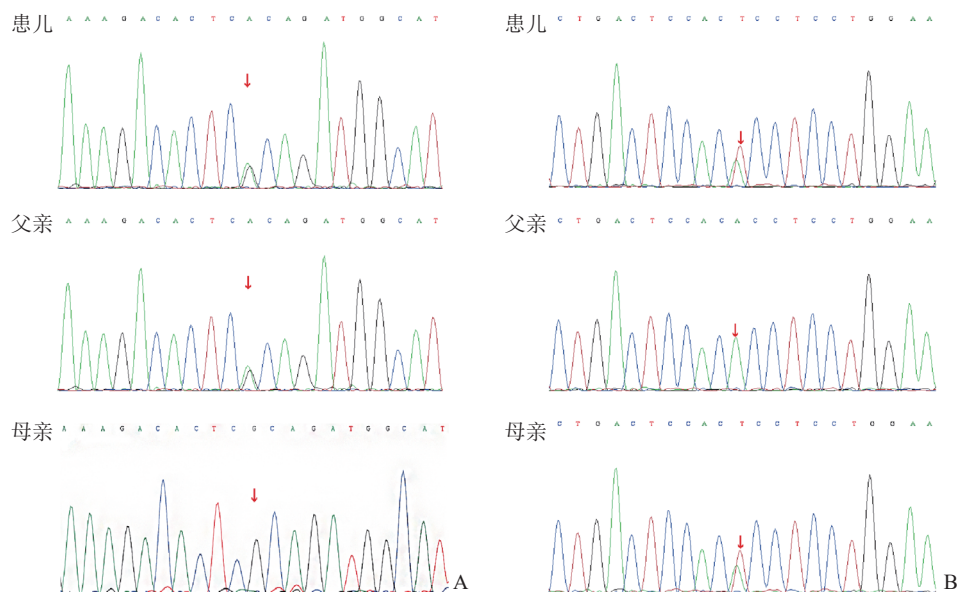


图 1 患儿及其父母基因 Sanger 测序图

A: 患儿及其父亲 *NPHP4* 基因 c.175C>T (p.R59X) 突变, 其母亲该位点正常(红色箭头所示为该基因位点); B: 患儿及其母亲 *NPHP4* 基因 c.810+2T>A (splicing) 突变, 其父亲该位点正常(红色箭头所示为该基因位点)。所测基因组为参考基因组的反向互补序列。NPHP4: 肾结合蛋白 4。

住院期间给予阿洛西林 4 g/次, 每 8 h 静脉滴注 1 次, 共治疗 10 d; 骨化三醇胶丸 0.25 μg/次, 每日 1 次口服; 复方 α-酮酸薄衣片 2.52 g/次, 每日 3 次口服; 碳酸钙 D3 片 1.5 g/次, 每日 1 次咀嚼服用; 枸橼酸钾口服液 30 mL/次, 每日 3 次口服; 氯化钾缓释片 1 g/次, 每日 3 次口服, 口服补钾过程中监测血清钾浓度, 并调整含氯化钾液体静脉滴注的剂量。经治疗后, 患儿下肢酸痛及乏力症状消失, 于 2021 年 7 月 9 日出院。出院前复查尿渗透压 272.2 mmol/L, 比重 1.006, 酸碱度 7.0; 血常规及感染指标恢复正常; 血尿素 11.1 mmol/L, 血肌酐 194 μmol/L, 血钾 3.9 mmol/L, 胱抑素 C 2.58 mg/L, 二氧化碳结合力 23.4 mmol/L。出院后患儿口服枸橼酸钾口服液、骨化三醇胶丸、复方 α-酮酸薄衣片及碳酸钙 D3 片维持治疗(剂量同前), 每隔 2 个月至儿科门诊随访, 截至 2023 年 8 月 5 日, 复查相关结果范围为血钾 2.6~4.4 mmol/L, 血尿素 7.7~13.1 mmol/L, 血肌酐 161~248 μmol/L, 血红蛋白 88~109 g/L, 尿常规无异常。患儿肾功能、酸碱失衡和电解质紊乱逐渐改

善, 临床症状消失且未再复发, 后嘱患儿继续口服药物维持治疗, 每年随访复查。

2 讨论 NPHP 是一种罕见的常染色体隐性遗传性慢性间质性囊肿性肾病, 是导致青少年及儿童终末期肾病最常见的遗传因素^[2]。NPHP 主要临床特点为多饮、多尿、继发性遗尿和贫血^[3]。临床上根据进入终末期肾病的年龄, 将 NPHP 分为婴幼儿型、少年型、青年型, 分别于平均年龄 1、13、19 岁进展至终末期肾病^[4]。在慢性肾脏病早期阶段, NPHP 的临床症状难以察觉, 病史可能有多饮、多尿或继发性遗尿, 尿液检查可提示肾脏浓缩功能缺陷[晨尿渗透压<400 mmol/L], 后期会逐渐出现严重贫血、生长迟缓 and 高血压^[5]。肾脏超声检查在早期亦无特异性变化, 随着疾病进展, 肾脏体积逐渐变小, 回声增强, 会出现皮质髓质囊肿。NPHP 除肾脏受累, 也可有视网膜色素变性、小脑蚓部发育不良、肝纤维化、内脏反位、眼球运动障碍和骨骼发育异常, 这些肾外表现还见于 Senior-Loken 综合征、Joubert 综合征、Meckel-Gruber 综合征、Sensenbrenner 综合征和 Jeune

综合征等,其中 Meckel-Gruber 综合征是 NPHP 最严重的表现,特征为枕部脑膨出、肝纤维化、小眼畸形和多指畸形,可导致死亡^[6]。NPHP 需通过肾活检或基因检测来确诊。早期诊断、密切随访及对症支持性治疗与护理是治疗终末期肾病和相关并发症的主要手段^[7]。本例患儿 12 岁有可察觉的临床表现,现尚未进展为终末期肾病,需继续随访,对症治疗。

目前明确导致 NPHP 的基因有 26 个,其中 *NPHP1* 最常见,占 20%,尚有约 2/3 的病例致病基因不明确^[8]。*NPHP4* 基因也是 NPHP 致病基因,其定位于染色体 1p36,在进化中高度保守,长度超过 130 kb,由 30 个外显子组成,编码蛋白含有 1 426 个氨基酸残基^[9]。其致病点定位于极化细胞的初级纤毛和皮质肌动蛋白细胞骨架,于分裂细胞中则定位于中心体,与纤毛过度区功能的损害相关,可与 p130 (Cas)、张力蛋白和丝蛋白相互作用^[10-11]。

截至 2023 年 8 月 31 日,通过 ClinVar 数据库检索到的 *NPHP4* 基因共有 1 535 种突变,其中致病性及可疑致病性突变共 147 种,有解读标准的突变有 109 种(共 156 例病例)^[12]。在 156 例病例中,缺失突变、置换突变最多,占比分别为 45.51%、44.23%。本例患儿 *NPHP4* 基因 c.175C>T (p.R59X) 突变来自患儿父亲,为无义突变,可能导致基因功能丧失,该突变在正常人群数据库中的频率为 0.000 012 7,为低频变异,已有该位点隐性遗传的病例报道^[13]; c.810+2T>A (splicing) 突变来自患儿母亲,为剪接突变,可能导致氨基酸改变及基因功能丧失,且与另一突变组成复合杂合突变,尚未见该位点突变的报道。在 156 例病例中,独立诊断为 NPHP 或肾损害 90 例,独立诊断为 Senior-Loken 综合征或视网膜损害 7 例,诊断 NPHP 合并 Senior-Loken 综合征 17 例,其他诊断包括染色体 1p36 缺失综合征 3 例、Harel-Yoon 综合征 1 例、Cerebello-oculo-renal 综合征合并不孕不育症 1 例、神经发育异常 1 例、原发性扩张型心肌病合并听力异常和肌张力低下 1 例,未提供诊断或诊断不明的有 35 例。综上所述,*NPHP4* 基因突变主要会引起肾脏损害,且部分会引发视网膜病变,少数会引起神经发育异常、听力异常、不孕不育、心肌病或肌张力低下等。

NPHP 的发病机制目前尚不完全明确,多数 NPHP 相关基因参与编码纤毛、基底或中心体的组成,NPHP 和纤毛的关联在病理中得到证实。初级纤毛是

疾病过程的核心,初级纤毛在肾单位中的功能作用尚不完全清楚,最初认为纤毛上的相关蛋白能够感知尿液的流动,纤毛的偏转能够刺激钙离子通过多囊蛋白进入细胞,从而进一步调节下游信号通路^[14]。NPHP 涉及的其他分子途径还包括平面细胞极性、cAMP 信号通路、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路等。NPHP 相关基因表达的蛋白产物相互连接成大分子复合物,形成病变的纤毛蛋白复合体,影响纤毛的生成和功能,进而出现 NPHP 相关的肾脏囊性病变及临床症状^[15]。NPHP 按照疾病的进展可分为早期和晚期。在 NPHP 早期,随着炎症反应、少量中性粒细胞或单核细胞的浸润,可出现肾间质纤维化。节段性肾小管基底膜增厚导致肾小管扭曲萎缩,远端肾小管有局灶憩室样突起。肾小球通常是正常的,但肾小球周围可能会发生纤维化,可累及肾小球束,导致肾小球局灶性或全局性塌陷和肾小球退化。在 NPHP 晚期,肾小管可表现为基底膜萎缩和增厚,远端小管常有囊性扩张,肾小球可能塌陷、周围纤维化,电子显微镜下可见肾小管基底膜增殖、变厚和折叠^[16]。功能不全的肾小管不能浓缩尿液,导致患者表现为多尿、多饮、夜尿和微量蛋白尿^[17]。

NPHP 是儿童和青少年不明原因肾衰竭的原因之一,该病最终不可避免地会进入终末期肾病。但该病起病隐匿,临床表现缺乏特异性,早期诊断困难。所以,儿童和青少年出现不明原因肾脏损害,伴或不伴视网膜、神经系统、骨骼发育异常等表现时,应考虑到 NPHP 可能性,建议行基因检测以明确诊断,并尽早治疗。该病目前无特异性治疗手段,主要采取对症治疗以尽量延缓终末期肾病出现时间。有肾外受累表现时,需至相关专科进一步诊治。如进入慢性肾衰竭阶段,需规律随访,行肾脏超声以监测肾脏囊肿改变,评估眼底,并定期监测肝肾功能。对于肾衰竭患者,肾移植是目前最为理想的治疗手段,应确定肾替代治疗的最佳时机,尽早行肾移植治疗。

[参考文献]

- [1] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [2] SUGIMOTO K, MIYAZAWA T, ENYA T, et al. Clinical

- and genetic characteristics of Japanese nephronophthisis patients[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2016, 20(4): 637-649. DOI: 10.1007/s10157-015-1180-5.
- [3] LI Y, DAI L, XU H, et al. Clinical report and genetic analysis of rare premature infant nephronophthisis caused by biallelic *TTC21B* variants[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2024, 12(3): e2399. DOI: 10.1002/mgg3.2399.
- [4] HUDSON R, PATEL C, HAWLEY C M, et al. Adult-diagnosed nonsyndromic nephronophthisis in Australian families caused by biallelic *NPHP4* variants[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(2): 282-287. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.08.031.
- [5] ALA-MELLO S, KIVIVUORI S M, RÖNNHOLM K A, et al. Mechanism underlying early anaemia in children with familial juvenile nephronophthisis[J]. *Pediatr Nephrol*, 1996, 10(5): 578-581. DOI: 10.1007/s004670050164.
- [6] WOLF M T F, BONSI S M, LARSEN C P, et al. Nephronophthisis: a pathological and genetic perspective[J]. *Pediatr Nephrol*, 2024, 39(7): 1977-2000. DOI: 10.1007/s00467-023-06174-8.
- [7] SRIVASTAVA S, SAYER J A. Nephronophthisis[J]. *J Pediatr Genet*, 2014, 3(2): 103-114. DOI: 10.3233/PGE-14086.
- [8] GUPTA S, OZIMEK-KULIK J E, PHILLIPS J K. Nephronophthisis-pathobiology and molecular pathogenesis of a rare kidney genetic disease[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(11): 1762. DOI: 10.3390/genes12111762.
- [9] HOEFELE J, SUDBRAK R, REINHARDT R, et al. Mutational analysis of the *NPHP4* gene in 250 patients with nephronophthisis[J]. *Hum Mutat*, 2005, 25(4): 411. DOI: 10.1002/humu.9326.
- [10] OTTO E, HOEFELE J, RUF R, et al. A gene mutated in nephronophthisis and retinitis pigmentosa encodes a novel protein, nephroretinin, conserved in evolution[J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 71(5): 1161-1167. DOI: 10.1086/344395.
- [11] MOLLET G, SILBERMANN F, DELOUS M, et al. Characterization of the nephrocystin/nephrocystin-4 complex and subcellular localization of nephrocystin-4 to primary cilia and centrosomes[J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(5): 645-656. DOI: 10.1093/hmg/ddi061.
- [12] LANDRUM M J, LEE J M, BENSON M, et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D1062-D1067. DOI: 10.1093/nar/gkx1153.
- [13] OTTO E A, HELOU J, ALLEN S J, et al. Mutation analysis in nephronophthisis using a combined approach of homozygosity mapping, CEL I endonuclease cleavage, and direct sequencing[J]. *Hum Mutat*, 2008, 29(3): 418-426. DOI: 10.1002/humu.20669.
- [14] OTTO E A, SCHERMER B, OBARA T, et al. Mutations in *INVS* encoding inversin cause nephronophthisis type 2, linking renal cystic disease to the function of primary cilia and left-right axis determination[J]. *Nat Genet*, 2003, 34(4): 413-420. DOI: 10.1038/ng1217.
- [15] MCCONNACHIE D J, STOW J L, MALLETT A J. Ciliopathies and the kidney: a review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(3): 410-419. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.08.012.
- [16] SRIVASTAVA S, MOLINARI E, RAMAN S, et al. Many genes—one disease? Genetics of nephronophthisis (NPHP) and NPHP-associated disorders[J]. *Front Pediatr*, 2017, 5: 287. DOI: 10.3389/fped.2017.00287.
- [17] HELAL I, REED B, MCFANN K, et al. Glomerular hyperfiltration and renal progression in children with autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(10): 2439-2443. DOI: 10.2215/CJN.01010211.

[本文编辑] 魏学丽