

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2021.11.1334

• 病例报告 •

髓质海绵肾合并成人晚发自身免疫性糖尿病 1 例报告

蔡飞¹, 朱超¹, 许静¹, 李杜渐², 曹建伟³, 董睿^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院肾内科, 上海 200433

2. 同济大学附属上海市第四人民医院泌尿外科, 上海 200434

3. 海军军医大学(第二军医大学)东方肝胆外科医院泌尿外科, 上海 201823

[关键词] 髓质海绵肾; 成人晚发自身免疫性糖尿病; 肾结石; 低钾血症; 全外显子组测序

[中图分类号] R 692; R 587.1

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2021)11-1334-04

Medullary sponge kidney with latent autoimmune diabetes in adult: a case report

CAI Fei¹, ZHU Chao¹, XU Jing¹, LI Du-jian², CAO Jian-wei³, DONG Rui^{1*}

1. Department of Nephrology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Urology, Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200434, China

3. Department of Urology, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 201823, China

[Key words] medullary sponge kidney; latent autoimmune diabetes in adults; nephrolithiasis; hypokalemia; whole exome sequencing

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(11): 1334-1337]

1 病例资料 患者男, 35岁, 2019年6月23日以“慢性肾功能不全”收入海军军医大学(第二军医大学)长海医院肾内科。患者于2016年11月因“右下腹痛1d”就诊于当地医院, 诊断为阑尾炎, 经保守治疗后出院, 住院期间查血肌酐126 μmol/L、血钾3.4 mmol/L, 未重视。之后患者阑尾炎反复发作, 于2017年6月在当地医院复查血肌酐146.5 μmol/L、血尿酸487 μmol/L、血钾3.0 mmol/L, 因肾功能不全未行手术治疗, 仅给予抗生素抗感染治疗(具体药物和剂量不详)。2018年1月在当地医院复查血肌酐81.9 μmol/L、血尿酸500 μmol/L、空腹血糖14.1 mmol/L, 未予特殊治疗。2019年4月无明显诱因再次出现转移性右下腹痛, 再次至当地医院就诊, 体格检查示麦氏点压痛, 腹部超声检查示阑尾肿胀, 诊断为急性阑尾炎, 拟行手术治疗。术前查空腹血糖12.8 mmol/L、血钾2.7 mmol/L, 予抗感染及补钾治疗(具体药物不详)后腹痛好转出院, 未行手术治疗。

2019年6月18日于外院复查随机血糖15.3 mmol/L、血肌酐150 μmol/L, 尿常规红细胞23.1/高倍镜视野、24 h尿蛋白定量427.8 mg; 超声检查提示双肾髓质海绵肾(medullary sponge kidney, MSK)可能、双肾结石、双肾囊肿。诊断为糖尿病, 予阿卡波糖片50 mg口服, 每天3次。病程中无尿频、尿急、尿痛、肉眼血尿等症状。

入海军军医大学(第二军医大学)长海医院后体格检查示BMI为26.12 kg/m², 生命体征平稳, 心、肺、腹未发现异常。否认家族性遗传病史。动脉血气分析示pH 7.4, 碳酸氢盐26.4 mmol/L, 阴离子隙19.1 mmol/L; 血生物化学检查示血钾2.7 mmol/L, 血钙2.34 mmol/L, 血氯102 mmol/L, 血糖6.1 mmol/L。尿液检查示尿钙2.1 mmol/L, 尿pH 6.5, 24 h尿量3 700 mL, 24 h尿钾43.9 mmol, 24 h尿钙4.1 mmol。甲状旁腺激素127.1 pg/mL。口服葡萄糖耐量试验示空腹葡萄糖6.6 mmol/L, 2 h葡萄糖

[收稿日期] 2021-05-19 [接受日期] 2021-08-26

[基金项目] 国家自然科学基金(81300613)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81300613).

[作者简介] 蔡飞, 住院医师。E-mail: 750137112@qq.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-31161412, E-mail: drdongr@163.com

11.8 mmol/L, 空腹C肽 3.61 $\mu\text{g/L}$, 2 h C肽 11.28 $\mu\text{g/L}$ 。空腹胰岛素 9.6 mIU/L, 餐后 2 h 胰岛素 44.4 mIU/L。胰岛素抗体阴性, 谷氨酸脱羧酶抗体 34.59 IU/mL (正常参考值 < 17 IU/mL), 糖化血红蛋白 7.3%。超声检查示双肾囊肿、左肾结石、双肾皮质回声增强; CT 检查示双肾改变符合 MSK, 双肾多发结石 (图 1A); MRI 检查示双肾多发囊肿或积水可能 (图 1B、1C)。诊断为慢性肾脏病 3 期、MSK、双肾结石、低钾血症、成人晚发自身免疫性糖尿病 (latent autoimmune diabetes in adults, LADA)。予阿卡波糖片降糖, 肾康注射液、复方 α -酮酸薄衣片、百令胶囊保肾, 以及枸橼酸钾口服液、氯化钾缓释片补钾等治疗。2019 年 6 月 29 日复查尿钙 1.2 mmol/L、

尿 pH 7.40、血钾 3.1 mmol/L、血氯 102 mmol/L、血糖 6.2 mmol/L。2019 年 6 月 30 日患者出院, 出院后继续口服复方 α -酮酸薄衣片、金水宝片、氯化钾缓释片。考虑既往有 MSK 家族性病例的报道^[1], 为明确患者家族中是否存在家族性发病并指导下一步治疗, 遂于 2019 年 9 月采用第二代测序技术行全外显子组测序 (上海爱她基因科技有限公司), 结果发现 Slit 引导配体 2 (slit guidance ligand 2, *SLIT2*) 基因杂合错义突变 (p.T1456M)。对其一级亲属验证后发现患者 1 子 1 女及其母亲均携带相同 *SLIT2* 基因突变, 患者父亲未发现 *SLIT2* 基因突变。经检查, 其母亲患有肾囊肿, 其他直系亲属均未发现肾结石、肾功能异常或血糖升高。

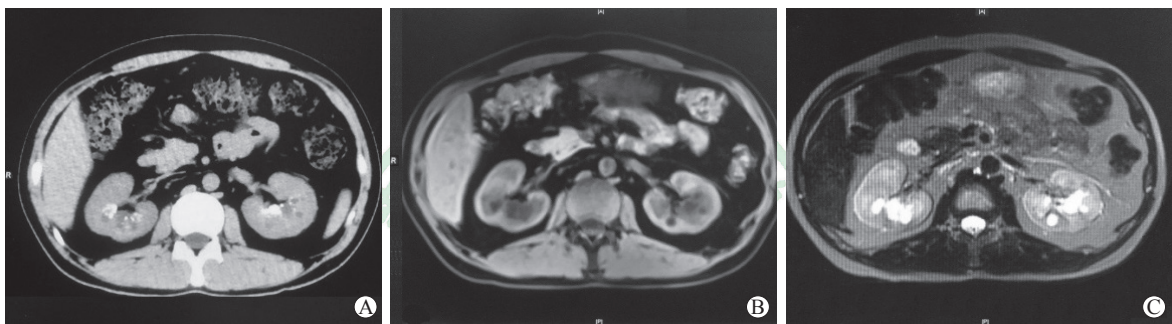


图 1 患者肾脏计算机断层扫描及磁共振成像检查结果

A: 计算机断层扫描提示双肾改变符合髓质海绵肾, 双肾多发结石; B、C: 磁共振成像 T1 加权像 (B) 和 T2 加权像 (C) 显示双肾多发囊肿或积水可能。

患者后因肾结石及肾盂囊性扩张、血肌酐升高, 于 2020 年 6 月 9 日在同济大学附属上海市第四人民医院行输尿管软镜下钬激光碎石术+囊肿去顶术, 镜下发现囊样扩张的肾乳头, 其内可见晶体和肾钙斑附着, 形态与草酸钙和磷灰石混合物类似 (图 2A)。取肾乳

头囊性病变处组织进行病理检查, 提示广泛的肾小管扩张, 肾间质可见少许炎症细胞浸润, 肾小管中可见结晶 (图 2B)。所取肾结石经红外线光谱分析, 显示其主要成分为磷酸磷灰石、一水草酸钙和羟基磷灰石。

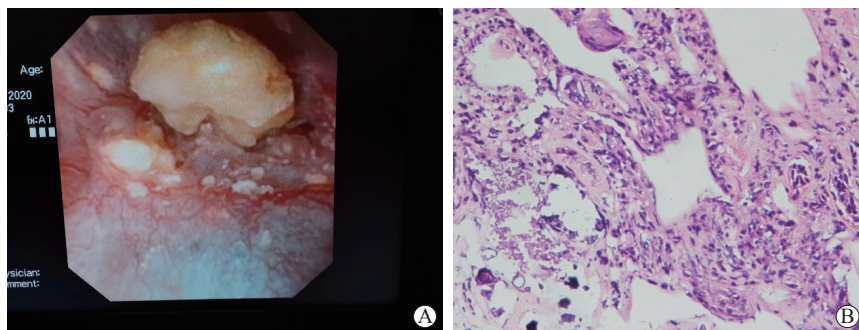


图 2 输尿管软镜下所见及肾乳头囊性病变处组织病理检查结果

A: 输尿管软镜下见扩张的肾乳头内有晶体和肾钙斑附着; B: 苏木精-伊红染色示肾小管中可见结晶 (400 \times)。

2 讨论 MSK 是以髓质集合管囊性扩张为主要病理特征的先天性发育异常疾病, 发病率为 1/20 000~1/5 000^[2], 其因肾锥体部乳头管和集合

管呈梭形或小囊状扩张致肾脏似海绵状而得名^[3]。MSK 一般散发, 也有家族性病例的报道, 还常与 Beckwith-Wiedemann 综合征、Caroli 病等遗传病同

时发生^[1]。研究发现,影响发育的胶质细胞源性神经营养因子(glia cell-derived neurotrophic factor, *GDNF*)和受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, *RET*)基因异常可导致不同的肾脏疾病,包括MSK,这些基因异常会使远端肾单位减少、肾小管和集合管发育异常而导致囊肿形成,引起肾脏钙质沉积和远端肾小管酸中毒,继而引起高钙尿症、低钙血症和肾结石形成等疾病^[4]。Janjua等^[5]报道了1例有6年MSK病史合并甲状旁腺功能亢进症的患者,该患者行甲状旁腺切除后血钙和血磷水平恢复正常,患者具有*RET*基因11号外显子的rs1799939位点非同义突变c.2071G>A(G691S)和15号外显子的rs1800863位点同义突变c.2712C>G(p.S904S)。

LADA是成人起病、缓慢进展的自身免疫性疾病,常具有遗传易感基因,胰岛自身抗体阳性;其发病机制类似于1型糖尿病,以胰岛β细胞的慢性破坏为主;但LADA发病初期口服降糖药有效,初诊后6个月内无须依赖胰岛素治疗,这又符合2型糖尿病的特点^[6]。既往多认为LADA患者较2型糖尿病患者消瘦,曾将BMI<25.0 kg/m²纳入诊断依据,但2004年欧美一项大规模调查发现LADA患者的BMI与2型糖尿病患者相比差异并无统计学意义^[7]。既往也曾将空腹C肽<0.4 mmol/L和/或餐后2h C肽<0.8 mmol/L作为LADA的诊断依据之一,多项前瞻性研究显示,胰岛自身抗体阳性LADA患者的胰岛β细胞功能呈缓慢进行性减退趋势,且进展速度不一^[8-9]。新近的LADA诊断标准未对C肽水平进行限定,但空腹C肽水平仍是LADA患者胰岛β细胞功能衰竭的重要预测因子,仍建议将其作为LADA的诊断线索^[10]。目前一般将蛋白酪氨酸磷酸酶抗体、胰岛细胞抗体、胰岛自身抗体、谷氨酸脱羧酶抗体中至少1种阳性作为诊断LADA的标准之一^[11]。LADA的遗传学研究尚不明确,考虑主要与人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA) II类基因关联^[12]。有研究表明,HLA-DR3-DQ2/DR4-DQ8是LADA的易感基因^[13]。中国人群中最常见的LADA易感基因单体型为DQA1*3-DQB1*0303和DQA103-DQB1*0401^[11]。Mishra等^[14]研究表明LADA与1型糖尿病在基因上更加相似,主要包括组织相容性复合区及PTPN22、SH2B3和INS位点。

本例患者因其他疾病检查发现血肌酐及血糖升高就诊,结合血液、尿液、影像学、输尿管软镜及病

理检查明确诊断为肾结石合并MSK,伴有低钾血症及轻度甲状旁腺功能亢进症;此外,因患者有明确的血糖升高病史且口服葡萄糖耐量试验异常而诊断为糖尿病,但患者谷氨酸脱羧酶抗体阳性,早期通过口服降糖药后血糖控制可,故考虑为LADA。患者基因检测结果提示*SLIT2*基因突变,虽未检出目前已知的与MSK及LADA相关的突变位点,但*SLIT2*基因突变与肾囊肿性病有关^[15],与糖尿病的发生、发展也密切相关^[16-17]。在糖尿病性视网膜病变患者中,增多的晚期糖基化终末产物可通过PI3K/Akt途径导致人视网膜色素上皮细胞中*SLIT2*的表达水平升高^[16]。*SLIT2*表达水平与血清葡萄糖和糖化血红蛋白均呈负相关,其可能参与维持人体内葡萄糖稳态^[17]。故推测*SLIT2*基因突变可能是导致LADA的遗传因素之一。近年来有研究发现,*SLIT2*相关的信号通路可能参与了早期糖尿病肾病中肾小球病理性血管新生,与微量白蛋白尿的发生有关^[18]。因考虑MSK有家族性相关病例的报道^[1],对患者父母及其子女进行基因检测发现,患者母亲及其1子1女也存在*SLIT2*基因突变,经检查已明确其母亲患有肾囊肿,未诊断MSK,其子女处于婴幼儿阶段尚未有MSK相关临床表现,因此尚不能明确该患者发生MSK是否与*SLIT2*基因突变相关。其他肾脏囊性病相关基因突变中可能与MSK相关的有黏蛋白1(mucin 1, *MUC1*)^[19]、尿调蛋白(uromodulin, *UMOD*)^[20]、肾素(renin, *REN*)^[21-23]等,但在本例患者及其父母、子女中均未发现。该患者还合并甲状旁腺功能亢进症,但与之前报道的病例^[5]不同,该患者的基因检测未发现*RET*基因突变,而*SLIT2*基因突变与MSK及甲状旁腺功能亢进症的相关性还有待在更多的研究中加以证实。

MSK合并LADA罕见,在治疗上亦无明确指南或共识。本例患者手术后在海军军医大学(第二军医大学)长海医院随访,口服阿卡波糖控制血糖效果较好,胰岛功能未完全退化,继续口服药物控制血糖,定期监测胰岛功能,必要时尽早行胰岛素替代治疗以保留残留的胰岛β细胞功能;随访中肾结石复发,口服复方金钱草促进肾结晶排出,必要时再次行手术治疗;患者处于慢性肾脏病3期,结合结石性质,予以降尿酸、补钾利尿、护肾、营养支持等治疗,尽量延缓患者肾功能恶化,延迟肾脏替代治疗的时机。

从本病例的基因检测结果发现,MSK及LADA均可能与*SLIT2*基因突变相关,但需要进一步论证。

随着基因检测技术的发展,未来将会获得更多与疾病相关的信息,有助于了解疾病的复杂异质性,为个体化治疗提供更好的指导。

[参考文献]

- [1] GAMBARO G, FABRIS A, CITRON L, TOSETTO E, ANGLANI F, BELLAN F, et al. An unusual association of contralateral congenital small kidney, reduced renal function and hyperparathyroidism in sponge kidney patients: on the track of the molecular basis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20: 1042-1047.
- [2] FORSTER J A, TAYLOR J, BROWNING A J, BIYANI C S. A review of the natural progression of medullary sponge kidney and a novel grading system based on intravenous urography findings[J]. *Urol Int*, 2007, 78: 264-269.
- [3] 张桂成. 髓质海绵肾的影像学表现[J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2015, 13: 666-668.
- [4] BEETZ R, SCHOFER O, RIEDMILLER H, SCHUMACHER R, GUTJAHR P. Medullary sponge kidneys and unilateral Wilms tumour in a child with Beckwith-Wiedemann syndrome[J]. *Eur J Pediatr*, 1991, 150: 489-492.
- [5] JANJUA M U, LONG X D, MO Z H, DONG C S, JIN P. Association of medullary sponge kidney and hyperparathyroidism with *RET* G691S/S904S polymorphism: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2018, 12: 197.
- [6] BUZZETTI R, ZAMPETTI S, MADDALONI E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13: 674-686.
- [7] DAVIS T M, ZIMMET P, DAVIS W A, BRUCE D G, FIDA S, MACKAY I R. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in diabetic patients from a multi-ethnic Australian community: the Fremantle Diabetes Study[J]. *Diabet Med*, 2000, 17: 667-674.
- [8] BORG H, GOTTSÄTER A, FERNLUND P, SUNDKVIST G. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and β -cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes[J]. *Diabetes*, 2002, 51: 1754-1762.
- [9] TÖRN C, LANDIN-OLSSON M, LERNMARK A, PALMER J P, ARNQVIST H J, BLOHMÉ G, et al. Prognostic factors for the course of β cell function in autoimmune diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 4619-4623.
- [10] BUZZETTI R, TUOMI T, MAURICIO D, PIETROPAOLO M, ZHOU Z, POZZILLI P, et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: a consensus statement from an international expert panel[J]. *Diabetes*, 2020, 69: 2037-2047.
- [11] POCIOT F, MCDERMOTT M F. Genetics of type 1 diabetes mellitus[J]. *Genes Immun*, 2002, 3: 235-249.
- [12] 周智广, 纪立农, 陆菊明; 中华医学会糖尿病学分会. 关于成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)诊疗的共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4: 641-647.
- [13] TÖRN C, GUPTA M, NIKITINA ZAKE L, SANJEEVI C B, LANDIN-OLSSON M. Heterozygosity for MICA5.0/MICA5.1 and HLA-DR3-DQ2/DR4-DQ8 are independent genetic risk factors for latent autoimmune diabetes in adults[J]. *Hum Immunol*, 2003, 64: 902-909.
- [14] MISHRA R, CHESI A, COUSMINER D L, HAWA M I, BRADFIELD J P, HODGE K M, et al. Relative contribution of type 1 and type 2 diabetes loci to the genetic etiology of adult-onset, non-insulin-requiring autoimmune diabetes[J/OL]. *BMC Med*, 2017, 15: 88. DOI: 10.1186/s12916-017-0846-0.
- [15] HWANG D Y, KOHL S, FAN X, VIVANTE A, CHAN S, DWORSCHAK G C, et al. Mutations of the SLIT2-ROBO2 pathway genes *SLIT2* and *SRGAP1* confer risk for congenital anomalies of the kidney and urinary tract[J]. *Hum Genet*, 2015, 134: 905-916.
- [16] ZHOU W, YU W, XIE W, HUANG L, XU Y, LI X. The role of SLIT-ROBO signaling in proliferative diabetic retinopathy and retinal pigment epithelial cells[J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 1526-1536.
- [17] KANG Y E, CHOUNG S, LEE J H, KIM H J, KU B J. The role of circulating Slit2, the one of the newly batokines, in human diabetes mellitus[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2017, 32: 383-388.
- [18] LIU J H, HOU W P, GUAN T, TANG L Y, ZHU X F, LI Y, et al. Slit2/Robo1 signaling is involved in angiogenesis of glomerular endothelial cells exposed to a diabetic-like environment[J]. *Angiogenesis*, 2018, 21: 237-249.
- [19] BLEYER A J, KMOCH S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: of names and genes[J]. *Kidney Int*, 2014, 86: 459-461.
- [20] DUNCAN H, DIXON A S. Gout, familial hypericaemia, and renal disease[J]. *Q J Med*, 1960, 29: 127-135.
- [21] BECK B B, TRACHTMAN H, GITMAN M, MILLER I, SAYER J A, PANNES A, et al. Autosomal dominant mutation in the signal peptide of renin in a kindred with anemia, hyperuricemia, and CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58: 821-825.
- [22] ZIVNÁ M, HŮLKOVÁ H, MATIGNON M, HODANOVÁ K, VYLET'AL P, KALBÁCOVÁ M, et al. Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic kidney failure[J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 85: 204-213.
- [23] BLEYER A J, ZIVNÁ M, HŮLKOVÁ H, HODANOVÁ K, VYLETAL P, SIKORA J, et al. Clinical and molecular characterization of a family with a dominant renin gene mutation and response to treatment with fludrocortisone[J]. *Clin Nephrol*, 2010, 74: 411-422.