

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.036

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.036>

多处COL4A4基因突变薄基底膜肾病1例并文献复习

刘玉洁, 张书锋, 刘翠华

(郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院, 郑州儿童医院肾脏风湿科, 郑州 450000)

[摘要] 回顾性分析1例薄基底膜肾病(thin basement membrane nephropathy, TBMN)患儿的临床资料以及患儿及其父母、哥哥的COL4A4基因检测结果。患儿, 女, 7岁, 临床症状以血尿为主, 实验室检查提示血尿、蛋白尿, 肾组织病理结果支持TBMN诊断, COL4A4基因存在两处杂合变异: chr2-227872070(c.5044C>G; p.R1682G), chr2-227967565(c.871-1G>A; splicing)。前者来源于父亲, 后者来源于母亲, 哥哥存在COL4A4变异, 位置位于chr2-227967565(c.871-1G>A; splicing), 来源于母亲。目前人类基因突变数据库(Human Gene Mutation Database, HGMD)中并无上诉两处位点的相关性报道, 此两处突变可能引起TBMN。

[关键词] 儿童; 血尿; 薄基底膜肾病; COL4A4

Thin basement membrane nephropathy with multiple COL4A4 gene mutations: A case report and literature review

LIU Yujie, ZHANG Shufeng, LIU Cuihua

(Department of Nephrology and Rheumatology, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450000, China)

Abstract Clinical data of one child with thin basement membrane nephropathy (TBMN) and the results of COL4A4 gene detection in the child and her family were retrospectively analyzed. The patient was a girl of 7 years old. Hematuria was the major symptom at onset. Laboratory findings showed hematuria and proteinuria. Renal pathological change support the diagnosis of thin basement membrane nephropathy. COL4A4 gene analysis showed two heterozygous mutations in c.5044C>G; p.R1682G and c.871-1G>A; splicing. Her father carried the heterozygous mutations of c.5044C>G; p.R1682G. Her mother carried the heterozygous mutations of c.871-1G>A; splicing. Her brother got the heterozygous mutations of c.871-1G>A; splicing from mother. The two COL4A4 heterozygous mutations of the child may cause TBMN, and has not been reported in the Human Gene Mutation Database (HGMD).

Keywords child; hematuria; thin basement membrane nephropathy; COL4A4

收稿日期 (Date of reception): 2019-03-18

通信作者 (Corresponding author): 刘翠华, Email: lchlch123@126.com

薄基底膜肾病(thin basement membrane nephropathy, TBMN)是以血尿为主要表现的遗传性肾脏疾病,常染色体显性遗传是TBMN主要遗传方式。1996年Lemmink等^[1]报道COL4A4基因突变可导致TBMN,目前已发现21个TBMN致病突变位点^[2],类型包括缺失、插入、错义突变等。2018年11月郑州儿童医院收治1例存在2处未报道过的COL4A4基因突变的TBMN患儿,现报告如下。

1 临床资料

患儿,女,汉族,2011年9月出生,2018年11月因“咽喉疼痛10 d,尿检异常1周,肉眼血尿3 d”就诊于郑州儿童医院,以血尿查因收入我科。

患儿入院10 d前发热,热峰38.5℃,伴咽喉痛,咳嗽,无痰,无喘息、胸闷,至当地诊所按上呼吸道感染治疗3 d,发热、咳嗽缓解,咽喉痛减轻;入院1周前至郑州儿童医院门诊查尿常规:红细胞401个/ μL ,蛋白弱阳性;肾功能无异常;无水肿、尿量减少,无口腔溃疡、脱发、皮疹。入院5 d前复查尿常规:红细胞867个/ μL ,蛋白弱阳性。入院3 d前患儿晨起出现肉眼血尿,鲜红色,无尿频、尿急、尿痛,无腰痛,未予特殊处理。患儿系G2P2,足月剖宫产,出生无产伤及窒息,出生体重2.6 kg,既往易患扁桃体炎,无肾脏病史。父母非近亲结婚,患儿父亲幼年患“肾炎”,有水腫、血尿表现,后未规律监测尿常规,自诉每患上呼吸道感染后尿色为淡红茶色,未特殊治疗可缓解;患儿哥哥既往出现肉眼血尿1次,未诊治,自行缓解;患儿舅舅有“蛋白尿、血尿”病史,未行肾组织病理检查。

入院查体:身高121 cm,体重17.6 kg,血压84/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),呼吸心率无异常,神志清,精神反应可,全身皮肤黏膜无黄染、皮疹及出血点,浅表淋巴结未触及肿大。全身未见水肿,咽充血,双侧扁桃体III度肿大。颈软,气管居中,甲状腺未触及肿大。心肺听诊无异常,腹软无压痛,肝脾肋下未触及,移动性浊音阴性,双肾区无叩击痛,肠鸣音正常。四肢关节无肿痛,神经系统检查无异常。眼科检查无特殊,耳科检查纯音测听:正常听力。

入院晨尿为红茶色,查血脂、肝功能、肾功能、心肌酶无异常,补体C3 0.18 g/L,抗O 583.96 IU/mL,红细胞沉降率30 mm/h,尿红细胞3 101个/ μL ,且为肾源性血尿,蛋白2+,24 h尿蛋白0.34 g。自身抗体谱无异常。彩超示右肾大小约94.4 mm \times 34.6 mm,左肾大小约96.0 mm \times 37.9 mm,双肾体积稍大,实质回声分布均匀。入院后第8天行肾活检:光镜下未见肾小球球形硬化及节段性硬化,肾小球系膜细胞及基质轻度弥漫性增生,系膜区少许嗜复红蛋白沉积,基底膜无明显增厚,无钉突双轨改变,未见白金耳样结构,未见新月体结构,肾小管、肾间质及小动脉无异常。免疫荧光可见多种免疫复合物沉积:IgG(++),IgA(++),IgM(+),C3(+++),C1q(+),IV型胶原表达正常。超微结果:肾小球基底膜弥漫性偏薄,厚度小于250 nm(图1),足突部分融合,系膜区可见电子致密物沉积。综合光镜、免疫荧光及电镜检查:IV型胶原 α 3, α 5链正常表达,电镜下基底膜偏薄,符合TBMN表现,建议行基因检查进一步明确;免疫复合物介导的轻度系膜增生性肾小球肾炎。

对患儿(先证者)家庭成员(父母及哥哥)行尿常规检查提示:父亲尿红细胞(35~125)个/ μL ,母亲尿红细胞(39~69)个/ μL ,哥哥尿红细胞(24~97)个/ μL [正常范围(0~12)个/ μL],尿蛋白均阴性,肾功能均无异常。行TBMN相关基因测序分析:患儿COL4A4存在2处变异,染色体位置分别位于chr2-227872070(c.5044C>G;p.R1682G,为错义突变)和chr2-227967565(c.871-1G>A;splicing,为剪接突变),均为杂合变异,前者来源于父亲,后者来源于母亲。哥哥存在COL4A4变异,位置位于chr2-227967565(c.871-1G>A;splicing),来源于母亲(图2,图3)。

予患儿口服卡托普利,并嘱多饮水、卧床休息,2018年12月复查,扁桃体II度肿大,尿常规示:尿蛋白弱阳性,红细胞713个/ μL ,抗O 447.28 IU/mL,补体C4 0.13 g/L,补体C3 0.97 g/L,红细胞沉降率21 mm/h,24 h尿蛋白0.21 g。2019年2月复查扁桃体I度肿大,尿常规示:蛋白阴性,红细胞59个/ μL ,抗O 207 IU/mL,血沉、补体恢复正常,24 h尿蛋白定量0.10 g,监测肾功能无异常。

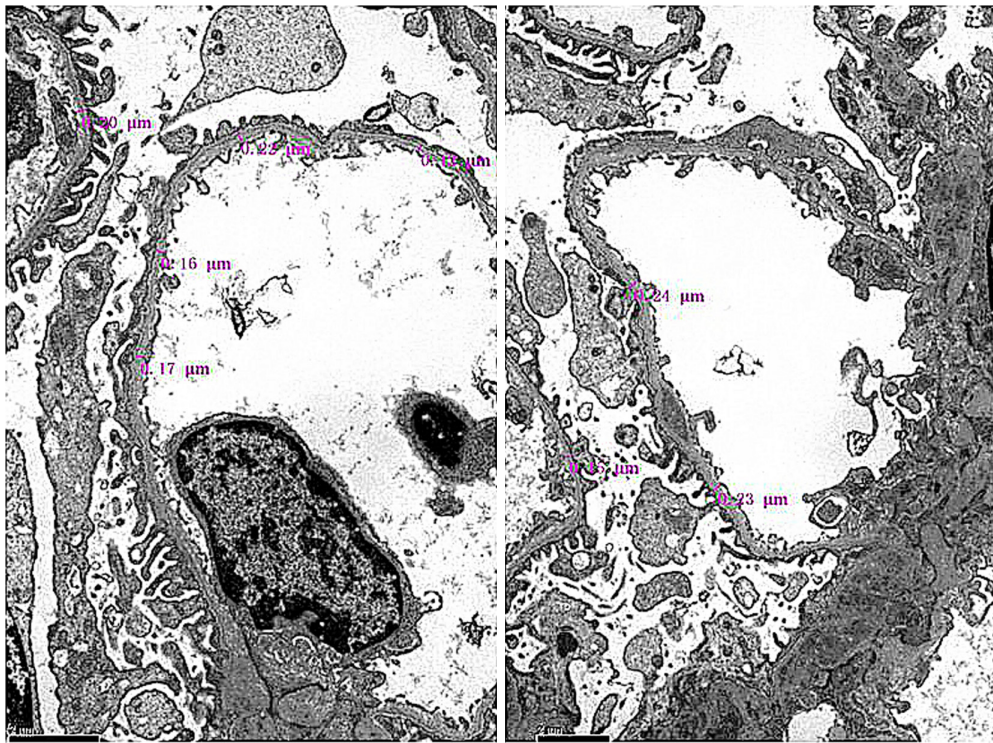


图1 电镜超微结果

Figure 1 Electron microscopy result

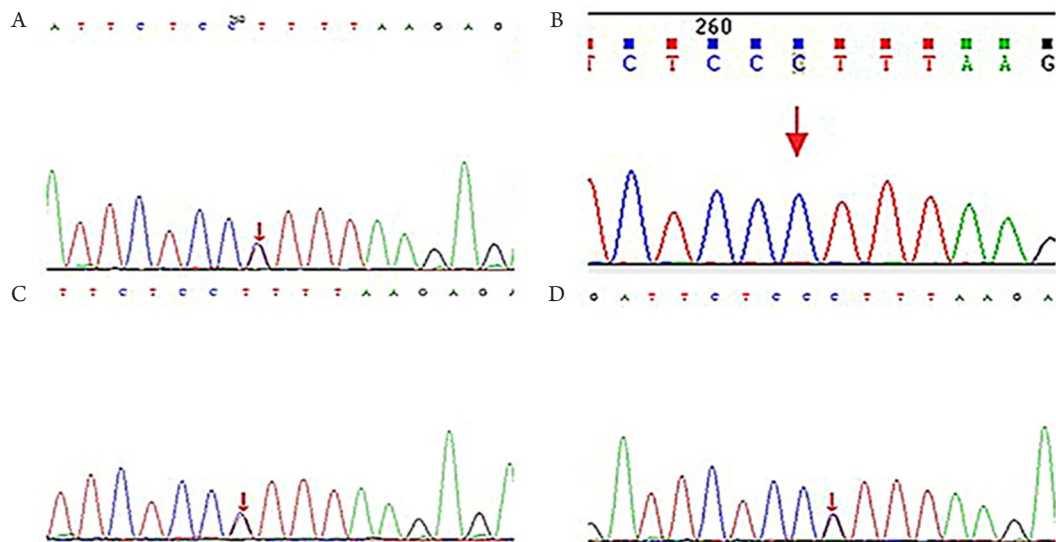


图2 患儿及家人COL4A4基因c.871-1G>A突变位点筛查

Figure 2 Patient and family COL4A4 gene analysis of mutations in c.871-1G>A

(A)先证者c.871-1G>A杂合突变；(B)患儿父亲c.871-1G>A位点未见异常；(C)患儿母亲c.871-1G>A杂合突变；(D)患儿哥哥c.871-1G>A杂合突变。

(A)Propositus: heterozygous mutation in c.871-1G>A; (B) Patient's father: no mutation in c.871-1G>A; (C) Patient's mother: heterozygous mutation in c.871-1G>A; (D) Patient's brother: heterozygous mutation in c.871-1G>A.

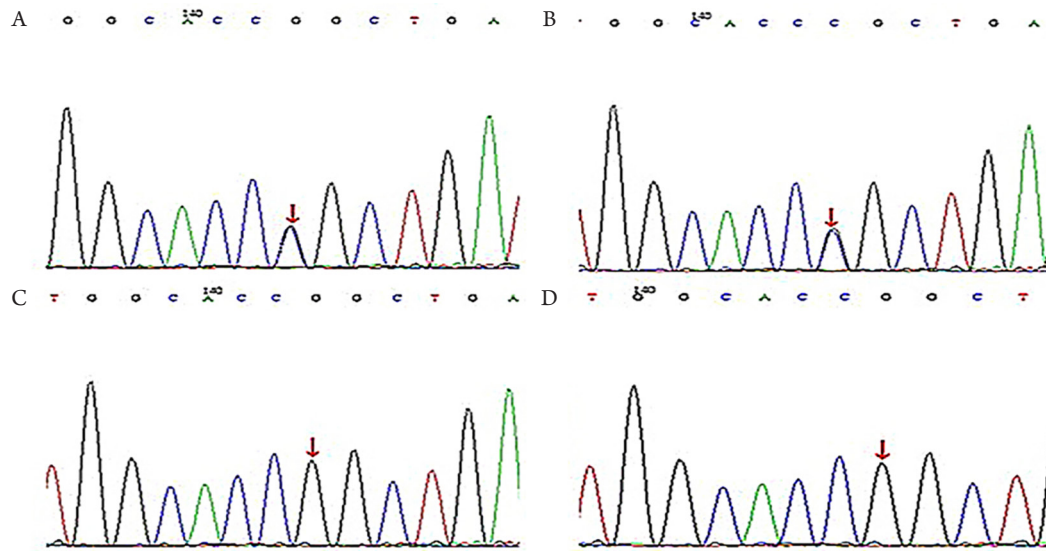


图3 患儿及家人COL4A4基因c.5044C>G突变位点筛查

Figure 3 Patient and family COL4A4 gene analysis of mutations in c.5044C>G

(A)先证者c.5044C>G杂合突变; (B)患儿父亲c.5044C>G杂合突变; (C)患儿母亲c.5044C>G位点未见异常; (D)患儿哥哥c.5044C>G位点未见异常。

(A) Propositus: heterozygous mutation in c.5044C>G; (B) Patient's father: heterozygous mutation in c.5044C>G; (C) Patient's mother: no mutation in c.5044C>G; (D) Patient's brother: no mutation in c.5044C>G.

2 讨论

TBMN由COL4A3/COL4A4突变导致, 遗传方式为常染色体显性遗传, 患者以血尿为主要临床表现, 大部分为持续镜下血尿, 也可表现为呼吸道感染或剧烈活动后发作性肉眼血尿, 可发生于任何年龄, 女性多见, 大多患者预后良好。

目前有专家学者将COL4A3~5分子突变引起的一系列疾病——TBMN、局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)和Alport综合征(Alport syndrome, AS)命名为“胶原IV相关肾病”^[3], 这是一个基于分子水平(COL4基因致病性突变)的疾病诊断方式, 值得注意的是, AS是主要基于临床表现诊断的疾病, TBMN与FSGS的诊断基于肾组织病理^[4]。典型的AS临床表现较TBMN复杂, 可有进行性肾功能减退、高频神经性耳聋、眼病变, 但不典型的AS或早期AS可仅有血尿表现, 应注意与TBMN相鉴别。且就遗传方式而言, AS方式多样, 80%~85%为COL4A5突变所致X染色体遗传, 余为COL4A3和/或COL4A4突变引起的常染色体隐性遗传和常染色体显性遗传^[5]。

TBMN诊断依靠电镜检查, 特征表现为肾小球基底膜(GBM)弥漫性变薄, 目前GBM厚度标准尚不统一, 至少50%以上GBM厚度<250 nm^[6]。本文

报道的患儿肾组织病理电镜结果提示弥漫性基底膜变薄, 厚度小于250 nm, 符合该病表现。TBMN肾组织病理中免疫荧光多为阴性, 偶可见IgM和/或C3在系膜区沉积, 患儿肾组织病理免疫荧光提示多种免疫复合物沉积, 如IgG, IgM, C3, C1q, 提示存在免疫复合物介导的轻度系膜增生性肾小球肾炎。复习相关文献发现多数TBMN合并其他肾小球疾病, 美国单中心回顾性分析^[7]显示: 单纯TBMN仅为36.2%, TBMN合并IgA肾病和FSGS比例均为19.1%。国内有研究^[8]显示家族性IgA肾病患者合并弥漫性GBM变薄的比例高达31.8%。结合患儿呼吸道感染病史、抗O及补体血沉表现, 考虑患儿存在TBMN基础上合并链球菌感染后急性肾小球肾炎。

本研究中患儿存在2处COL4A4突变: COL4A4 c.5044C>G, 编码区第5044号核苷酸由胞嘧啶变异为鸟嘌呤, 导致氨基酸改变p.R1682G(第1682号氨基酸由精氨酸变异为甘氨酸), 为错义突变, 根据美国医学遗传学与基因组学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)指南, 该变异初步判定为临床意义未明, 家系验证分析提示患儿及父亲该位点杂合变异; COL4A4 c.871-1G>A, 导致氨基酸改变splicing, 为剪接突变, 根据ACMG指南, 该变异初步判定为疑似致病性变

异, 家系验证分析提示患儿、患儿哥哥及母亲该位点杂合变异。目前HGMD中(<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)未有上诉位点相关性报道。对先证者及其父母、哥哥基因筛查中未发现既往报道的TBMN其他相关基因突变。患儿及其家人均无视力或听力异常。分析患儿家族史可见父亲有明确血尿病史, 且于上呼吸道感染后易出现肉眼血尿, 母亲及患儿哥哥舅舅均有血尿病史, 均符合常染色体显性遗传表现, 故患儿2处COL4A4突变均可能为TBMN致病突变, 但是否为两处突变同时致病或其中一处为致病突变及其相关致病机制有待进一步研究。

参考文献

- Lemmink HH, Nillesen WN, Mochizuki T, et al. Benign familial hematuria due to mutation of the type IV collagen alpha4 gene[J]. *J Clin Invest*, 1996, 98(5): 1114-1118.
- Rana K, Wang YY, Buzza M, et al. The genetics of thin basement membrane nephropathy[J]. *Semin Nephrol*, 2005, 25(3): 163-170.
- Nabais Sá MJ, Storey H, Flinter F, et al. Collagen type IV-related nephropathies in Portugal: pathogenic, COL4A3 and COL4A4 mutations and clinical characterization of 25 families[J]. *Clin Genet*, 2015, 88(5): 456-461.
- 章慧娣. IV型胶原相关肾病: 从薄基底膜肾病、Alport综合征到局灶节段性肾小球硬化[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2017, 26(4): 366-369.
ZHANG Huidi. Type IV related nephropathy: from TBMN, Alport Syndrome to FSGS[J]. *Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation*, 2017, 26(4): 366-369.
- Kashtan CE, Ding J, Gregory M, et al. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative[J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(1): 5-11.
- 余自华, 李政. 良性家族性血尿研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(5): 321-323.
YU Zihua, LI Zheng. Research progress of benign familial hematuria[J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2017, 32(5): 321-323.
- Qazi RA, Bastani B. Co-existence of thin basement membrane nephropathy with other glomerular pathologies: a single center experience[J]. *J Nephropathol*, 2015, 4(2): 43-47.
- 马序竹, 张宏, 王素霞, 等. IgA肾病合并肾小球基底膜弥漫性变薄的临床特点及COL4A3/COL4A4的基因连锁分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(5): 261-265.
MA Xuzhu, ZHANG Hong, WANG Suxia, et al. Clinical characteristics of IgA nephropathy patients with TBMN and the linkage analysis of COL4A3/COL4A4 gene[J]. *Chinese Journal of Nephrology*, 2006, 22(5): 261-265.

本文引用: 刘玉洁, 张书锋, 刘翠华. 多处COL4A4基因突变薄基底膜肾病1例并文献复习[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(11): 2560-2564. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.036

Cite this article as: LIU Yujie, ZHANG Shufeng, LIU Cuihua. Thin basement membrane nephropathy with multiple COL4A4 gene mutations: A case report and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(11): 2560-2564. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.036