

诊疗经验

遗传性纤维蛋白原 A α 链肾脏淀粉样变性 1 例报道并文献复习

华中科技大学同济医学院附属同济医院 芦平凡 潘昊 李月强 何晓峰* 韩敏*, 武汉 430030

关键词 遗传性肾淀粉样变性; 纤维蛋白原 A α 链; 基因突变

中图分类号 R597+.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20180423

遗传性淀粉样变性是一种常染色体显性遗传疾病,由 Ostertag 于 1932 年首次报道^[1],发病机制与编码各种淀粉样变性前体蛋白的基因突变有关,在肾脏遗传性淀粉样变性中遗传性纤维蛋白原 A α 链淀粉样变 (hereditary fibrinogen A α -chain amyloidosis, AFib) 最为常见。本文首次报道了 1 例纤维蛋白原 A α 链 (fibrinogen A α , FGA) 新位点杂合突变-p. Lys558Argfs 导致的遗传性纤维蛋白原 A- α 链肾脏淀粉样变性,现将本病例的临床病理特点及其基因突变方式报道如下,并结合文献复习进行归纳,以加强对该病的认识和诊断水平。

病例资料

患者女,31 岁。因“双下肢水肿 2 个月”入院。患者 2 个月前无明显诱因出现双下肢水肿,为凹陷性水肿,无尿频、尿急、尿痛,无发热、皮疹、关节痛、腹痛,无脱发、口腔溃疡,无胸闷、喘息等症状,于 2018 年 1 月 11 日就诊于我院门诊,查尿常规:尿蛋白(++)、隐血(±)、白细胞(±);肝功能:总蛋白 58.2 g/L,白蛋白 29.3 g/L,总胆固醇 9.53 mmol/L,门诊以“水肿原因待查”收入院。既往史:G3P2,分别于 2007、2013 年在外院行剖宫产术。否认高血压病、糖尿病史,否认传染病史。个人史无特殊。家族史:其父亲、伯父因“尿毒症”于中年死亡,具体肾脏病理类型不详,其母亲、子女、姑姑、堂弟表现均正常。

体格检查 T 37.0℃,R 20 次/min,P 92 次/min,BP 126/93 mmHg,营养中等,全身皮肤、巩膜无黄染,浅表淋巴结无肿大。颈软,甲状腺未触及肿大。咽无充血,双侧扁桃体无肿大。双肺呼吸音清晰,未闻

及干湿性啰音。心界不大,心律齐,各心脏瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹平软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,双肾区无叩击痛。双下肢轻度凹陷性水肿。病理征阴性。

辅助检查 尿常规:尿蛋白(++),隐血(-),白细胞(-),比重 1.012;24 h 尿蛋白定量 6435.0 mg;尿 ALB/Cr 4516.3 μ g/mg;血:ALT 20 U/L,AST 28 U/L,TP 45.8 g/L,ALB 23.6 g/L,TC 7.68 mmol/L,TG 0.87 mmol/L,K⁺ 3.94 mmol/L,Scr 64 μ mol/L,UA 241.6 μ mol/L,eGFR(基于 CKD-EPI 方程) 111.2 mL/(min $\cdot$ 1.73m²);WBC 6.57 $\times$ 10⁹/L,RBC 4.68 $\times$ 10¹²/L,Hb 139 g/L,PLT 248 $\times$ 10⁹/L;血沉 18 mm/H;免疫全套 IgA 1.72 g/L,IgG 4.3 g/L,IgM 3.06 g/L,补体 C3 0.68 g/L,补体 C4 0.14 g/L;血清总轻链 κ 1.43 g/L,总轻链 λ 0.9 g/L;尿液总轻链 κ 107 mg/g,尿液总轻链 λ 69.2 mg/L;血清免疫固定电泳、尿本周蛋白电泳:血、尿中均无 M 蛋白;肿瘤标志物:CA 125 54.4 U/mL,AFP、CEA、CA15-3、CA19-9、CA72-4 均正常;ANA、抗 dsDNA 抗体、抗 ENA 抗体谱、抗 GBM 抗体、ANCA、乙肝表面抗原、丙肝抗体均阴性;糖化血红蛋白、甲状腺功能、甲状旁腺素正常。肾脏彩超:双肾切面形态正常,左、右肾大小分别为 10.7cm $\times$ 4.7cm、10.1cm $\times$ 3.9cm,集合系统正常,左肾多发小结石(0.3cm $\times$ 0.2cm)。十二通道常规心电图检查:窦性心律,心电图正常范围。胸部 X 线片正常。

肾活检病理 患者于 2018 年 1 月 18 日在彩超引导下肾穿刺活检,病理组织分别行光镜、免疫荧光、电镜检查。光镜:共见 24 个肾小球,其中 1 个纤维性新月体形成。HE 染色可见大量均质淡染的无细胞性结构沉积在肾小球系膜区,毛细血管管腔闭塞。肾小管结构清晰,部分肾小管上皮细胞空泡及颗粒样变性,灶状萎缩。肾间质可见单核、淋巴细胞浸润。部分肾小动脉管壁增厚,见图 1A。PAS 染色可见肾小球系膜区及内皮下存在大量无定型、均质

* 通信作者:韩敏,E-mail:minhan@tjh.tjmu.edu.cn
何晓峰,E-mail:xiaofenghe2011@yahoo.com

样物质,系膜区及毛细血管袢的结构消失,见图 1B。Massom 染色未见嗜复红蛋白沉积。免疫荧光:IgG、IgA、IgM、C3、C4、C1q、FRA、ALB、 κ 轻链、 λ 轻链及淀粉样 A 蛋白(AA 蛋白)荧光检测均为阴性。刚果红染色:肾小球系膜区、毛细血管基底膜沉积的团块样物质呈砖红色,间质小管及血管染色阴性,见图 1C。该团块样物质在偏振光下呈苹果绿双折光。电镜:共见 1 个肾小球,呈硬化样改变,低倍镜下可见球内大量均质无定形团块状物质沉积,高倍镜下可见大量无分支的、随意排列的淀粉样纤维沉积,见图 1D。

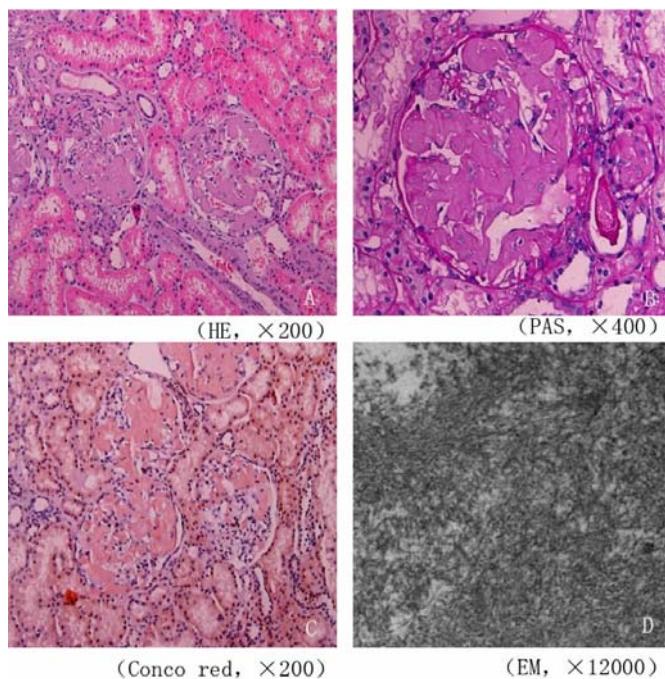


图1 肾活检病理

基因检测 患者 DNA 标本送至深圳华大临床检验中心进行基因序列分析,在与家族性淀粉样变性相关的 FGA 基因编码区检出 c. 1673delA (p. Lys558Argfs $\times 10$) 杂合突变,为纤维蛋白原 A- α 链基因的一种新的框移突变。位点详情:FGA; NM_000508.3; c. 1673delA; p. Lys558Argfs $\times 10$; EX5; Het; 框移突变,见图 2。

临床诊断 遗传性纤维蛋白原 A- α 链肾脏淀粉样变性。给予缬沙坦胶囊(代文)降尿蛋白,百令胶囊补肾益气,以及对症支持、饮食指导、休息等综合治疗,患者症状好转出院。患者随后定期门诊复查,2018 年 6 月 25 日查尿常规:尿蛋白(卅),隐血(++) , 白细胞(-),比重 1.027;尿 ALB/Cr 4167.7 $\mu\text{g}/\text{mg}$;血:TP 56.3 g/L,ALB 32.2 g/L,尿蛋白量及血白蛋白值均较前好转,目前患者病情稳定,门诊随访。

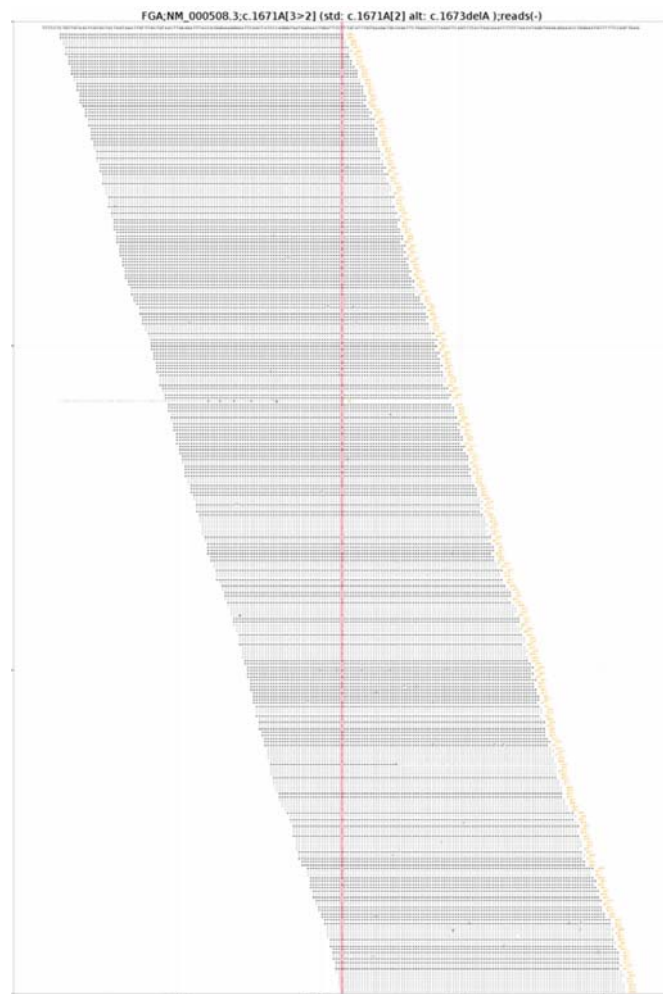


图2 基因检测

讨论

淀粉样变性是由于异常蛋白质在细胞外沉积,形成不溶性的、具有 β 样折叠结构的纤维,从而引起各器官功能障碍的一组疾病,当淀粉样物质沉积于肾脏引起的肾脏病变称肾脏淀粉样变性病。其主要特征为刚果红染色后淀粉样物质在光镜下表现为砖红色、无定型物,在偏振光下呈苹果绿双折光。肾脏淀粉样变的分型主要包括:AL 型(原发性淀粉样变性)、AA 型(继发性淀粉样变性)、浆细胞病伴淀粉样变性、 β_2 微球蛋白淀粉样变性、遗传性淀粉样变性。遗传性淀粉样变性是一种常染色体显性遗传疾病,由 Ostertag 于 1932 年首次报道,发病机制与编码各种淀粉样变前体蛋白的基因突变有关,包括溶菌酶^[2]、纤维蛋白原 A- α 链^[3,4]、甲状腺素转运蛋白^[5]、凝胶溶素^[6]、载脂蛋白 A I^[7]、A II^[8]、A IV^[9,10]、C II I^[11]、C III^[12]。2013 年梅奥医院研究显示,FGA 基因突变引起的遗传性纤维蛋白原 A α 链淀粉样变性(AFib)在遗传性肾淀粉样变性中最

为常见^[13]。AFib 最早由 Benson 等^[14]于 1993 年报道,曾彩虹曾于 2007 年首次报道了中国的 1 例遗传性纤维蛋白原 A- α 链淀粉样变性,主要表现为蛋白尿和高血压,病变仅累及肾小球,未见小管间质及血管受累。目前发现的 AFib 致病突变位点均位于 FGA 的编码基因,包括: p. Glu526Val、p. Gly540Val、p. Pro552His、p. Arg554Leu、p. Thr538Lys、c. 4904delG、c. 4897delT 以及 p. 548del (1636-1650)、p. 548insCA (1649-1650),其中最常见的是 p. Glu526Val 突变^[3]。

AFib 的主要临床表现为蛋白尿甚至肾病综合征,部分患者可出现高血压、肾功能不全,很少出现肾外受累表现^[15]。AFib 肾组织病理改变具有显著特征,病变主要局限在肾小球,淀粉样物质沉积在肾小球系膜区和内皮下,正常的系膜区及毛细血管袢结构消失,而肾血管以及肾小管间质很少受累。这与其他类型的淀粉样变的病理特点明显不同,比如 AA 和 AL 型肾淀粉样变不仅累及肾小球及肾血管,有时还会累及肾间质,而载脂蛋白 AI 所导致的肾淀粉样变性病则淀粉样蛋白首先沉积在肾髓质^[15]。

肾淀粉样变的准确诊断及分型对该病的预后、治疗及遗传咨询来说至关重要,但是由于遗传性肾淀粉样变的临床特征非特异性,临床经验不足,所以很容易漏诊或误诊。2002 年,英国对 350 例最初被诊断为 AL 淀粉样变性的患者进行基因筛查,发现 34 例(9.7%)患者存在淀粉样变性的基因突变,其中大部分为 FGA 基因突变(51.42%),缺乏家族史的患者常被误诊为 AL 型肾淀粉样变性^[16]。所以对于临床特点、实验室检查、组织病理学检查怀疑遗传性肾淀粉样变性的患者,必须进行基因测序,找到存在的基因突变才能最终确诊。以往用于肾淀粉样变分型的方法比如免疫组化等灵敏度和特异度均较低,近年来,激光显微切割(laser microdissection, LMD)和质量光谱法(mass spectrometry, MS)成为具有高灵敏度和特异度诊断及分析淀粉样变的新技术。该技术通过对肾脏内受影响区域进行激光显微解剖,然后进行质谱分析,直接测定沉积物的构成,从而对肾淀粉样变进行准确地诊断和分型,还可以借助现代软件 and 数据库,对淀粉样蛋白的遗传性进行鉴定,提供遗传咨询^[17],可进一步提高肾淀粉样变的确诊率。

遗传性肾淀粉样变性是由于基因突变所致,化疗无效并且会带来不良反应,所以在未出现肾衰之前往往采取对症如降压、降蛋白尿治疗。有研究发现,一旦患者进入终末期肾病,单独肾移植并不能完全阻止疾病的进展,在肾移植早期即可再次出现淀

粉样变性,所以对已进入透析的患者进行肝-肾联合移植,可以从根本上清除循环中由肝脏产生的变异纤维蛋白原分子,阻止肾淀粉样变性的复发,使移植肾的肾功能保持长期稳定^[18]。还有研究显示,对于血肌酐 < 1.5 mg/dL 或蛋白尿 < 2g/d 的患者进行单独肝移植,也可起到遏制病情进展,防止肾功能进一步恶化的作用,对于缺乏肾源、肾功能尚可的患者来说也是一种可选择的治疗方案^[19]。

参考文献

- Ostertag B. Demonstration einer eigenartigen familiären paraamyloidose [J]. 1932.
- Sattianayagam PT, Gibbs SD, Rowczenio D, et al. Hereditary lysosome amyloidosis—phenotypic heterogeneity and the role of solid organ transplantation [J]. J Intern Med, 2012, 272(1): 36-44.
- Yazaki M, Yoshinaga T, Sekijima Y, et al. Hereditary fibrinogen A α -chain amyloidosis in Asia: clinical and molecular characteristics [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(1): E320.
- Rowczenio D, Stensland M, de Souza G A, et al. Renal amyloidosis associated with 5 novel variants in the fibrinogen α chain protein [J]. Kidney Int Rep, 2017, 2(3): 461-469.
- Nuvolone M, Merlini G. Systemic amyloidosis: novel therapies and role of biomarkers [J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(5): 770-780.
- Sethi S, Dasari S, Amin M S, et al. Clinical, biopsy, and mass spectrometry findings of renal gelsolin amyloidosis [J]. Kidney Int, 2017, 91(4): 964-971.
- Lu C, Zuo K, Lu Y, et al. Apolipoprotein A-I-related amyloidosis 2 case reports and review of the literature [J]. Medicine, 2017, 96(39): e8148.
- Prokavova T, Akar H, Spencer B, et al. Hereditary renal amyloidosis associated with a novel apolipoprotein A-II variant [J]. Kidney Int Rep, 2017, 2(6): 1223-1232.
- Sethi S, Theis JD, Shiller SM, et al. Medullary amyloidosis associated with apolipoprotein A-IV deposition [J]. Kidney Int, 2012, 81(2): 201-206.
- Dasari S, Amin MS, Kurtin PJ, et al. Clinical, biopsy, and mass spectrometry characteristics of renal apolipoprotein A-IV amyloidosis [J]. Kidney Int, 2016, 90(3): 658-664.
- Nasr SH, Dasari S, Hasadsri L, et al. Novel type of renal amyloidosis derived from apolipoprotein-cII [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(2): 439-445.
- Valleix S, Verona G, Jourde-Chiche N, et al. D25V apolipoprotein C-III variant causes dominant hereditary systemic amyloidosis and confers cardiovascular protective lipoprotein profile [J]. Nat Commun, 2016, 7: 10353.
- Said SM, Sethi S, Valeri AM, et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013, 8(9): 1515-1523.
- Benson MD, Liepnieks J, Uemichi T, et al. Hereditary renal amyloidosis associated with a mutant fibrinogen α -chain [J]. Nat Genet, 1993, 3(3): 252-255.
- Gillmore JD, Lachmann HJ, Rowczenio D, et al. Diagnosis, pathogenesis, treatment, and prognosis of hereditary fibrinogen A α -chain amyloidosis [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(2): 444-451.
- Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis [J]. N Engl J Med, 2002, 346(23): 1786-1791.
- Sethi S, Vrana JA, Theis JD, et al. Laser microdissection and mass spectrometry-based proteomics aids the diagnosis and typing of renal amyloidosis [J]. Kidney Int, 2012, 82(2): 226-234.
- Mousson C, Heyd B, Justrabo E, et al. Successful hepatorenal transplantation in hereditary amyloidosis caused by a frame-shift mutation in fibrinogen A α -chain gene [J]. Am J Transplant, 2006, 6(3): 632-635.
- Fix OK, Stock PG, Lee BK, et al. Liver transplant alone without kidney transplant for fibrinogen A α -chain (AFib) renal amyloidosis [J]. Amyloid, 2016, 23(2): 132-133.

(2018-05-28 收稿)