

个 案

阵发性睡眠性血红蛋白尿急性发作诱发
肾功能不全 1 例

石家庄肾病医院 刘鲁川* 吴鹏 史飞飞, 石家庄 050061

关键词 阵发性睡眠性血红蛋白尿; 急性肾损伤; 诱发因素

中图分类号 R692.5

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190427

阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)发生急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)者临床罕见,PNH 是后天获得性可能危及生命的血液疾病,其特征在干补体诱导的血管内溶血性贫血和血栓形成。早期症状不典型,容易出现误诊,甚至反复发作多次或经历数年直到溶血现象典型化后才明确诊断。本文报道 1 例急性胃肠炎诱发 AKI 病例,经过进一步检查确诊为 PNH,通过复习相关文献,以提高对本病的认识。

患者男,45 岁,于 2017 年 11 月 22 日因食用过期变质猪蹄 2 h 后出现频繁剧烈恶心、呕吐、腹痛,腹泻数十次,量约 150~200 mL/次,无尿时间达 15 h,次日晨排出 50 mL 酱油色尿液,之后尿量逐渐恢复正常,腹泻 2 d 后停止。某县医院查血常规:红细胞(RBC) $3.21 \times 10^{12}/L$,血红蛋白(Hb) 105.0 g/L,血小板(PLT) $150 \times 10^9/L$;查肾功能:肌酐(SCr) 424.7 $\mu\text{mol}/L$;肝功能:总胆红素(TBIL) 60.3 $\mu\text{mol}/L$ (3.4~17.1),直接胆红素(DBIL) 10.7 $\mu\text{mol}/L$ (< 3.4),间接胆红素(IBIL) 49.6 $\mu\text{mol}/L$ (1~12.9);谷丙转氨酶(ALT) 191.5 U/L;血淀粉酶 52.5 U/L;尿常规:蛋白(++) , 隐血(BLD)(++) , 红细胞(RBC) 1~2/HPF, WBC 2~5/HPF;2017 年 11 月 25 日转至上级医院,查肾功能:SCr 660 $\mu\text{mol}/L$,尿素氮(BUN) 23.6 mmol/L,尿酸(UA) 449 $\mu\text{mol}/L$;肝功能:TBIL 47.6 $\mu\text{mol}/L$, DBIL 5.2 $\mu\text{mol}/L$, IBIL 42.4 $\mu\text{mol}/L$ 。大便常规:无异常。肾脏 B 超示:双肾体积增大、实质回声增强,结构欠清晰;诊断“慢性肾衰竭”。2017 年 11 月 26 日入石家庄肾病医院,追问既往史:自述 3 年前每于过度劳累、玩麻将、饮酒后次日晨即可排出深棕色尿液,误认为“上火”所致,饮水后症状自然缓解,几年来反复发作多次。查体:T 36.5℃,P 60 次/min,R 18 次/min,BP 127/86 mmHg;自主体位,贫血貌,神志清,巩膜无明

显黄染,心肺无异常,肝脾无肿大。查血常规:WBC 6.22×10^9 , RBC 2.19×10^{12} , Hb 65 g/L,网织红细胞(Ret) 1.59%(0.5~1.5),PLT 189×10^9 ;肾功能:SCr 1034 $\mu\text{mol}/L$,BUN 36.1 mmol/L,UA 603 $\mu\text{mol}/L$,肌酐清除率(Ccr) 4.70 mL/min;酶谱:乳酸脱氢酶(LDH) 1562 U/L($\uparrow$ (109~245));羟丁酸脱氢酶(HB-DH) 1466 U/L(72~182);肌酸激酶(CK) 238 U/L(38~174)。肝功能:TBIL 23.3 $\mu\text{mol}/L$,DBIL 3.9 $\mu\text{mol}/L$,IBIL 19.4 $\mu\text{mol}/L$;免疫系列:IgG 8.0 g/L,IgA 1.8 g/L,IgM 0.89 g/L,C₁q 159 mg/L,C₃ 0.97 g/L,C₄ 0.26 g/L,B 因子 267 mg/L;周围血破碎红细胞 3%,缗钱状红细胞多见;尿常规:pH 6.0,尿比重(SG) 1.004,蛋白(-),BLD(++),RBC 0/HPF,WBC 0~2/HPF;血清蛋白电泳:无异常改变;抗核抗体、ANCA 系列均为阴性;COOMBs 阴性;凝血常规 7 项无异常;大便常规无异常。肾脏 B 超示:右侧 132mm×68mm×58mm,左侧 134mm×68mm×58mm,实质回声增强,皮髓质分界欠清,集合系统结构弥散,双肾血流信号尚可。检查结果不支持血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA),进一步行外周血流式细胞术检查,RBC:CD55 69.64%(> 40),CD 59 75.63%(> 90);NEUT:CD55 5.1%(> 90),CD59 61.38%(> 90);Ham(+);Rous(+).诊断:PNH,AKI。治疗给予持续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)8 h×3 次,序贯血液透析滤过(hemodiafiltration, HDF)4h/隔日,共 6 次;甲强龙 0.8 mg/kg,维生素 E 200 mg/d,碳酸氢钠 1.5 g,3 次/d,还原性谷胱甘肽 1.2 g/d 静脉滴注;3 周后血肌酐稳定在 125 $\mu\text{mol}/L$ 。因患者拒绝骨髓穿刺及骨髓活检,无法进一步了解骨髓细胞的成分及原始细胞分布状况。

讨 论

本例患者生活极不规律,3 年来 PNH 多次发作

* 通信作者:刘鲁川,E-mail:1051753405@qq.com

未引起重视,此次因急性胃肠炎引致 AKI 才就诊。根据患者起病特点初步诊断为溶血性尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS),支持点:①肠道感染病史、症状及体征;②各项检查结果均符合溶血性贫血(hemolytic anemia, HA)。不支持点:①PLT $150 \times 10^9/L$,不符合 TMA 的特点;②Hb 降低与 Ret 增多程度不成比例;③尿量 24 h 内恢复正常、血胆红素 5 d 下降 2/3 也不符合 TMA 临床规律。在排除其他几种溶血性疾病后,进行了 Hams、ROUS、CD55、CD59 检测后确定 PNH 诊断。PNH 临床特点为:①溶血性贫血;②血栓形成;③全血细胞减少三联症。本例患者的 PNH 临床特点不典型,除了 HA 外无其他改变,而肾功能进行性恶化是突出的特征,分析 AKI 的发生有 3 点:①急性胃肠炎触发 PNH 急性发作是导致 AKI 的前提条件;②剧烈的呕吐、腹泻致使有效循环血容量不足,肾血流灌注减少滤过率下降是加重性因素;③在反复多次发作形成慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的基础上,高度浓缩的 Hb 对肾小管上皮细胞的毒性作用导致急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)是结果。Balwani 等^[1]报道 PNH 血管内溶血可以导致两种形式的肾脏疾病:①严重的溶血导致 ATN 引起 AKI;②慢性溶血致铁在患者肾脏中沉积形成 CKD。Puri 等^[2]撰文指出:Zager, Gamelin 研究证实,发病时从肾小球滤出的 Hb 在远端小管的酸性环境中转化为高铁血红蛋白,导致其沉淀,引起尿液的滞留,增加近曲小管对 Hb 的内吞作用,其解离释放的铁可引起自由基损伤,对肾小管基底膜的重复性毒性损伤导致基底膜上通透性增加,随后肾小球滤液渗入肾间质,引起炎症和纤维化;PNH 的 Hb 毒性可引起反复的肾小管损伤和血管收缩,导致肾小球硬化和肾间质纤维化,以致肾小球滤过率下降。PNH 合并 AKI 国内外仅有少数报道,Jeong 等^[3]报道 1 例 PNH 患者因泌尿系感染诱发溶血危象、血栓并发症引发 AKI。Chen 等^[4]报道 1 例再生障碍性贫血转阵发性睡眠性血红蛋白尿综合征(aplastic anemia to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, AA-PNH)由于念珠菌引起的尿路感染出现少尿和黑尿诱发 AKI,经过腹膜透析治疗 9 次肾功能恢复,4 个月后出现反复的血红蛋白尿致肾功能急剧恶化。Nishimoto 等^[5]报道 1 名 32 岁的 PNH 伴有骨髓增生异常综合征的孕妇,因重度子痫前期紧急剖宫产后不久出现昏迷,引发无尿、严重血管内溶血和高镁血症的 AKI。Balwani 等^[6]报道 1 名 15 岁的女孩因为发烧、腹泻、

恶心和呕吐,3 d 后尿量减少,诊断为急性胃肠炎伴 AKI,经过治疗后短时间内肾功能恢复。8 个月后再次因上述原因入院,并表现出 HA 合并 AKI,后经过外周血粒细胞的流式细胞术分析确认了 HA 的原因系 PNH 所致。张炯等^[7]报道 1 例 AA-PNH 因发热、大腿部疖肿诱发 AKI,经过 CRRT 治疗病情完全缓解。PNH 所致肾脏损伤病理特点主要专著中未见载入,Puri 等^[2]分析了 3 例在 CD55 和 CD59 流式细胞仪分析的基础上确诊的 PNH 肾活检结果,这些患者的肾活检显示出各种形态学改变,然而最一致的发现是其肾脏出现中度至重度的损害。主要表现:①球性硬化;②上皮细胞变性和扁平化,刷状缘消失,细胞肿胀,胞质空泡样变,肾小管细胞广泛坏死;③肾小管上皮细胞显示棕色色素沉积物,经普鲁士蓝染色确认为铁;④IgG、IgA、IgM、C₃ 和纤维蛋白原的直接免疫荧光为阴性;⑤间质显示局灶性水肿和炎症,间质纤维化,血管显示动脉硬化改变;⑥可以观察到再生变化。并提出 PNH 诱导的 AKI 具有可逆性的特点。

PNH 引发 AKI 的诱因多与感染、应激、手术创伤、过度劳累、熬夜、饮食不洁、过度饮酒等有关。甚至发生不明原因的肾衰竭时要注意排除 PNH。PNH 诊断时容易误诊,需要与溶血性疾病进行鉴别,尤其是遗传性球形红细胞增多症、阵发性冷性血红蛋白尿症、6 磷酸葡萄糖缺乏症、HUS、血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)、溶血-肝酶升高-低血小板综合征(hemolysis elevated liver enzymes and low platelets syndrome, HELLP)、自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)等。詹其林等^[8]报道 TTP 最敏感且具有普遍意义者仅 2 项,血小板减少与微血管病性溶血性贫血,因此血小板减少与否是鉴别诊断中很重要的一条标准。卢博等^[9]报道外周血破碎红细胞是诊断 TTP 的一个关键指标,破碎红细胞 >2% 为诊断标准之一,本例破碎红细胞为 3%,所以在鉴别时要注意排除 TTP 的可能性。张洪彬等^[10]报道 1 例 PNH 误诊为 HUS 病例,临床过程及实验室检查、肾活检结果均酷似 HUS,直到 19 个月后因病情加重进行蔗糖溶血试验,ROUS, CD55、CD59 检测时才明确诊断。PNH 治疗的主要进展是重组人抗补体蛋白 C5 单抗“依库利珠单抗(Eculizumab)”,依库利珠单抗是高效的,也是唯一经美国食品药品监督管理局(U. S. Food and Drug Administration, FDA)获准使用的 PNH 治疗药物,目前国内

尚无供应。对 Eculizumab 无反应或对红细胞,白细胞和血小板严重减少的患者同种异体骨髓移植是 PNH 唯一的治疗方法。对于病情较轻者可给予糖皮质激素缓解病情;阵发性睡眠性血红蛋白尿转再生障碍性贫血综合征(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria to aplastic anemia, PNH-AA)可辅助使用十一酸睾酮、达那唑、环孢素^[11];激素耐药、依赖且骨髓增生良好的患者,为最大限度的减少 PNH 异常克隆可采用联合化疗方案,柔红霉素 + 阿糖胞苷(DA)或者高三尖山酯碱 + 阿糖胞苷(HA),同时配合造血刺激因子如粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、促红细胞生成素(EPO)缓解化疗副作用^[11]。

参考文献

- Balwani MR, Kute VB, Shah PR, et al. Manifestation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as repeated acute kidney injury[J]. J Nephropharmacol, 2016, 5(2): 116-118.
- Puri V, Gandhi A, Sharma S. Renal biopsy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an insight into the spectrum of morphologic changes[J]. Indian J Nephrol, 2017, 27(4): 284-288.

- Jeong IK, Cho JT. Acute renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Korean J Nephrol, 2006, 25(1): 91-97.
- Chen SC, Hung CC, Hsu CP, et al. Recurrent acute renal failure in a patient with aplastic anemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome: a case report[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2007, 23(11): 579-583.
- Nishimoto M, Matsui M, Tsushima H, et al. Acute kidney injury in a postpartum woman with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case report and literature review[J]. Hemodial Int, 2018, 22(1): E6-E10.
- Balwani MR, Kute VB, Shah PR, et al. Manifestation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as repeated acute kidney injury[J]. J Nephropharmacol, 2016, 5(2): 116-118.
- 张炯, 章海涛, 刘志红. 阵发性睡眠性血红蛋白尿伴急性肾功能衰竭[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2009, 18(4): 388-393.
- 詹其林, 吴福红, 祝龙等. 血栓性血小板减少性紫癜 1 例报告及文献复习[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(5): 431-434.
- 卢博, 刘泽林. 非典型血栓性血小板减少性紫癜临床分析[J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(3): 213-216.
- 张洪彬, 孟建中, 葛彦明, 等. 阵发性睡眠性血红蛋白尿误诊为溶血尿毒性综合征 1 例[J]. 中华肾脏病杂志, 2012, 28(10): 827-827.
- 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 阵发性睡眠性血红蛋白尿诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(3): 276-279.

(2017-12-19 收稿 2018-05-23 修回)

(上接第 347 页)

参考文献

- Paltauf A. Mycosis mucorina: Ein beitrag zur kenntniss der menschlichen fadenpilzkrankungen[J]. Virchows Arch, 1885, 102(3): 543-564.
- Cornely OA, Arian-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and EMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20 Suppl 3: 5-26.
- Gregory JE, Golden A, Haymaker W. Mucormycosis of the central nervous system. A report of three cases. [J]. Bull Johns Hopkins Hosp, 1943, 73: 405-419.
- 刘明. 毛霉菌病[A]. 中华医学会、中华医学学会神经病学分会. 7th 中华医学学会神经病学分会全国中青年神经病学学术大会暨第十届全国神经系统感染性疾病与脑脊液细胞学学术大会论文汇编[C]. 中华医学会、中华医学学会神经病学分会: 中华医学会, 2014: 2.
- Bakshi SS. Rhino-orbital mucormycosis in a patient with diabetes[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(3): 234.
- Chen YX, He YX, Zhou H, et al. Rapidly progressive rhino-orbital-cerebral mucormycosis in a patient with type 2 diabetes: A case report[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(3): 1054-1056.
- Serris A, Danion F, Lanternier F. Disease Entities in Mucormycosis[J]. J Fungi (Basel), 2019, 5(1): Pii: E23
- Jeong W, Keighley C, Wolfe R, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(1): 26-34.
- 刘海蔚, 傅世华, 陈翮. 糖尿病合并毛霉菌病 2 例报道[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(2): 174-177.

- Rammaert B, Lanternier F, Poiree S, et al. Diabetes and mucormycosis: a complex interplay[J]. Diabetes Metab, 2012, 38(3): 193-204.
- Kashyap S, Bernstein J, Ganchi H, et al. Diagnosis of Rhinocerebral Mucormycosis by Treatment of Cavernous Right Internal Carotid Artery Occlusion With Mechanical Thrombectomy: Special Case Presentation and Literature Review[J]. Front Neurol, 2019, 10: 264.
- Kontoyannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis[J]. Blood, 2011, 118(5): 1216-1224.
- Vironneau P, Kania R, Morizot G, et al. Local control of rhino-orbital-cerebral mucormycosis dramatically impacts survival[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(5): O336-O339.
- Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours randomized controlled trial[J]. BMJ, 2001, 322(7286): 579-582.
- Riley TT, Muzny CA, Swiatlo E, et al. Breaking the Mold: A Review of Mucormycosis and Current Pharmacological Treatment Options[J]. Ann Pharmacother, 2016, 50(9): 747-757.
- Ruiz Camps I, Salavert Llet M. The treatment of mucormycosis (zygomycosis) in the 21st century[J]. Rev Iberoam Micol, 2018, 35(4): 217-221.
- 杨艳梅, 史克倩, 杨同华, 等. 泊沙康唑对造血干细胞移植患者侵袭性真菌病的预防作用[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(5): 384-385.
- 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第 5 版)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(6): 453-459.

(2019-05-22 收稿 2019-07-03 修回)