

儿童溶血尿毒综合征的临床特征分析

张维娜 朱颖 汪海涛 邓芳

[摘要] 目的 总结溶血尿毒综合征患儿临床特征,提高早期诊断率,减少误诊。方法 回顾性分析2004年4月至2022年2月安徽省儿童医院收治的34例溶血尿毒综合征患儿的临床资料(包括病理改变、补体因子、基因突变、治疗和转归情况),记录患儿治疗前后实验室指标变化情况。结果 本组资料中,典型溶血尿毒综合征8例,非典型溶血尿毒综合征26例。起病前呼吸道感染诱因17例(50%);有6例患儿行补体因子检测,1例补体因子H因子(CFH)降低,1例补体因子H抗体(CFH-Ab)异常;7例患儿行基因检测,4例结果阳性;2例I因子(CFI)突变,1例为CFHRI/CFHR3突变,1例为AGXT突变;6例患儿行肾脏穿刺活检,4例符合血栓性微血管病特征1例提示免疫球蛋白A肾病,1例提示草酸盐肾病。19例行血液净化治疗,治疗前后血红蛋白、血小板、肌酐、乳酸脱氢酶、补体C3、肌酸激酶、胱抑素C、尿酸及尿 β 2微球蛋白比较,差异有统计学意义($t=6.591, 7.442, 2.930, 2.462, 3.213, 5.731, 4.525, 5.592, 4.334$),27例治疗好转后出院。结论 溶血尿毒综合征临床表现复杂,必须结合病理、基因检测结果综合分析;对于合并高血压、肺出血或严重肾功能损害者,血浆置换联合血液透析滤过治疗可获得较好疗效。

[关键词] 儿童,溶血尿毒综合征;终末期肾病;补体因子
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.11.008

溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)是由各种原因导致的以溶血性贫血、血小板减少和急性肾损伤三联征为主要特点的急性病症,属于血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA)。根据发病机制不同,HUS分为典型HUS和非典型HUS。典型HUS主要与产志贺菌素的大肠杆菌有关,病死率低;非典型HUS是非腹泻相关的HUS,可分为原发性和继发性2种。非典型HUS在儿童中发病率为5/10万^[1],极其罕见,病死率高,超过50%的患儿进展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)^[2]。临床上HUS表现不一,给诊断带来困难,在有肾脏病理和基

因检测结果的前提下,更能促进HUS的精准诊断。本文回顾性分析34例小儿HUS临床资料,对其临床特点进行分析总结,以期为后续研究提供思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集安徽省儿童医院2004年4月至2022年2月收治的HUS患儿34例,其中典型HUS8例,非典型HUS26例,均为散发病例,按照发病时间由近及远编号为P1~P34。其中男患儿22例,女患儿12例,均无家族及遗传史;发病年龄14天至9岁,平均(4.5±3.1)岁,其中<3岁7例,3~6岁10例,≥6岁

基金项目:2021年度高校科学研究项目(项目编号:KJ2021A0353)
作者单位:230051 安徽合肥 安徽省儿童医院肾内科

白A和同型半胱氨酸与左室舒张功能的相关性分析[J].中国妇幼保健,2022,37(6):969-973.

- [16] 龚源,张燕,刘爱胜,等.子痫前期孕妇血清Hey、Cys C、UmAlb、VEGF、PLGF水平及其与病情严重程度的相关性[J].中外医学研究,2021,19(36):61-64.
- [17] 孙燕,王哲.25-羟基维生素D、胱抑素-C、D-二聚体水平与子痫前期及妊娠结局的关系研究[J].中国性科学,2020,29(10):64-67.
- [18] 刘倩,梁婵玉,朱燕莉,等.血尿素氮、D-二聚体联合胆固醇测定对重度子痫前期的辅助诊断价值[J].海南医学,2022,33(2):175-179.
- [19] 郑海娜,赵维英.检测sFlt-1、PlGF、25-羟基维生素D、D-二聚体诊断子痫前期价值[J].中国计划生育学杂

志,2018,26(12):1235-1238.

- [20] 叶卫丰,贺敏,吴志斌,等.子痫前期患者血清D-二聚体的水平及其与血脂水平的相关性[J].临床和实验医学杂志,2017,16(2):175-178.
- [21] 董晟昊,黎渊明.血尿酸与妊娠合并慢性高血压严重程度的关系及其对子痫前期的预测研究[J].中国性科学,2021,30(8):81-84.
- [22] 陶晓薇,孙煜,赵晓飞.血清UA、TG水平与孕妇产前发病风险的相关性[J].中国妇幼保健,2019,34(20):4669-4673.

(2022-07-11 收稿)

(本文编校:崔月婷,张迪)

17例。住院结局:27例经过治疗后顺利出院;1例患儿遗留肾损害;1例患儿病程长,最终因合并顽固性高血压、肺出血、多器官功能衰竭等死亡;1例为新生儿,由于外周循环血容量不足,无法行血液净化治疗,治疗效果不佳死亡;另有4例因经济因素自动出院。

1.2 纳入与排除标准 所有患儿均符合HUS诊断标准^[3]:①机械性、非免疫性溶血性贫血(血红蛋白 < 100 g/L,乳酸脱氢酶升高,结合珠蛋白检测阴性),伴有破碎的红细胞;②血小板降低($< 150 \times 10^9$ /L);③急性肾损伤(血肌酐 $>$ 正常高限)。排除血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)、溶血性贫血、急性肾损伤等患儿。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集 收集患儿临床资料,包括一般情况(年龄、性别等)、临床表现、治疗前后实验室指标[包括血红蛋白、血小板、肌酐、乳酸脱氢酶、补体C3、肌酸激酶、胱抑素C、尿酸、尿 $\beta 2$ 微球蛋白]补体因子、基因测序、肾脏病理、治疗和转归情况。

1.3.2 补体因子检查 收集患儿外周血,行人补体因子H因子(complement factor H, CFH)、I因子(complement factor I, CFI)、人补体C3转化酶抗体(complement C3 invertase antibody, C3c - Ab)、补体因子H抗体(complement factor H, antibody, CFH - Ab)浓度检测,ADAMSTS13活性及抑制性抗体检测(委托广州金域医学检验公司完成)。

1.3.3 基因测序检查 收集患儿及其家庭成员外周血2 mL,提取基因组DNA后采用家系全外显子组测序(委托北京智因东方转化医学研究中心有限公司完成)。

1.3.4 肾脏病理检查 在B超定位下行肾穿刺活检术,用意大利生产的HS Hospital sericeS,P,A普利塞自动活检穿刺针进行穿刺。所获取的肾组织采用石蜡包埋切片,常规进行苏木精-伊红染色,过碘酸六胺银染色,取得肾组织常规进行光镜,免疫荧光及电镜检查,采用直接免疫荧光检测IgG、IgA、IgM、补体C3、补体C1q等。

1.3.5 血液净化 包括血浆置换(plasma exchange, PE)和血液透析滤过(continuous renal replacement therapy, CRRT),PE采用瑞典金宝 Gambro Prismaflex,血浆分离器为瑞典金宝膜型血浆分离器 TPE1000 (BW < 30 kg)或TPE2000 (BW < 30 kg)。每次PE需2 h,血浆置换量以(40~60)mL/kg计算。CRRT采用瑞典金宝 Gambro Prismaflex,滤器选用金宝聚丙烯腈 AN69 (M60),应用连续性静-静脉血液透析滤过模式,治疗时间每次8~12 h。

1.4 统计学方法 应用SPSS 22.0进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用配对样本 t 检验;计数资料用例或百分比表示,组间比较采用 χ^2 或Fisher确切概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现及实验室检查 34例HUS患儿中,起病前呼吸道感染诱因17例(50%),腹痛或呕吐8例(23.5%);肉眼/镜下血尿16例(47%),面色苍黄18例(52.9%);嗜睡3例(8.8%),抽搐2例(5.8%)。1例合并急性胰腺炎,1例合并胆石症,9例合并血压升高,6例合并肺出血,3例合并严重感染。19例HUS行血液净化治疗前后指标变化情况见表1。

表1 19例HUS行血液净化治疗前后指标变化情况($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗后	t 值	P 值
血红蛋白(g/L)	68.21 \pm 4.15	109.9 \pm 4.78	6.591	< 0.001
血小板($\times 10^9$ /L)	44.14 \pm 12.98	368.3 \pm 41.58	7.442	< 0.001
肌酐(nmol/L)	213 \pm 38.86	75.34 \pm 26.53	2.930	< 0.001
乳酸脱氢酶(IU/L)	2 278 \pm 816.8	347.8 \pm 47.84	2.462	0.013
补体C3(g/L)	0.87 \pm 0.06	1.20 \pm 0.08	3.213	0.025
肌酸激酶(IU/L)	295.3 \pm 41.44	47.06 \pm 12.54	5.731	0.037
胱抑素C(mg/L)	2.59 \pm 0.31	2.0 \pm 0.10	4.525	0.028
尿酸(umol/L)	626.8 \pm 64.28	253.6 \pm 18.03	5.592	0.039
尿 $\beta 2$ -微球蛋白	0.49 \pm 0.07	0.17 \pm 0.01	4.334	0.015

2.2 补体因子检测结果 6例患儿行补体因子检测,CFI和C3c - Ab均在正常范围内。1例CFH降低,1例CFH - Ab异常;ADAMSTS13活性及其抑制性抗体均阴性。见表2。

表2 6例HUS患儿补体因子检测结果

编号	CFI(ng/mL)	C3c - Ab(ng/mL)	CFH(ng/mL)	CFH - Ab	ADAMSTS13抑制性抗体	ADAMSTS13
P1	357.42	132.54	705.19	阴性	阴性	81.21%
P2	111.21	-	304.21	阴性	阴性	74.51%
P3	157.56	-	279.25	阳性	阴性	89.10%
P4	-	-	184.25	阴性	阴性	79.25%
P9	97.61	-	494.17	阴性	阴性	93.7%
P10	219.1	-	323.57	阴性	阴性	67.7%

注:CFI为人补体因子,C3c - Ab为人补体C3转化酶抗体,CFH为人补体因子H因子,CFH - Ab为补体因子H抗体。

2.3 基因检测结果 7例患儿行基因检测,4例阳性, AGXT突变,3例阴性。见表3。
2例CFI突变,1例为CFHRI/CFHR3突变,1例为

表3 7例HUS患儿基因检测结果

编号	基因	染色体位置	核酸改变	氨基酸改变	变异来源	遗传方式	关联疾病
P2	CFI	chr4:11 0681486	c. 823(exo n6) C > T	p. Q275 *, 309 (p. Gln275Ter, 309) (NM_0002 04)	母亲	AD	非典型溶血尿毒综合征
P3	CFHR1	chr1 :196 788974 - 1968011 29	lossEXON:1 - 6	12 156 bp (NM_00211 3)	父母	AD, AR	非典型溶血尿毒综合征(易感)
P3	CFHR3	chr1 :196 744016 - 1967626 43	lossEXON:1 - 6	18 628 bp (NM_02102 3)	父母	AD, AR	非典型溶血尿毒综合征(易感)
P5	AGXT	chr2 :241 808315 - 2418083 16	c. 33(exon1) _ c. 34(exo n1) insC	p. K12fs * 156 (p. Lys12fsTer156) (NM_00003 0)	母亲	AR	草酸盐肾病
P5	AGXT	chr2 :241 812466	c. 595(exon5) G > A	p. G199S(p. Gly199Ser) (NM_00003 0)	父亲	AR	草酸盐肾病
P21	CFI	chr4:11 0681697	c. 754(exo n5) G > A	p. D252N(p. Asp252As n) (NM_0002 04)	母亲	AD	非典型溶血尿毒综合征

注:P3 患儿检测了2个基因,P5 患儿检测了同一个基因2个位点。

2.4 肾脏病理结果 6例患儿行肾脏穿刺活检,光镜检查均可见肾小球系膜细胞和基质不同程度弥散或节段增生,电镜可见毛细血管襻内皮细胞增生和肿胀,小动脉管壁增厚,管腔狭窄;肾小管上皮细胞空泡变性,肾间质可见炎症细胞浸润。其中1例可见间质性炎症细胞浸润,灶性肾小管上皮细胞刷状缘消失;2例可见小细胞纤维性新月体形成;2例可见肾小球细胞球性硬化;1例可见毛细血管管腔内淤血伴微血栓形成;1例可见管腔内有红细胞碎片、血小板和凝聚的纤维素,免疫荧光3例有IgG沉积,4例有IgM沉积,4例有IgA沉积,3例有C3沉积,1例有C1q沉积,F1b和ALB均阴性。其中P2 患儿病理提示IgA肾病(节段性硬化5/34,新月体5/34)伴急性肾小管损伤,lee分级^[4]:IV级;牛津分类^[4]:M1 E1 S1 T0 C1。P5 患儿病理提示草酸盐肾病伴急性肾小管-间质损伤(在慢性病变基础上),大部分肾小管上皮细胞坏死脱落,管腔内可见圆盘状结晶。

2.5 治疗及转归 所有患儿均给予对症治疗(包括维持水电解质、酸碱平衡,控制血压)。一般治疗:13例给予缬沙坦或福辛普利减少尿蛋白治疗;14例输注新鲜冰冻血浆;5例输注悬浮红细胞;26例患儿联合糖皮质激素治疗(其中1例病理提示新月体肾小球肾炎,给予大剂量甲强龙治疗);1例给予免疫抑制剂(环磷酰胺,病理提示IgA肾病IV级)。血液净化治疗:19例行PE治疗,其中8例有顽固性高血压,肺水肿,肺出血患儿PE联合CRRT治疗。转归:26例症状好转,肾功能恢复;1例遗留肾损害;2例死于肺水肿,多器官功能衰竭;另有4例因经济因素或治疗效果不佳自动出院。

3 讨论

HUS典型临床表现为微血管性溶血性贫血、血小板减少、肾功能损害,此病起病急,预后差,病死率高。HUS和TTP同属血栓微血管病,TTP的发病机制为遗传性或获得性ADAMTS13活性降低^[5](<10%),而本组研究中HUS患者该酶活性正常(30%~100%),二者可鉴别。HUS临床上表现常不典型,给诊断带来困难,随着病理、生理学研究的不断深入,尤其是在基因和病理等辅助手段的帮助下,减少了误诊率,更降低了此类患者进展成ESRD的概率。

本研究结果显示,19例HUS患儿行血液净化治疗前后除典型指标外,其他如乳酸脱氢酶、肌酸激酶、尿酸、胱抑素C、尿β2微球蛋白均有不同程度升高。研究^[6]显示,HUS可累及多系统,主要是肾脏,其次是消化道、心血管、神经系统。国内外研究^[7-9]表明,aHUS常与补体遗传学缺陷和H因子相关蛋白自身抗体相关。前者包括CFI、CFH、膜辅助蛋白等;后者包括CFHR1-5,均与补体成分C3b结合,导致补体调节系统调节异常。本研究由于样本量不足,补体因子和基因检测均外送,本研究6例患儿补体因子检测结果提示,1例CFH补体因子缺陷,而CFH是调节旁途径中最重要的蛋白质,其浓度下降,不能有效地抑制补体旁途径。7例行基因检测,其中2例CFI基因突变,1例为CFHRI/CFHR3基因突变。aHUS患者中最常见的基因异常主要有CFI突变、CFHR1缺失、CFHR1/CFHR3联合缺失、CFHR5突变等^[10]相符。aHUS应在诊断24h内开始进行血浆置换治疗^[11],血浆置换可清除异常的补体调节蛋白和致病因子,同时补充正常的补体调节蛋白^[11]。本研究中19例患者行PE治疗,实验

室指标均有好转,然而 Cochat 等^[12]研究发现,PE 对于肾功能损伤毒素的清除以及水电解质、酸碱平衡紊乱效果欠佳,联合 CRRT 可以有效地纠正电解质紊乱,并且模仿人肾小球持续滤过的功能,清除体内水分^[13]。本研究中合并肺出血、肺水肿、心力衰竭、顽固性高血压者,联合 CRRT 治疗后,均取得较满意的效果。

本研究纳入了一些病情进展不顺利或肾功能持续异常的 HUS 患儿,1 例患儿以肾病综合征起病,行肾脏穿刺提示 IgA 肾病,给予泼尼松联合环磷酰胺治疗,反复肉眼血尿无法缓解,基因检测提示为 aHUS。HUS 合并 IgA 肾病在国内外均罕见报道,朱莉等^[14]研究证实了 CFH、CFHR3 和 CFHR1 变体与 IgA 肾病患者循环 CFH 水平和系膜 C3 的沉积有显著相关性,其中含有的 IgA1 免疫复合物可引发肾小球损伤。另一部分病例确以“三联征”表现起病,基因表型结果却为临床提供新的治疗思路。如本研究中 1 例 3 个月大患儿,临床诊断为 aHUS,多次血液净化治疗效果不佳,其病理提示草酸盐肾病,基因提示 *AGXT* 基因变异,原发性高草酸尿症 1 型^[15]。针对这种情况,及时予患儿补充维生素 B6 以及口服枸橼酸盐并联合血液净化治疗,病情得以缓解。故对于临床上一些病情进展不顺利或肾功能持续异常的 HUS,尽早肾穿刺活检联合基因尤其必要,可协助诊断及评估预后。

综上所述,溶血尿毒综合征临床表现复杂,必须结合病理、基因检测结果综合分析;对于合并高血压、肺出血或严重肾功能损害者,血浆置换联合血液透析滤过治疗可获得较好疗效。

参考文献

[1] GOODSHIP T H, COOK H T, FAKHOURI F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference [J]. *Kidney Int*, 2017, 91 (3): 539 - 551.

[2] DIXON B P, GRUPPO R A. Atypical hemolytic uremic syndrome [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2018, 65 (3): 509 - 525.

[3] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1754 - 1762.

[4] XU X, WANG G, CHEN N, et al. Long-term exposure to air-pollution and increased risk of membranous nephropathy in

China [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27 (12): 3739 - 3746.

[5] PURASWANIM, KHANDELWALP, SAINIH, et al. Clinical and immunological profile of anti-factor H antibody associated atypical hemolytic uremic syndrome: a nation wide database [J]. *Front Immunol*, 2019: 1281 - 1284.

[6] DRAGON - DUREY M A, SETHI S K, BAGGA A, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21 (12): 2180 - 2187.

[7] RODRÍGUEZ DE CÓRDOBA S, HIDALGO M S, PINTO S, et al. Genetics of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2014, 40 (4): 422 - 430.

[8] DIXON B P, GRUPPO R A. Atypical hemolytic uremic syndrome [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2018, 65 (3): 509 - 525.

[9] JOZSI M, LICHTC, STROBEL S, et al. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency [J]. *Blood*, 2008, 111 (3): 1512 - 1514.

[10] ZHU L, ZHAI Y L, WANG F M, et al. Variants in complement factor H and complement factor H-related protein genes, CFHR3 and CFHR1, affect complement activation in IgA nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26 (5): 1195 - 1204.

[11] 陈植, 刘小荣, 樊剑锋, 等. CFHR1、CFHR3 基因异常相关的非典型溶血尿毒综合征患儿的临床特征 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31 (17): 1307 - 1310.

[12] COCHAT P, HULTON SA, ACQUAVIVA C, et al. Primary hyperoxaluria type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27 (5): 1729 - 1736.

[13] ZIPEELPF, MATTHEWE, STEFAN H, et al. Deletion of complement factor H-related genes CFHR1 and CFHR3 is associated with atypical hemolytic uremic syndrome [J]. *PLoS Genet*, 2007, (3): e41.

[14] 国家儿童医学中心(北京), 福棠儿童医学发展研究中心(北京儿童医院集团)aHUS 管理协作组. 中国儿童非典型溶血尿毒综合征诊治规范专家共识 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32 (6): 401 - 404.

[15] BLANC C, ROUMENIN A T, ASHRAF Y, et al. Overall neutralization of complement factor H by autoantibodies in the acute phase of the autoimmune form of atypical hemolytic uremic syndrome [J]. *J Immunol*, 2012, 189 (7): 3528 - 3537.

(2022-03-20 收稿)
(本文编校:刘菲,胡欣)