

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.019

罕见病例

## 芬兰型先天性肾病综合征 1 例并文献复习

张星, 林新宇, 王姣, 付晓伟, 张立明

作者单位: 261000 山东潍坊, 山东第二医科大学临床医学院(张星、王姣); 潍坊市人民医院新生儿科  
(林新宇、付晓伟、张立明)

通信作者: 张立明, E-mail: 671127zhanglm@163.com



【摘要】 报道 1 例芬兰型先天性肾病综合征患儿的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 先天性肾病综合征, 芬兰型; NPHS1 基因; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R722.11 【文献标识码】 B

**Finnish congenital nephrotic syndrome: a case report and literature review** Zhang Xing\*, Lin Xinyu, Wang Jiao, Fu Xiaowei, Zhang Liming.\* School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Shandong Province, Weifang 261000, China

Corresponding author: Zhang Liming, E-mail: 671127zhanglm@163.com

【Abstract】 Report the clinical data of a case of Finnish congenital nephrotic syndrome, and review the literature.

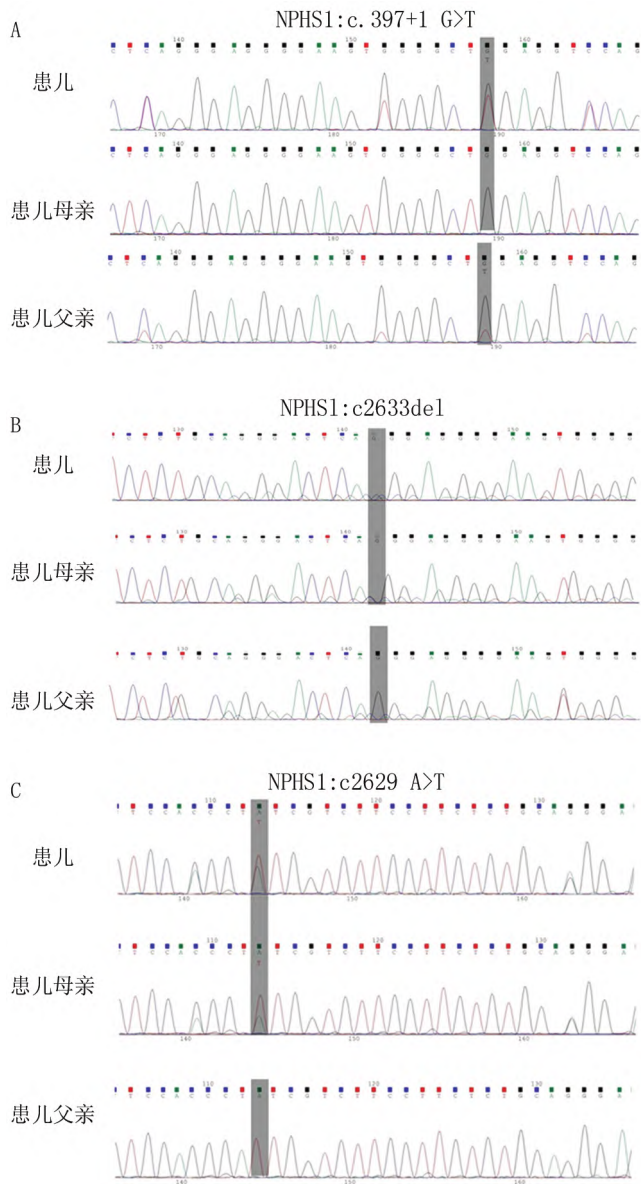
【Key words】 Finnish congenital nephrotic syndrome; NPHS1 gene; Diagnosis; Treatment

患儿, 女, 1 d, 因“生后气促 15 min”于 2022 年 9 月 8 日入院。患儿系第 1 胎第 1 产, 孕 33<sup>+</sup><sub>6</sub> 周因“胎儿宫内窘迫”剖宫产娩出, 出生体质量 1.78 kg, 羊水 I<sup>o</sup> 污染, 胎盘、脐带未见异常, 1 min Apgar 评分 9 分, 母亲有桥本甲状腺炎病史, 父亲体检, 家族无肾脏病患者。入院查体: T 36.5°C, P 160 次/min, R 60 次/min, SpO<sub>2</sub> 90%。早产儿貌, 反应差, 呼吸促, 面部浮肿; 双肺呼吸音粗, 闻及湿啰音, 心音有力, 律齐, 未闻及杂音; 腹平软, 肝脾未触及肿大, 腹水征阳性, 肠鸣音存在; 双下肢凹陷性水肿, 肌张力差, 原始反射未引出。实验室检查: 尿常规示蛋白质(++)、红细胞(++)、24 h 尿蛋白 4.5 g; 血液生化示血清总蛋白 21.9 g/L, 白蛋白 13.7 g/L, 球蛋白 8.2 g/L, 胆固醇正常; 凝血常规示凝血酶原时间 13.1 s, 凝血酶时间 18.0 s, 活化部分凝血活酶时间 35.8 s, D-二聚体 1.75 μg/ml。甲状腺功能三项、血培养无明显异常; EB 病毒衣壳抗原、Torch 均阴性。肝胆胰脾肾以及心脏彩色超声未见明显异常。腹部 B 超: 腹腔探及液性暗区约 2.3 cm。胸腹 X 线片示双肺纹理模糊、肠胀气。初步诊断: 先天性肾病综合征, 后采集患儿及其父母静脉血, 基因检测显示患儿存在 NPHS1 的 3 个杂合突变位点, 分别为 c.397+1G>T、c.2633del、c.2629A>T, 其中 c.2633del、c.2629A>T 为国内首次报道。患儿父亲 c.397+1G>T 发生杂合突变, 导致氨基酸发生剪接突变(splicing), 母亲在该位点无变异(图 1A)。母亲 c.2633del 杂合突变, 导致氨基酸发生移码突变(p.Asn878ThrfsTer27), 2629 号核苷酸由腺嘌呤 A 变为 T(c.2629A>T)的杂合突变, 导致第 877 号氨基酸由赖氨酸变为终止子(p.Lys877Ter)。患儿父亲在该位点无变异(图 1B、C)。根据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)指南评估该 3 个突变位点均

为可疑性致病性变异, 导致基因功能丧失, 结合患儿临床表型及基因检测结果, 患儿为 NPHS1 基因杂合突变所致的芬兰型先天性肾病综合征(congenital nephrotic syndrome of the Finnish type, CNS)。入院后予反复输注白蛋白、丙种球蛋白及维持内环境稳态等支持治疗, 定期复查尿常规、生化等相关检查, 血液白蛋白持续下降且患儿全身水肿进行性加重, 入院后 10 d, 家长放弃治疗出院, 随访 2 个月患儿死亡。

讨论 先天性肾病综合征(congenital nephrotic syndrome, CNS)为新生儿罕见疾病之一, 多发于西欧国家, 主要是新生儿在出生 3 个月内出现的肾病综合征, 临床症状包括大量蛋白尿、低白蛋白血症、高胆固醇血症以及严重水肿<sup>[1]</sup>。根据病因, CNS 分为原发性(遗传性)和继发性(非遗传性)。继发性 CNS 多见于宫内感染, 如巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒、风疹、弓形虫感染、汞中毒、婴儿系统性红斑狼疮、溶血尿毒综合征以及其他先天异常(如 Denys-Drash 综合征、指甲-髌骨综合征等)<sup>[2]</sup>。而有研究表明, 60%~80% 的患者有遗传基础, 主要因编码足突细胞肾滤过屏障的基因突变所致, NPHS1 是引起 CNS 最常见的致病基因, 由于在芬兰发病率极高, 约 1/8 000, 因此, 又称为芬兰型先天性肾病综合征(CNF)<sup>[3]</sup>。

CNF 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 1998 年首次报道 CNF 与 NPHS1 基因突变有关<sup>[4]</sup>。Kestil 等<sup>[5]</sup>发现 NPHS1 基因位于 19 号染色体长臂 13.1 位点上, 编码由 1 241 个氨基酸组成的肾病蛋白 nephrin, 该蛋白是肾小球足细胞裂孔隔膜的核心组成部分, 特异性表达于肾小球足细胞裂孔隔膜上, 与足细胞足突间相互连接, 形成拉链样的结构选择性屏障, 只允许水分子及小的血浆分子通过, 而防止免疫球蛋白等大分子滤过, 对



注: A. 患儿及其父亲在 c. 397 +1G > T 发生杂合突变, 患儿母亲不携带该突变; B. 患儿及其母亲在 c. 2633del 发生杂合突变, 其父亲不携带该突变; C. 患儿及其母亲在 c. 2629A > T 发生杂合突变, 其父亲不携带该突变。

图 1 患儿及其父母基因突变检测结果

于肾小球滤过和足细胞稳定性方面有至关重要的作用。当 NPHS1 发生突变时, 足细胞过滤屏障功能受损, 导致尿液中出现大量蛋白质。目前发现的 NPHS1 基因突变类型已超过 260 种, 且世界各地 NPHS1 突变谱仍在扩大, 我国报道的 NPHS1 突

变类型也越来越多<sup>[3]</sup>, NPHS1 的突变类型主要包括错义突变、剪切突变、无义突变、框移突变等, 但并非所有的 NPHS1 基因变异都有很严重的临床表现<sup>[6]</sup>。目前认为错义突变为较轻的突变类型, 而框移突变、剪切突变及零效突变被认为是较重的突变类型。根据 ACMG 指南评估该患儿的 3 个位点突变均属于严重的突变类型, 在笔者后续的随访过程中, 该患儿于生后 2 个月死亡。

CNF 对于免疫抑制剂及激素治疗具有耐药性, 肾移植是唯一有效的治疗方式。但移植前患儿的管理往往具有挑战性, 要面临低白蛋白血症相关的液体过载、血液动力学不稳定、感染和血栓形成等并发症, 还需要提供优质营养以达到足够的喂养体质量, 经过单侧或双侧肾脏切除后, 才能进行肾移植<sup>[7]</sup>。遗憾的是, 本患儿由于严重的水肿、代谢紊乱而死亡, 并未进行肾脏移植。

因此, 目前对于该疾病仍然是预防重于治疗。随着分子遗传学技术的不断发展, 基因检测已经成为遗传性肾病检查的重要手段, 基因检测可以为基因突变危险的家庭提供遗传咨询, 并为计划下一胎提供产前诊断。

参考文献

- [1] 康郁林. 先天性肾病综合征研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2011, 38(3): 3. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4408. 2011. 03. 013.
- [2] 张慧, 周娜, 杨发康, 等. 新生儿先天性肾病综合征 1 例报道并文献复习[J]. 中国医刊, 2020, 55(8): 4. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-1070. 2020. 08. 018.
- [3] 周瑜, 陈琼, 黄希, 等. 芬兰型先天性肾病综合征 1 例报道[J]. 四川大学学报: 医学版, 2020, 51(6): 4. DOI: 10. 12182/20200760109.
- [4] 高金枝, 陈玲. 芬兰型先天性肾病综合征 1 例家系基因分析及文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(9): 4. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3606. 2018. 09. 006.
- [5] Kestil M, Lenkkeri U, Mnnikk M, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome [J]. Molecular Cell, 1998, 1(4): 575-582. DOI: 10. 1016/S1097-2765(00) 80057-X.
- [6] 刘竹枫, 王文红, 张瑄, 等. 同胞姐弟 NPHS1 基因变异致芬兰型先天性肾病综合征一例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(12): 4. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511374-20200116-00034.
- [7] Boyer O, Schaefer F, Haffner D, et al. Management of congenital nephrotic syndrome: Consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group [J]. Nature reviews nephrology, 2021, 17(4): 277-289. DOI: 10. 1038/s41581-020-00384-1.

(收稿日期: 2023 - 09 - 08)