

Congenital Nephrotic Syndrome with Cyanosis as the Initial Symptom: A Case Report and Literature Review

Hong Miao¹ Jing Yue¹ Jie Qiu^{1*} Yimin Dai²

1. Department of Neonatology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu, 210008, China

2. Department of Obstetrics, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu, 210008, China

Abstract

Objective: Analyze the clinical data and NPHS1 gene mutation types of a child with congenital nephrotic syndrome with cyanosis as the initial symptom. **Methods:** Retrospective analysis of clinical data of a child with congenital nephrotic syndrome, including genetic testing results of the child and their parents, analysis of gene mutation sites, and literature review. **Results:** The premature infant at 33+6 weeks of age gradually presented with clinical manifestations such as recurrent edema, hyperlipidemia, massive proteinuria, and hypoalbuminemia. Gene testing in the whole exome group (family) showed a compound heterozygous variation of the NPHS1 gene c.2121G>A (p.W707*) and c.809G>T (p.G270V), confirming the diagnosis of congenital nephrotic syndrome (Finnish type). **Conclusion:** The newly discovered mutations c.2121G>A and c.809G>T (p.G270V) have not been reported domestically or internationally, enriching the mutation spectrum of the NPHS1 gene.

Keywords

congenital nephrotic syndrome; NPHS1 gene; newborns; asphyxia

以全身青紫为首发症状的先天性肾病综合征 1 例并文献复习

苗红¹ 岳静¹ 邱洁^{1*} 戴毅敏²

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院新生儿科, 中国·江苏 南京 210008

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院产科, 中国·江苏 南京 210008

摘要

目的: 总结1例以青紫为首发症状的先天性肾病综合征患儿的临床资料及NPHS1基因突变类型, 以提高对该疾病的认识。

方法: 回顾分析1例先天性肾病综合征患儿的临床资料, 包括患儿及其父母的基因检测结果, 分析基因突变位点并文献复习。**结果:** 该婴33+6周早产儿, 渐出现反复水肿、高脂血症、大量蛋白尿及低蛋白血症等临床表现, 全外显子组(家系)基因检测提示该婴NPHS1基因c.2121G>A (p.W707*)和c.809G>T (p.G270V)复合杂合变异, 确诊先天性肾病综合征(芬兰型)。**结论:** 新发现c.2121G>A和c.809G>T (p.G270V)突变, 国内外未见报道, 丰富了NPHS1基因的突变谱。

关键词

先天性肾病综合征; NPHS1基因; 新生儿; 窒息

1 引言

先天性肾病综合征 (congenital nephrotic syndrome, CNS) 是指出生时即有或生后3个月内出现的以大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症和水肿为临床特征的肾病综合征, 其病理临床表现及预后与其他年龄组相比均有其特异性。根据病因不同分为原发性和继发性。

【作者简介】 苗红 (1986-), 女, 中国安徽和县人, 硕士, 医师, 从事围产医学研究。

【通讯作者】 邱洁 (1981-), 女, 中国江苏南京人, 博士, 主任医师, 从事新生儿科研究。

大多数原发性 CNS 是由肾小球滤过屏障不同成分的遗传缺陷所引起的, 其中 NPHS1 最为常见, 是芬兰型先天性肾病综合征 (CNS of the Finnish type, CNF) 的致病基因。CNF 在芬兰地区发病率最高, 约为 1/10000, 在全世界范围内其他不同族群中也有散在报道^[1]。论文报道 1 例以青紫为首发症状的 CNF 并相关文献复习, 旨在提高对本病的认识, 减少误诊和漏诊。

2 临床资料

2.1 一般资料

患儿, 男, 6 小时, 因“胎龄 33+6 周, 气促伴吸吮力弱 6 小时”于 2023 年 7 月 1 日入院。其母因“胎儿宫内窘迫”在本院行剖宫产, 出生体重 2310 克, 羊水 II 污染,

Apgar 评分 8~9 分。父亲 52 岁，母亲 42 岁，均为再婚，再婚前各育有一健康女儿，再婚后无健康子代，第一胎 8 岁时夭折，第二胎孕 35+ 周时因“胎儿宫内窘迫”行剖宫产分娩，产后 2 天夭折。其母此次孕期不定期产检，2023 年 6 月 30 日自觉胎动减少，外院 B 超提示胎儿肝肾体积增大、双肾回声增强、肠管回声增强、下腹部肠管扩张。因胎动减少，妊娠未足月由外院转入我院，B 超提示胎儿脐血流异常，胎心监护有减速，7 月 1 日因“胎儿宫内窘迫”行剖宫产术。产后气促，吸吮力稍弱，以“新生儿肺炎，早产儿”收入院。入院体格检查：体温 36.9℃，脉搏 130 次/分，呼吸 65 次/分，血压 63/45mmHg。神清，反应可，颅缝宽大，面色红，面容未见明显异常，反应一般，双肺呼吸音粗，可闻及少许湿啰音，心律齐，未见明显杂音，腹膨隆，质软，肠鸣音正常，四肢活动尚可，原始反射减弱。

2.2 治疗经过

患儿入院后予箱氧吸入，头孢他啶抗感染，经口喂养，每天适量加奶，大小便正常，查血钙偏低 (1.25mmol/L)，予葡萄糖酸钙补钙，生化其余结果及尿常规无明显异常。入院第 2 日停氧，第 4 日全肠道喂养，晚间突发全身青紫、血氧下降、呼吸不畅，腹部膨隆明显，立即予清理呼吸道、正压通气，口鼻腔内见大量血性液体涌出，予气管插管、机械通气，去甲肾上腺素胃内保留、胃肠减压、禁食、止血，纠酸、补钙对症处理，过程中患儿抽搐频繁，予镇静止惊对症，立即完善床边胸片、头颅超声、心脏超声等鉴别青紫原因的

相关检查。再次与家长反复沟通病史，得知再婚后的两孩均有早产及出生窒息病史，一孩因“意外”于 8 岁夭折、二孩因出生窒息于生后 2 日夭折。考虑其不良孕产史且该患儿突然出现不明原因的窒息，建议家长完善基因检测。第 5 日复查电解质提示低钙、高钾、低钠，患儿未再抽搐，但出现水肿且进行性加重，胃肠减压持续暗红色液体引出，肾功能异常 (见图 1)，考虑窒息缺氧导致的多器官功能损害，给予葡萄糖酸钙、胰岛素、1/3 张补液、新鲜冰冻血浆、白蛋白、利尿剂、血管活性药物等对症治疗。第 9 日撤离有创呼吸机改为无创辅助通气，第 11 日停无创辅助通气，改箱氧吸入，禁食 1 周后 (第 12 日) 再次开奶，鼻饲喂养，适量加奶，渐达到全肠道喂养，其间查甲功三项提示甲状腺功能减退，予优甲乐口服，电解质及利尿剂改口服治疗，电解质紊乱仍无改善，输注白蛋白后全身水肿一度有所改善，后又反复，反复予补充胶体难以纠正，第 12 日复查生化仍提示低蛋白血症，尿常规回报大量蛋白尿 (++++)，再次追溯甘油三酯结果 (图 1)，发现对比此前已进行性增高。至此，患儿大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症及水肿的临床表现均满足，故临床诊断先天性肾病综合征，但需排除先天性感染 (如梅毒、巨细胞病毒疾病、肝炎、风疹及弓形虫感染) 引起的新生儿时期肾病综合征。因此类原因导致的肾病综合征可以治疗，故在与家长充分沟通后完善相关检查并继续对症处理、等待基因检测结果，家长此时才告知一孩的肾脏病史，基因检测重点关注肾病相关基因。

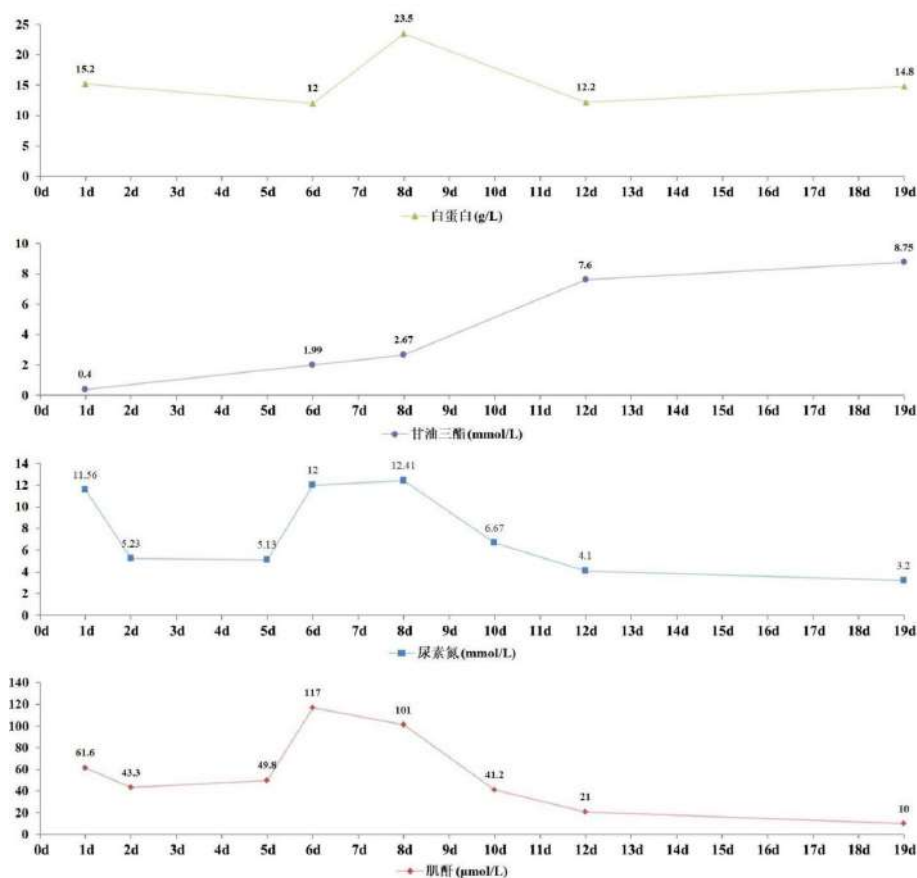


图 1 患儿血生化检查结果

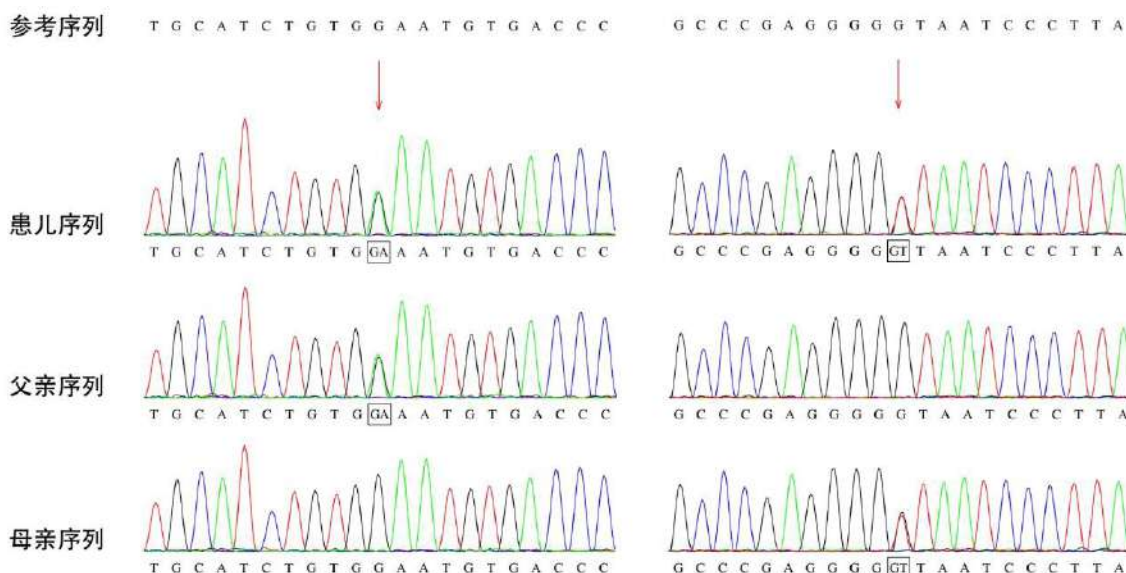


图2 患儿及其父母基因测序图

3 结果

3.1 相关检测结果

完善TORCH及传染病八项检查均阴性。全外显子组(家系)基因检测提示该婴NPHS1基因c.2121G>A(p.W707*)和c.809G>T(p.G270V)复合杂合变异,分别遗传自父亲和母亲(图2)。

3.2 治疗结果

患儿先天性感染指标回复均阴性,排除先天性感染引起的新生儿时期肾病综合征。反复白蛋白输注,口服电解质、利尿剂、激素,水肿不能改善,电解质紊乱难以纠正,复查生化及尿常规仍提示低蛋白血症、高脂血症及大量蛋白尿,与家长沟通病情,高度怀疑为基因突变引起的先天性肾病综合征,告知不良预后可能,家长要求放弃治疗,第19日自动出院,出院时仍鼻饲喂养中,双下肢水肿、低钾、低钙。生后1月余基因结果回报确诊。至随访时,患儿生后2月余,因反应差喂养困难,生长受限状态。

4 讨论

本例患儿为早产儿、低出生体重儿,有宫内窘迫、胎粪污染羊水、大胎盘(胎盘重650g,大于出生体重25%)、颅缝增宽、胎儿肾脏超声示双肾实质回声增强,均符合CNS的特点,但并无特异性,且生后早期无CNS的典型表现,因此早期未予以重视。患儿生后第4日突发全身青紫、血氧下降、呼吸不畅,因窒息缺氧继发出呼吸衰竭、消化道出血、心力衰竭、抽搐、肾功能损害、全身水肿,考虑均为窒息缺氧后多器官功能损害的表现。由于引起窒息的原因不明,因此在发病当日即完善基因检测以期明确病因。在随后的对症治疗中,消化道出血及抽搐好转,达到全肠道喂养,未再抽搐、反应好转,然而水肿、低蛋白血症及电解质紊乱难以纠正,甘油三酯、尿蛋白进行性增高,伴有甲状

腺功能减退,遂考虑该少见病。

本病例最大特点为在CNS症状出现前,首先发生突发全身青紫,回顾发病前后生化结果发现甘油三酯已有增高,考虑到甘油三酯升高会导致血液的黏稠度上升,引发血栓,因此我们推测可能是血栓形成引起肺部血管栓塞导致该患儿发生窒息。回顾凝血功能检查结果,第3日活化部分凝血活酶时间(APTT)71.5秒,发病后于第5日再次复查APTT降为59.9s,由于甘油三酯升高可导致凝血-抗凝-纤溶系统紊乱,引起APTT降低,促使血液处于高凝状态,导致微循环障碍,证实了我们的猜测。抢救成功后出现的多器官功能损害掩盖了逐渐出现的CNS症状体征,同时因外送基因诊断的滞后性,导致诊断延迟。此外,患儿家长初始隐瞒前两孩的相关死因,导致忽略了遗传因素。

因此,在临床工作中,突发病情变化后追究原因及仔细回顾家族史,加强早期病史采集并关注重要临床信息,尤其是既往不良孕产史及同胞疾病史,对新生儿少见病的诊断非常重要,可在基因结果回报前即给诊疗提供思路。

CNS根据病因可以分为原发性(遗传性)和继发性(非遗传性)。继发性CNS可分为感染性与非感染性,感染所致的CNS主要指继发于先天性感染,近年来,也有百日咳鲍特杆菌感染致CNS的报道^[2,3],非感染所致的CNS多系由母体系统性红斑狼疮、母体缺乏中性肽链内切酶、汞中毒、肾静脉血栓形成等引起。因继发性CNS针对病因治疗后预后较好,因此临床确诊CNS后首先应区分原发性或继发性,本例患儿完善检查后基本排除了继发性CNS的可能。原发性CNS因肾小球滤过屏障组成蛋白编码基因或其他相关基因突变所致,目前已明确可以导致CNS的基因有NPHS1、NPHS2、WT1、PLCE1、LAMB2等^[4],可引起滤过屏障功能受损,引起蛋白尿。原发性CNS治疗困难,早期治疗主要目标是优化营养和减少并发症^[5],疾病呈进行性进展,预

后差，多于生后数月内死于严重并发症，2~3年快速进展为终末期肾病。肾移植是治疗CNS最确切的方法，5年生存率超过90%^[6]，通过透析及肾移植该病结局与其他原发性肾病结局相当^[7,8]。

CNS为常染色体隐性遗传病，本例患儿基因结果回报NPHS1基因c.2121G>A(p.W707*)和c.809G>T(p.G270V)复合杂合变异，可引起足突间隙隔膜滤过屏障作用减弱甚至消失，从而形成大量蛋白尿^[9-11]，因此，基因结果回报后本例患儿确诊为原发性CNS。本例患儿的变异分别来自父亲和母亲。反复追问家族史，患儿父母再婚前各有一健康后代，再婚后的两孩均夭折，一孩出生时有窒息史、因肾脏疾病(具体不详、未经正规治疗)8岁时夭折，另一孩因出生窒息生后2日夭折。因此，推测再婚后的两孩均可能死于该疾病，遗憾的是家长未予重视，都未进行基因检测明确死因。本例患儿虽积极对症处理，但家长综合考虑后最终放弃治疗。

该病预防重于治疗，胎儿期早期即有表现，初始症状可表现为胎儿蛋白尿，可导致羊水甲胎蛋白浓度增加至10倍以上，孕母也会出现血浆甲胎蛋白增加。孕晚期超声可提示大胎盘，胎盘水肿，胎儿生长受限，胎儿腹水或水肿，肾脏增大及回声增强。对于有阳性家族史或类似不良妊娠史的高风险家庭，可在孕前或孕早期进行遗传咨询及基因诊断预防CNS患儿出生。高危人群建议孕早期在检测羊水AFP的同时，取羊水细胞行NPHS1基因测序以协助诊断，高度怀疑本病者也可脐血穿刺行NPHS1基因检测，一旦产前明确诊断，与家长充分沟通是否考虑终止妊娠^[12]。本例患儿妊娠期间产检提示大胎盘、胎儿肾脏强回声，符合该疾病，但由于家长未清晰提供既往生育史，故重视不足，未在孕期行遗传咨询及产前诊断，未能避免本例患儿出生，建议夫妻两人辅助生殖科咨询，行三代试管辅助生殖。

利益冲突声明：所有作者均声明本研究不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕,等.实用新生儿学(第五版)[M].北京:人民卫生出版社,2019.
- [2] Kaynak-Türkmen M, Cengiz-Erdem F, Sönmez F, et al. A newborn with pertussis accompanying nephrotic syndrome[J]. Turk J

Pediatr, 2014,56(6):665-668.

- [3] Kouli A, Trab S S, Alshaghel S, et al. Congenital nephrotic syndrome as a complication of whooping cough: a case report[J]. Oxf Med Case Reports, 2020,2020(2):omaa007.
- [4] 詹瑛,程璐,郑娇,等.先天性肾病综合征家系的临床表型和NPHS1基因突变分析[J].中国妇幼健康研究,2019,30(2):215-220.
- [5] Boyer O, Schaefer F, Haffner D, et al. Management of congenital neph Nephrol[J]. 2021,17(6):434.
- [6] Hamasaki Y, Muramatsu M, Hamada R, et al. Long-term outcome of congenital nephrotic syndrome after kidney transplantation in Japan[J]. Clin Exp Nephrol, 2018,22(3):719-726.
- [7] Murakoshi M, Kamei K, Ogura M, et al. Unilateral nephrectomy for young infants with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type[J]. Clin Exp Nephrol, 2022,26(2):162-169.
- [8] Dufek S, Ylinen E, Trautmann A, et al. Infants with congenital nephrotic syndrome have comparable outcomes to infants with other renal diseases[J]. Pediatr Nephrol, 2019,34(4):649-655.
- [9] Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome[J]. Mol Cell, 1998,1(4):575-582.
- [10] Tanigawa S, Islam M, Sharmin S, et al. Organoids from Nephrotic Disease-Derived iPSCs Identify Impaired NEPHRIN Localization and Slit Diaphragm Formation in Kidney Podocytes[J]. Stem Cell Reports, 2018,11(3):727-740.
- [11] Reynolds BC, Oswald RJA. Diagnostic and Management Challenges in Congenital Nephrotic Syndrome[J]. Pediatric Health Med Ther, 2019,17(10):157-167.
- [12] 陈艳芸,章小雷.先天性肾病综合征芬兰型1例基因突变报告并文献复习[J].临床儿科杂志,2019,37(6):445-448.