

# 儿童非典型溶血尿毒综合征15例临床分析

付 阳<sup>1,2</sup> 廖盼丽<sup>2</sup> 祝高红<sup>2</sup> 戚 畅<sup>2</sup> 王筱雯<sup>2\*</sup>

1. 江汉大学医学院 湖北武汉 430056

2. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院)肾内科 湖北武汉 430016

**摘要:** **目的:** 回顾性分析儿童非典型溶血性尿毒症综合征(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)早期临床特点及治疗情况,以提高该病的诊疗水平。**方法:** 回顾性分析15例aHUS患儿的临床资料,包括临床表现、实验室检查、辅助检查、治疗及预后。**结果:** 患儿首发症状有腹痛或呕吐、发热、咳嗽、非产志贺毒素大肠杆菌腹泻等。15例患儿均表现为溶血性贫血、血小板计数减少、肾损伤和乳酸脱氢酶(LDH)升高,8例C3水平降低,3例肾穿刺病理结果提示血栓性微血管病变;5例患儿进行了基因检测及补体因子检测,3例存在基因突变(2例CFH突变、1例CD46/CFHR3突变),1例H因子抗体阳性;H因子检测及I因子检测均正常范围;ADAMTS13活性均在正常范围内;13例患儿行血浆置换和糖皮质激素治疗,其他治疗包括输注洗涤红细胞纠正贫血、输注血小板、补液纠正电解质紊乱和抗感染等。治疗前后血红蛋白、血小板、肌酐、乳酸脱氢酶比较具有统计学意义;**结论:** aHUS患儿早期临床表现多样,前驱期大多有感染诱因,早期往往表现为多系统损伤,基因检测或补体因子检测有助于明确病因诊断,及时给予有效治疗,改善预后。

**关键词:** 非典型溶血性尿毒症综合征;儿童;基因;预后

非典型溶血尿毒综合征(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)是一种以血栓性血小板减少、溶血性贫血和急性肾损伤为特征的严重全身性疾病,由补体替代途径过度激活而诱发<sup>[1]</sup>。近年关于aHUS的研究表示,aHUS的发病主要和编码补体因子H(complement factor H, CFH)、补体因子I(complement factor I, CFI)、补体3(Complement 3, C3)、补体因子B(complement factor B, CFB)、膜辅因子蛋白(Membrane cofactor protein, MCP)、血栓调节蛋白(Thrombomodulin, THBD)和二酰甘油激酶 $\epsilon$ (Diacylglycerol kinase  $\epsilon$ , DGKE)这些遗传突变及H因子抗体、补体C3转化酶抗体的产生有关<sup>[1]</sup>。Rupesh Raina等人认为aHUS的发生除了潜在的补体过度激活外,还有多种环境因素的参与,而且,aHUS的临床表现和预后也因潜在的遗传异质性而表现不同<sup>[2]</sup>。因此,基因型鉴定不仅对aHUS诊断具有临床意义,而且对预测每个患者的治疗反应和预后也具有重要意义<sup>[3]</sup>。本文回顾性分析15例儿童aHUS临床资料,以期为临床诊治提供思路。

## 一、材料和方法

### 1. 对象

2010年1月1日-2020年12月31日间武汉儿童医院初次诊断aHUS患儿,共15例。

## 2. 纳入与排除标准

所有患儿诊断标准参照中国儿童非典型溶血尿毒综合征诊治规范专家共识<sup>[4]</sup>。

## 3. 方法

(1) 临床资料收集 收集患儿临床资料,包括一般情况、临床表现、治疗前后实验室指标、补体因子、基因测序、病理检测、治疗和转归情况。

(2) 补体因子检查 收集患儿外周血,人补体因子H因子、I因子、补体因子H抗体浓度检测及ADAMTS13活性检测。

(3) 基因测序检查 收集患儿及其家庭成员外周血各2ml,提取基因组DNA后采用家系全外显子组测序。

(4) 所有患儿监护人签署知情同意书,并经医院伦理委员会批准实施(文件号2022R024-E01)。

## 4. 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。因所录用计量数据并非正态分布,用中位数(四分位数)[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]表示,采用Wilcoxon秩和检验;P<0.05为差异有统计学意义。

## 二、结果

### 1. 一般资料

从2010年1月1日-2020年12月31日间,武汉儿童

医院初次诊断15例诊断为aHUS的患儿，均为散发病例，按照发病时间由近及远编号为P1~P15；男9例，女6例，男女比例为1.5:1；起病年龄3月至149月龄，中位年龄为65月龄。

## 2. 临床表现及实验室检查

入组病例首发症状：腹痛或呕吐12例（80%），发热11例（73.3%），咳嗽10例（66.67%），皮肤巩膜黄染10例（66.67%），水肿10例（66.67%），非产志贺毒素大肠杆菌（STEC）腹泻5例（33.3%），皮疹或出血性皮肤病4例（26.7%），黑便1例（6.7%）；另外，6例有头晕头痛等神经系统症状，5例有心率失常表现，2例合并有高血压；

所有患者的LDH水平均升高（>222 U/L），范围很广，从310U/L到4374 U/L。在8例（53.3%）患者中发现C3（<0.73g/L）水平降低。3例患儿行肾穿刺病理检查，结果提示血栓性微血管病变。

## 3. 补体因子检测结果

入组的15例病例中3例完成补体因子检测。3例患儿行ADAMTS13活性检测。具体见表1。

表1 5例aHUS患儿补体因子结果

编号	H因子抗体	H因子	I因子	ADAMTS13活性
P1	阴性	阴性	阴性	-
P4	阴性	阴性	阴性	-
P6	-	-	-	72%
P7	阳性	阴性	阴性	38.8%
P15	-	-	-	60.8%

注：“-”表示未检测。ADAMTS13活性正常范围68-131%（<50%提示ADAMTS13活性异常，10-50%表示活性低；严重缺乏（<5-10%活性）高度提示TTP<sup>[1]</sup>。

## 4. 基因检测结果

入组15例病例中有5例完成基因检测，2例CFH突变，1例CD46/CFHR3杂合突变，基因检测结果如表2。

表2 3例基因突变患者临床表现及基因检测结果

	P4	P6		P7	
受影响基因	CFH	CD46	CFHR3	CFH	
核酸改变	c.3643C>G	c.104G>A	c.35 delG	c.3172T>G	c.3178G>C
氨基酸改变	P.R1215G	p.C35Y	p.W12Wfs*9	p.Y1058H	p.V1060L
关联疾病	非典型溶血性尿毒症综合征，易感1型	非典型溶血性尿毒症综合征，易感2型	非典型溶血性尿毒症综合征，易感1型	非典型溶血性尿毒症综合征，易感1型	补体因子H缺乏症

注：P6检测了2个基因；P7检测了同一基因2个位点；

## 5. 治疗及随访

2.5.1 血浆疗法：10例行血浆疗法，其中7血浆置换（plasma exchange, PE），每次PE置换液剂量为1.5倍血浆容量，即40~50 mL/kg。7例血浆输注（plasma infusion, PI），PI治疗每次按10 mL/kg输注，单次最大量婴儿<100 mL，幼儿<200 mL，年长儿<400 mL。6例因进行性少尿、无尿，尿素氮升高，血钾顽固升高，并有严重水肿、心力衰竭和顽固性高血压时，联合血液透析治疗。均未使用依库珠单抗。

2.5.2 一般治疗：10例联合糖皮质激素治疗，急性期选择口服激素治疗，恢复期根据病情逐渐调整剂量。4例行免疫抑制剂，免疫抑制剂选用环磷酰胺或霉酚酸酯。糖皮质激素和免疫抑制剂针对抗H因子抗体阳性的患儿，同时用糖皮质激素和免疫抑制剂配合PE治疗。

2.5.3 其他治疗：包括输注洗涤红细胞纠正贫血、输注血小板、补液纠正电解质紊乱、抗感染等。

2.5.4 随访：1例患儿入院第2天放弃，1例治疗中

放弃，其余13例患儿出院时血小板计数升至正常范围，血红蛋白有明显好转，肾功能改善，LDH降至正常，与治疗前比较有统计学差异（P<0.05）（表3）。13例患儿随访2个月~7年，12例肾功能、血常规均恢复正常；2例患儿尿蛋白波动于（±）~（++），1例患儿尿蛋白（+++），10例患儿尿液检查正常；1例患儿有反复持续高血压。1例患儿治疗后血、尿检查逐渐恢复正常，但

表3 接受治疗患儿前后指标变化情况（n=14）

指标	治疗前	治疗后	Z	P
血红蛋白（g/L）	57.5（55.00, 63.75）	108.5（92.75, 120.25）	-4.071	<0.05
血小板（×10 <sup>9</sup> /L）	37（21.00, 71.25）	270（157.00, 310.25）	-4.321	<0.05
肌酐（nmol/L）	275.4（142.82, 547.97）	70.6（50.25, 90.75）	-3.63	<0.05
乳酸脱氢酶（IU/L）	1185.5（592.87, 2972.50）	233（209.75, 291）	-3.584	<0.05

在疾病之后每次发热、感染时都伴有转氨酶、心肌酶、尿蛋白的异常升高，最终转化为终末期肾病，经多次透析治疗后死亡。14例接受治疗病例治疗前后部分指标变化情况见表3。

### 三、讨论

aHUS是由补体旁路途径调控异常导致的血栓性微血管病，主要有先天性补体调控缺陷型和获得性补体调控缺陷型2种<sup>[4]</sup>。先天性补体调控缺陷型由H因子、I因子、B因子、膜辅蛋白(MCP/CD46)、C3等基因突变导致；而获得性补体调控缺陷型是抗H因子抗体阳性，部分存在CFHR1/3蛋白基因突变，抑制H因子对补体替代途径的调控而致病<sup>[1, 5]</sup>。aHUS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终末期肾病的概率<sup>[6]</sup>。

aHUS早期临床表现多样，极不易识别，但基因检测及补体因子检测极大提高了确诊率。15例患者中，有5例进行了基因检测，有3例发生基因突变，分别为2例CFH突变，1例CD46/CFHR3杂合突变。在一项国外的儿童队列研究中<sup>[5]</sup>，与其他突变相比，CD46突变患者的预后相对较好，CD46突变患者在首次就诊时很少发生ESRD，但CFH突变复发率高，发生ESRD几率高，后期肾移植效果差，预后差。在我们的研究中，P6患者为CD46复合CFHR3突变，经PI及PE联合免疫抑制治疗后随访2年内未复发且2年后肾功能检查正常；P4、P7均为CFH突变，P4确诊经治疗后间隔9个月后复发1次，随访5年后肾功能基本恢复正常；P7首次确诊后经治疗仍发生ESRD，随访2年，经多次透析后死亡。本次研究的15例病例有3例行补体因子检测。表2所示，5例行补体因子检测aHUS患儿中，1例补体因子H抗体检测阳性，补体因子H及补体因子I均正常。aHUS和TTP都属于血栓性微血管病<sup>[7]</sup>，但TTP的发病机制为遗传性或获得性ADAMTS13活性降低，严重缺乏(<5-10%活性)时高度提示TTP<sup>[8]</sup>，本组研究中检测的该酶活性不在此范围内(38.8%~72%)，可鉴别这两种疾病。基因检测及补体因子检测可预测预后，及早发现复发，增加我们对疾病的了解以及每种补体异常对疾病特征和进展的影响。

我国2017年指南建议aHUS的治疗以血浆置换为主<sup>[4]</sup>，一旦临床诊断为aHUS，应在24h内开始血浆置换治疗<sup>[9]</sup>。本组15例患儿起病时均有血红蛋白、血小板的降低，同时伴尿素氮、肌酐、LDH的升高，除1例放弃治疗外，14例患儿入院诊断明确后即行血浆置换治疗，血

浆置换过程中除1例患儿中途放弃，其余患儿置换过程顺利，患儿无不适。有研究表明PE/PI和免疫抑制的组合可有效降低循环自身抗体的水平并抑制其进一步产生<sup>[10]</sup>。本研究中，使用血浆治疗(PE/PI)联合透析及免疫抑制剂治疗的患者均取得较满意的效果。

总之，aHUS患儿早期临床表现多种多样，早期往往表现为多系统损伤。aHUS患者基因检测或补体因子检测有助于预测预后，及早发现复发。目前首选治疗为依库珠单抗，若因经济原因可选择血浆置换或输注血浆治疗，还应根据患者情况联合使用免疫抑制剂及透析治疗。但本研究样本量有限，其远期预后有待大样本、多中心的随机对照研究。

### 参考文献

- [1] Raina R, Krishnappa V, Blaha T, Kann T, Hein W, Burke L, Bagga A. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial.* 2019 Feb;23(1):4-21.
- [2] Knoop M, Haller H, Menne J. Humangenetik beim atypischen hämolytisch-urämischem Syndrom - Rolle in Diagnostik und Therapie [Human genetics in atypical hemolytic uremic syndrome—its role in diagnosis and treatment]. *Internist (Berl).* 2018 Aug;59(8):799-804. German.
- [3] Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y, Usui T, Takata M, Fujimoto M, Wada H, Uchida Y, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T, Nangaku M. Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2018 Oct;22(5):1088-1099.
- [4] 刘小荣, 沈颖, 樊剑锋, 等. 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(06): 401-404.
- [5] Furmańczyk-Zawiska A, Kubiak-Dydo A, Użarowska-Gąska E, Kotlarek-Łysakowska M, Salata K, Kolanowska M, Świerniak M, Gaj P, Leszczyńska B, Daniel M, Jażdżewski K, Durlík M, Wójcicka A. Compound Haplotype Variants in CFH and CD46 Genes Determine Clinical Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)—A Series of Cases from a Single Family. *J Pers Med.* 2021 Apr 15;11(4):304.
- [6] Dixon BP, Gruppo RA. Atypical Hemolytic Uremic

Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Jun;65(3):509–525.

[7] Scully M, Rayment R, Clark A, Westwood JP, Cranfield T, Gooding R, Bagot CN, Taylor A, Sankar V, Gale D, Dutt T, McIntyre J, Lester W; BSH Committee. A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2023 Nov;203(4):546–563.

[8] Wu D, Chen J, Ling C, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in

Children: A Chinese Cohort Study[J]. *Nephron – Physiology*, 2021, 145(4):1–13.

[9] Lee H, Kang E, Kang H G, et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome[J]. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 2020, 35(1):25–40.

[10] Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31:15 – 39.