

引用本文:李天,高向莹,万单华,等.CFHR3基因异常的非典型溶血尿毒综合征1例并文献复习[J].安徽医药, 2022, 26(2):402-405.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.02.046.

◇临床医学◇



CFHR3基因异常的非典型溶血尿毒综合征1例并文献复习

李天¹,高向莹¹,万单华¹,陈虹²

作者单位:¹兰州大学第一临床医学院,甘肃 兰州 730000;

²兰州大学第一医院儿童保健科,甘肃 兰州 730000

通信作者:陈虹,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为儿童保健, Email:ch701@163.com

摘要: **目的** 研究非典型溶血尿毒综合征的相关基因诊断。**方法** 通过分析兰州大学第一医院2019年7月收治的1例非典型溶血尿毒综合征病儿的临床表现、体征及基因检测结果,了解新基因突变及复习补体途径的相关理论文献。**结果** 病儿行全外显子组测序检测发现CFHR3基因的1个变异,关联疾病为非典型溶血尿毒综合征,最终医治无效死亡。**结论** 基因检测在非典型溶血尿毒综合征诊断中起到重要作用。

关键词: 非典型溶血尿毒综合征; 儿童; 基因; 诊断

A case of atypical hemolytic uremic syndrome with CFHR3 gene abnormality and literature review

LI Tian¹,GAO XiangYing¹,WAN DanHua¹,CHEN Hong²

Author Affiliations:¹The First Clinical Medical College of Lanzhou University,Lanzhou,Gansu 730000,China;

²Department of Child Health Care, Lanzhou University First Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: **Objective** To study related gene diagnosis of atypical hemolytic urine syndrome.**Methods** Through the analysis of the clinical manifestations, physical signs and genetic testing results of a child with atypical hemolytic uremia symptoms and signs admitted to Lanzhou University First Hospital in July 2019, we explored new gene mutations and reviewed relevant theoretical literature on complement pathway.**Results** A mutation of CFHR3 gene was found in the child by whole exome sequencing, and the associated disease was atypical hemolytic urine toxin syndrome. The child eventually succumbed to death.**Conclusion** Genetic testing plays an important role in the diagnosis of atypical hemolytic urine toxin syndrome.

Key words: Atypical hemolytic uremic syndrome; Children; Genes; Diagnosis

溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)是由多种病因引起的血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA),以血小板减少、微血管性溶血性贫血及急性肾功能衰竭为主要表现的三联征^[1-2]。本病好发于婴幼儿及学龄儿童,是引起小儿急性肾衰竭的常见原因之一。根据HUS的发病诱因,将其分为典型HUS和非典型HUS(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)。典型HUS又称腹泻后HUS,因为大部分HUS继发于产志贺毒素的细菌感染,起初aHUS被定义为非腹泻相关型HUS。根据目前最新国际分类,aHUS特指补体替代途径调控异常所引起的血管内皮功能失调和微血管血栓形成。aHUS在儿童中的发病率为0.10/10万~0.11/10万^[3-4],其临床表现在不同个体之间差异较大,多表现为进行性、破坏性进展,病情易反复、预

后差,aHUS急性期病死率约为25%,约50%的病例进展为终末期肾病(end-stage renal failure, ESRF)^[5]。

1 临床资料

男,1岁,主因“间断发热10 d,面色发黄伴嗜睡半天”于2019年7月9日入院。于入院前10 d“受凉”后出现发热,热峰39.5℃,无惊厥,无嗜睡,无恶心、呕吐,无腹泻,无哭闹,当地诊所诊断为“急性上呼吸道感染”,给予对症治疗7 d,效果不佳,病儿仍反复发热,遂就诊于当地县医院,查血常规:白细胞 $11.96 \times 10^9/L$,淋巴细胞百分比60.8%,中性粒细胞百分比25.4%,红细胞 $5.61 \times 10^{12}/L$,血红蛋白139 g/L,血小板 $108 \times 10^9/L$ 。给予对症治疗3 d,病儿体温较前减低,热峰37.8℃。于入院前半天,出现面色发黄,伴乏力、嗜睡,纳奶明显减少,余无特殊不适,再

次就诊于当地县医院,查血常规+C反应蛋白(CRP):白细胞 $28.99 \times 10^9/L$,淋巴细胞百分比0.397,中性粒细胞百分比0.548,红细胞 $4.11 \times 10^{12}/L$,血红蛋白139 g/L,血小板 $102 \times 10^9/L$,CRP14.07 mg/L。天冬氨酸氨基转移酶132 U/L,丙氨酸氨基转移酶1222 U/L,总胆红素229 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素149.1 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素74.9 $\mu\text{mol/L}$ 。以发热待查、肝功能异常就诊于兰州大学第一医院。自发病以来,患儿大便色黄,量可,小便量无明显减少,色黄。既往无特殊病史。无毒物及化学物质接触史。无家族遗传病史。

入院查体:嗜睡状态,皮肤黏膜轻度黄染,无皮疹及出血点。双肺呼吸音粗,可闻及湿性啰音。腹胀隆,肝脏肋下3 cm,剑下2 cm,脾脏肋下2 cm。双侧膝腱反射活跃,双侧巴氏征阳性,双侧克氏征阳性,双侧踝阵挛阳性。

辅助检查:7月9日(入院第1天)查血常规+C反应蛋白(CRP)、血生化(表1,表2);尿常规:葡萄糖 $\pm$,余正常;粪便常规:正常;降钙素原:2.220 ng/mL;血氨:139 $\mu\text{mol/L}$;凝血功能:抗凝血酶(AT)19%,凝血酶原时间(PT)55.4 s,凝血酶原活动度(PTA)13%,血浆凝血酶原比值(PTR)5.04,国际标准化比值(INR)4.96,纤维蛋白原含量(FIB)0.43 g/L,活化部分凝血活酶时间(APTT)76.9 s,凝血酶时间28.3 s,D-二聚体定量(D-D)34.83 $\mu\text{g/mL}$,纤维蛋白原降解产物(FDP)103.81 $\mu\text{g/mL}$;免疫球蛋白+补体:IgG 12.6 g/L,IgA 1.23 g/L,IgM 1.34 g/L,C3 0.31 g/L,C4 0.05 g/L;溶血筛查:间接抗人球蛋白试验阳性;自身抗体:抗核抗体(ANA1)阳性,抗中性粒细胞质抗体(CANCA)阳性。胸部CT:右肺上叶胸膜下小斑片,炎症可能。

诊疗经过:患儿于7月9日入院后给予输注血浆及凝血酶原复合物改善凝血功能、保肝、抗感染、连续性床旁血液净化等对症治疗。7月10日(入院第2天)患儿尿色较前加深,尿量尚可,约 $4.07 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,有特殊气味,呈浅昏迷状态,抽搐3次,给予镇静对症处理,伴消化道出血症状,给予禁食水、止血对症处理,症状缓解,同时行第一次血浆置换治疗,考虑患儿病情进展快,程度较重,向家属交代病情,征得家属同意后完善基因检测。7月11日(入院第3天)患儿尿色呈深黄色,尿量可,约 $3.62 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,仍呈浅昏迷状态,伴间断抽搐,继续予以连续性血液净化及对症处理,同时复查血常规+网织、血生化(表1,表2);尿常规:正常。7月12日(入院第4天)患儿尿色呈金黄色,尿量较前明显减少,约 $2.37 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,仍处于浅昏迷状态,仍有间断抽搐,暂继续连续性血液净化及输注红细胞纠贫血等

处理,余治疗方案暂同前,再次复查血常规+C反应蛋白(CRP)、血生化(表1,表2)。于7月12日傍晚患儿出现神志昏迷、叹息样呼吸,立即给予气管插管同时连接呼吸机辅助呼吸,患儿病情逐渐转平稳。约30 min后患儿再次出现病情变化,最终经积极抢救后医治无效死亡。

表1 患儿血常规+C反应蛋白结果变化趋势

血常规具体项目	7月9日(入院第1天)	7月11日(入院第3天)	7月12日(入院第4天)
白细胞/ $(\times 10^9/L)$	28.41	19.48	46.16
红细胞/ $(\times 10^{12}/L)$	4.51	3.49	2.91
血红蛋白/(g/L)	109	82	73
红细胞压积/%	33.6	26.5	23.9
血小板/ $(\times 10^9/L)$	85	109	103
网织红细胞计数/ $(\times 10^{12}/L)$	未做	0.114	未做
网织红细胞百分比/%	未做	3.27	未做
C反应蛋白/(mg/L)	16.04	未做	3.99

表2 患儿血生化结果变化趋势

血生化具体项目	7月9日(入院第1天)	7月11日(入院第3天)	7月12日(入院第4天)
天冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	2 670	593	639
丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	1 211	334	322
总胆红素/ $(\mu\text{mol/L})$	226.7	173.7	183.3
直接胆红素/ $(\mu\text{mol/L})$	126.6	81.5	110.8
间接胆红素/ $(\mu\text{mol/L})$	100.1	72.2	72.5
总胆汁酸/ $(\mu\text{mol/L})$	425.4	172.1	132.2
尿素/(mmol/L)	1.86	2.74	15.8
肌酐/ $(\mu\text{mol/L})$	29.0	21.0	109
乳酸脱氢酶/(U/L)	578.5	362	578.5

2 结果

通过对先证者全外显子组测序检测,采用芯片捕获高通量测序,其基因学检查示:全外显子组测序检测发现CFHR3基因的1个变异,关联疾病为非典型溶血尿毒综合征,易感1型(OMIM:235400)。致病基因染色体位置为:chr1:196744016-196749103;核酸改变(外显子号):loss1(EXON:1-3);氨基酸改变(变体号):5K。本实验将正常对照样本与先证者及家系样本进行同组荧光定量PCR,以ALB基因为内参基因,对目标基因CFHR3的1-3外显子的拷贝数进行检测(用荧光定量PCR法)。基因变异验证结果:该患儿为先证者,先证者及先证者之母CFHR3基因的1-3外显子的拷贝数与正常对照的比值约为0.5,提示先证者及先证者之母CFHR3基因的1-3外显子存在杂合缺失;先证者之

父CFHR3基因的1-3外显子的拷贝数与正常对照的比值约为1.0,提示先证者之父CFHR3基因的1-3外显子拷贝数正常。

3 讨论

非典型溶血尿毒综合征是一种复杂的、多基因补体介导的疾病,其特指补体替代途径调控异常所致的血管内皮功能失调和血管微血栓形成(thrombotic microangiopathy, TMA)。其发病机制是由于补体替代途径中的基因异常引起的,导致补体系统的过度激活和微血管血栓形成。补体通路的异常可能以补体关键基因突变或针对特定补体因子的自身抗体的形式出现^[6]。

补体是先天免疫反应的一部分,帮助宿主细胞通过三种不同的途径清除病原体,即:经典激活途径、甘露聚糖结合凝集素(MBL)途径和旁路激活途径^[7]。这3条途径最终聚合产生C3转化酶(C3bBb),其启动膜攻击复合物(membrane attack complex MAC) C5-9的形成。补体替代途径在缺乏抗体的情况下激活先天免疫系统。在这一途径中,C3b在遇到异物表面后被激活并与B因子结合,创建C3转换酶(C3bBb)。然后C3转化酶招募更多的C3b沉积在细胞膜上,生成C5转化酶,负责MAC的形成和随后的细胞死亡。替代途径具有内建的调节因子,可以抑制未抑制的C3b沉积和对正常细胞的补体破坏。FH和FI调节C3转化酶的形成。FI通过将C3b裂解为片段,而FH与C3b结合,作为FI裂解C3b的辅助因子,阻止C3转化酶的形成,血栓调节蛋白降解C3a和C5a这些调节剂的任何缺陷都会导致补体通路的过度激活^[8]。在非溶血尿毒综合征中,替代途径失去控制,导致膜攻击复合物(MAC)的形成,以及多种致内皮损伤、血小板活化、炎症反应、血栓、血小板减少、贫血和肾功能不全等病理特征的过敏性休克素的形成。C3裂解后,C3b与B因子结合,B因子又被D因子裂解为Bb因子。C3Bb复合物也被称为C3转化酶,形成了一个扩增环并产生更多的C3b。新的C3b片段与C3转换酶结合,形成C5转换酶。然后,C5裂解为C5a(炎性颗粒)和C5b。C5b最终与C6、C7、C8、C9结合形成MAC。这种级联由多种蛋白调控,如因子I(CFI)及其辅助因子、因子H(CFH)、血栓调节蛋白和膜辅助因子蛋白(MCP)^[9]。

在aHUS中检测到大约一半的基因突变位于CFH中^[10],可见CFH是调节旁路途径中最重要的蛋白质。首先,CFH不仅可以和CFB竞争与C3b的结合,从而阻止C3转化酶的形成^[11],而且可以将已经形成的C3转化酶灭活^[12];其次,在CFI降解C3b的

过程中,CFH是必须的组分^[13];另外H因子相关蛋白(CFHR1~5),在抑制C5转化酶、MAC的组装及插入以及加强H因子作为辅助因子的活性方面有重要作用^[14-15]。由此可见CFH/CFHR蛋白家族在旁路途径的调节中处于核心地位,若该调节机制中单一或多个调节因子缺乏或被抑制,将会出现C3b灭活减少,形成大量C5转化酶,最后导致MAC大量形成,造成自身组织器官损伤,从而导致疾病的发生。目前发现与aHUS相关的基因突变包括C3、C4、C5、CFH、CFB、CFI、MCP、CFHR1、CFHR3、CFHR5、THBD、PLG、DGKE^[16]。在aHUS病人中最常见的基因异常主要有CFHR1缺失、CFHR1/CFHR3联合缺失、CFHR5突变等^[17]。26.5%的病人有CFHR3和CFHR1缺失^[18]。本病例中基因检测结果提示为CFHR3基因突变所致。随着基因检测技术的发展,以及在该领域的应用,更多aHUS相关的补体旁路途径突变正陆续被检出和报道。此外,aHUS导致的肾衰竭可直接由MAC损伤和/或由血栓性或非血栓性狭窄引起的缺血性损伤引起。血栓、狭窄小动脉和毛细血管中剪切应力异常,血小板在血栓形成中消耗,可致血小板减少及微血管病变性溶血性贫血形成^[19]。

Bernabéu-Herrero等^[20]报道CFHR3c.721T变体在FHR-3的241位氨基酸处产生丝氨酸到脯氨酸的变化,与aHUS的风险增加相关。Zipfel等^[21]在一项研究中发现CFHR1/CFHR3缺陷的血浆具有降低的保护活性,并且表明CFHR1和/或CFHR3的缺失有助于细胞和组织表面上补体活化的缺陷调节。报道了CFHR1和CFHR3的杂合和纯合缺失通过CFH下游的非等位同源重组事件与aHUS风险增加相关。缺乏CFHR1/CFHR3的aHUS病人的特征是发病时年龄相对较小(1~21岁)。

IgA肾病是一种自身免疫性疾病,其中含有的IgA1-免疫复合物引发肾小球损伤。朱莉等^[22]的研究确定了CFH,CFHR3和CFHR1变体与IgA肾病病人循环CFH水平和系膜C3的沉积有显著的相关性。这些关联表明这些变体对IgAN中补体激活的调节作用,并为CFH,CFHR3和CFHR1变体引起的IgAN易感性提供了可能的遗传机制。然而关于补体活化在IgA肾病发病的确切机制我们的理解仍然是有限的。Fritsche等^[23]研究发现C5a是有效的过敏毒素,可将嗜中性粒细胞吸引到感染一侧,并引发和增强炎症反应。CFHR3和CFHR1减少了C5a的生成,因此阻断了补体介导的嗜中性粒细胞趋化性。故CFHR3和CFHR1也具有抗炎作用。

本病例中患儿有发热、昏迷、抽搐、溶血、血小

板减少等特点,符合非典型溶血尿毒综合征的表
征。患儿通过行基因测序发现CFHR3基因外显子
区域出现一处杂合基因突变导致编码的氨基酸发
生变异,且本文报道的变异体在既往国内外文献中
关于aHUS病人CFHR3遗传变异类型中尚未提及。
目前由于CFHR3在HUS和其他肾脏疾病中的生物
作用尚不明确,其基因序列变异的意義仍有待进一
步研究,同时作为临床工作者更应重视基因筛查对
疾病诊治的临床意义。

参考文献

- [1] RAINA R, KRISHNAPPA V, BLAHA T, et al. Atypical hemo-
lytic-uremic syndrome: an update on pathophysiology, diagnosis,
and treatment[J]. Ther Apher Dial, 2019, 23(1):4-21.
- [2] YOSHIDA Y, KATO H, IKEDA Y, et al. Pathogenesis of atypi-
cal hemolytic uremic syndrome[J]. J Atheroscler Thromb, 2019,
26(2):99-110.
- [3] MELE C, REMUZZI G, NORIS M. Hemolytic uremic syndrome
[J]. Seminars in Immunopathology, 2014, 36(4):399-420.
- [4] PALMA LM, LANGMAN CB. Critical appraisal of eculizumab for
atypical hemolytic uremic syndrome[J]. J Blood Med, 2016, (7):
39-72.
- [5] 国家儿童医学中心(北京), 福荣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.
- [6] RAINA R, KRISHNAPPA V, BLAHA T, et al. Atypical hemo-
lytic-uremic syndrome: an update on pathophysiology, diagnosis,
and treatment[J]. Ther Apher Dial, 2019, 23(1):4-21.
- [7] RICKLIN D, HAJISHENGALLIS G, YANG K, et al. Comple-
ment: a key system for immune surveillance and homeostasis[J].
Nat Immunol, 2010, 11(9):785-797.
- [8] ROUMENINA LT, FRIMAT M, MILLER EC, et al. A prevalent
C3 mutation in aHUS patients causes a direct C3 convertase gain
of function[J]. Blood, 2012, 119(18):4182-4191.
- [9] PICARD C, BURTEY S, BORNET C, et al. Pathophysiology and
treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome[J].
Pathol Biol (Paris), 2015, 63(3):136-143.
- [10] MARINA N, GIUSEPPE R. Atypical hemolytic-uremic syndrome
[J]. N Engl J Med, 2009, 361(17):1676-1687.
- [11] LOIRAT C, FRÉMEAUX-BACCHI V. Atypical hemolytic uremic
syndrome[J]. Orphanet J Rare Dis, 2011, 6:60.
- [12] KAJANDER T, LEHTINEN MJ, HYVARINEN S, et al. Dual in-
teraction of factor H with C3d and glycosaminoglycans in host-
nonhost discrimination by complement[J]. Proc Natl Acad Sci U
S A, 2011, 108(7):2897-2902.
- [13] ROUMENINA LT, LOIRAT C, DRAGON-DUREY MA, et al.
Alternative complement pathway assessment in patients with atyp-
ical HUS[J]. J Immunol Methods, 2011, 365(1-2):8-26.
- [14] SKERKA C, CHEN Q, FREMEAUX-BACCHI V, et al. Comple-
ment factor H related proteins (CFHRs) [J]. Mol Immunol,
2013, 56(3):170-180.
- [15] JOZSI M, TORTAJADA A, UZONYI B, et al. Factor H-related
proteins determine complement activating surfaces[J]. Trends Im-
munol, 2015, 36(6):374-384.
- [16] 王春燕, 沈茜, 孙利, 等. 非典型溶血尿毒综合征患儿14例临床
表型与基因型分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2017, 12(1):
54-59.
- [17] 王科, 陈丽萌. H因子蛋白家族与非典型溶血尿毒综合征[J].
国际泌尿系统杂志, 2013, 33(2):244-248.
- [18] 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.
- [19] TSAI, HAN-MOU. A Mechanistic Approach to the Diagnosis and
Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome[J]. Trans-
fusion Medicine Reviews, 2014, 28(4):187-197.
- [20] BERNABEU-HERRERO ME, JIMENEZ-ALCAZAR M, ANTER
J, et al. Complement factor H, FHR-3 and FHR-1 variants associ-
ate in an extended haplotype conferring increased risk of atypical
hemolytic uremic syndrome[J]. Mol Immunol, 2015, 67(2Pt B):
276-286.
- [21] ZIPFEL PF, MATTHEW E, STEFAN H, et al. Deletion of com-
plement factor H-related genes CFHR1 and CFHR3 is associated
with atypical hemolytic uremic syndrome[J/OL]. Plos Genetics,
2007, 3(3):e41.DOI: 10.1371/journal.pgen.0030041.
- [22] ZHU L, ZHAI YL, WANG FM, 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.
- [23] FRITSCHKE LG, LAUER N, HARTMANN A, et al. An imbalance
of human complement regulatory proteins CFHR1, CFHR3 and
factor H influences risk for age-related macular degeneration
(AMD)[J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(23):4694-4704.

(收稿日期:2020-09-07,修回日期:2020-09-25)