

Alport 综合征的临床表现

罗 岩,胡六梅,李维业

作者单位:(100730)中国北京市,中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院眼科
作者简介:罗岩,女,毕业于中国协和医科大学,眼科学博士学位,主治医师。
通讯作者:罗岩. lawyan@ sina. com
收稿日期:2007-11-19 修回日期:2008-02-26

Clinical features of Alport syndrome

Yan Luo , Liu-Mei Hu , Wei-Ye Li

Department of Ophthalmology, Beijing Union Hospital, China Union Medical University, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China
Correspondence to: Yan Luo. Department of Ophthalmology, Beijing Union Hospital, China Union Medical University, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China. lawyan@ sina. com
Received:2007-11-19 Accepted:2008-02-26

Abstract

• AIM: To assess Alport syndrome’s clinical manifestations, especially the ocular features.
• METHODS: Thirty-one patients who were diagnosed as Alport syndrome in past 21 years were analyzed retrospectively. They received ophthalmologic, audiologic and nephrologic assessments. The following data were recorded: age of diagnosis, sex, family history, ocular examinations, renal function, and hearing examination.
• RESULTS: Twenty-one patients were male (68%) and 10 patients were female(32%) with diagnosis age 19.8 ± 9.7 years. Twelve patients(39%) had the typical ocular changes of Alport syndrome in both eyes. Four patients had both anterior lenticonus and retinal flecks; one only had lens abnormality; and seven only had retinal flecks. All the patients had hematuria or progressive nephritis at admission. Twenty-eight patients (90%) had renal biopsy that showed the typical splitting of glomerular basement membrane for the diagnosis. Twenty patients (64%) had positive family history. Twenty-one patients (68%) had sensorineural deafness.
• CONCLUSION: Ocular abnormalities are not rare in adult patients of Alport syndrome. Knowing about ocular features and systemic disease history will help doctors to make the correct diagnosis and follow up.
• KEYWORDS: Alport syndrome; anterior lenticonus; retinal flecks

摘要
目的:分析 Alport 综合征患者的临床表现和眼部病变的特征。
方法:对近 21a 来我院确诊的 31 例 Alport 综合征患者的资料进行回顾性分析,记录其一般情况、家族史、眼部、肾功能及耳科检查结果等。
结果:患者中男 21 例(68%),女 10 例(32%)。确诊年龄 19.8 ± 9.7 岁。患者中有 17 例满足 3 项以上诊断标准(55%),另外 14 例均进行了肾穿刺活检电镜检查支持诊断。12 例有眼部异常(39%),4 例同时有前锥形晶状体和黄斑周围视网膜斑点 2 项;1 例仅有晶状体异常;7 例仅有视网膜斑点。28 例进行肾穿(90%),电镜检查符合诊断。20 例有家族史(64%)。21 例有听力障碍(68%)。
结论:Alport 综合征患者中眼部异常的表现有独特性;了解眼部病变特征并结合全身病史有助于疾病的诊断和随诊。
关键词:Alport 综合征;前锥形晶状体;视网膜斑点

罗岩,胡六梅,李维业. Alport 综合征的临床表现. 国际眼科杂志 2008;8(3):618-620

0 引言

Alport 综合征是一种遗传性基底膜病变,患者具有特征性的肾脏、眼部及耳部病变,又称“遗传性肾病”、“眼耳肾综合征”、“遗传性血尿肾病耳聋综合征”等。Alport 综合征患者会进展为终末性肾病,在美国儿童终末期肾病中占 3%,成人终末期肾病中占 0.2%,因此得到医学界的重视。今将北京协和医院自 1986/2007 年以来确诊为 Alport 综合征的患者病情报告如下并作简要讨论^[1]。

1 对象和方法

1.1 对象 患者来源为 1986/2007 年以来北京协和医院确诊为 Alport 综合征的全部 31 例患者,均在我院接受了内科、耳科和眼科检查,并有书面记录。

1.2 方法 我们收集并总结的项目有:性别、初次就诊的年龄及原因、明确诊断的年龄、家族史、眼部异常(包括晶状体、眼底、视力及矫正视力)、耳科电测听、内科检查结果(尿常规、肾功能、肾活检等)。近年来随着对 Alport 综合征的了解,很多患者在疾病早期通过肾穿刺活检得到诊断,因此我们按照 Flinter 等^[2]建议的 Alport 综合征的诊断标准进行记录,即下面 4 项标准:(1)有血尿和/或伴有肾衰的阳性家族史;(2)肾组织电镜检查有特征性肾小球基底膜的改变;(3)特征性的眼部晶状体和眼底异常;(4)感音神经性耳聋。但肾穿刺组织学电镜检查是决定性的诊断条件,仅此一条和血尿蛋白尿等即可确定诊断。

2 结果

2.1 一般情况 患者中男 21 例(68%),女 10 例(32%)。

Luo Y, Hu LM, Li WY. Clinical features of Alport syndrome. Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)2008;8(3):618-620

确诊年龄 $19.8 \pm 9.7(4 \sim 39)$ 岁, 初诊年龄平均为 $13.8 \pm 6.9(4 \sim 38)$ 岁。患者中有 17 例(55%) 满足 3 项以上诊断标准, 另外 14 例均进行了肾穿刺活检电镜检查支持诊断。12 例有眼部异常(39%), 20 例(64%) 有家族史, 12 例(39%) 有明确的 X 染色体显性遗传家族史。21 例(68%) 有听力障碍。28 例(90%) 进行肾穿, 电镜检查符合诊断。没有进行肾穿的 3 例都满足其它 3 项诊断标准。

2.2 眼部异常 双眼均有特征性异常的 12 例中: 4 例同时有前锥形晶状体和视网膜斑点 2 项; 1 例仅有晶状体异常; 7 例仅有视网膜斑点。12 例之外有 1 例的眼底主要是肾病性视网膜病变的表现, 还有 1 例表现为 1 眼视神经萎缩(既往有视神经炎病史)。此 12 例的发病年龄、初诊年龄和病程与无眼部异常的 19 例比较, 没有差异(独立样本 t 检验, $P > 0.05$)。

2.3 肾脏及耳部病变 全部 31 例患者初次到医院就诊的主要原因均为血尿、蛋白尿或浮肿等肾内科情况。多数患有不同程度的慢性进行性肾功能减退, 1 例接受了肾脏移植手术。进行了肾组织活检的 28 例患者(90%) 均有特征性的肾小球基底膜改变, 未行肾活检的 3 例具备另外 3 项阳性。21 例(68%) 电测听显示为双耳感音神经性耳聋, 其中男 17 例。

3 讨论

Alport 综合征的发病机制目前认为是 X 染色体或 2 号染色体上编码胶原 IV $\alpha 5$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 亚单位的基因 COL4A5、COL4A3、COL4A4 突变, 使胶原 IV 结构及稳定性发生改变, 从而在含有胶原 IV 的基底膜部位引起相关的病变。其遗传方式 80% 以上为 X 染色体显性遗传, 15% 为常染色体隐性遗传, 常染色体显性遗传和其它约为 5%^[3]。胶原 IV 是全身各种基底膜的主要组成部分, 如肾小球、晶状体前囊膜、视网膜及内耳等部位的基底膜。

Alport 综合征眼部异常的发生率在 25% ~ 85% 之间^[4]。可能出现的眼部异常有: 前锥形晶状体, 中周部及周边视网膜斑点, 黄斑裂孔^[5-7], 后部多形性角膜营养不良等^[3,4]。有继发性高血压、肾衰等情况时可以出现相关的眼部表现。一般认为仅前两项为本病的特征表现。眼部异常通常出现较晚, 在少年患者中少见。Jacobs 等^[8]报道 20 位年龄低于 21 岁的患者中仅有 7 例(35%) 有眼部异常。我们研究中眼部异常发生率为 39%。晶状体由囊膜中央变薄区向前突出, 造成晶状体病变区和周边的屈光度不同, 用检眼镜或裂隙灯后照可观察到晶状体中央呈油滴样改变。晶状体病变早期表现为近视, 重者囊膜变薄破裂形成白内障会影响视力。通过电镜检查手术中取出的前锥形晶状体的前囊膜明显比正常眼的要薄, 上皮细胞数目减少、局部变薄、层间含有空泡和纤维化组织^[9,10]。免疫组化检查显示其缺乏 IV 胶原的 $\alpha 3$ 到 $\alpha 6$ 链, 而对照组包括 IV 胶原的全部 α 链。该患者在 COL4A5cDNA, R1677X, 核苷酸 5231 位有一个无意义 C-to-T 转换^[9]。其发现与肾小球基底膜的改变有一定相似性。通常前锥形晶状体多见于男性, 特别是在 30 岁前就发生耳聋和终末期肾病的患者中^[3]。我们研究中 5 例(16%) 有前锥形晶状体, 均为男性。眼底改变多数表现为散布于双眼视网膜周边部和黄斑周围的明亮的黄白色致密斑点, 但不侵犯黄斑区。有研究指出周边部病变并不少见, 所以需要散瞳后仔细检查^[11]。也有关于黄斑裂

孔的报道^[5-7]。这些检眼镜下所见的视网膜斑点在眼底荧光血管造影中不能显示^[12]。Jeffrey 等^[13]对 20 位患者进行的 VEP 和 ERG 检查结果均正常。我们对 1 位患者进行的相关检查结果也证实了这点。这表明这些视网膜斑点对于视网膜功能没有太大的影响。目前推测这些斑点是因为基底膜胶原异常所致, 尚无直接证据。Gehrs 等^[12]推测可能是由一些异常胶原 IV α 链亚单位聚集在细胞外而形成, 位于视网膜内界膜。Mete 等^[7]认为可能是视网膜色素上皮萎缩, Bruch 膜结构不完整导致通过的液体不断增加, 引起了慢性囊样变。有研究报道发生眼部病变的患者出现肾衰的年龄更早, 因此眼部病变是指导判定预后的指标之一^[11]。Alport 综合征患者多以血尿蛋白尿就诊于内科, 因此最重要的诊断依据是肾组织电镜病理检查: 肾小球基底膜广泛变厚, 并有层间劈裂, 这些病变常与变薄的肾小球基底膜并存^[1,3]。近些年可应用抗胶原 IV 不同 α 链的单克隆抗体, 对肾活检及皮肤活检组织进行免疫荧光学检查, 可用于诊断、筛查基因携带者以及判断遗传型^[14,15]。感音神经性耳聋的发生率以往报道为男性 55%, 女性 45%^[16]。通常为双侧, 而且发病年龄较早。因耳聋开始多累及高频区, 尚未累及日常谈话频率区, 故难以察觉, 需作纯音测听才能发现。这种耳聋为进行性的, 听力受损与肾功能受损的进展程度平行。因此是指导判定预后的指标之一。相关动物学研究显示耳蜗的基底膜变薄、血管腔变细^[16]。多数患者会有残余听力。听力曲线形式多样, 以高频听力损害为主, 还可有平坦型和谷型听力减退型^[17]。我们的研究中 21 例患者有耳聋, 男性 17 例, 且多在儿童期发生听力障碍, 与以往报道相符。

Alport 综合征是一种慢性进行性疾病, 预后不良, 特别是男性患者。血管紧张转换酶抑制剂和环孢素 A 对改善患者尿蛋白和延缓肾脏病变的进展有一定的作用; 当进展至终末期肾功能衰竭时可以进行肾移植; 理论上基因治疗可能更有效, 但还未成为现实^[1]。眼部病变多在青春期后出现。前锥形晶状体和前囊膜下白内障使视力下降无法用镜片矫正时, 可以进行超声乳化晶状体摘除联合人工晶状体植入, 术后视力多恢复良好^[18,19]。观察眼部和耳科的这些肾外表现有利于指导判定预后和随诊患者病情变化。

参考文献

- 1 Thorner PS. Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2007;106(2):c82-c88
- 2 Flinter F, Chantler C. Alport's syndrome; inheritance and clinical features. In: Spitzer A, Auner E, eds. *Inheritance of Kidney and Renal Tract Disease*. Boston: Kluwer Academic 1990;107
- 3 Kashtan CE. Alport syndrome. An inherited disorder of renal, ocular, and cochlear basement membranes. *Medicine (Baltimore)* 1999;78(5):338-360
- 4 Colville DJ, Savage J. Alport syndrome. A review of the ocular manifestations. *Ophthalmic Genet* 1997;18(4):161-173
- 5 Gupta V, Kumar N. Bilateral macular holes; an unusual feature of Alport syndrome. *Retina* 2002;22(4):499-501
- 6 Rahman W, Banerjee S. Giant Macular hole in Alport syndrome. *Can J Ophthalmol* 2007;42(4):314-315
- 7 Mete UO, Karaaslan C, Ozbilgin MK, et al Alport's syndrome with bilateral macular hole. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74(1):77-80
- 8 Jacobs M, Jeffrey B, Kriss A, et al Ophthalmologic assessment of young patients with Alport syndrome. *Ophthalmology* 1992;99(7):1039
- 9 Ohkubo S, Takeda H, Higashide T, et al Immunohistochemical and

molecular genetic evidence for type IV collagen $\alpha 5$ chain abnormality in the anterior lenticonus associated with Alport syndrome. Arch Ophthalmol 2003;121(6):846-850

10 Junk AK, Stefani FH, Ludwig K. Bilateral anterior lenticonus: Scheimpflug imaging system documentation and ultrastructural confirmation of Alport syndrome in the lens capsule. Arch Ophthalmol 2000;118(7):895-897

11 Shaw EA, Colville D, Wang YY, et al Characterization of the peripheral retinopathy in X-linked and autosomal recessive Alport syndrome. Nephrol Dial Transplant 2007;22(1):104-108

12 Gehrs KM, Pollock SC, Zilkha G. Clinical features and pathogenesis of Alport retinopathy. Retina 1995;15(4):305-311

13 Jeffrey BG, Jacobs M, Sa G, et al An electrophysiological study on children and young adults with Alport's syndrome. Br J Ophthalmology 1994;78(1):44-48

14 Gubler MC, Knebelmann B, Beziau A, et al Identification of COL4A5 defects in Alport's syndrome by immunohistochemistry of

skin. Kidney Int 1999;55(4):1217-1224

15 张妍春,王从毅,张波. Alport 综合征 1 例. 国际眼科杂志 2007;7(5):1324

16 Alves FR, de A Quintanilha Ribeiro F. Revision about hearing loss in the Alport's syndrome, analyzing the clinical, genetic and bio-molecular aspects. Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed) 2005;71(6):813-819

17 王轶,曹克利,王直中,等. Alport 综合征的临床及听力学表现. 听力学及言语疾病杂志 2003;11(2):110-111

18 Sukhija J, Saini JS, Jain AK. Phacoemulsification and intraocular lens implantation in an Alport's syndrome patient with bilateral anterior and posterior lenticonus. J Cataract Refract Surg 2003;29(9):1834-1836

19 张琼,张士胜,王玲. Alport 综合征研究进展. 国际眼科杂志 2005;5(4):727-729

本刊为作者开辟论文优先/加急发表绿色通道

本着“想读者之所想,急作者之所急”全心全意为广大作者、读者服务的精神,本刊正式开辟论文优先/加急发表绿色通道。①对全英文论文和省部级以上基金项目论文,本刊将优先审阅,优先发表;②对作者要求加急发表的普通论文,本刊将根据作者要求加急审阅,审稿通过者可加急发表,并根据加急程度适当收取加急费。需要加急的作者请投稿时注明并留下联系方式,本刊将竭诚为您服务。

IJO 编辑部