

疑难病例讨论

谁伤害了我的肾

患者青年男性,因头痛半年,发现血压高、肾功能异常 1 天入院。既往否认“高血压”“糖尿病”“冠心病”病史。急诊及入院后发现血压明显升高,201/120mmHg,尿潜血 3+,尿蛋白 3+,血肌酐 456 $\mu\text{mol/L}$,结合患者病史及化验结果,考虑患者急性肾衰竭。血常规提示贫血,且血红蛋白进行性下降,并与肾衰水平不平行,遂进一步完善贫血原因,发现破碎红细胞阳性,考虑微血管病性溶血性贫血。溶血性贫血、血小板减少、肾功能不全符合溶血尿毒症综合征临床表现。以此为切入点,层层抽丝剥茧,最终明确该患者为恶性高血压导致的溶血尿毒症综合征。给予降压、血浆置换、血液透析等治疗,患者最终血压控制良好,血肌酐降至 140 $\mu\text{mol/L}$ 左右。

病情回顾

患者青年男性,因“头痛半年,发现血压高、肾功能异常 1 天”入院。患者半年前患者无明显诱因出现头痛,呈搏动性,约 1 周发作一次,持续 10-15min,休息后可自行缓解,无恶心、呕吐,无视物模糊。20 天前患者再次出现头痛,伴有视物模糊、乏力、食欲减退、恶心、呕吐,每天均发作,自服中药治疗,患者仍有头痛症状,多于凌晨发作,晨起后好转。1 天前患者再次发作头痛,持续不缓解,无头晕,伴有恶心,呕吐胃内容物,于我院神经内科就诊,测血压示 201/120mmHg,遂于急诊留观。化验检查发现血红蛋白 81g/L、血肌酐 456 $\mu\text{mol/L}$ 收住泌尿内科。患者自发病以来,食欲、睡眠欠佳,近 1 个月小便泡沫增多,尿量、尿色正常。大便 2-3 天一次,偶有干结。体重较前减轻约 5kg。

既往史无特殊。

个人史:吸烟史 7 年余,每日吸 3 根,少量饮酒。其余无特殊。

婚育史及家族史无特殊。

体格检查:

T: 36.8 $^{\circ}\text{C}$; P: 101 次/分; R: 16 次/分; BP: 201/138mmHg;

发育正常,营养中等,神志清楚,精神正常。皮肤、黏膜颜色轻度黄染,巩膜有轻度黄染。心肺腹查体未见明显异常。双肾区叩痛阴性,双下肢无水肿。

神经科查体未见异常。

辅助检查:

急诊化验

血常规: WBC 10.11 $\times 10^9/\text{L}$, NEU% 80.6%, RBC 2.72 $\times 10^{12}/\text{L}$, HGB 81g/L, PLT 50 $\times 10^9/\text{L}$, CRP 19.52mg/L。

肝肾功: TBIL 53.8 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 12.4 $\mu\text{mol/L}$, IBIL 41.4 $\mu\text{mol/L}$, Cr 456 $\mu\text{mol/L}$, HCY 29.89 $\mu\text{mol/L}$, TG 1.95mmol/L, LDL-C 3.41mmol/L, BUN 17.86mmol/L, UA 520 $\mu\text{mol/L}$, LDH 1446U/L。

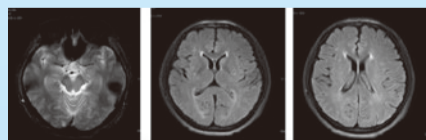
尿常规: BLD +++, PRO +++, KET +-, P-CAST 7.92/ul。

高血压系列: 肾素 148.31pg/ml, 皮质醇 28.42ug/dl。

动态血压: 全天血压平均值 175/118mmHg, 白天血压平均值 177/120mmHg, 夜间血压平均值 168/110mmHg, 最高 SYS 223mmHg、最低 SYS 131mmHg, 最高 DIA 161mmHg、最低 DIA 87mmHg。

头胸腹 CT: 桥脑密度减低,大枕大池,双侧胸腔积液,腹部未见异常。

颅脑磁共振: 脑内多发缺血变性灶,右侧枕叶陈旧性微出血灶,副鼻窦炎症(见图一)。



图一 入院后辅助检查

血常规: RBC 2.41 $\times 10^{12}/\text{L}$; HGB 72.00g/L; MCV 84.8fl, MCH 30pg, MCHC 354g/L; PLT 64.00 $\times 10^9/\text{L}$;

肝肾功: TP 56.1g/L; ALB 34.5g/L; TBIL 29.2 $\mu\text{mol/L}$; DBIL 8.6 $\mu\text{mol/L}$; IBIL 20.6 $\mu\text{mol/L}$; BUN 17.01mmol/L; Cr 557 $\mu\text{mol/L}$; UA 507 $\mu\text{mol/L}$; TG: 1.72mmol/L; LDH: 1027U/L; K: 3.14mmol/L; 尿常规: BLD

+++; PRO ++; RBC :157.74/ul。

PTH: 107.70 pg/ml;

NT-proBNP: 2476.84Pg/ml;

肾小管功能四项: 尿微量白蛋白 :1240.00mg/L; 尿免疫球蛋白 G:134.00mg/L; 尿液 $\alpha 1$ 微球蛋白 :127.00mg/L; 尿 $\beta 2$ 微球蛋白 :53.70mg/L;

其它: 体液免疫: C3 0.83g/L, 其余正常。风湿全套、ANCA、血尿轻链、免疫固定电泳、男性肿瘤标记物无异常。

诊断焦点

焦点 1: 患者肾衰竭诊断明确,是急性肾衰竭,还是慢性肾衰竭?

答: 急性肾衰竭是一组以肾小球滤过率迅速下降为特点的临床综合征。按病因分为肾前性、肾性、肾后性。

肾前性急性肾衰的原因包括: (1) 容量的不足: 肝肾综合征、呕吐、腹泻, 大出血 (2) 心排量降低: 心衰 (3) 全身血管扩张 (4) 肾动脉收缩 (5) 肾自主调节反应受损。

肾性急性肾衰竭按照损伤部位可以分为小管性(约占 75%) 多由肾缺血、肾中毒导致; 间质性(约占 9%): 包括感染、药物等原因导致的; 血管性: 包括肾脏大血管疾病、肾微血管疾病; 小管性: 急性肾小管坏死或慢性肾小管间质炎。

肾后性肾衰竭原因包括肾外梗阻及肾内梗阻。

慢性肾衰竭是指慢性肾脏病引起的 GFR 下降及与此相关的代谢紊乱和临床症状组成的综合征, 患者多有贫血、钙磷代谢异常等。

综合患者病史及辅助检查, 考虑患者急性肾衰竭可能性大, 支持点如下:

- (1) 病史短;
- (2) 双肾大小正常;
- (3) 无慢性肾脏病病史;
- (4) 肾功能短时间减退;
- (5) 钙磷代谢无异常;
- (6) 无肾前性因素;
- (7) 影像学无梗阻证据。但患者以下几点又不能除外慢性肾衰竭的诊断: (1) 超声示双肾弥漫性肾损害;
- (2) PTH 偏高;
- (3) 贫血严重。

焦点 2: 我们发现, 患者贫血, 且血红蛋白进行性下降, 与肾衰竭程度不平行, 是否合并其他原因的贫血呢?

贫血按细胞形态可分为正细胞贫血、大细胞贫血、单纯小细胞贫血、小细胞低色素贫血。

该患者 MCV、MCH、MCHC 正常, 属于正细胞贫血, 询问病史患者无失血证据, 除外急性失血, 患进一步完善检查网织红 \uparrow 、LDH \uparrow 、间接胆红素 \uparrow 考虑溶血性贫血, 进一步完善 coombs 试验阴性, 考虑除外自身免疫性溶血, 外周血找破碎红细胞 2%, 考虑患者存在微血管病性溶血性贫血。该患者微血管病性溶血性贫血、血小板减少、肾衰竭符合溶血尿毒症性综合征的临床表现。

焦点 3: 患者符合溶血尿毒症性综合征的诊断, 那么它是由什么原因导致的呢?

溶血尿毒症性综合征 (hemolytic uremic syndrome, HUS) 是多种病因引起血管内溶血的微血管病, 以微血管内血栓形成伴相应器官受累为表现的一组临床综合征, 属血栓性微血管病 (TMA)。经典的 TMA 包括血栓性血小板减少性紫癜 (TTP)、溶血尿毒症性综合征 (HUS)。

微血管性溶血性贫血、急性肾衰竭和血

小板减少是 HUS 的三大特征。

HUS 根据病因分为典型及非典型, 其特点及实验室检查见表一及表二。

表一 HUS 分类

	典型	非典型
发病年龄	儿童多见	成人及儿童
起病过程	急骤	隐匿
流行病学	流行性	散发
临床表现	典型	不典型或反复发作
发病原因	大肠杆菌、志贺菌、沙门菌	感染、毒物、妊娠、恶性高血压、胶原血管病、药物 (环孢素 A)
肾脏病变	肾小球病变为主	血管病变为主
预后	较好	较差

表二 HUS 化验室检查

微血管病性溶血性贫血	外周血涂片破碎红细胞 $\geq 2\%$ 、血红蛋白下降、血乳酸脱氢酶 (LDH) 升高
消耗性血小板 (PLT) 减少	$< 100 \times 10^9/\text{L}$
网织红细胞 (Ret) 升高	Ret > 0.015
间接胆红素升高	间接胆红素 $> 20\mu\text{mol/L}$
肾脏受累	血尿、蛋白尿、少尿、肾病综合征、急性肾衰竭

除此之外, 低 C3 和正常 C4 水平支持 HUS 的诊断, HUS 患者推荐检测 CHF、CFI 和 CFB 水平以及白细胞 CD46 水平。确诊 HUS 需行基因检测和抗 CFH 抗体检测。但约 40% aHUS 患者无已知的基因异常。该患者大便培养无异常, 无腹泻等病史, 考虑患者 aHUS 诊断。

焦点 4: 到底是什么原因引起的溶血尿毒症综合征呢?

溶血尿毒症综合征 (HUS) 根据病因和临床表现分为典型 HUS 和非典型 HUS (aHUS), aHUS 指家族性或特发性补体替代途径调节异常所致 HUS, 除此之外感染、药物、结缔组织病、器官移植、妊娠、代谢异常、恶性高血压等因素也可导致 aHUS。该患者无感染, 无药物使用史, 检查结果不支持结缔组织病, 可排除这些原因导致的 aHUS。该患者入院时血压异常高, 难道是恶性高血压导致的 aHUS?

恶性高血压有以下两条诊断标准: 1. 血压急剧升高舒张压 $\geq 130\text{mmHg}$ 2. 眼底病变呈现出血、渗出 (眼底 III 级病变) 和或视乳头水肿 (眼底 IV 级病变) 我们进一步完善眼科检查。该患者眼科检查提示双眼视网膜大量渗出。符合高血压眼底病 III 级。该患者符合恶性高血压两条诊断标准。综上, 考虑患者为恶性高血压导致的 aHUS。

焦点 5: 那么恶性高血压导致 aHUS 的机制是什么呢?

恶性高血压导致 aHUS 可能与以下几点有关:

1. 血管的应力及剪切力升高从而损伤血管壁

血管内皮细胞肿大增殖; vWF (血管性血友病因子) 增加; 血管内血流剪切力升高使 vWF 易于被分解为异常的片段, 易于与血小板受体结合, 从而导致血小板聚集, 微血管内血栓形成。

2. RAS 系统的激活

3. 与补体失调有关

文献报道, 补体的替代途径 (AP) 激活与 TMA 和 aHUS 有关。AP 失调又是高血压相关的 TMA 可治疗的病因。

相关文章发表于 2017 年 6 月的 Kidney International 杂志上, 建议有必要在所有由严重的高血压导致的 TMA 的患者的肾活检标本和基因检测中筛查是否存在 AP 异常。

焦点 6: aHUS 治疗包括哪些方面?

aHUS 的治疗包括以下几点: 支持治疗、血浆置换治疗、免疫抑制剂治疗、器官移植治疗、补体治疗。

1. 支持治疗。维持水电解质平衡、营养支持治疗、控制高血压 (优先选用 ARB、ACEI, β 受体阻滞剂)、纠正严重的贫血。

2. 血浆置换。这是治疗 aHUS 的一线疗法。通过清除抗 FH 自身抗体和过度活化的补体成分、vWF 因子以及补充消耗的补体成分发挥作用。血浆置换提高了患者的生存率。如无条件性血浆置换, 可给予输注血浆治疗, 但输注血浆不能替代血浆置换。

3. 免疫抑制剂。如激素冲击、环磷酰胺或利妥昔单抗等, 病情稳定后可切换为泼尼松及吗替麦考酚酯维持治疗。

4. 器官移植。慢性肾脏病 (CKD) 5 期患者可考虑肾移植。

5. 依库珠单抗。依库珠单抗能够抑制补体终末阶段活化, 减轻炎症和内皮损伤, 改善凝血功能, 促进肾脏修复, 改善肾功能。

随访情况

该患者入院后给予硝普钠、缬沙坦降压, 患者血压明显改善, 降至 130/80mmHg。行血浆置换 3 次, 患者外周血找破碎红细胞由 2% 逐渐降至正常, 血红蛋白及血小板逐渐升高, 间接胆红素、血肌酐、尿酸、乳酸脱氢酶水平明显下降。我们对该患者进行了长达三年的随访, 患者复查血红蛋白 150g/L 左右, 尿常规显示尿蛋白逐渐减少并最终阴性。血肌酐水平维持在 130-140 $\mu\text{mol/L}$ 左右。

小结: 该患者高血压非阵发性发作, 未见占位病变, 血醛固酮不高 (醛固酮 / 肾素 < 20), 无皮质醇增多症表现, 排除内分泌性高血压。患者肾素偏高, 血管紧张素正常; 肾血管超声提示最大峰值流速小于 180cm/s, RI 小于 0.75, 排除肾血管性高血压。结合患者尿常规很快恢复正常, 除外肾性高血压, 最终考虑该患者为原发性高血压, 考虑患者长期高血压控制不理想, 最终发展为恶性高血压, 从而导致 aHUS。

诊疗提示: 1. 恶性高血压导致的 aHUS 临床上少见; 2. 当肾功能不全程度与贫血不一致时一定要查找贫血原因; 3. 高血压患者建议完善眼底检查。

大内科供稿

下期预告:

风湿科病例:

貌似肿瘤的担忧

63 岁男性患者, 因“乏力、纳差、发现肝功能异常 2 周”入院。患者肝功能异常原因是什么? 是肿瘤广泛转移吗? 短短三个月多个脏器受累, 怎么解释? 哪个被忽略的检查项目提示了诊断方向呢? 敬请期待!