

间断双下肢浮肿 15 年

王世博¹, 陈 罡², 叶文玲², 李雪梅²

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院¹内分泌科²肾内科, 北京 100730

通信作者: 陈 罡 电话: 010-69155078, E-mail: chengang@pumch.cn

【关键词】 双下肢水肿; 骨骼畸形; 垂体功能减退; 局灶节段性肾小球硬化症; 甲状旁腺功能亢进症

【中图分类号】 R692.3⁺2; R584.2; R582⁺.1 【文献标志码】 A 【文章编号】 1674-9081(2015)01-0066-05

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2015.01.014

病例摘要

患者男性, 38 岁, 主因“间断双下肢浮肿 15 年”, 于 2013 年 11 月 22 日收住北京协和医院。

现病史

1998 年始无明显诱因出现双足对称可凹性水肿, 渐发展为全身浮肿; 当地医院查尿蛋白(+++), 肾功能正常, 间断中药治疗, 浮肿反复出现。2003 年查 24 h 尿蛋白 2.40 g, 使用雷公藤、来氟米特(爱诺华)治疗 2 个月、苯丁酸氮芥治疗 1 个月(具体剂量不详), 浮肿无明显好转。2004 年, 使用泼尼松 10 mg, 2 次/d, 水肿渐减轻, 尿蛋白转阴; 3 个月后泼尼松渐减至 1.25 mg, 2 次/d, 再次出现双足浮肿, 随后自行停药。2005 年 5 月, 再次因浮肿于外院静脉输注糖皮质激素治疗 1 个月(具体用药不详), 自诉尿蛋白转阴, 双足浮肿明显好转。此后因间断双下肢水肿辗转于多家医院, 查尿蛋白阳性, 肾功能正常, 血白蛋白降低(具体不详), 诊断为“肾病综合征”, 因顾虑激素不良反应, 未进一步治疗。2013 年 11 月就诊于本院肾内科门诊, 查 24 h 尿蛋白 8.46 g; 血生化示白蛋白 32 g/L, 血钙 2.76 mmol/L, 尿酸 436 μmol/L。内分泌门诊查甲状腺功能示促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH) 6.28 mU/L ↑, 血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT4) 8.90 pmol/L ↓, 血清游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3) 4.13 pmol/L, 抗甲状腺球蛋白抗体(antithyroglobulin antibodies, A-Tg) 1509.00 U/ml; 性腺激素水平检测示促卵泡生成素(follicle stimulating hormone, FSH)

0.00 U/L ↓, 黄体生成素(luteinizing hormone, LH) 0.00 U/L ↓, 雌二醇(estradiol, E2) 68.44 pmol/L, 睾酮(testosterone, TSTO) 4.35 nmol/L ↓, 泌乳素(prolactin, PRL) 113.80 μg/L ↑, 生长激素(growth hormone, GH) <0.01 nmol/L ↓, 胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor-1, IGF-1) <25.00 ng/ml ↓; 促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropin hormone, ACTH) 3.52 pmol/L ↓, 血游离皮质醇 21.80 nmol/L ↓, 24 h 尿游离皮质醇(urinary free cortisol, UFC) 0.00 nmol/24 h ↓。鞍区磁共振平扫+增强: 垂体柄发育不良, 垂体后叶异位。

既往史、个人史、家族史

患者系第 2 胎第 2 产, 足先露经阴道产, 出生体重 5 kg, 身高不详, 出牙、走路、坐起时间与同龄人相仿, 身高增长速度始与同龄人相仿, 1998 年(23 岁)骨龄 13 岁, 25 岁左右停止生长。4、5 岁时出现下蹲困难, 渐出现双髌双膝痛, 8 岁诊断为“股骨头坏死”, 相继行“左股骨血管移植术+右髌滑膜切除术”, 术后双下肢不等长, 膝外翻。2005 年查垂体前叶激素(生长激素、甲状腺轴、性腺轴、肾上腺轴)水平低减, 泌乳素水平升高, 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)示“垂体发育不良, 空蝶鞍综合征”(2007 年于外院行垂体 MRI 示“鞍区内占位性病变, 考虑鞍内囊肿?”), 诊断为“垂体前叶功能减退”, 曾使用雄激素、溴隐亭治疗数月。当时查甲状旁腺素升高, 血钙、磷正常, 超声提示双肾结石, 诊断为甲状旁腺功能亢进。5 岁时曾有脑外伤史。否认家族遗传疾病及类似病史, 患者身高明显高于父母及同胞兄弟。

入院查体

血压 132/80 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 身高

187 cm, 体重 100 kg, 体重指数 (body mass index, BMI) 28.60 kg/m², 上部量 87 cm, 下部量 100 cm, 指间距 185 cm。估计肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 108.92 ml/min。手指尺偏畸形, 鸡胸, 肋缘外翻, 脊柱侧凸, 双下肢不等长, 双膝外翻, 无胡须、腋毛生长, 阴毛 I 期, 睾丸偏小。心肺腹体征 (-), 双下肢轻度水肿。

诊治经过

入院查血常规正常; 生化示白蛋白 32 g/L, 肌酐 103 μmol/L, 尿素氮 7.39 mmol/L, 尿酸 461 μmol/L, 总胆固醇 5.86 mmol/L, 甘油三酯 2.82 mmol/L, 低密度脂蛋白 3.79 mmol/L, 钠 140 mmol/L, 钾 4.60 mmol/L, 氯化物 109 mmol/L; 同型半胱氨酸 22.30 μmol/L ↑; 肿瘤标志物 (-)。尿常规示红细胞 (潜血) 25 个/μl, 蛋白 0.30 g/L; 24 h 尿蛋白 7.94 g ↑, 尿 β₂ 微球蛋白 1.01 mg/L ↑, 尿氨基酸定性 (-), 尿 N-乙酰 β-D 氨基葡萄糖苷酶 14.60 U/L ↑, 尿 NAG/肌酐 2.20 U/mmol ↑。

凝血功能及免疫功能: 血浆凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 14.30 s ↑, 国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 1.25 ↑, 活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 40.70 s ↑, 活化部分凝血活酶时间比值 (APTT-R) 1.51 ↑, 正浆 (1:1, 1:0.5) 均可纠正。凝血因子活性检测示 FX 52.4% ↓, FII 78.7% ↓, FVIII:C、FIX、FVII、FV 正常。血尿免疫固定电泳 (-), 系统性血管炎相关自身抗体谱 (-), 血清 IgG 亚类 (-), 狼疮抗凝物 (-), 尿轻链 KAP 23.0 mg/L ↑, LAM 105.0 mg/L ↑。

内分泌相关检查: 甲状腺功能示 FT₄ 9.80 pmol/L, FT₃ 2.40 pmol/L, TSH 2.69 mU/L。性腺轴功能示 FSH 0.80 U/L, LH 0.00 U/L, E₂ 35.50 pmol/L, TSTO 5.08 nmol/L, PRL 52 μg/L。

骨代谢相关指标: 血清钙 (白蛋白校正后) 3.02 mmol/L ↑, 血清磷 0.81 mmol/L, 碱性磷酸酶 98 U/L, 甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH) 193.00 ng/L ↑, 游离钙 (pH 7.4 校正后) 1.37 mmol/L ↑, 25 羟维生素 D₃ 5.10 ng/ml, 1,25-二羟维生素 D₃ 48.25 pg/ml, 血清 I 型胶原羧基端肽 β 降解产物 (β-C-terminal telopeptide of type I collagen, β-CTX) 0.90 ng/ml ↑, 24 h 尿钙 2.39 mmol, 24 h 尿磷 20.13 mmol。

超声检查: 超声心动图示左房增大。腹部超声示轻度脂肪肝, 脾大。泌尿系超声示双肾多发结石。颈部超声检查甲状腺未见明显异常; 右甲状腺区实性占位。

影像学: 头颅正侧位片未见异常。胸腰椎正侧位片示脊柱侧弯, 骨质密度减低。双手正位片示双手骨质密度减低, 双侧第 1 近节指骨可见骨皮质破坏, 左 3~5 指骨变形。双下肢全长负重相示双下肢各骨骨质密度减低; 双侧股骨头坏死; 左膝关节及左踝关节改变, 双侧胫腓骨略向内侧弯曲。胸腹盆 CT 平扫示双肾内点状致密影; 腹膜后多发淋巴结。甲状旁腺显像示右甲状旁腺中叶放射性浓聚。头颅 MRI + 磁共振血管造影 (magnetic resonance angiography, MRA) 未见明显异常。骨密度检测提示骨量减少。

内分泌科会诊后考虑全垂体前叶功能减退, 遂给予泼尼松 5 mg 每天一次, 左甲状腺素钠 12.5 μg 每天一次替代治疗。

大查房时患者状况 (2013 年 12 月 11 日)

患者一般情况可, 未诉明显不适。精神、食欲、睡眠好, 大小便正常, 体重无明显改变。

讨 论

放射科隋欣医师

患者 2013 年 10 月于本院行垂体 MRI, 显示垂体柄缺如, 垂体形态尚可, 垂体后叶短 T1 信号异位, 类似于垂体发育不良的表现; 另外, 还可看到额顶蛛网膜下隙增宽, 这种改变多见于老年人。骨骼 X 线片示多处骨骼变形 (双手、脊柱、双下肢), 骨质密度减低。

肾内科陈罡医师

患者为青年男性, 慢性病程, 临床上主要有以下几方面表现: (1) 肾脏疾病: 大量蛋白尿, 尿红细胞较少, 血白蛋白 >30 g/L, 病程中治疗不规律, 曾使用激素治疗, 效果较好 (水肿减退, 尿蛋白转阴)。病程长达 15 年, 但肾功能尚可, 存在近端肾小管受损。水电解质正常、pH 正常, 说明肾间质功能正常; 临床无多尿表现, 尿比重正常, 亦说明肾小管稀释浓缩功能正常。肾脏疾病定位在肾小球, 肾小管间质受损较轻。关于病因, 本院进行了继发因素筛查, 排除了感染、肿瘤、免疫相关肾脏受累, 考虑可能为原发性慢性肾小球肾炎。(2) 垂体疾病: 患者有垂体前叶激素 (生长激素轴、性腺激素轴、甲状腺轴、肾上腺轴) 水平减低, PRL 升高, 影像学表现垂体小, 后叶异位, 垂体柄中断, 提示垂体柄阻断综合征 (pituitary stalk interruption syndrome, PSIS)。(3) 骨代谢异常: 患者自幼出现佝偻病体征 (鸡胸、肋缘外翻), 8 岁时诊断“股骨头坏死”, 23 岁时骨龄仅有 13 岁, 本次入院后检查发现甲

状旁腺功能亢进,血PTH、血钙升高,血磷正常,超声提示双肾多发结石,骨密度提示骨量减少,甲状旁腺超声及显像示甲状旁腺结节;而2005年检测指标示血钙、磷正常,血PTH升高。(4)心血管系统:胸片示主动脉迂曲,患者指间距与身高接近,曾考虑马凡综合征可能,但超声心动图检查心脏和大血管无异常发现。(5)凝血功能异常:入院后几次检查,均有PT和APTT延长,筛查凝血因子发现FII、FX缺乏,因凝血功能异常未能纠正,未予肾穿刺活检。

上述多系统病变是否具有相关性,能否用一元论解释多个系统受累,考虑有几种可能:(1)甲状腺功能减退相关性肾损害:患者病程中伴甲状腺功能减退,且A-Tg阳性,曾考虑自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)相关肾病综合征,病理机制为甲状腺球蛋白和甲状腺微粒体抗原在肾小球基底膜外沉积导致原位免疫复合物形成,也可能存在循环免疫复合物机制,最常见的肾病病理类型为膜性肾病,明确诊断需行肾穿刺活检。(2)生长激素轴异常导致的蛋白尿:患者低生长激素水平难以解释目前的身高,且患者幼年时生长速度与同龄人相仿,甚至偏高,怀疑其是否存在生长激素水平正常或升高阶段,之后才出现生长激素水平减低。生长激素升高会使肾血流量增多,肾小球滤过率增多,近曲小管功能亢进,而高血流量、高滤过、高压会损伤内皮,导致系膜、系膜基质增生,从而造成肾小球损伤。给动物模型注射生长激素,可模拟高滤过、高灌注肾血流状态,进而导致肾小球肥大,这可以解释蛋白尿的原因。而生长激素水平减退导致蛋白尿仅检索到一篇文献,该病例幼年出现生长激素减退,后期使用生长激素替代治疗,青少年时期发现肾损害,病理类型为局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerular sclerosis, FSGS),其肾损害是否与生长激素低减有关,尚不得而知。(3)性腺轴异常导致肾病综合征:可见于Denys-Drash综合征和Frasier综合征,是WT1基因突变,常染色体显性遗传,其中Denys-Drash综合征可分为完全型和不完全型,出生后数月或2岁前发展为肾病综合征,激素、免疫抑制剂治疗无效,4岁前迅速进展至终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD),多伴生殖器假两性畸形和肾母细胞瘤;Frasier综合征发病年龄较Denys-Drash综合征晚,存在蛋白尿或肾病综合征,病理以FSGS为主,缓慢进展,30岁左右发展为ESRD,也多伴有生殖器假两性畸形、性腺胚细胞瘤。该患者临床表现与上述两个综合征不符。

(4)性腺轴、甲状腺轴合并肾小管功能异常 Barbet-Biedl 综合征:该综合征为常染色体隐性遗传,患者一般有青春期发育不良,肾小管间质病变,部分患者可合并甲状腺轴异常,常进展至肾功能衰竭,进展较前两种综合征缓慢。但该类患者一般特征性表现,如矮小、肥胖、视网膜色素变性和多指畸形,在本患者均未体现,且本患者有大量蛋白尿,小管间质病变级别轻,为不支持点。(5)佝偻病+肾结石+肾小管功能异常 Dent 综合征:该综合征为X连锁隐性遗传,存在小管间质病变,近端小管重吸收功能下降明显,可出现蛋白尿,但通常不超过2g,以小分子蛋白成分为主,这类患者尿钙排泄增多明显,多数患者出现佝偻病和肾多发结石。肾功能随年龄增长逐步降低直至肾功能衰竭。本例患者存在大量蛋白尿,近端肾小管受累级别轻,尿钙不高,因此不支持Dent综合征。

如果本患者多系统受累用一元论解释不通,只能考虑用多元论解释。

内分泌科伍学焱医师

患者有全垂体前叶功能减退,垂体前叶功能重建尤为重要。患者大量蛋白尿可能与甲状腺功能低下有关,因为甲状腺功能低下可引起黏膜水肿,肾脏滤过膜也会受损,从而影响通透性,即AITD相关肾病综合征,为此甲状腺功能替代治疗可能会降低尿蛋白。甲状腺激素可先从小剂量补充,糖皮质激素应优先补充或与甲状腺激素同时补充。补充生长激素不是为了终身高而是为了提高生活质量,儿童和成年人具体治疗方案及标准不同,可先从重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH) 0.5 U开始给予,逐渐过渡到1 U,大约1个月左右就会有明显的变化。性激素补充也能够改善患者的生活质量,甚至恢复生育能力。对患者而言,垂体功能重建的前景非常好,大约半年到一年,患者各方面便会有显著改善。

垂体前叶功能低减的病因,一方面考虑与患者出生时的产伤(机械性损伤)有很大的相关性,另一方面则可能与先天性遗传因素有关。至于本患者在生长激素缺乏的情况下为什么会有较高的身高,可能是因为骨骺闭合晚,骨骼长期缓慢生长,一直生长到25岁左右,也可能与中途用过短暂的性激素有关。

内分泌科胡明明医师

患者以垂体前叶功能减退为内分泌异常的主要表现,影像学表现为经典的垂体柄阻断三联征:垂体小,垂体柄中断,后叶高信号异位。PSIS是具有鞍区MRI特征性改变(垂体柄中断或变细或不连续、后叶

高信号异位、小垂体),以垂体功能减退为主要表现的临床综合征,垂体后叶功能一般正常,这是因为垂体前叶、后叶的胚胎学发生和血液供应不同。垂体前叶发生在原始口腔外胚层,是内分泌器官,接受下丘脑释放激素和抑制因子控制,血供来自垂体门脉系统;垂体后叶由间脑神经外胚层向下生长形成,下丘脑视上核和室旁核分泌的抗利尿激素和催产素经垂体柄内的下丘脑垂体束输送至垂体后叶储存并释放入血液循环,血供来自颈内动脉小分支。后叶神经轴突损伤后回缩至正中隆起后方,以致其功能可以不依赖垂体柄的完整性,目前国外尚未见合并中枢性尿崩症的案例报道,国内仅有几例报道。

早期认为 PSIS 与围产期事件导致的下丘脑-垂体区域损伤相关,后来一些研究发现部分 PSIS 患者有家族遗传倾向,PSIS 患者常合并小头畸形、小阴茎、隐睾等颅外发育畸形表现,均提示可能存在先天性因素。近期认识到 PSIS 可能是先天性垂体功能减退的一种特殊表现类型,先天性垂体前叶功能减退可以是任何激素轴孤立的功能减退,目前报道的 PSIS 均具有生长激素缺乏 (growth hormone deficiency, GHD),或为单一生长激素缺乏 (isolated growth hormone deficiency, IGHD),或为联合性垂体激素缺乏 (combined pituitary hormone deficiency, CPHD),两者基因表型不同,该患者为全垂体前叶功能减退,即 CPHD。

CPHD 与垂体发育转录因子突变有关,或与染色体微缺失有关:(1)基因突变:目前报道突变率约 5% (包括 HESX1、LHX4、OTX2 及 SOX3 突变),近期报道 PROKR2、TGF、SHH 等突变,其中后 2 个基因与前脑无裂畸形有关,此类患者可表现为单门齿;(2)染色体微缺失:目前报道染色体 7q21.31 微缺失与之相关。

临床上还可做兴奋功能试验进一步明确 PSIS 诊断,功能试验可定位缺陷的部位在垂体还是在下丘脑,若促甲状腺素释放激素 (thyrotropin releasing hormone, TRH) 刺激能兴奋说明病变在下丘脑,若不能兴奋说明病变在垂体,PSIS 因功能阻断而导致垂体功能减退,因此能够兴奋。

至于患者身高问题,如果生长激素缺乏不严重,且性激素缺乏较重,则骨骺闭合晚,骨骼生长时间延长,可以解释患者身高,但这种骨骼往往质量不好,有 PSIS 患者身高大于 170 cm 的报道。

关于替代治疗,各轴替代顺序不同,应首先替代糖皮质激素,然后依次为甲状腺激素、生长激素、性腺激素(儿童和成人用药不同,因为儿童还要考虑对

骨龄的影响)。该患者目前已给予泼尼松、左甲状腺素钠(雷替斯)、十一酸睾酮注射液(思特珑)替代治疗,rhGH 尚未使用,因为不知道股骨头坏死是在活动期还是非活动期,目前看还是稳定的,所以可以用适合成人水平的 rhGH 替代治疗。

患者同时存在高泌乳素血症,可以用 PSIS 解释,但有文献报道 PSIS 也可合并泌乳素腺瘤,本患者不符合,可再查几次 PRL,对高泌乳素血症,暂不处理。

骨代谢异常到底是原发性甲状旁腺功能亢进还是三发性甲状旁腺功能亢进,目前尚不能完全明确,比较常见的引起三发性甲状旁腺功能亢进的继发因素为慢性肾功能不全或营养性维生素 D 缺乏,患者有佝偻病体征,提示存在维生素 D 缺乏,若考虑原发性甲状旁腺功能亢进还需筛查多发性内分泌腺瘤病 (multiple endocrine neoplasia, MEN)。该患者目前甲状旁腺结节自主功能活跃,且定性定位明确,可请外科会诊评估手术指征。

骨科李晔医师

通过详细查体,患者有明确的双髋关节病变,主要表现在外旋及屈曲受限,但从骨科诊疗常规看,这种股骨头坏死不需急诊或限期手术,患者目前股骨头坏死的症状并不突出,应该属于择期手术的范畴,可于骨科门诊定期随诊。另外,关于股骨头坏死的分期,由于缺乏之前的影像学资料,难以分期,只能结合患者目前的症状及炎症指标评估。患者脊柱侧凸畸形不是很严重,也无需纠正,定期随诊即可。

股骨头坏死的病因,患者有很明确的产伤史,因此不能排除机械性损伤所致;其他一些少见原因,如微血管血栓或脂肪栓塞,对本患者暂不考虑。

血液内科蔡华聪医师

该患者主要存在 PT 和 APTT 延长,要明确原因,需要做两个检查:即刻和 2 h 纠正试验。若即刻和 2 h 纠正试验均能纠正 PT 和 APTT 延长,应考虑凝血因子缺乏;若即刻能纠正,2 h 纠正试验不能纠正,应考虑凝血因子抑制物的作用;若即刻和 2 h 纠正试验均不能纠正,提示可能存在循环抗凝物作用,如狼疮抗凝物。

患者凝血因子 FII、FX 均下降,其中 FX 下降幅度具有临床意义。临床诊断不仅要看实验室检查,还要结合病史,通过询问了解到患者 20 年前,曾有反复鼻衄病史,但鼻衄出血的特异性不高,以往检查凝血功能正常,近期穿刺部位有些瘀斑,无内脏及皮肤黏膜出血表现,否认家族阳性史,且凝血因子下降幅度不大,综合考虑凝血功能异常倾向于获得性,而非先天性。

凝血因子缺乏的原因,一般首先考虑肝功能不全,

但在通常情况下常有多种凝血因子缺乏，而少有单一凝血因子缺乏。在某些特殊情况下会有 FX 缺乏，如呼吸道感染、存在狼疮抗凝物、急性髓系白血病及恶性肿瘤等，可能会有一过性或短暂的 FX 缺乏，但本患者无上述表现，实验室检查也不支持。淀粉样变可同时有蛋白尿及凝血因子缺乏，但实验室检查及患者病程及治疗效果均不支持淀粉样变。目前看内分泌、肾脏的基础病变似乎与凝血无太大相关。如果行肾穿刺、手术等有创操作，需要纠正凝血，可用新鲜冰冻血浆或凝血酶原复合物替代治疗，治疗靶目标为纠正至 10% ~ 15% 正常水平，但患者已超过此水平。从理论上说，如果仅是单纯 FX 缺乏，以患者目前的凝血因子水平行有创操作没有问题；患者在凝血因子现水平下的出血单纯用 FX 缺乏解释是不够的，是否有其他原因，如局部血管因素，可行有关检查，但目前能做的恐怕只有出血时间。

儿科邱正庆医师

该患者共有三个系统受累，分别是骨骼、内分泌和泌尿系统。最早出现的是双股骨头发育异常，表现为在学龄前期即有下蹲困难，双髋双膝关节疼痛，虽然外院诊断为“双侧股骨头坏死”，但像这类没有其他明确病因的对称性股骨头病变首先应该考虑先天性股骨头发育不良，后者通常为骨骼系统发育异常的表现之一。先天性骨骼系统发育异常除了股骨头发育不良，通常还有脊柱畸形，长骨干骺端增粗等表现；且大多数患者矮小，而本患者身高高于家族预期值，考虑可能与同时存在内分泌疾病有关。

综合考虑患者的临床表现，将骨骼、内分泌和肾脏病变用目前已知的一元论解释几乎不可能。从遗传学角度分析，患者骨骼改变最有特殊意义，最能提示此病与基因突变密切相关；而临床医师相对熟悉的骨骼发育不良性疾病通常不会合并垂体功能减退和蛋白尿，本患者很可能是一种极罕见的单基因遗传病或是目前尚未报道过的基因微缺失/微重复综合征。建议首先选择检测手段较简单和便宜的比较基因组杂交，明确是否有微缺失/微重复存在，如果阴性，可以进一步进行全基因组外显子检测，建议选择有资质和经验的公司，此项检测结果的解读远比试验技术本身重要。另外，即使病因是基因突变，治疗仍然采用对症，即内分泌替代治疗、肾脏病变和股骨病变的对症治疗等。

北京协和医学院基础医学研究所张学教授

染色体微缺失/微重复一般涉及多个基因，临床上常常有明显的发育或智力异常，而该患者发育异常似乎

可用 PSIS 解释，如果将 PSIS 归咎于遗传性染色体异常，正如以上内分泌科医师所言，目前有基因突变及 7 号染色体微删除导致 PSIS 的报道，但本患者其他系统的异常表现，如凝血障碍无法用常见的引起 PSIS 的染色体或基因异常解释。建议将复杂问题简单化，将 PSIS 所能解释的临床症状剔除，再考虑剩余的临床表现是否可用其他疾病解释；若不能，同意儿科邱正庆医师意见，可能为某个遗传综合征，建议行染色体筛查。

肾内科叶文玲医师

感谢各科的会诊意见，这次查房收获颇丰，明确了下一步诊疗方案：（1）肾穿刺活检：肾穿刺病理对于明确病变类型的作用无可替代，且血液内科蔡华聪医师也明确提出，就该患者而言，凝血是可以纠正的，继续纠正出凝血异常创造条件进行肾穿刺活检；（2）遗传学检查：刚才讨论结果仍倾向于该患者可能存在某个遗传综合征，因此希望在治疗的同时尽所能明确基因诊断。

转 归

大查房后进一步完善肾穿刺及病理检查：免疫荧光为 3 个小球，IgM (++)，弥漫的系膜区颗粒样沉积；光镜示节段性系膜细胞增生，可见少量球性硬化，无节段性硬化，小管间质灶性损害，血管病变较明显，小动脉弹性纤维增生明显。病理诊断：局灶节段性肾小球硬化症，合并肾小动脉硬化。抽取患者及亲属血样行遗传学检查，尚未能明确致病基因。治疗以垂体前叶激素替代治疗为主，按照内分泌科会诊意见泼尼松 5 mg 每天一次，左甲状腺素钠（雷替斯）25 μg 每天一次，十一酸睾酮（思特珑）250 mg 每周一次（2013-12-16 始），rhGH 1U 每天一次（2013-12-16 始）。同时，加用雷公藤 20 mg 每天 3 次控制蛋白尿。

门诊随访期间继续垂体前叶激素替代治疗，雷公藤逐渐减量，2014 年 6 月随诊，雷公藤减量至 10 mg 每天 3 次，患者一般情况可，无特殊不适，查体血压 130/80 mm Hg，双下肢无明显浮肿。24 h 蛋白尿 0.87 g，血白蛋白 35 g/L，血清肌酐 102 μmol/L。

最终诊断：局灶节段性肾小球硬化症，垂体前叶功能减低，甲状旁腺功能亢进症，高脂血症，高尿酸血症，凝血因子减少 (FII、FX)，双侧股骨头坏死术后。

（收稿日期：2014-09-24）