

1 例 Dent 病患者临床特征及治疗文献复习

梁 娴

湖南省娄底市中心医院 湖南娄底

【摘要】目的 通过报道一例 Dent 病病例并进行文献复习。提高对 Dent 病临床认识。**方法** 收集一例 Dent 病临床病例，进一步阐述并探析此疾病临床特点，并针对检查结果进行说明，随后展开相关的文献复习。**结果** 临床资料 Dent 病^[1]临床表现为低分子蛋白尿以及肾结石、肾脏钙化，布病病因不明，具有家族遗传倾向，主要发生是与基因突变相关的，继而引起物质转运异常，肾小管重吸收低分子功能障碍的时候，使得蛋白质丢失情况出现。**结论** 同时基因 CLCN5、OCRL1 基因突变的发生，使得钙离子转运异常，当维生素 D 代谢紊乱的时候，使得肾小管、钙功能吸收出现障碍，除此之外，饮食和环境发病具有一定关系^[2-3]。

【关键词】 Dent 病；肾脏钙化；家族遗传倾向；基因突变

【收稿日期】 2024 年 2 月 25 日

【出刊日期】 2024 年 4 月 24 日

【DOI】10.12208/j.ijped.20240002

Review of clinical features and treatment literature of a Dent patient

Xian Liang

Loudi Central Hospital of Hunan Province, Loudi, Hunan

【Abstract】Objective To report a case of Dent disease and review the literature. To improve the clinical understanding of Dent disease. **Methods** A clinical case of Dent disease was collected, the clinical features of DENT disease were further described and analyzed, and the relevant literature was reviewed. **Results** Clinical data Dent disease^[1] is clinically manifested as low molecular weight proteinuria, kidney stones and kidney calcification. The etiology of DENT disease is unknown, and the disease has a familial genetic tendency. It is mainly related to gene mutation, which causes material transport abnormalities, and protein loss occurs when renal tubules reabsorb low molecular weight dysfunction. **Conclusion** At the same time, the mutation of CLCN5 and OCRL1 genes causes abnormal calcium ion transport, and when vitamin D metabolism is disturbed, the renal tubules and calcium function absorption are impaired. In addition, diet and environmental disease have a certain relationship^[2-3].

【Keywords】 Dent disease; Kidney calcification; Family genetic tendency; Gene mutation

1 病例资料

患儿，男，6 岁，因发现发现蛋白尿半年余、生长发育落后入院。体查：语言、智力、行为发育正常，能读书认字。家族史：患儿舅舅患有尿毒症（4 岁时尿蛋白 2+-3+，30 岁左右患尿毒症，具体治疗不详），患儿奶奶有肝硬化病史。体查：BP75/47mmHg，身高 100cm，体重 18kg，身体比例匀称，头颅、五官无畸形，双侧眼睑轻度水肿。心肺体查正常，腹部软，肝脾肋下未扪及，移动性浊音阴性，四肢肌力、肌张力正常，双下肢无水肿。辅助检测：甲状腺功能：血常规、CRP、PCT^[10]常。凝血功能：纤维蛋白

降解产物 18.79ug/ml（参考值：0-5ug/ml），D2 聚体 4.2ug/ml（参考值：0-0.55ug/ml）。肝肾功能、电解质、血糖、血脂均正常（肝功能：白蛋白 47g/l，肾功能：BUN3.5mmol/l，Cr32umol/l）。免疫功能、补体 C3/补体 C4、ASO、血沉均正常，狼疮全套、ENA、血管炎 6 项阴性。乙肝三对、丙肝抗体阴性。甲状旁腺素正常，β-HCG、AFP、CEA 阴性。甲状旁腺功能五项：FT₃4.74pg/ml（参考值：1.5-3.91pg/ml），FT₄、TSH、aTG（甲状腺球蛋白抗体）、aTPO（甲状腺过氧化物酶抗体）阴性。维生素 D 正常，胰岛素释放试验阴性，胰岛素样生长因子-1（IGF-1）、

胰岛素样 C 生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3) 正常。左手腕 X 线: 骨龄延迟。MR 垂体平扫+增强: 未见明显异常。尿沉渣: 尿蛋白定性+-, 管型总数 8 个/ul, 尿常规: 蛋白质 2+, 隐血 2+, 镜检红细胞 0-1 个/HP, 镜检管型 0-3 个/LP。24 小时尿蛋白定量: 352mg/day。尿钙/尿肌酐 7.0mmol/g。血 B2-微球蛋白 (BMG)、NAG 酶 (NAG)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (CYS)、中性粒细胞明胶酶相关脂质 (NAGL) 正常。双肾、输尿管 B 超未见明显异常。24 小时尿总蛋白 1230mg/l, 尿白蛋白 175mg/l (参考值 0-20mg/l), 尿免疫球蛋白 G70.12mg/l (0-17.5mg/l), 尿转铁蛋白 26.8mg/l (参考值 0-2mg/l), 尿总蛋白/肌酐 1253mg/g (参考值 0-200mg/g), 尿白蛋白/肌酐 178.63mg/g (参考值 0-200mg/g), 尿视黄醇结合蛋白 6.67mg/L (参考值 0-0.7mg/L), 尿 α 1 微球蛋白 145.3mg/l (参考值 0-12mg/L), 尿 β 2 微球蛋白 152.59mg/l (参考值 0.1-0.3mg/l), 尿 N2 乙酰 β -D 氨基葡萄糖苷酶 24U/L (参考值 0.3-11.5U/L)。本周氏蛋白电泳: 免疫球蛋白 K 链 (sk) 0.14g/l (参考值 0-0.02g/l), 免疫球蛋白 λ 链 (sl) 0.08g/l (参考值 0-0.05g/l)。

2 讨论

登特氏病是一种遗传性肾小管疾病, 通常由基因突变引起。这是一种遗传性疾病, 这种疾病的发展会造成肾脏损害。肾脏囊肿指的是在肾脏上长了一个囊泡状的肿物, 这个是属于良性病变。肾囊肿一般是由于肾脏本身的结构病变, 或者是炎症反应等原因所造成的。当肾囊肿比较小的时候, 一般不会造成临床症状, 所以不需要进行治疗, 可以定期的观察等待。噻嗪类利尿药一种有效良好的利尿剂, 主要通过抑制远曲小管的近端共转运体并重新吸, 可以用于治疗多种类型的水肿, 对心源性水肿的疗效是最好的, 属于中效利尿剂的范围, 同时还可以治疗高血压, 但是常常作为辅助用药^[4]。长期服用这种药物的患者有很大可能性会出现乏力等不良反应, 比较常见的不良反应有低钾血症, 糖耐量异常等。当前经研究表明: 噻嗪类利尿剂作为一类广泛使用的药物, 能够有效监测患者体内液体平衡情况, 并起到良好的治疗效果; 以氢氯噻嗪, 也即双氢克尿噻为代表的噻嗪类利尿剂, 主要通过作用于肾远曲小管, 发挥其对钠离子的再吸收抑制作用。于肾脏

生理过程中, 钠离子再吸收对于维持体内液体平衡至关重要, 即通过阻断钠离子在肾远曲小管的再吸收过程, 使得更多的钠离子随尿液排出体外, 从而达到利尿的效果, 且由于钠钾交换机制的存在, 钾离子的吸收也会相应降低, 此时在使用噻嗪类利尿剂时, 需要注意补充钾盐, 以防止低血钾症的发生。另外噻嗪类利尿剂属于中效利尿剂, 对于轻度心力衰竭的患者, 可以优先考虑使用此类药物。一般来说, 初始剂量为每日一次, 每次 25 毫克, 随着病情的缓解, 可以逐渐增加药物剂量。对于病情较重的患者, 用量可增至每日 75 到 100 毫克, 并分为二到三次服用, 以保证药物的疗效和安全性。

然而, 需要注意的是: 噻嗪类利尿剂在使用过程中可能产生一些副作用。例如: 此药物会抑制尿酸的排泄, 导致高尿酸血症的发生, 长期大量使用此类药物还可能干扰糖及胆固醇代谢, 影响患者的血脂和血糖水平。因此, 在使用噻嗪类利尿剂时, 需要密切监测患者的生化指标, 及时调整治疗方案。而对于尿石来说, 应依照泌尿系统结石治疗方法进行, 并防治感染^[5]。

由于 CLCN5 基因编码肾小管上皮细胞膜的氯离子通道蛋白, 和细胞重吸收低分子蛋白质具有一定关系, 基因突变后存在的情况为通道结构异常, 同时在影响蛋白质吸收的同时从而出现低分子蛋白尿。在临床出现肾小管重吸收钙离子功能缺陷时, 在各年龄组情况下容易出现血尿, 对于此种血尿来说表现为非肾小球性血尿, 也是常见表现。少数患者存在继发性甲状旁腺功能亢进, 在患者出现关节痛、骨折时, 少数患者表现为身体矮小。OCRL1 基因编码可以催化活性, 对于肌醇磷脂分值来说本身为细胞内信号分值受体, 在 OCRL 基因突变后将会影响核糖基化的水平, 在通过高尔基复合物功能异常时从而导致钙离子出现循环障碍, 此时血钙减少, 而维生素活性增加, 使得血钙逐渐处于正常水平。

Dent 病多见儿童期、青少年期^[6], 男性更多。Dent 病有两种亚型, 分别是: Dent 疾病 1 型 (OMIM: 300009) -致病基因为 CLCN5 基因; Dent 疾病 2 型 (OMIM: 300555) -致病基因为 OCRL 基因; 两种亚型均具有典型的临床表型和呈现 X 连锁遗传的家族史。由于 X 连锁遗传的特点, 该病主要以男性多见, 女性通常为无症状的杂合子携带者, 但个别有

些女性会表现出低分子量蛋白尿和高钙尿症，另一些人则表现为肾结石。Dent 病遵循 X 连锁遗传方式。由于男性患者是半合子，男性患者的父亲不会患病。如果先证者的母亲是携带者，每次怀孕后代的男性患病风险为 50%。遗传致病变异的男性将受到影响；遗传致病变异的男性将可能患病，女性将成为携带者，通常不会受到明显影响。受影响的男性将致病突变传递给他的所有女儿（已成为携带者），不会传递给儿子。如果已确定该家系的致病变异，可以对处于高风险的女性亲属进行携带者筛查，以及对风险较高的孕妇进行产前检测^[7]。

本报道涉及一名男性患儿，其尿蛋白指标显示为 2+，且尿微球蛋白水平显著升高，尿钙与肌酐比值超过 0.21，这一结果符合 Dent 病临床诊断标准中的三条关键指标。鉴于患儿还具备家族史这一重要因素，继而高度怀疑其患有 Dent 病。随后的基因检测结果进一步证实了这一诊断，显示患儿在 x 染色体上的 CLCN5 基因发生了半合变异 C.2361-1G>A，而患儿的母亲则是这一变异的携带者，这一发现进一步强化了患儿为 Dent 病 1 型患者的诊断。

Dent 病是一种遗传性肾小管疾病，其临床表现多样，包括蛋白尿、尿钙增多等。对于此类疾病，目前临床上对于 CLCN5 基因突变的肾活检病例虽然不多，但总体的光镜检查结果显示为一种进行性非特异性病变；这些病变包括肾小球的玻璃样变性、肾小管细胞的变性或萎缩，以及轻度的间质纤维化。此外，肾脏中常可见到透明管型，部分肾脏的外髓质区域还可能出现钙化现象，这可能是肾结石形成的前期表现。然而，肾脏电镜检查结果并未发现近端小管细胞的超微结构异常。

在治疗方面，针对 Dent 病患者的特点，主要是采取了一系列措施以降低尿钙排泄、减轻肾脏钙化和肾小管-间质纤维化程度，从而延缓肾功能不全的发生。具体则是从建议患者大量饮水开始，以减少肾结石的发生风险；服用噻嗪类药物能够刺激远曲小管对钙的重吸收，有助于缓解 Dent 病患者的高钙尿症状，降低肾结石复发的风险。然而需要注意的是，大剂量长时间使用噻嗪类利尿剂可能导致尿钙排泄减少、脱水、低钾血症等不良反应，在使用时必须格外谨慎，密切监测患者的电解质水平。除此之外，补充维生素 D 对于减轻佝偻病的症状具有

一定帮助，但也可能增加患者的高钙尿症风险，因此在使用时需权衡利弊。对于存在低磷酸盐血症的患者，还要适当地给予口服磷酸盐治疗。同时血管紧张素转换酶抑制剂类药物也被认为可以缓解胱氨酸尿症患者的蛋白尿症状，保护肾功能，但其疗效仍需进一步评估^[10]。

Dent 主要是为基因突变所致，临床上缺乏有效的治疗技术，目前对于此种来说主要采用支持疗法，主要以预防肾结石为主。Dent 疾病治疗应多喝水，对于严重血尿的患者必须要尽量多的饮水，还要限制其高钙、高钠的饮食；对于血尿、结石的患者，一定要实施低钙饮食操作，做好合理喂养，防止出现营养性疾病。第一、尽量少吃高嘌呤、高草酸食物，不过度补钙；第二、让病人多喝水、多排尿。通过以上两种途径，可以有效预防结石的形成。要想预防结石的形成，首先要判断结石的性质，通常会要求病人把排出的结石留下来，送去做结石成分分析，知道了结石的成分，对于预防肾结石有很大的好处。在日常生活中，主要避免病人吃高嘌呤、高草酸食物，避免过度补钙，大体上可以减少结石的形成。也可以让病人多喝水、多排尿，多喝水、多排尿以后，小的无机盐颗粒就可以被冲出去，而不会形成结石。基因检测在此疾病中属于极为重要的诊断方式之一，出现症状之后，则要尽早的诊断，并给予早期的相应干预，此时对延缓疾病进展是有重要价值的。

参考文献

- [1] 李华荣,陈朝英,涂娟,等. 表现为大量蛋白尿的儿童 Dent 病一例 [J]. 罕见病研究, 2024, 3 (01): 114-117.
- [2] 杨鸿源,吴雅莹. 1 例儿童 1 型 Dent 病伴 Bartter 综合征病例分析并文献复习 [J]. 儿科药学杂志, 2024, 30 (01): 37-41.
- [3] 王烽,曾雪霖,马晓鹏,等. 氯离子通道及相关肾病的研究进展 [J]. 今日药学, 2023, 33 (02): 106-111.
- [4] 吴芳,郭琇婷,吴淑芬. 儿童 Dent 病临床特征及基因突变分析 [J]. 山西医科大学学报, 2022, 53 (03): 364-370.
- [5] 钱婵,王飞燕. 1 例以蛋白尿为首诊的儿童 I 型 Dent 病报道并文献复习 [J]. 儿科药学杂志, 2021, 27 (05): 30-32.
- [6] 焦晨峰,赵丽丽,程震. Dent 病 1 型 [J]. 肾脏病与透析肾

- 移植杂志, 2021, 30 (02): 194-198.
- [7] 西安大兴医院成功诊治 1 例成人 Dent 病伴 Bartter 综合征样表现合并糖尿病患者 [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6 (04): 2.
- [8] 苏白鸽,张宏文,徐可,等. 低钾血症致肾囊性病 2 例报告并文献复习 [J]. 临床儿科杂志, 2020, 38 (02): 94-96.
- [9] 张宏文,刘晓宇,苏白鸽,等. 尿 $\alpha 1$ 微球蛋白与微量白蛋白比值在儿童特发性急性间质性肾炎的诊断价值 [J]. 临床儿科杂志, 2020, 38 (02): 86-89.
- [10] 周蔚然,张洪霞,董琳琳,等. 儿童 1 型 Dent 病 1 例并文献复习 [J]. 山东大学学报(医学版), 2019, 57 (11): 121-124.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS