

以手足及面部麻木为首发表现的 青少年孤立肾漏诊1例并文献复习

吴雪燕¹,高英静²,刘思言¹,王少莲¹

(1.山东第一医科大学附属中心医院内分泌科,山东 济南 250013;

2.山东第一医科大学附属中心医院中医科,山东 济南 250013)

关键词:先天性孤立肾;低钙血症;糖代谢异常;肺炎;肝损害

中图分类号:R58

文献标志码:B

先天性孤立肾(congenital solitary kidney, CSK)是指出生时即表现为单侧肾缺如、萎缩或无功能,由于肾脏代偿能力较强,仅有少部分先天性孤立肾患者出现高血压、蛋白尿等肾功能损害表现。目前尚无以手足及面部麻木为首发表现的先天性孤立肾病例报告。本文报道1例我院内分泌科收治的先天性孤立肾漏诊患者,结合该病临床特点及随访情况,复习相关文献,分析活性维生素D与钙磷、血糖代谢及免疫之间的关系,提高临床医师对该病的认识,避免漏诊。

1 临床资料

患者,男,15岁,因“手足及面部麻木7d,加重伴无故摔倒1d”于2018年4月19日入院。患者7d前无明显诱因出现手足及面部麻木,无肌肉痉挛,无手足搐搦,无喉鸣、惊厥、骨痛,无四肢乏力,因未影响生活未予诊治。1d前上述症状加重,伴无故摔倒1次,来我院急诊,查血钙 1.45 mmol/L ($2.10\sim 2.60\text{ mmol/L}$),给予葡萄糖酸钙补充治疗后症状缓解。为明确病因,我科以“低钙血症原因待查”收入病房。入院体检:体温 $36.2\text{ }^{\circ}\text{C}$,脉搏82次/min,呼吸20次/min,血压 $107/63\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$),营养不良,发育正常,体质指数16.5。四肢末端浅感觉减退,其他查体未见异常。

入院后询问病史,家属诉患者存在偏食、户外光照时间及运动量少等不良生活习惯。复查血钙

1.62 mmol/L ,化验维生素D 20.896 nmol/L (≤ 25 为缺乏; $25\sim 75$ 为不足; $75\sim 200$ 为均衡; >200 为过量),维生素A $0.483\text{ }\mu\text{mol/L}$ (≤ 0.52 为缺乏; $0.52\sim 0.7$ 为不足; $0.7\sim 2.2$ 为均衡; >2.2 为过量),维生素B₉ 12.039 nmol/L (≤ 6.8 为缺乏; $6.8\sim 13.4$ 为不足; $13.4\sim 36.3$ 为均衡; >36.3 为过量);空腹血糖 6.5 mmol/L ,行糖耐量试验及胰岛素、C肽释放试验,见表1;甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH) 362 pg/mL ($15\sim 65\text{ pg/mL}$);血肝肾功能、钾钠离子、碱性磷酸酶、甲功、皮质醇、糖化血红蛋白、糖尿病自身抗体、全身骨骼X线检查均无异常。甲状腺超声:甲状腺右叶后方低回声结节(甲状旁腺?观察)。结合患者病史、症状及辅助检查,初步诊断为“维生素D相对不足性低钙血症”。住院期间给予患者饮食指导、增加光照、补充活性维生素D、补钙治疗,出院时复查指标较前明显好转,血钙由 1.45 mmol/L 升至 1.80 mmol/L ,PTH由 362.00 pg/mL 降至 306.10 pg/mL 。院外嘱继续补充活性维生素D及补钙治疗,门诊随访该病例血钙进行性升高,PTH进行性降低,预后良好。

随访过程发现患者于2019年11月因“发热7d”入住我院呼吸科,化验肝功能示谷丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶明显升高,空腹血糖 9.0 mmol/L ,餐后2h血糖 10.1 mmol/L ,行糖耐量试验及胰岛素、C肽释放试验,见表2。为明确肝损害原因,首次行肝胆胰脾肾超声示右肾区未探及明显肾脏回声,提示右肾发育异常;完善腹部CT(图

1) 示右肾区未见肾脏显示。呼吸科给予经验性抗感染治疗,感染难控制,升级为美罗培南抗菌,并予保肝药物及对症治疗后好转出院。此后4个月,患者因“肝功能异常及代谢异常”分别入住我院消化内科、内分泌科,住院监测谷丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶仍偏高,行自身免疫性肝炎抗体系列、柯萨奇病毒、人类疱疹病毒4型、呼吸道病毒系列检测均无异常,2次住院期间予保肝药物治疗,患者转氨酶下降至临近正常值,好转出院。出院后监测肝脏转氨酶再次升高,为行中西医结合治疗,入住中西医结合科。考虑肝损害病因暂未明确,未予中药治疗。为协助诊疗,请肝病科会诊,建议患者行肝穿刺活检明确原因,患者未配合。因当前生物界病毒种类繁多,且检测手段所限,不能排除某些病毒无法被检出。经患者及其家属知情并同意,予更昔洛韦0.25g(早、晚各1次)静脉滴注抗病毒治疗1周,复查谷丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶恢复至正常值。患者既往影像学检查示右肾异常,为判断右肾有无生理功能,住院期间完善肾动态显像+肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)测定示左侧孤立肾,左肾位置、大小、形态、功能正常,左侧上尿路通畅。排除患者手术史及右肾异位的可能,患者左侧先天性孤立肾诊断成立。截至2023年10月,患者仍在随访中,病情无特殊进展。本研究获得患者知情同意。

表1 首次住院期间行糖耐量试验及胰岛素、C肽释放试验指标

指标	0 min	0.5 h	1 h	2 h	3 h
血糖/(mmol/L)	6.2	9.4	9.9	6.4	5.1
胰岛素/(μ IU/mL)	8.1	40.4	49.5	23.6	10.3
C肽/(ng/mL)	2.1	4.6	7.0	5.2	3.7

表2 第2次住院期间行糖耐量试验及胰岛素、C肽释放试验指标

指标	0 min	0.5 h	1 h	2 h	3 h
血糖/(mmol/L)	6.3	8.4	11.4	7.0	6.5
胰岛素/(μ IU/mL)	14.85	31.63	59.99	39.67	44.95
C肽/(ng/mL)	3.99	5.12	7.88	8.44	7.54

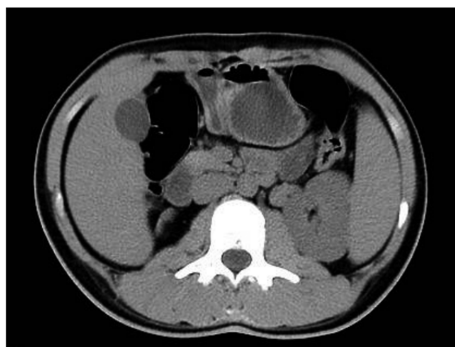


图1 腹部CT右肾未见显示

2 讨论

先天性孤立肾是一种罕见的先天性疾病,其发生率约为0.05%,常见于男性,约30%患者伴有肾脏或尿路其他先天性异常^[1-2]。由于肾脏代偿能力强,患者可能终身无症状^[3]。本患者初被诊断为“维生素D缺乏性低钙血症(营养不良性?)”,随着病情发展涉及血糖代谢异常、重症肺炎和肝损害等多个系统。尽管患者病情反复,但主管医师未考虑单一病因的可能性,仅给予对症治疗。本研究通过查阅文献,阐述患者所有临床表现均可由“孤立肾伴多种并发症”体现。

2.1 先天性孤立肾、PTH对血钙浓度的影响

维生素D,主要由皮肤中7-脱氢胆固醇经紫外线(波长290~315 nm)照射转化而来,少量从食物中获取^[4]。维生素D在肝脏25-羟化酶催化下生成25-羟基维生素D,后者在肾脏 1α -羟化酶作用下转化为活性 $1,25$ -二羟维生素D^[5],即钙三醇。钙三醇具有强生物活性,可以作用于小肠、骨骼和肾脏升高血钙^[6]:①作用于小肠:钙三醇进入小肠黏膜细胞,通过基因组效应,促进钙泵、钙结合蛋白等钙吸收蛋白的生成,触发钙吸收。当钙三醇不足时,膳食钙的吸收率仅为10%~20%;充足时,可提高到30%~40%^[7-8]。②作用于骨骼:钙三醇参与骨吸收与骨形成。一方面,钙三醇诱导骨钙素表达^[9],刺激破骨细胞前体成熟^[10],促进骨基质溶解和血钙、血磷升高。另一方面,血钙和血磷升高促进骨钙沉积和矿化,但总体效应弱于前者。③作用于肾脏:研究发现,当24h内滤过血浆总量为170L时,约10g钙被过滤^[11]。过滤后的钙约98%被重吸收,其中60%~70%被近曲小管重吸收,20%被髓袢重吸收,10%被远曲小管重吸收,5%被集合管重吸收。可见,钙三醇通过多种机制发挥其生物活性,升高血钙水平。本患者长期偏食和缺少户外光照,导致维生素D来源不足。该患者患有先天性孤立肾,单侧肾脏缺失导致 1α -羟化酶分泌减少,影响钙三醇生成。此外,患者正处于青少年生长发育高峰期,对钙的需求大增^[12]。这些因素共同作用,加剧患者体内钙缺乏。有研究证实,低钙血症可导致神经肌肉兴奋性增高^[13],引发手足麻木等症状,与患者病情相符。

机体内血钙除了受活性维生素D调节外,还与PTH、降钙素、雌激素和成纤维细胞生长因子23相互影响^[14]。Hannan等^[15]研究发现,当血钙增加时, Ca^{2+} 会与传感受体的细胞外结构域结合,激活细胞

内途径,减少PTH分泌。而血钙减少时则会解除这种抑制,促进PTH的分泌。PTH通过诱导肾脏中相关基因的表达,增加活性维生素D的生成^[16],进而影响肠道、骨骼和肾脏,使血钙升高。本患者初期表现为血钙降低、PTH升高,甚至出现甲状旁腺增生(超声检查显示)。经过补充活性维生素D后,血钙上升,PTH下降,提示PTH是由低钙血症引起的继发性升高。结合影像学检查结果,患者骨骼发育正常,可以排除原发性甲状旁腺功能亢进症和假性甲状旁腺功能减退症。

2.2 先天性孤立肾与糖代谢异常

患者在两次住院期间行糖耐量试验及胰岛素、C肽释放试验结果显示,患者存在胰岛素抵抗和胰岛β细胞功能减退。目前已有研究表明,钙三醇与血糖水平密切相关^[17],影响胰腺胰岛素分泌和外周胰岛素敏感性。钙三醇能促进胰岛β细胞分泌胰岛素,机制之一是调节细胞内Ca²⁺浓度,进而激活胰岛素胞吐作用^[18-19]。Maestro等^[20]研究发现,钙三醇还能直接激活胰岛素受体,增强胰岛素反应性,改善葡萄糖和胰岛素代谢。此外,该患者存在胰岛素抵抗。研究显示,钙三醇可以提高胰岛素的敏感性,其机制可能与维持低浓度的活性物质和自由基、正常Ca²⁺信号、促炎细胞因子的低表达、增加抗炎细胞因子的生成以及激活PPAR-δ有关^[21]。在采取感染控制及消除易感因素措施后,患者血糖水平依然偏高。结合患者的检查结果,考虑其血糖代谢异常与钙三醇缺乏有关。先天性孤立肾导致患者活性维生素D生成减少,不仅会降低胰岛素的分泌及敏感性^[22],还会削弱胰岛β细胞将胰岛素原转化为胰岛素的能力^[23]。

2.3 先天性孤立肾与免疫

患者住院期间反复发生肝损害(病毒性感染可能性大)及肺部感染,经过漫长的随访及病程分析,考虑患者免疫力低下与活性维生素D的缺乏有关。已有研究证实,活性维生素D在免疫系统中发挥重要作用,既可以调节先天性免疫又可以调节获得性免疫^[24-26]。首先,钙三醇通过维生素D受体-类视黄醇X受体信号刺激巨噬细胞和单核细胞的抗菌活性,触发抗菌肽产生,后者可以防御细菌、真菌和病毒等病原体^[27-29]。此外,骨化三醇可以改变T淋巴细胞的细胞因子谱,抑制促炎细胞因子的产生;同时抑制B淋巴细胞增殖、浆细胞活化和免疫球蛋白分泌^[30-31]。本患者因先天性孤立肾致活性维生素D生成减少,出现免疫细胞功能受损,从而引发感染。

综上所述,本例患者的低钙血症、血糖代谢异

常、重症肺炎和难治性肝损害等临床表现均可用“孤立肾并多系统并发症”予以解释。大多数先天性孤立肾患者无症状,但生长发育期的青少年出现不明原因的低钙血症、糖代谢异常及免疫力低下时,需考虑此病。患者院外保持高钙饮食、适当光照、体育锻炼,并长期补充活性维生素D,随访至2023年10月未再出现异常。经文献查阅,发现关于孤立肾伴多种并发症的病例报告较少,因此,本病例报告对临床工作具有一定的参考价值。通过对本例患者的诊治过程进行分析,有助于提高临床医师对孤立肾及其并发症的认识,同时加强临床医师对单一病因导致多系统并发症的理解,以提高诊断和治疗水平。

参考文献:

- [1] Radhakrishna V, Govindarajan KK, Sambandan K, et al. Solitary functioning kidney in children: clinical implications[J]. J Bras Nefrol, 2018, 40(3): 261-265.
- [2] Wakabayashi EA, Pantaleão AN, Avendanha RA, et al. Congenital solitary functioning kidney: a review[J]. Curr Med Chem, 2023, 30(2): 203-219.
- [3] Schreuder MF, Westland R, van Wijk JAE. Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(6): 1810-1818.
- [4] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.
- [5] Czaja AJ, Montano-Loza AJ. Evolving role of vitamin D in immune-mediated disease and its implications in autoimmune hepatitis[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(2): 324-344.
- [6] 王吉耀,葛均波,邹和建.实用内科学[M].16版.北京:人民卫生出版社,2022:2129-2030.
- [7] Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health[J]. Curr Rheumatol Rep, 2008, 10(2): 110-117.
- [8] Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017, 18(2): 153-165.
- [9] Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An update on vitamin D metabolism[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): E6573.
- [10] 谢希,高曦,娄宏君,等.骨质疏松症的骨免疫机制及中药单体干预研究[J].中医学报,2023,38(12): 2590-2597.
- XIE Xi, GAO Xi, LOU Hongjun, et al. Bone immune mechanism in osteoporosis and intervention of traditional Chinese medicine monomer[J]. Acta Chinese Medicine, 2023, 38(12): 2590-2597.

- [11] Besarab A, Caro JF. Increased absolute calcium binding to albumin in hypoalbuminaemia [J]. *J Clin Pathol*, 1981, 34(12): 1368-1374.
- [12] Reindl J, Gröne HJ, Wolf G, et al. Uromodulin-related autosomal-dominant tubulointerstitial kidney disease-pathogenetic insights based on a case [J]. *Clin Kidney J*, 2019, 12(2): 172-179.
- [13] Abate EG, Clarke BL. Review of hypoparathyroidism [J]. *Front Endocrinol*, 2016, 7: 172. doi:10.3389/fendo.2016.0017.
- [14] 王吉耀, 葛均波, 邹和建. 实用内科学 [M]. 16 版. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 2000.
- [15] Hannan FM, Kallay E, Chang W, et al. The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(1): 33-51.
- [16] Matikainen N, Pekkarinen T, Ryhänen EM, et al. Physiology of calcium homeostasis: an overview [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021, 50(4): 575-590.
- [17] Theik NWY, Raji OE, Shenwai P, et al. Relationship and effects of vitamin D on metabolic syndrome: a systematic review [J]. *Cureus*, 2021, 13(8): e17419.
- [18] Altieri B, Grant WB, Della Casa S, et al. Vitamin D and pancreas: the role of sunshine vitamin in the pathogenesis of diabetes mellitus and pancreatic cancer [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(16): 3472-3488.
- [19] Santos GJ, Ferreira SM, Ortis F, et al. Metabolic memory of β -cells controls insulin secretion and is mediated by CaMKII [J]. *Mol Metab*, 2014, 3(4): 484-489.
- [20] Maestro B, Campión J, Dávila N, et al. Stimulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells [J]. *Endocr J*, 2000, 47(4): 383-391.
- [21] Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, et al. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ and its nuclear receptor [J]. *J Mol Biol*, 2005, 349(2): 248-260.
- [22] Lemieux P, Weisnagel SJ, Caron AZ, et al. Effects of 6-month vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion: a randomised, placebo-controlled trial [J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181(3): 287-299.
- [23] Schmitt EB, Nahas-Neto J, Bueloni-Dias F, et al. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women [J]. *Maturitas*, 2018, 107: 97-102. doi:10.1016/j.maturitas.2017.10.011.
- [24] Penna G, Amuchastegui S, Giarratana N, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2007, 178(1): 145-153.
- [25] Yip KH, Kolesnikoff N, Yu C, et al. Mechanisms of vitamin D₃ metabolite repression of IgE-dependent mast cell activation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(5): 1356-1365. doi:10.1016/j.jaci.2014.05.014.
- [26] Ismailova A, White JH. Vitamin D, infections and immunity [J]. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022, 23(2): 265-277.
- [27] Shahmiri M, Enciso M, Adda CG, et al. Membrane core-specific antimicrobial action of cathelicidin LL-37 peptide switches between pore and nanofibre formation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38184. doi:10.1038/srep38184.
- [28] Siddiqui M, Manansala JS, Abdulrahman HA, et al. Immune modulatory effects of vitamin D on viral infections [J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): E2879.
- [29] Lee C. Controversial Effects of vitamin D and related genes on viral infections, pathogenesis, and treatment outcomes [J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 962.
- [30] Dong C, Hu X, Tripathi AS. A brief review of vitamin D as a potential target for the regulation of blood glucose and inflammation in diabetes-associated periodontitis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(9): 2257-2268.
- [31] Jeffery LE, Burke F, Mura M, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3 [J]. *J Immunol*, 2009, 183(9): 5458-5467.

(编辑:徐苗蓁)