



儿童泌尿系统疾病

南方医科大学南方医院儿科

孙良忠

sunlzh2018@smu.edu.cn





目的与要求

- 了解
 - 小儿泌尿系统解剖生理特点，小儿泌尿感病因、诱因、临床表现、诊治
 - 先天性肾病综合征定义，蛋白尿、血尿的鉴别诊断、溶血尿毒综合征、乙肝相关性肾炎、肾小管酸中毒
- 熟悉
 - 遗传性肾病：**Alport**综合征（遗传性肾炎）、遗传性肾病综合征特点
 - 急性肾小球肾炎的病因、发病机制、鉴别以及肾病综合征的病因
- 掌握
 - 急性链球菌感染后肾小球肾炎的临床表现、诊断、鉴别及治疗原则
 - 肾综的病理生理、临床表现、诊断与临床分型、常见并发症、治疗原则



儿童泌尿系统解剖特点

- 肾脏
 - 年龄越小，位置较低
 - 2岁以内可在腹部触及，表面呈分叶状。
- 输尿管
 - 婴幼儿输尿管长而弯曲，管壁肌肉和弹力纤维发育未完全，易受压及扭曲而导致尿储留、感染。
- 膀胱
 - 位置较高，尿液充盈时，容易触到。
- 尿道
 - 女婴尿道短（仅1cm），外口接近肛门，易感染。男婴常有包茎和包皮过长，易感染。



儿童泌尿系统生理特点

- **肾小球功能 (肾小球滤过率glomerular filtration rate, GFR)**
 - 胎儿12周末已能形成尿液。新生儿GFR为成人的1/4，3-6月为1/2，6-12月为3/4，2岁接近成人水平。
- **肾小管重吸收及排泄功能**
 - 婴幼儿尚不成熟；浓缩功能不足，尿渗透压 ≤ 700 mmol/L，易发生脱水；尿稀释功能接近成人。
 - **酸碱平衡**：婴幼儿尿液酸化功能不成熟，易发生酸中毒。重吸收 HCO_3^- 能力差，泌 NH_3 和 H^+ 能力低，尿磷酸盐排泄量少。
- **肾脏内分泌功能**
 - 新生儿肾素、血管紧张素和醛固酮均等于或高于成人。
 - 新生儿促红细胞生成素较多，婴儿血清 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平高





儿童尿液特点

- 儿童尿液特点

- 排尿、尿量：新生儿 200-300ml，8岁 600-1000ml；遗尿。
- 少尿、无尿（**Oliguria, Anuria**）：新生儿 $<1.0 \text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 为少尿， $<0.5 \text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 为无尿。学龄期 $<400 \text{ ml}$ ，学龄前 $<300 \text{ ml}$ ，婴幼儿 $<200 \text{ ml}$ 为少尿； $<30-50 \text{ ml}$ 为无尿。
- 蛋白尿(**Proteinuria**)：尿蛋白含量 $>150 \text{ mg/d}$ ， $>100 \text{ mg/L}$ ， $>4 \text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{h})$ ，随意尿的蛋白/肌酐(mg/mg) >0.2 ，或定性阳性。
- 血尿(**Hematuria**)：新鲜尿离心后沉渣显微镜检查，红细胞 ≥ 3 个/HP。



儿童肾小球疾病的临床分类

- **原发性肾小球疾病 (primary glomerular diseases)**
 - 肾小球肾炎(glomerulonephritis): 急性、急进性、迁延性、慢性
 - 肾病综合征(nephrotic syndrome, NS): 单纯性、肾炎型
 - 孤立性血尿或蛋白尿(isolated hematuria/proteinuria)
- **继发性肾小球疾病 (secondary glomerular diseases)**
 - 紫癜、狼疮、乙肝、毒物、药物
- **遗传性肾小球疾病 (hereditary glomerular diseases)**
 - 遗传性肾病 (先天性肾综?): 芬兰型、法国型 (弥漫性系膜硬化)
 - 遗传性进行性肾炎: Alport综合征 (眼耳肾综合征)
 - 家族性再发性血尿(familial recurrent hematuria)/薄基底膜病。



儿童肾小管、肾间质疾病

- 肾小管功能缺陷疾病
 - 近端肾小管综合征：Fanconi S, Dent病, Lowe syndrome
 - 远端肾小管综合征：假性醛固酮增多症/减少症
 - 肾小管酸中毒/碱中毒：近端、远端、混合；Batter/Gettleman
 - 肾小管转运障碍：蛋白、AA、糖、钙、磷、钾、镁
- 肾间质疾病
 - 急性、慢性肾间质肾炎
 - 遗传性间质性肾炎（肾髓质囊性病）
- 肾囊肿性疾病





(儿童) 肾囊肿性疾病

遗传性

- 常染色体显性 (autosomal dominant)
 - 常染色体显性遗传多囊肾病 (Polycystic Kidney Disease, PKD)
 - 肾髓质囊性病/常染色体显性遗传间质性肾炎
 - 髓质海绵肾
 - Von Hippel-Lindau病
 - 结节硬化症
- **常染色体隐性遗传 (autosomal recessive)**
 - 常染色体隐性多囊肾病
 - **(青少年)肾单位肾癆/肾消耗病, Nephronophthisis**
 - **肾单位肾癆相关纤毛病, ciliopathy**
 - 其他伴肾囊肿的罕见综合征
- X连锁显性遗传, I型口-面-指综合征

非遗传性

- 先天性发育异常
 - 多发囊肿肾发育不良
 - 囊肿性肾发育不良
 - 多囊性肾发育不良
 - 广泛囊性发育不良
 - 囊性发育不良伴下尿路梗阻
- 获得性
 - 单纯性肾囊肿
 - 低钾性肾囊肿病
 - 透析相关肾囊肿病

王海燕主编《肾脏病学》第三版, 2008年, P1744.
Nelson textbook of pediatrics 19th ed.2011, edited by Robert M.Kliegman, et al.



泌尿系结构与排尿异常、尿路感染

- 先天性肾脏形态、结构异常
- 肾血管疾病
- 泌尿系肿瘤
- 尿路结石
- 尿路感染
- 夜遗尿（nocturnal enuresis）： ≥ 5 岁儿童夜间睡眠过程中发生不自主排尿。每周2次，连续3-6个月以上。





儿童急性肾小球肾炎

Acute Glomerulonephritis in children



急性肾小球肾炎(Acute Glomerulonephritis)

- 定义

- 急性起病，以血尿为主，伴不同程度蛋白尿、水肿、高血压或肾功能不全为特点的临床综合征（急性肾炎综合征）

- 病因

- 感染性：细菌、病毒、真菌等。链球菌感染后肾炎最常见
- 非感染性：药物、毒物、免疫因素、全身性系统性疾病等



急性链球菌感染后肾小球肾炎

Acute post-streptococcal glomerulonephritis (APSGN)

- 病因与病原菌

- 外因：A组 β -溶血性链球菌致肾炎菌株感染

- 12、1、2和4型：呼吸道感染，约占51%，多发生在冬天

- 49、47和55型：皮肤感染，约占25.8%，多发生在夏天

- 内因：遗传背景（易感性）

- 与HLA-DR4 和 DR-1相关



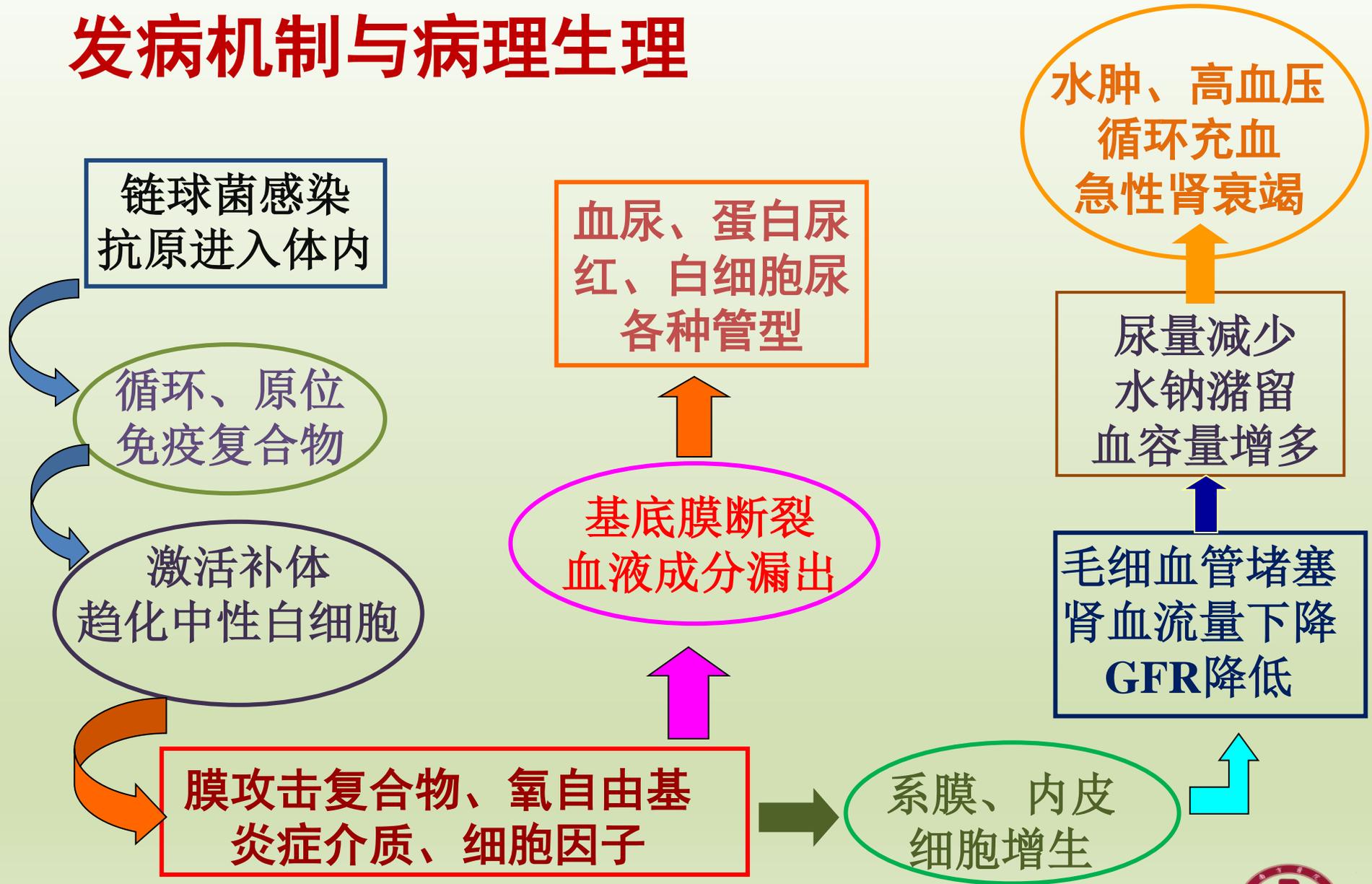


APSGN发病机制

- 免疫复合物介导的肾小球肾炎
- 目前发现的**致病性抗原**，最可能的有2种
 - 链球菌化脓性外毒素 (streptococcal pyogenic exotoxin B, SPEB)
 - 肾炎相关链球菌血浆酶原受体 (nephritis-associated streptococcal plasmin receptor, NAPIr)
- 免疫复合物的形成目前认为主要是**原位免疫复合物**形成。可能也有部分循环免疫复合物和自身抗原抗体复合物形成。
- 补体激活主要通过**旁路途径**，部分患者也有经典途径和凝集素途径的激活。



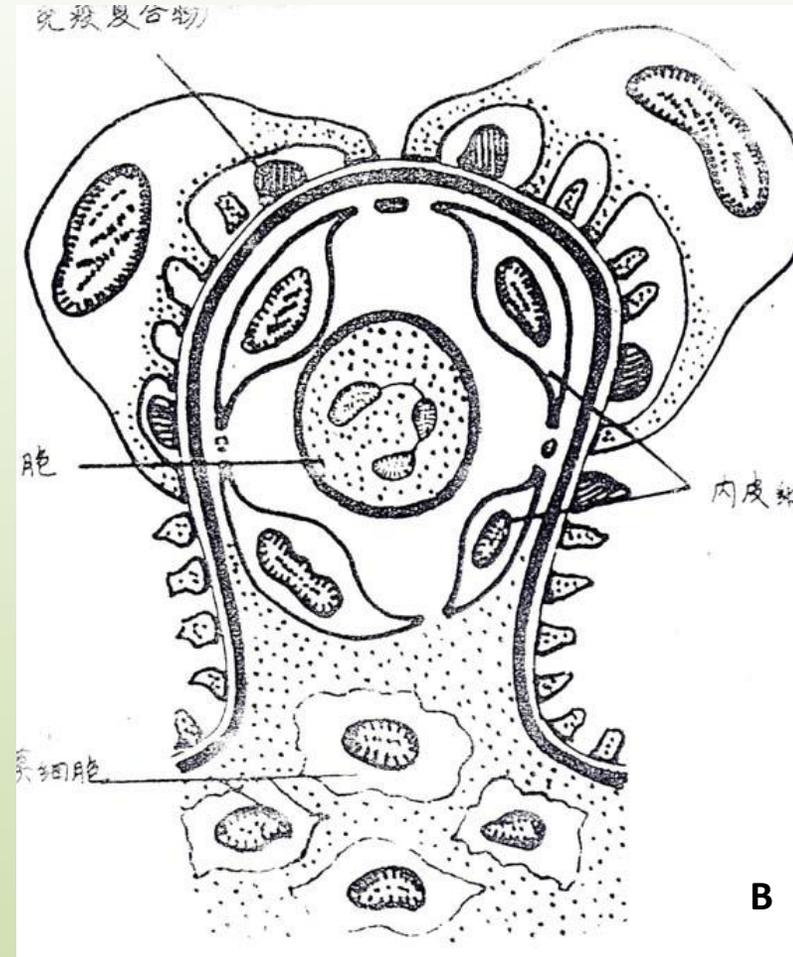
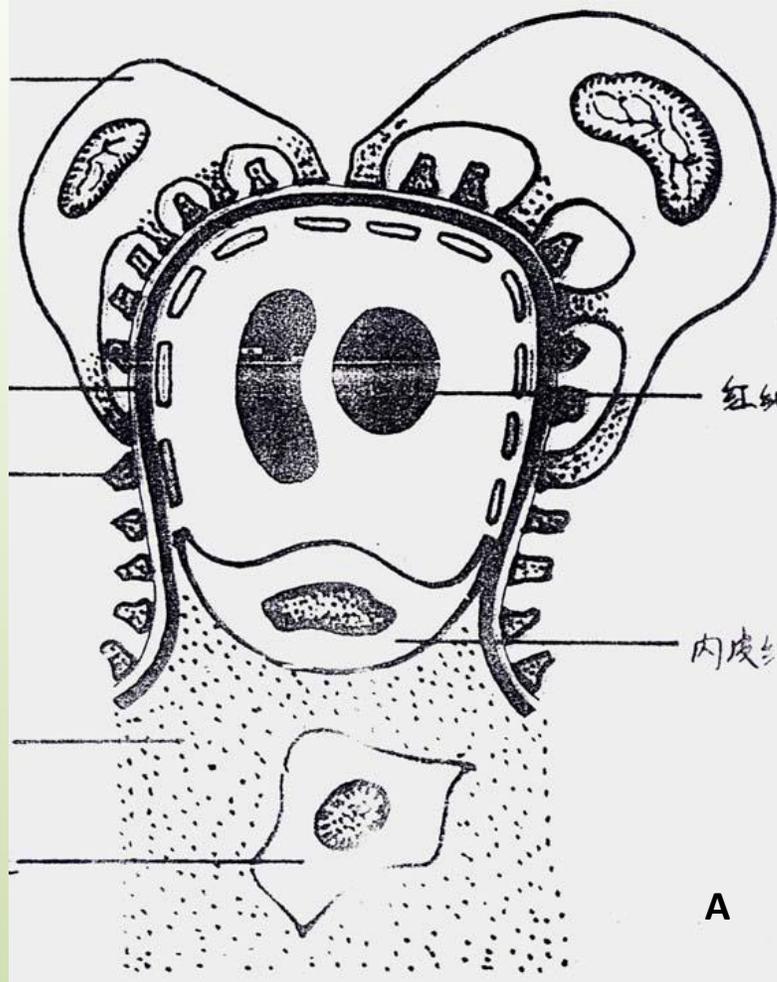
发病机制与病理生理





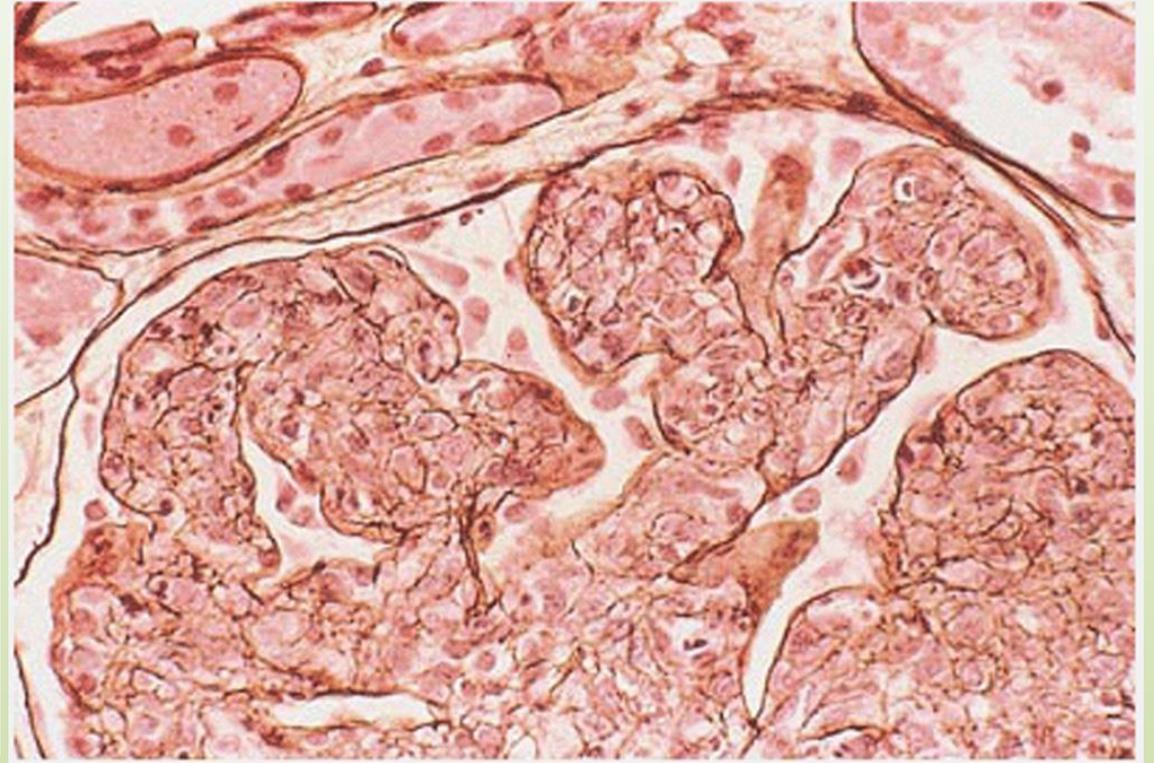
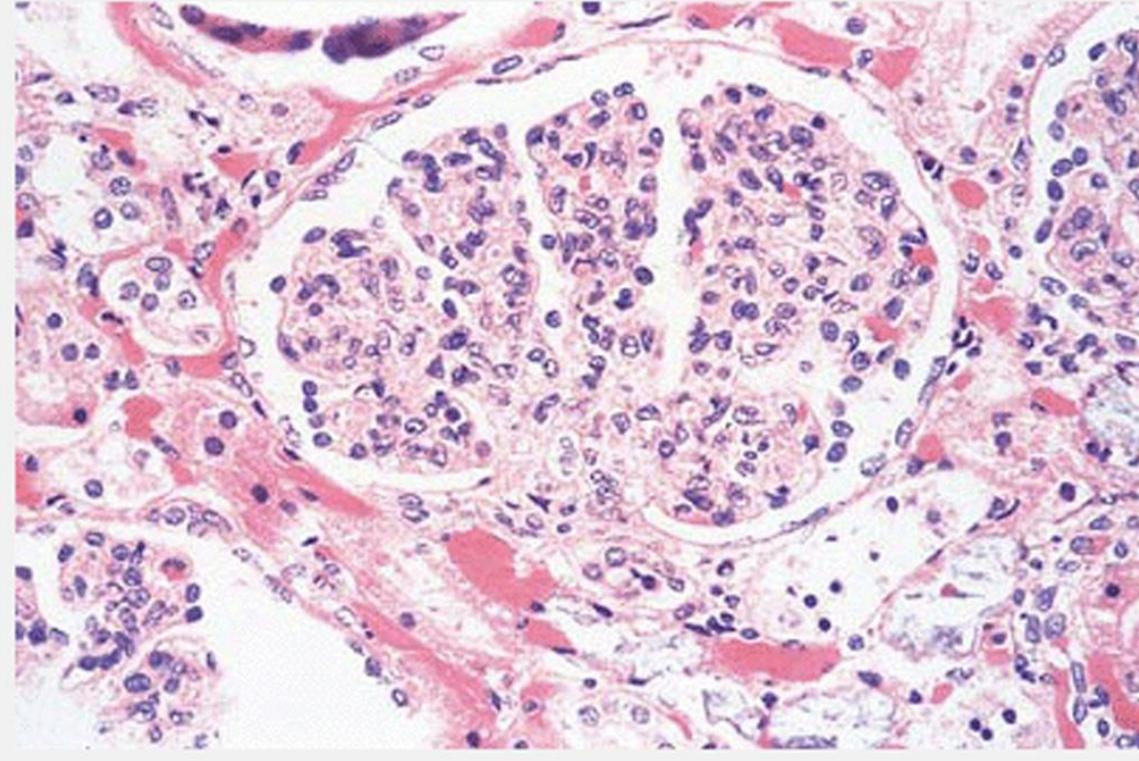
肾小球病理改变(Pathology)

- 弥漫性毛细血管内增生性肾小球肾炎
- 特点：弥漫性、渗出性、增生性
- 光镜：肾小球体积增大，内皮和系膜细胞增生，中性粒细胞浸润
- 免疫荧光：沿毛细血管壁和系膜区有颗粒状C3和 IgG沉积
- 电镜：电子致密物沉积，驼峰状

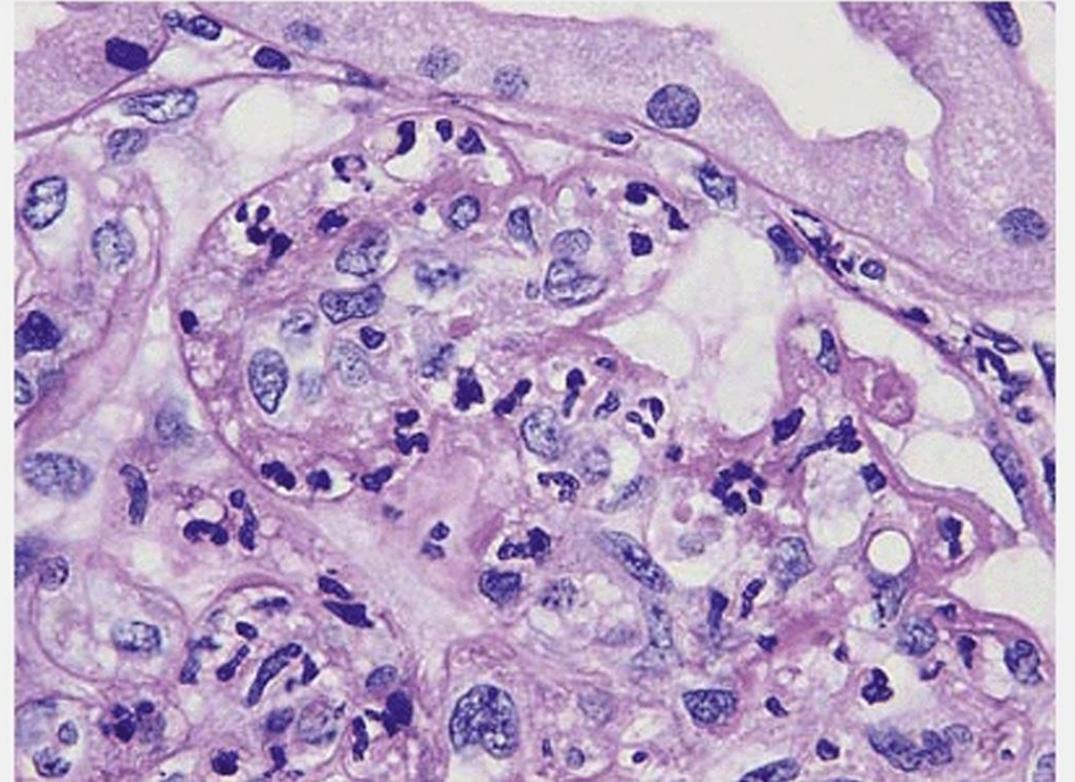
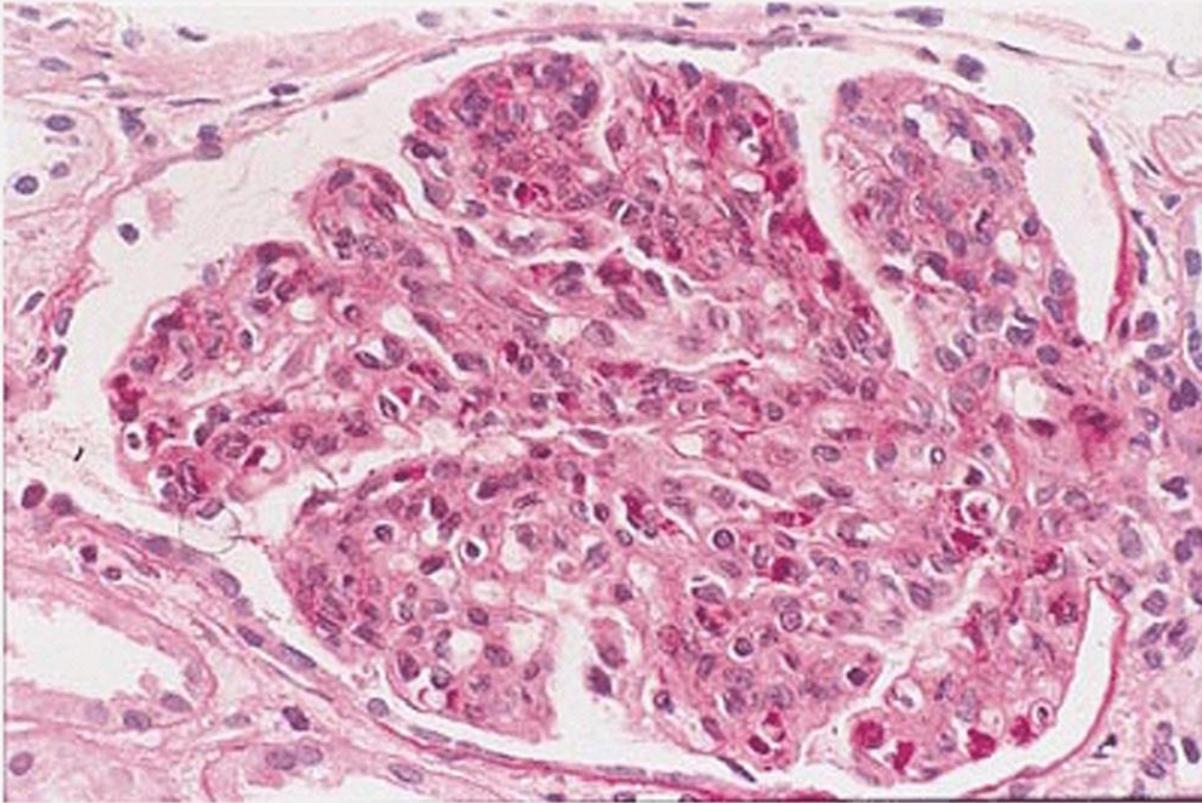


Diagrams depicting the ultrastructural features of a normal glomerular capillary loop **(A)** , and the ultrastructural features of APSGN **(B)**, Note the subepithelial hump like dense deposits and endocapillary hypercellularity.





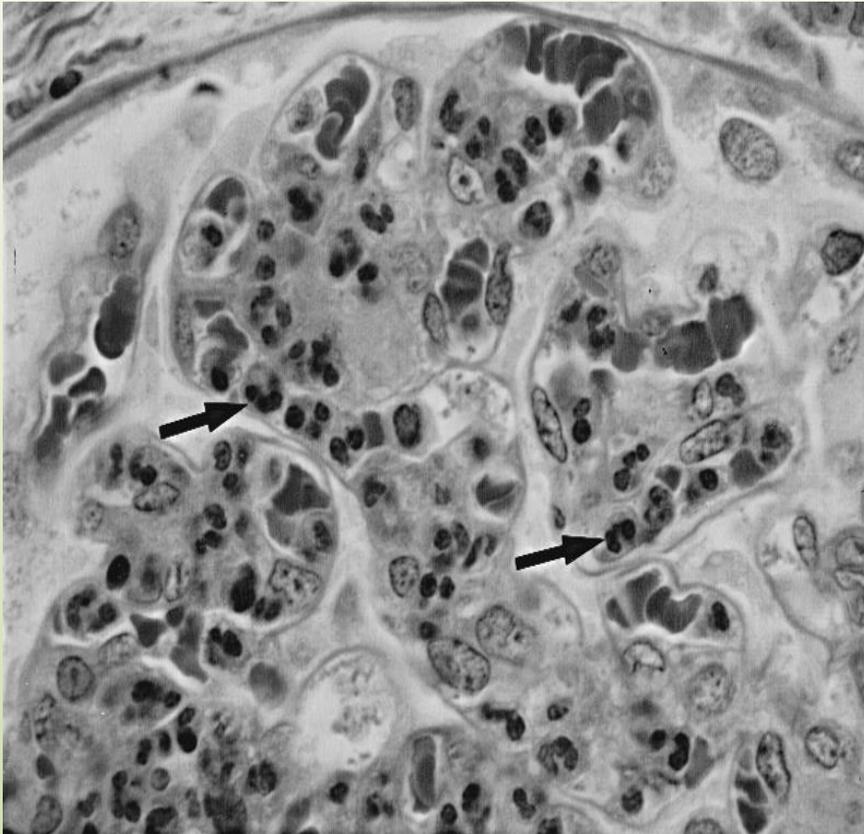
Glomeruli with endocapillary hypercellularity and closure of the glomerular capillaries. Because of the increased cellularity within each lobule and within the glomerular tuft (endocapillary hypercellularity). There is an accentuation of the lobularity. (left: HE, X400; right: Jones silver methenamine, x600.)



Glomeruli show a broadening of the lobules, increase in cellularity with moderate numbers of PAS-positive neutrophils, and reduction of the capillary lumens. (A. PAS, x400; B, PAS, x1000.)

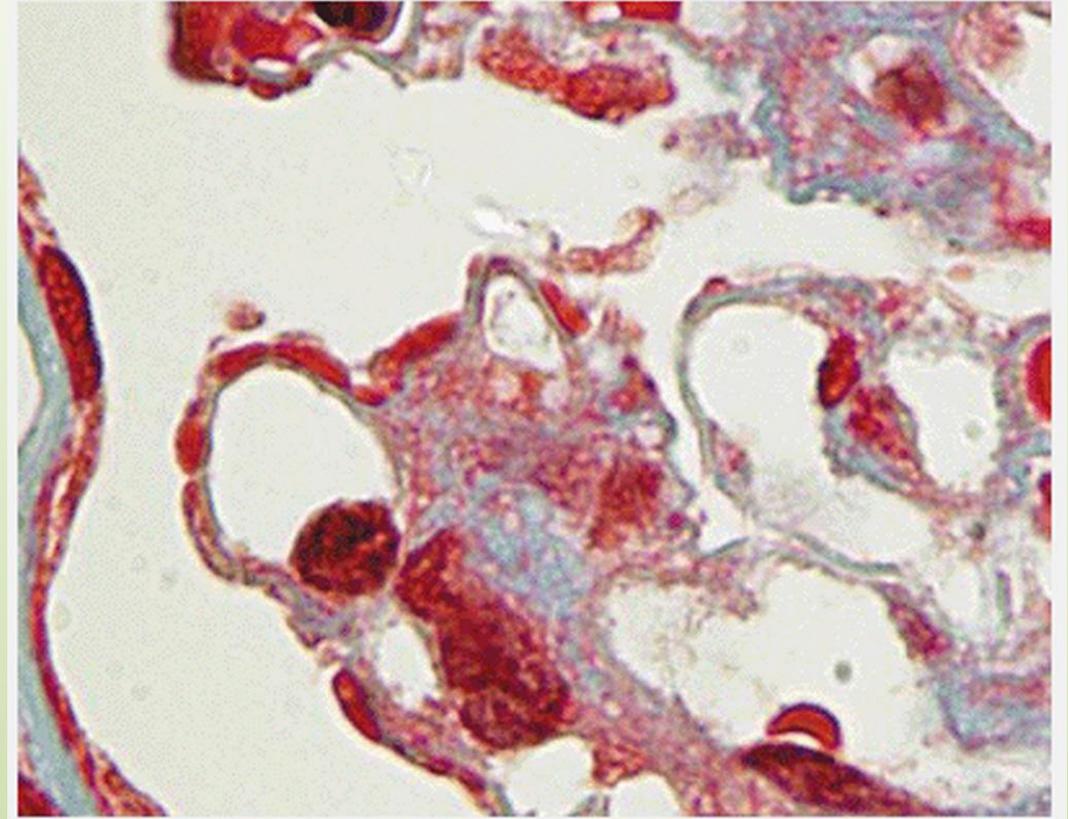


Neutrophils infiltration



LM of a glomerulus with APSGN demonstrating marked influx of neutrophils (arrows, $\times 700$.)

Immune complex deposition

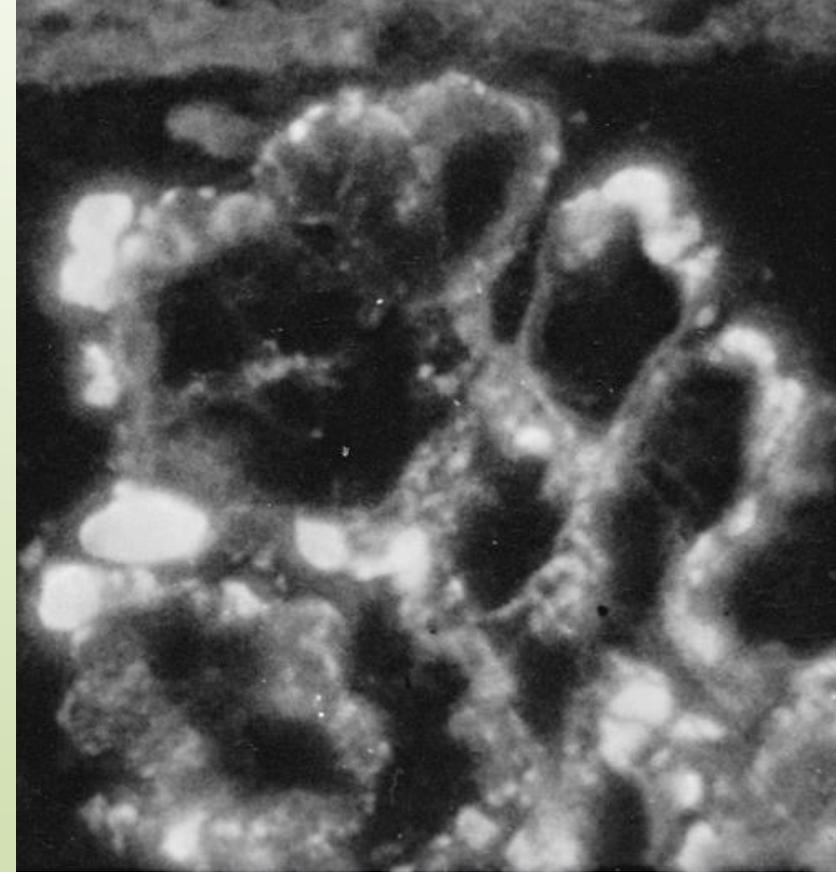
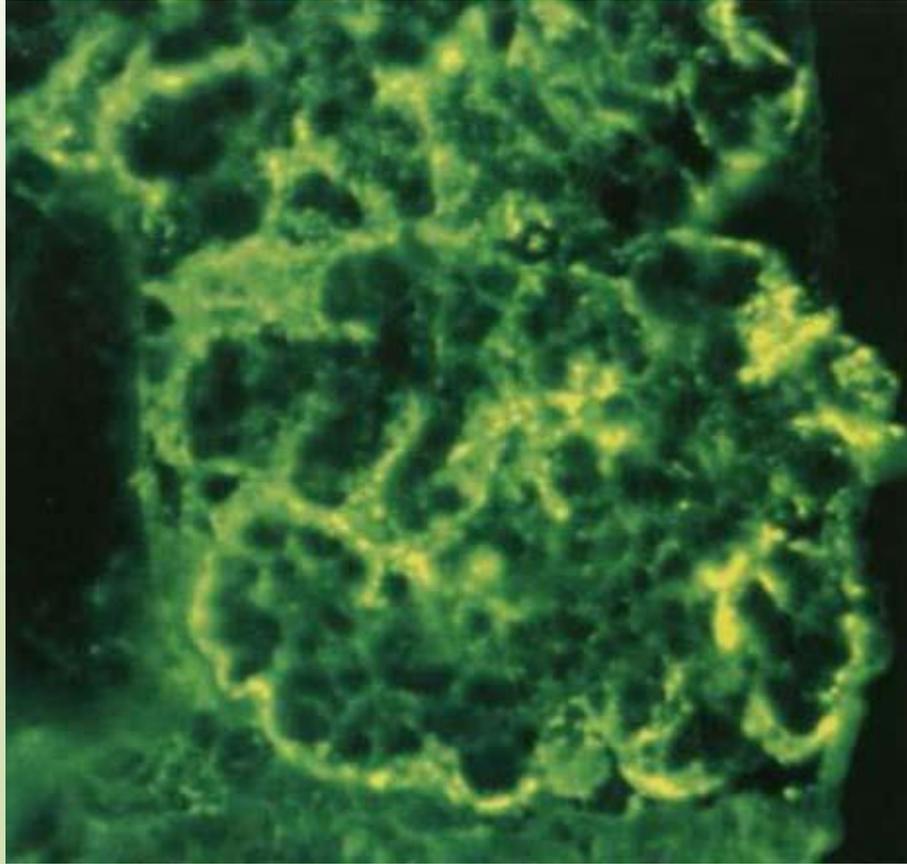


Fuchsinophilic (red) subepithelial deposits along the glomerular capillary walls.
(Masson's trichrome, $\times 1000$)





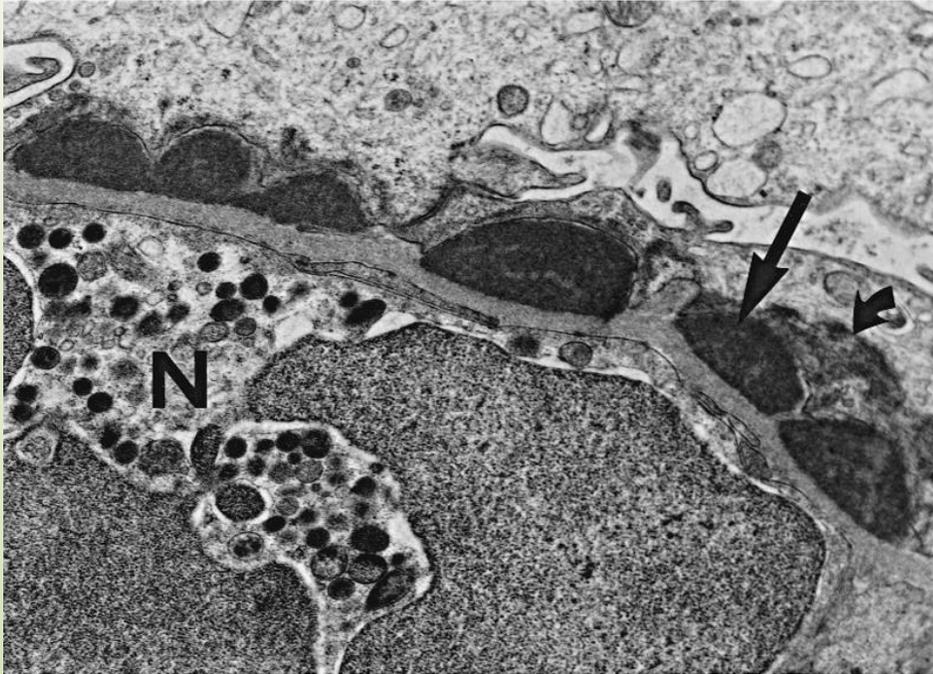
IgG and C3 deposition



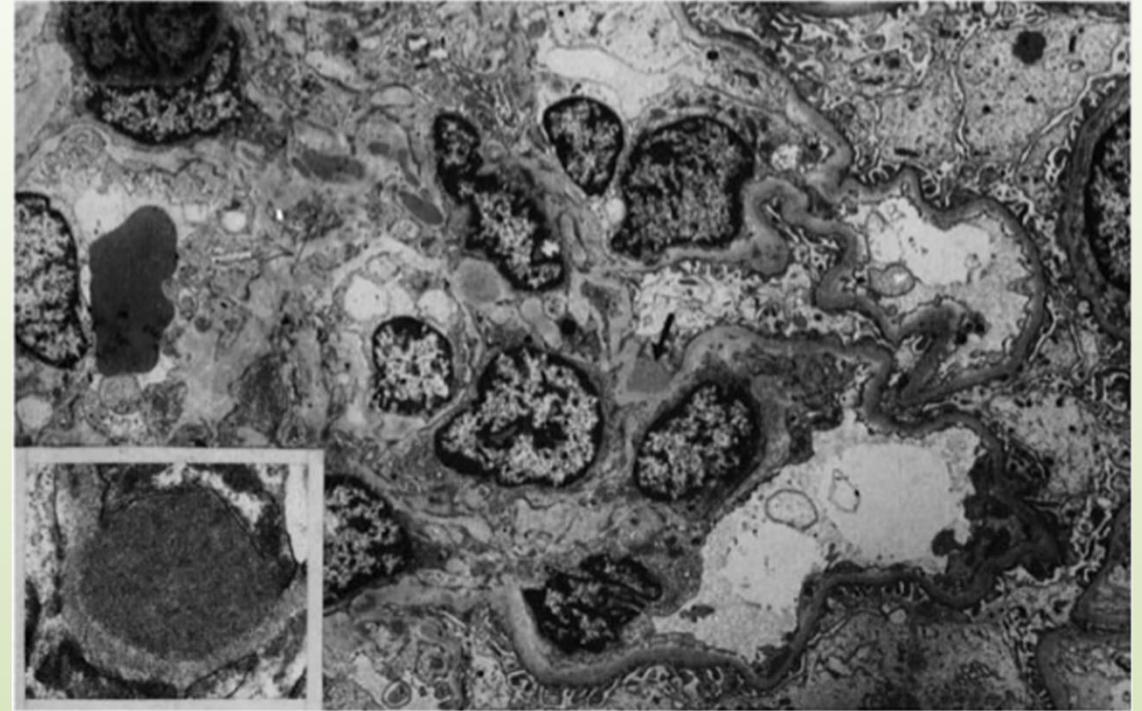
IF micrograph of a glomerular segment from a patient with APsGN showing coarsely granular capillary wall staining for IgG(left) and C3(right).



Electronic Microscopy



EM of a portion of a glomerular capillary from a patient with APsGN showing subepithelial dense deposits and a neutrophil (N) margined against the basement membrane with no intervening endothelial cytoplasm.



A portion of the glomerulus shows marked proliferation of mesangial cells but free and open glomerular capillary lumens. Mesangial deposits are located in the mesangial matrix, and individual subepithelial deposits are present in the region of the mesangial waist (arrow). (x5280.) From an 18-year-old boy with a 5-week history of illness.



Fig. Resolving APSSGN shows mesangial expansion. Increased mesangial cellularity and mesangial matrix increase may persist for years. (Jones methenamine silver, x200.)





临床表现(Clinical Manifestation): 一般特性

- 发病年龄(Age of onset): 5~12岁多见, <2岁者罕见
- 性 别: 男多于女, 2:1
- 季 节: 四季散发, 秋、冬季多发
- 前驱感染: 呼吸道, 1-2 W (6~12 天, 平均10 天)
皮肤, 2~3 W (14~28 天, 平均20 天)



临床表现：典型病例 (Typical Case)

- **水肿 (Edema, 70%)**
 - 下行性、紧张性。起于眼睑，可及全身，非凹陷性
- **血尿 (hematuria, 50~70%)**
 - 肉眼血尿 (30~50%)：1~2W, 镜下血尿：1~3m, 数月甚至1年
- **蛋白尿 (Proteinuria)**: 程度不等, 20%可达肾病水平。
- **尿少 (Oliguria)**: 较平时减少。少尿标准： $<250\text{ml}/\text{m}^2/\text{d}$
- **高血压 (Hypertension, 30~80%)**
 - 学龄期BP $>130/90\text{mmHg}$ ，学龄前 $>120/80\text{mmHg}$ 。头痛、头晕、恶心、呕吐



Edema of the eyelids and lower extremities



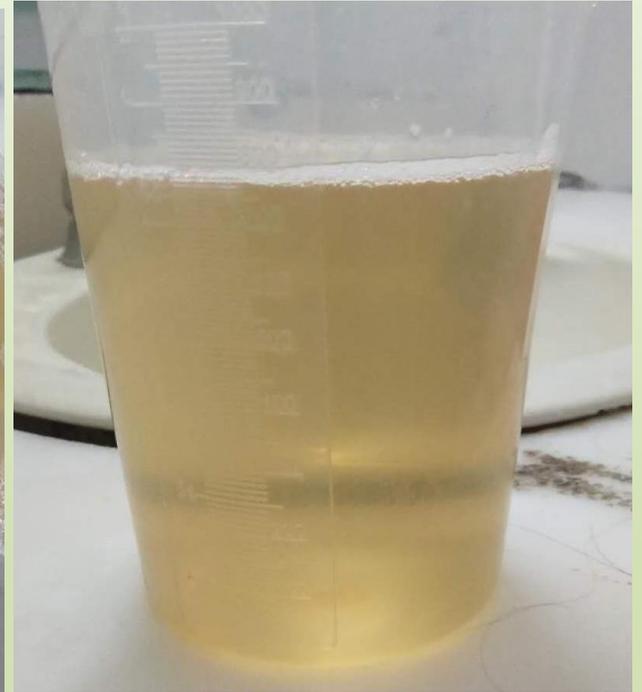


Urine appearance

Gross hematuria



Urine in convalescence





临床表现: 严重病例(Severe Case)

- 严重循环充血（急性左心衰）
 - 呼吸困难，端坐呼吸，胸闷，频咳，吐粉红色泡沫痰
 - 颈静脉怒张，心率增快，奔马律，心脏扩大，肝大，肺底湿罗音
- 高血压脑病：
 - 血压急骤升高，烦躁、头痛、恶心、呕吐。
 - 若有视蒙、惊厥或昏迷三症状之一，即可确诊
- 急性肾衰竭(Acute renal failure, ARF: 估算肾小球滤过率， $eGFR < 30 \sim 50 \text{ml}/1.73 \text{m}^2/\text{分}$)。急性肾损伤（Acute kidney Injury, AKI）
 - 少尿、无尿、高血压及相关表现
 - 电解质紊乱：高钾、低钠、低钙、高磷、代酸；BUN，Cr升高





临床表现：非典型病例 (Atypical Case)

- 无症状型 (Asymptomatic type)
 - 仅有镜下血尿，而无其他表现
- 肾外症状型 (Extrarenal type)
 - 以水肿、高血压起病，尿改变轻微或无改变
- 肾病综合征型 (Nephrotic type)
 - 大量蛋白尿、低白蛋白血症、高胆固醇血症和凹陷性水肿





实验室及辅助检查

- **尿常规：** RBC++~++++，蛋白+~++，WBC +，细胞/颗粒管型
- **血常规：** 轻度正色素性贫血，WBC正常或增加
- **肾小球功能：** BUN↑，SCr↑，Cys-C ↑，CCr↓
- **血清电解质和酸碱：** TCO₂ ↓、高钾、低钠、低钙、高磷
- **链球菌感染有关检查：** 咽拭子培养，ASO↑，ADNaseB↑
- **炎症与免疫：** ESR↑,血清补体C3，起病2W内↓，4~8W恢复正常
- **B超：** 双肾肿大，25~50%，回声减低。





Indications for Renal biopsy-肾活检指征

- 急性肾衰竭；
- 持续大量蛋白尿；
- 链球菌感染证据阴性或无补体下降；
- 肉眼血尿或肾功能不恢复，超过1月；
- 持续低补体，超过2月





诊断 (Diagnosis)

- **急性肾小球肾炎**（典型病例急性肾炎综合征）
 - 急性起病，水肿、高血压、血尿和肾功能损害（少尿）
- **诊断急性链球菌感染后肾小球肾炎（APSGN）**，还须有：
 - 前驱感染（起病前1~3W）
 - 咽拭子培养阳性，ASO ↑或抗DNaseB↑
 - 免疫激活的证据：血清补体C₃降低
 - 病理：毛内、肾小球上皮侧IgG和C3沉积，形成驼峰



鉴别诊断（1）：肾病综合征（肾炎型）

- “三高一低”同时伴有肾小球性血尿、高血压、氮质血症或低补体血症
- 缺乏链球菌感染证据：多无APSGN典型的前驱感染病史，ASO和抗DNA酶B阴性
- 肉眼血尿少见，多为镜下血尿
- 非自限性，肾功能损害多持续存在或逐渐加重，血清补体持续或反复下降
- 病理改变有助进一步鉴别。



鉴别诊断（2）：IgA肾病

- 反复发作肉眼血尿，持续镜下血尿；儿童肉眼血尿最常见原因
- 多由感染引发，感染同步或1-3天后出现血尿，多伴有蛋白尿
- 除快速进展型（急进型）外，多无水肿或高血压
- 血清补体正常，缺乏链球菌感染证据，ASO阴性
- 病理：毛外，系膜增生、IgA沉积为主





鉴别诊断（3）：Alport Syndrome

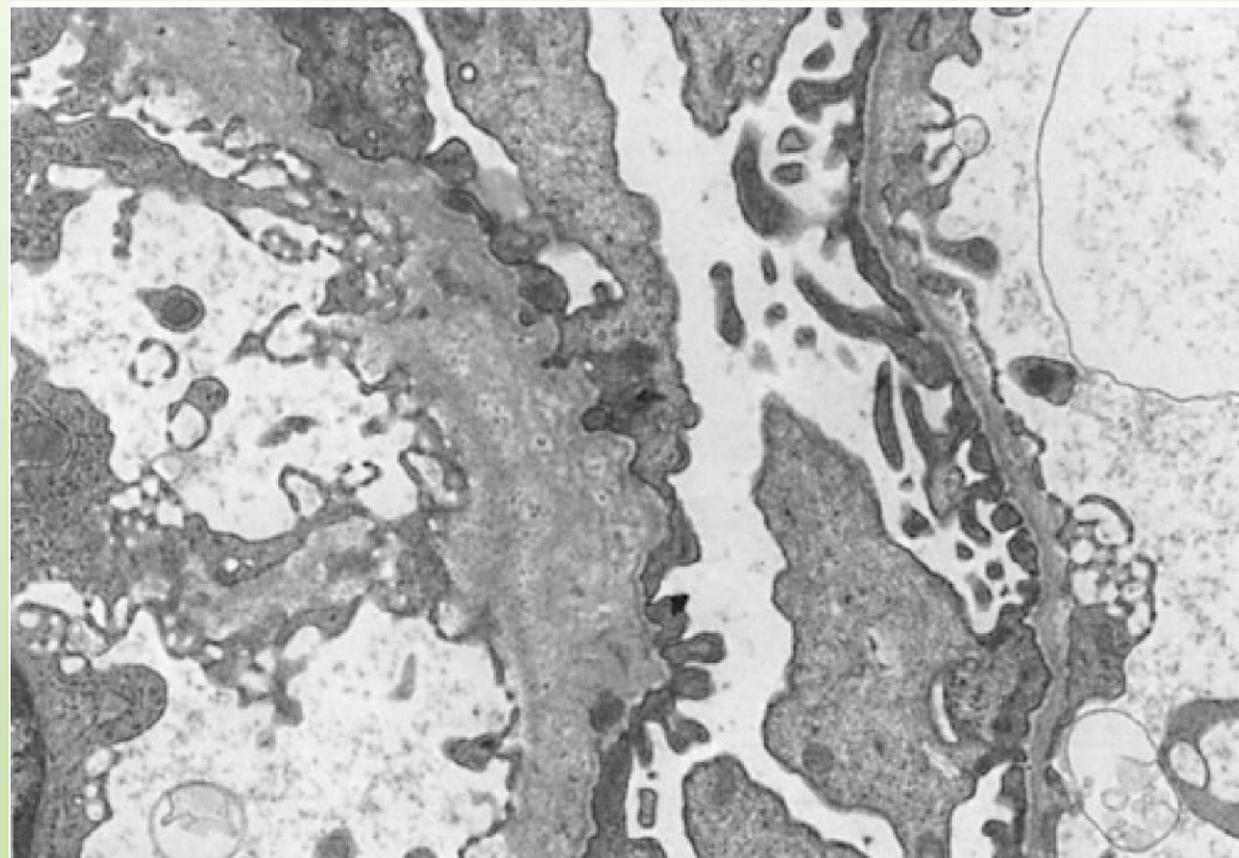
- 遗传性进行性肾炎，又称眼耳肾综合征。
- **病因**：构成GBM骨架成分IV型胶原 $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ 链的遗传缺陷。
- **遗传方式**：XL-D（85%），AR（15%），AD（1%）
- **临床特点**：
 - 多有家族史。早期多为持续镜下血尿，逐渐出现蛋白尿。感染时，血尿加重可呈肉眼血尿，伴蛋白尿。
 - 肾功能衰竭：XL-D男性多在20岁以前出现，杂合子女性多在40-60岁。
 - 听力损害：感音性听力损害，多在10岁左右出现，杂合子女性较晚
 - 视力损害：锥状晶体，视网膜病变，多在20岁后出现。



Alport Syndrome

- 确诊依据

- 肾小球基底膜或皮肤：IV型胶原a3/a4/a5链表达缺陷。
- 基因检测：IV型胶原a3/a4/a5链基因致病性突变
- 电镜：GMB厚薄不均、分层、撕裂。



《Pediatric Nephrology》, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016, Inherited Glomerular Diseases, 2016 , P 777



鉴别诊断：其他需鉴别的疾病

- 急进性肾炎/新月体肾炎 (>50%肾小球为大新月体)
- 慢性肾炎急性发作
- 血栓性微血管病
 - 溶血尿毒综合征（典型、非典型）
 - 血栓性血小板减少性紫癜
- 继发性肾炎：HS，SLE，HBV，甲基丙二酸血症等





治疗（1）：一般病例

- **自限性疾病**，主要对症治疗，无特异治疗。急性期一般2周，少尿、肉眼血尿和高血压逐渐消退。
- 一般处理
 - 休息：卧床，下床活动，复学，正常活动
 - 饮食：低盐、低蛋白饮食
- **抗生素**：PG或红霉素等，10~14天
- **对症治疗**
 - 利尿：HCT、Lasix；禁用：保钾利尿剂
 - 降压：心痛定、倍他乐克、高特宁；禁用渗透性利尿剂：甘露醇，低右等



治疗（2）：严重病例的治疗

- 严重循环充血、高血压脑病、急性肾衰竭
 - 吸氧
 - 镇静、止惊：安定、水合氯醛、苯巴比妥
 - 控制血压：硝普钠静脉点滴
 - 维持水电介质平衡：利尿、限水限钠；
 - 必要时肾替代治疗：血液滤过或透析治疗
 - 强心治疗





肾替代治疗指征-Indications for dialysis

经保守治疗无效，出现一下情况：

- 严重循环充血，至高血压和肺水肿
- 持续高钾血症
- 严重代谢性酸中毒
- 脑病或可逆性后部脑白质变性
- 血尿素氮 $>40\text{mmol/L}$
- 严重钙磷失衡，反复出现低钙抽出





预后与预防

- 95%APSGN痊愈，2~5%转慢性肾炎；急性期重症死亡率 $< 1\%$
- 病程不超过一年，多在3~6个月内。
- 感染后有持久免疫力，相同菌株细菌不再致病，因此，APSGN多不会复发，不需长用长效青霉素预防。



儿童肾病综合征

Nephrotic Syndrome in Pediatrics



教学要求

- 了解
 - 儿童肾病综合征的病因：原发、继发、遗传
- 熟悉
 - 常见继发性肾病综合征的常见类型
 - 遗传性肾病综合征的临床特点和常见致病基因
- 掌握
 - 病理生理、临床表现、常见并发症。
 - 诊断、鉴别诊断和分型（单纯性与肾炎性）
 - 治疗原则





Nephrotic Syndrome (NS)

- 肾小球滤过膜通透性增加，导致血浆蛋白大量从尿中丢失而引起的临床综合征，表现四大特点：
 - 大量蛋白尿 (**proteinuria**)：尿蛋白定性 $>+++ \sim++++$ ，定量 $>50\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，尿蛋白/肌酐比值 $>0.2 (\text{mg}/\text{mg})$
 - 低蛋白血症 (**Hypoproteinemia**): 血浆白蛋白 $<25\text{g}/\text{L} (30\text{g}/\text{L})$
 - 高脂血症 (**Hyper-cholesterolemia**): 血浆胆固醇 $>5.72\text{mmol}/\text{L}$
 - 水肿 (**Edema**)：不同程度凹陷性水肿

大量蛋白尿和低蛋白血症为诊断必备条件





肾小球滤过膜 (Glomerular filtration barrier, GFB)

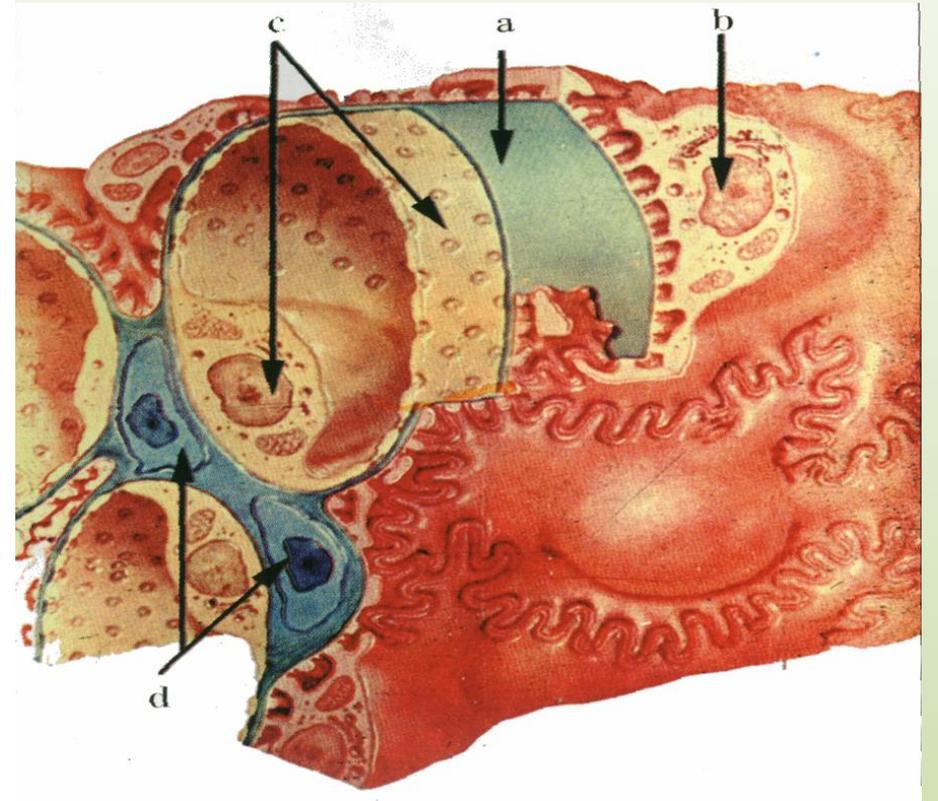
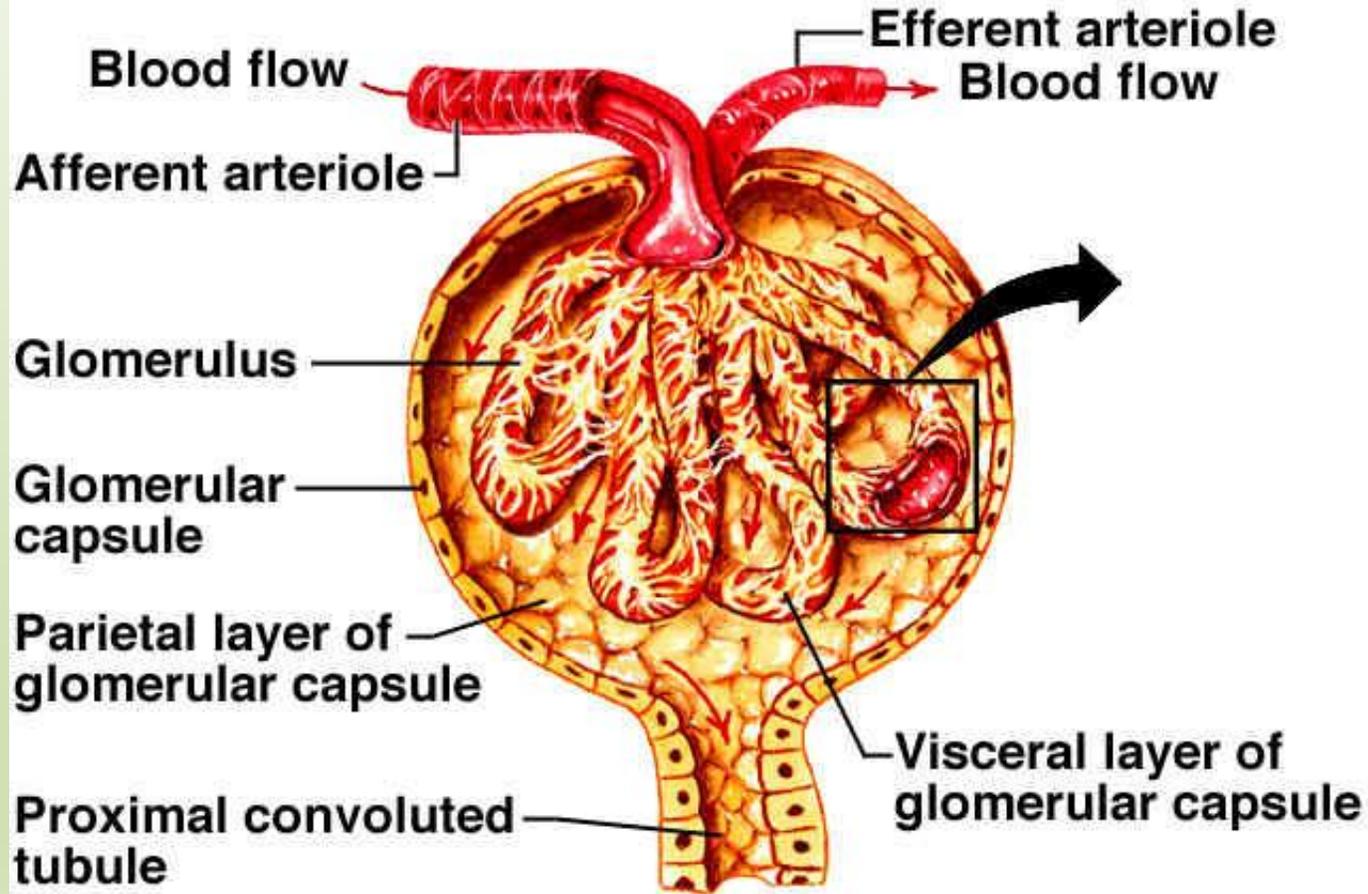
- 肾小球滤过膜(屏障)是可以让水、电解质和小分子物质自由通过，而中分子以上的物质不能通过的半透膜。
- **GFB**由三层结构组成：
 - 带有窗孔的肾小球内皮细胞 (Endothelial cell)
 - 肾小球基底膜 (glomerular basement membrane, GBM)
 - 肾小球上皮细胞（足细胞, Podocyte）
- **GFB**滤过机制主要靠两层屏障
 - 孔径屏障(Size-selective barrier)
 - 电荷屏障(Charge-selective barrier)



肾小球滤过与滤过(膜)屏障

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

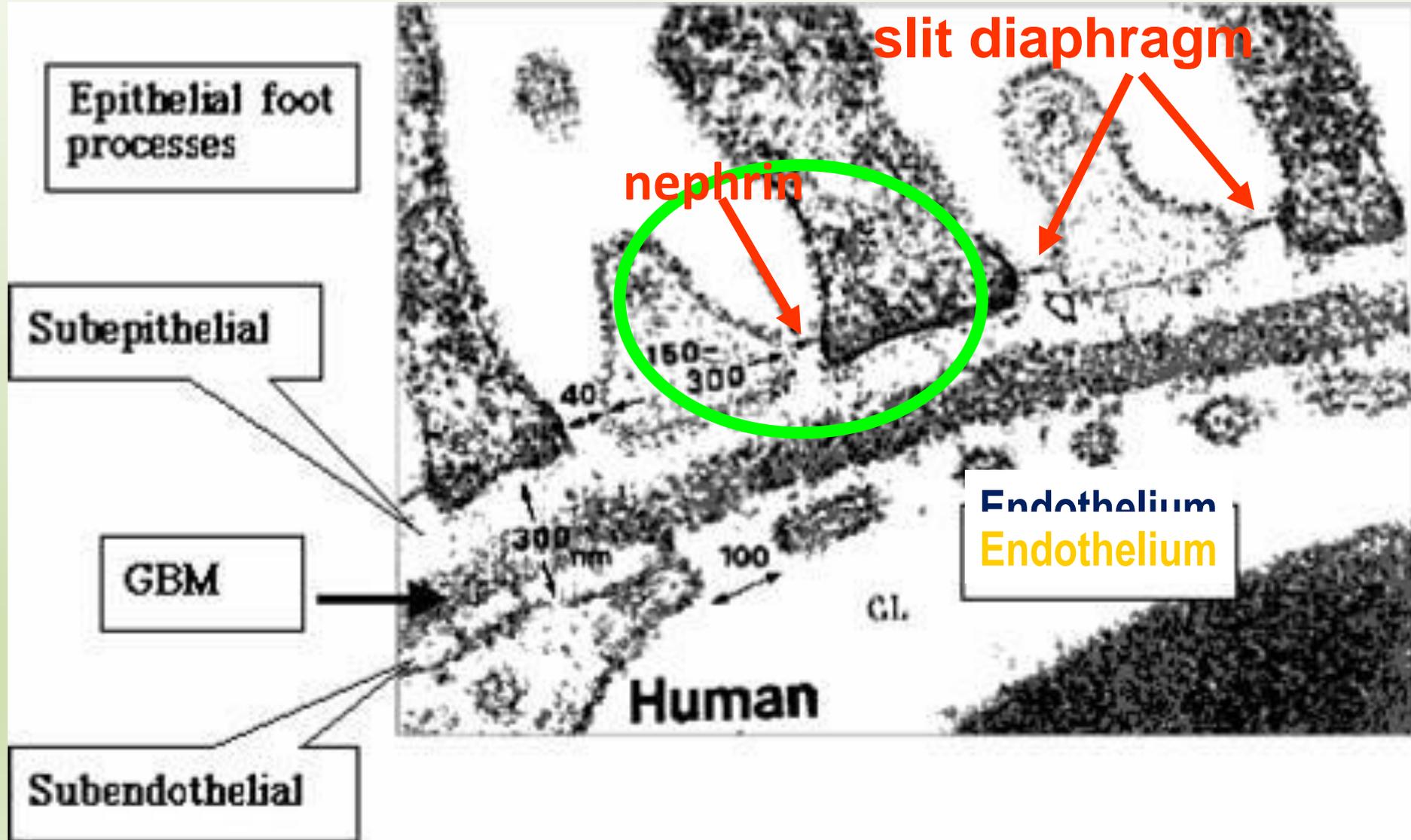
Renal Filtration (1)



a 基底膜, b 上皮细胞
c 内皮细胞, d 系膜细胞

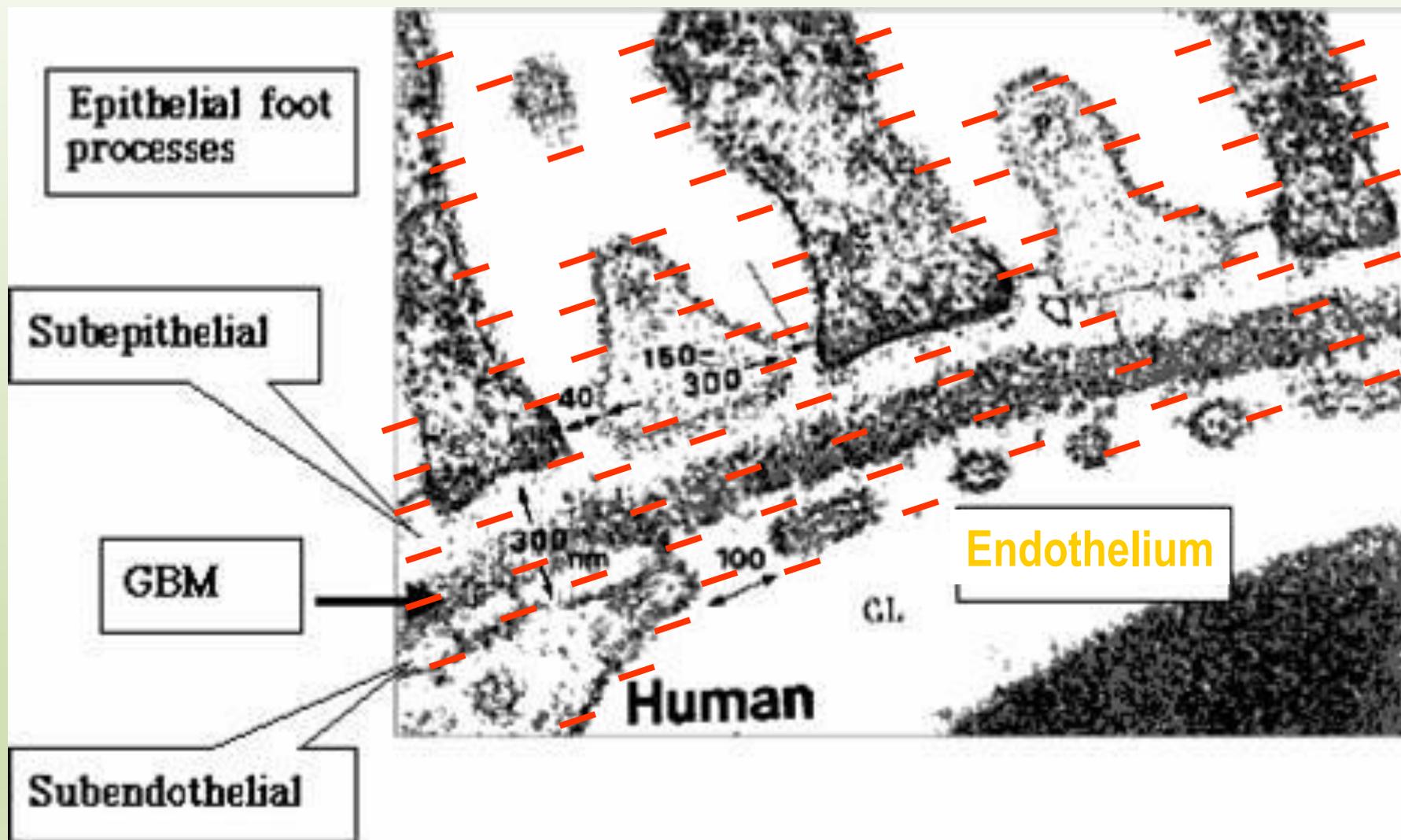


孔径屏障 (Size-selective barrier)



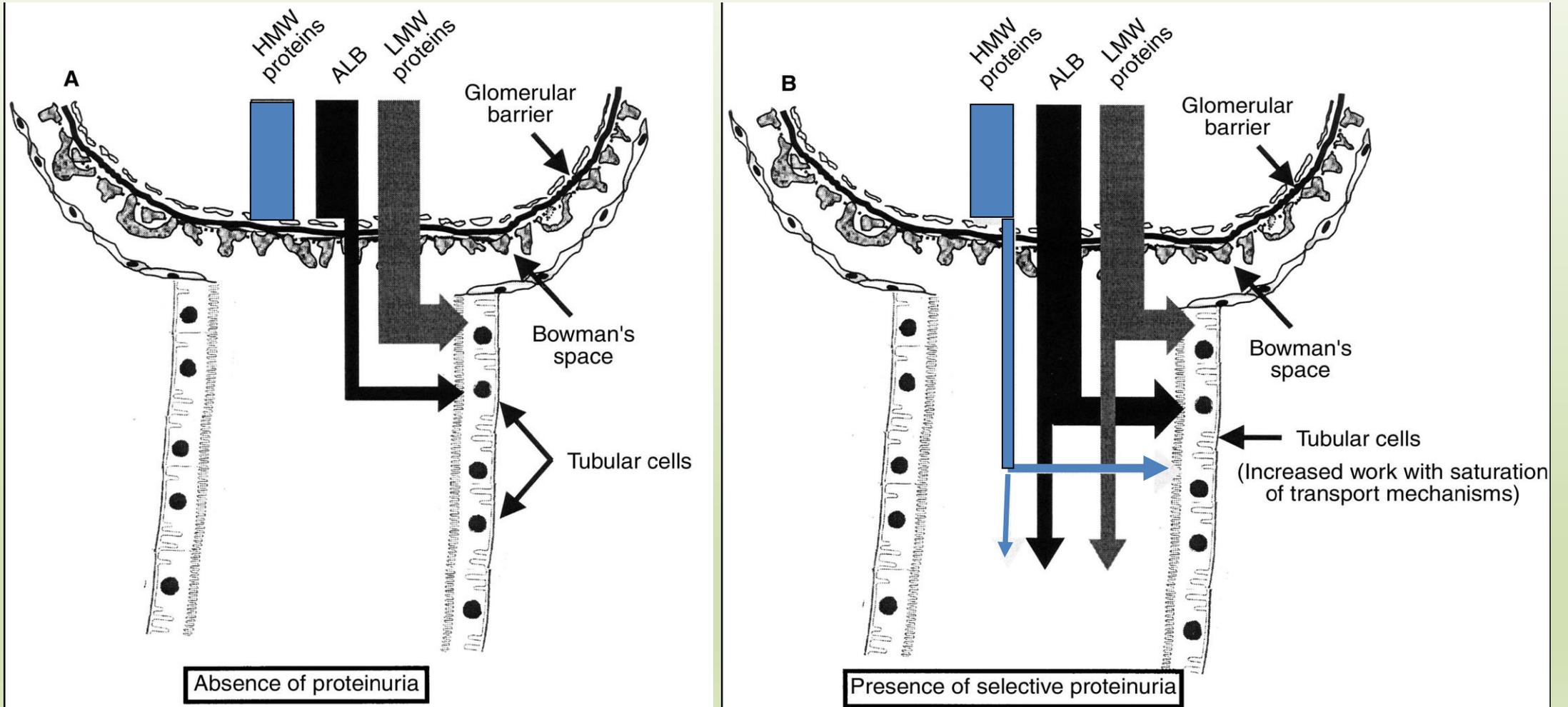


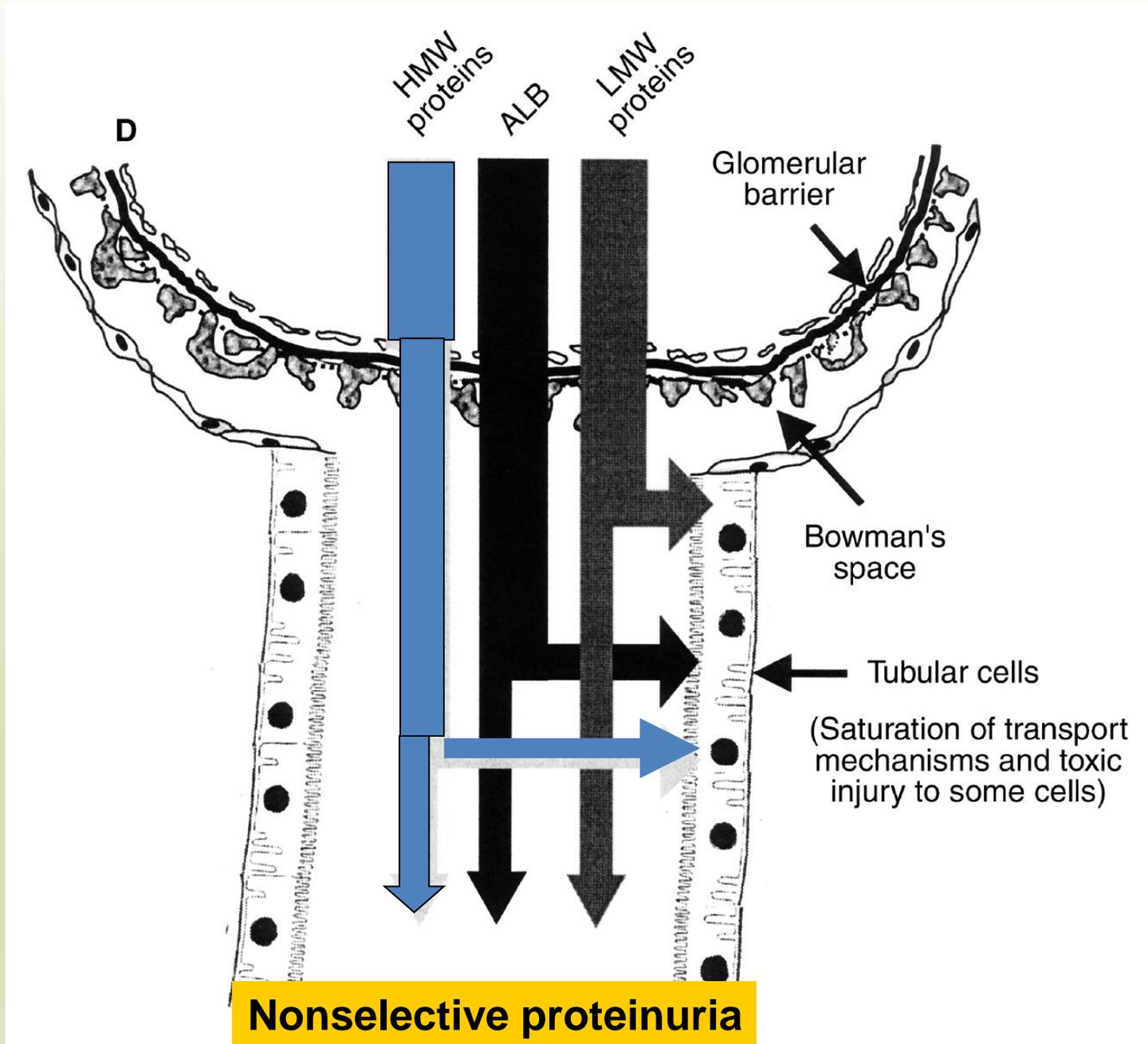
电荷屏障 (Charge-selective barrier)





The leakage of selective proteins to urine







肾病综合征的分类

- 原发性/特发性 (Primary/Idiopathic) (90%)
- 继发性 (Secondary)
 - (自身)免疫性: SLE, HS, APSGN, IgAN, IMN, MPGN, C3肾炎
 - 感染性: 乙肝、丙肝、梅毒、艾滋病毒、
 - 其他: 药物/毒物, 如重金属, 青霉胺等; 肿瘤性
- 遗传性 (Hereditary)
 - *NPHS1* (Nephrin), Finnish type, congenital NS
 - *NPHS2* (Podocin), Primary steroids resistant NS
 - *WT1*, Denys-Drash Syndrome, Fraiser syndrome.



特发性肾病综合征（INS）

- 病因尚不清楚
 - INS起病常伴有上呼吸道感染（30-50%）或过敏（30%）
 - 此外某些药物的使用，如青霉胺，金制剂等可引起NS
 - 预防接种后起病或复发
 - 肿瘤相关
- 目前尚不清楚这些因素与病因的关系



INS发病机制

- 1974年, Shalhoub 推测微小病变肾病, INS最主要的病理类型, 的发病可能是由于免疫系统产生了一种淋巴因子, 导致GFB通透性增加。相关的证据很多
 - The response of the disease **to corticosteroids and to alkylating agents**
 - The remission occurring in association with **measles**, which depresses cell-mediated immunity;
 - The occurrence and the triggering of relapses by **allergy or infections**
 - The occurrence of MCD in patients with **Hodgkin's disease**
 - The **remission of proteinuria** when a kidney from a donor with INS in relapse was transplanted to a recipient without INS
 - **Rapid recurrence** of proteinuria after renal transplantation in 30 % of patients.



与INS发病相关的细胞因子

- 目前认为INS主要可能与细胞免疫异常有关，可能是 T细胞 (Th2) 分泌的细胞因子导致GFB通透性增加而至病。但目前并未发现与INS发病有确定关系的因子。
- 可能相关的因子： VEGF, IL-1, 2, 4,6, 8,10, 12,13, 17; suPAR
- 目前也不清楚是否单一因子或多因子协同致病。 .
- 利妥昔单抗（rituximab）有效缓解激素依赖或CNIs依赖的情况，提示B细胞也可能在INS发病中其重要作用。



病理生理 (pathophysiology)





临床表现 (Clinical manifestation)

- 流行病学 (Epidemiology)

- ✓ 欧美国家16岁以下人群的发病率1~3/10万，患病率为16/10万。

亚洲，包括日本、印度、东南亚的发病率较高，约是欧美国家的六倍。

- ✓ 在我国占儿童泌尿系疾病住院患者的第2位，21%。

- ✓ 好发年龄1-5岁、男女比例1.3~3.7:1.0



临床表现 (Clinical manifestation)

- 肾病表现

- **水肿**：主要首发症状，由颜面下行至全身，凹陷性，严重者可有腹水、胸水、心包积液，阴囊积水。
- **尿量**：明显减少、色黄、多泡沫，不易消散。一般无肉眼血尿。
- **血压**：多正常，肾炎型或长期大剂量使用皮质激素患者可有血压升高。
- **肾功能**：多正常，血容量不足可至一过性下降，肾炎型者可持续下降

- 一般表现

- 起病前常有呼吸道感染。疲倦、精神萎靡、厌食、腹痛、腹泻。腹痛持续要注意急性胃炎、消化性溃疡、腹膜炎、腹部静脉血栓，甚至胰腺炎。



水肿



南方醫院
NAN FANG HOSPITAL



水肿, Edema





凹陷性水肿 Pitting edema





尿的性状



Formy urine, 尿液多泡, 经久不散





并发症 Complications (1)

• 感染

- 表现：常见（反复）呼吸道感染，注意结核感染，原发性腹膜炎
- 原因：血清IgG, 免疫抑制剂，蛋白质营养不良，局部微循环障碍

• 电解质紊乱和低血容量

- 表现：低钠、低钾、低钙血症，低血容量休克。
- 原因：限盐、限水，呕吐、腹泻，过度利尿；肾上腺皮质功能不全

• 血栓与栓塞

- 表现：肢体、肾脏、脑静脉窦血栓形成，肺动脉栓塞。
- 原因：凝血因子IV、V、VII和纤维蛋白原增加，抗凝血酶III丢失；高脂血症，利尿、激素治疗。



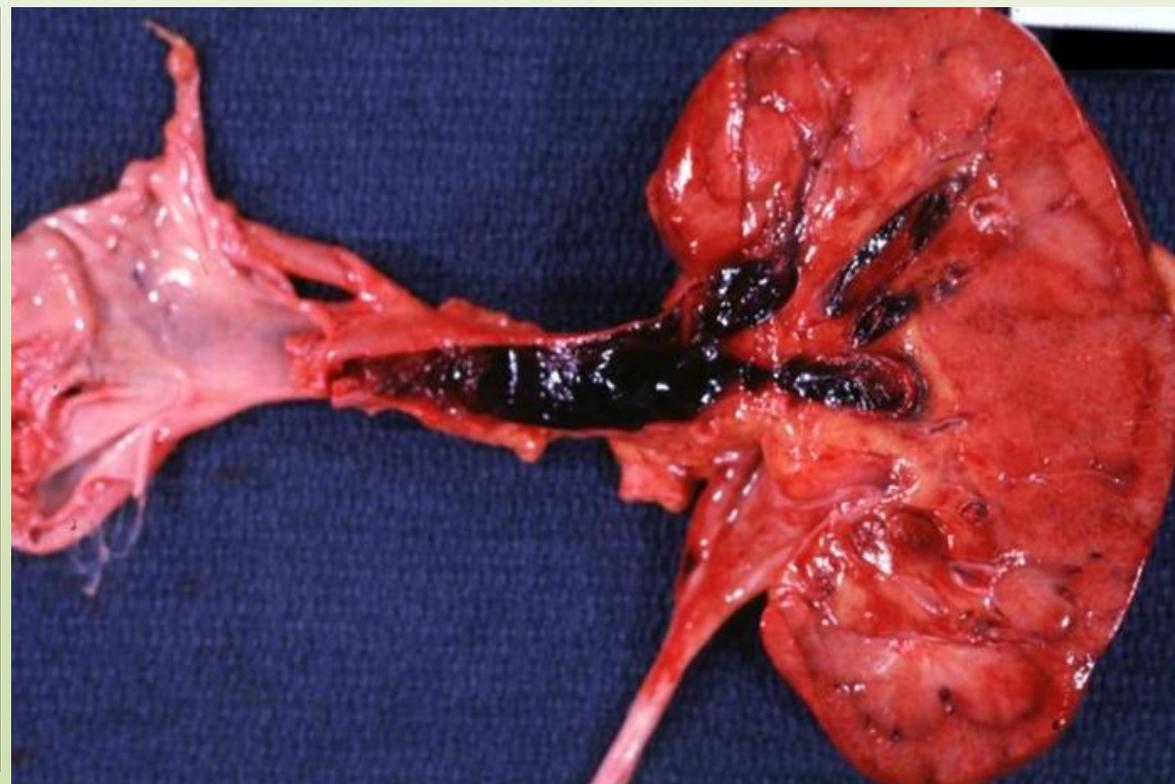
并发症 Complications (2)

- **急性肾衰竭/急性肾损伤 (Acute kidney Injury, AKI)**
 - 表现：尿少，循环充血、高血压，血肌酐、**BUN**升高，代谢性酸中毒
 - 原因：血容量下降，肾间质水肿，肾小管管型堵塞、新月体形成、急性间质肾炎、药物（**FK506**、**CSA**）
- **肾小管功能障碍**
 - 表现：肾性糖尿、氨基酸尿、低分子蛋白尿、继发**Fanconi**综合征
 - 原因：原有肾小球疾病的进展，长期大量蛋白尿所致的损伤



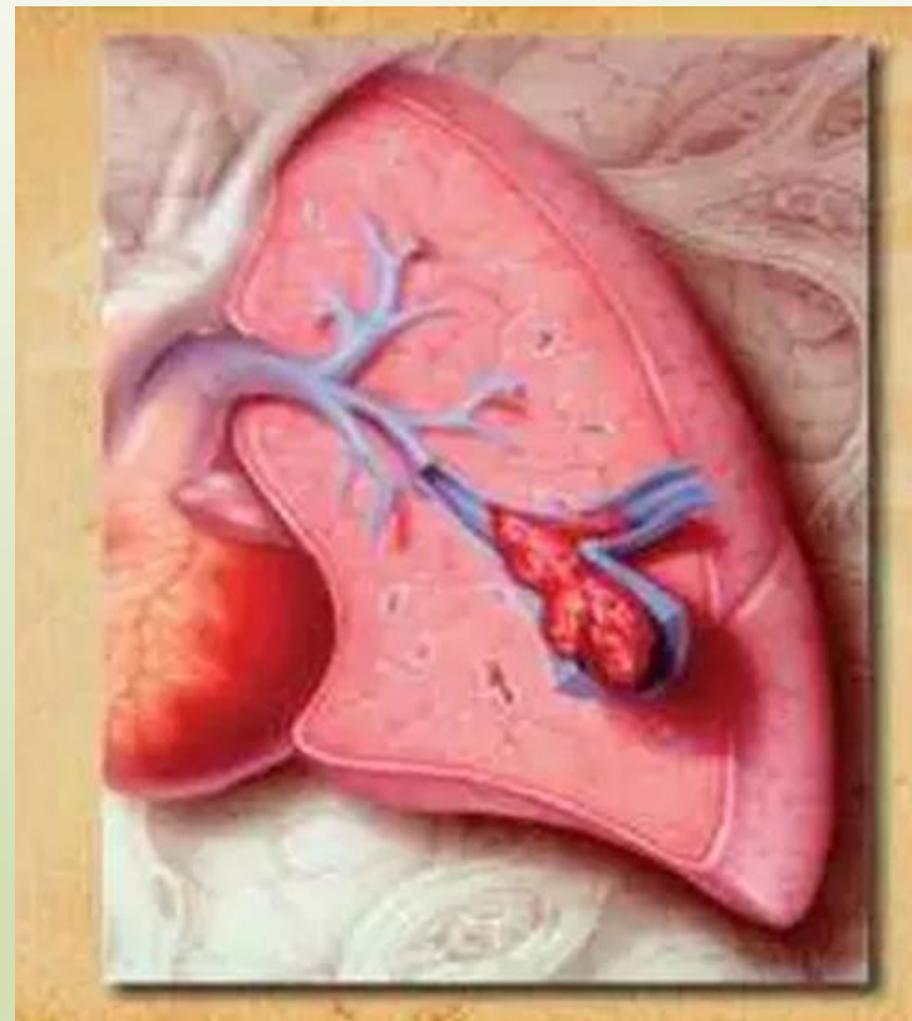
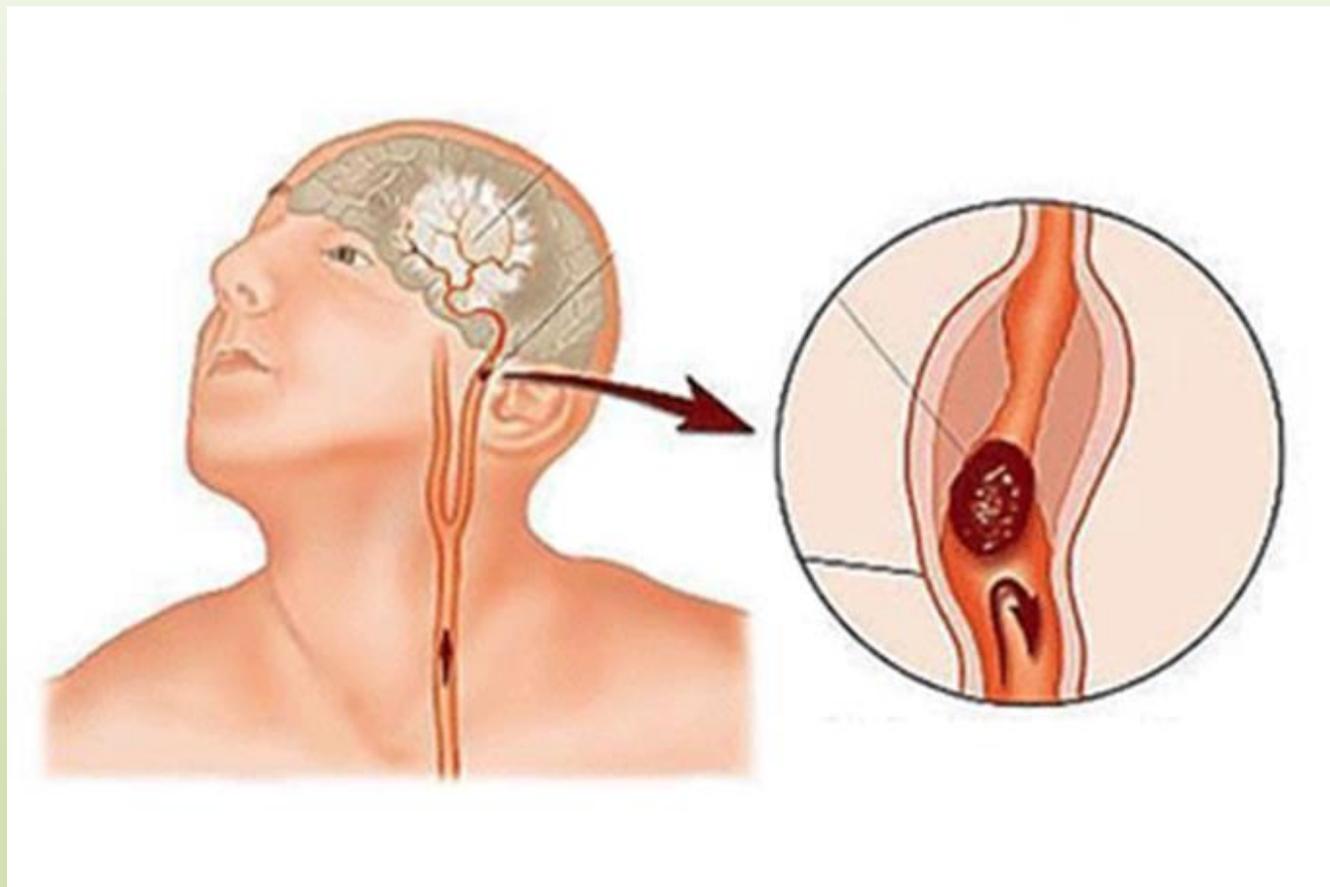
Thrombosis

下肢血栓形成与深静脉血栓形成





脑栓塞与肺栓塞





诊断与临床分型, Diagnosis and Classification

- **单纯型(Simple)**: 三高一低
- **肾炎型(Nephritic)** (还需具备以下四项至少一项)
 - 血尿: 2周内3次以上离心尿沉渣RBC \geq 10个/HPF, 肾小球性
 - 高血压: 学龄前 \geq 120/80mmHg, 学龄期 \geq 130/90mmHg, 排除激素所致
 - 肾功能不全, 排除血容量不足
 - 持续或反复低补体血症





激素治疗反应的临床分型

- **激素敏感(steroid-sensitive)**: 泼尼松足量治疗 ≤ 4 周尿蛋白转阴
- **激素耐药(steroid-resistant)**: 泼尼松足量治疗 > 4 周尿蛋白仍阳性
- **激素依赖(steroid-dependent)**: 对激素敏感, 减量或停药2周内复发, 重复2次以上。
- **复发 (relapse)**: 尿蛋白由阴性转大量蛋白尿, 3天以上。
- **频复发 (frequently relapse)**: 半年内复发 ≥ 2 次; 1年内复发 ≥ 3 次



INS病理类型

- 肾小球非特异性的病变
 - 微小病变（Minimal change disease, MCD）
 - 系膜增生肾小球肾炎（Mesangial proliferative glomerulonephritis, MsPGN）
 - 局灶节段肾小球硬化（Focal segmental glomerulosclerosis, FSGS）



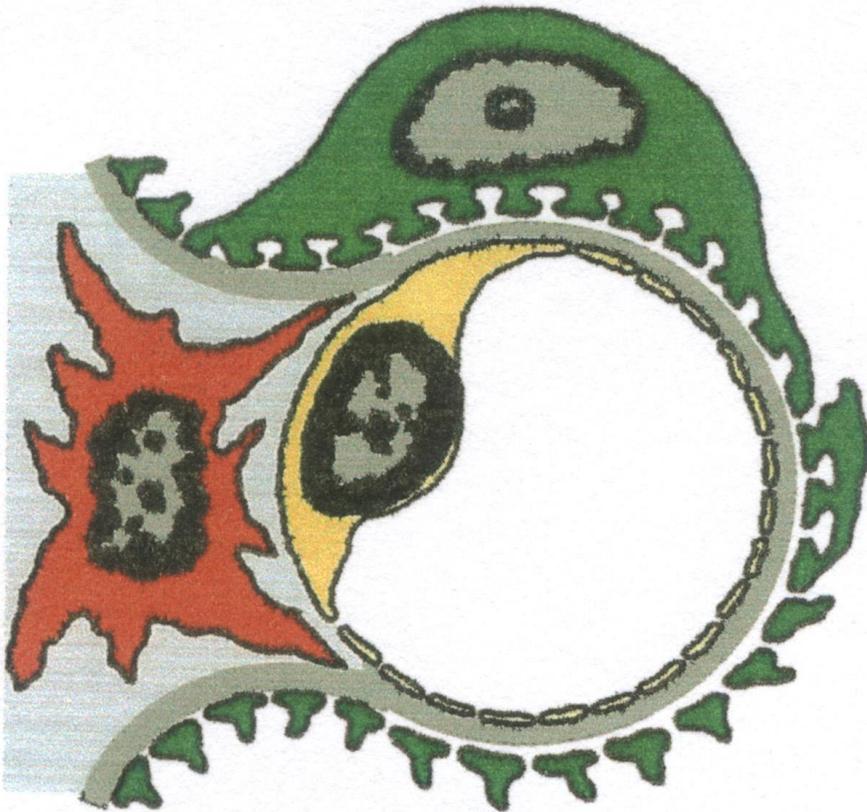
微小病变肾病，MCD

- 占INS患者85%
- 光镜下正常，或仅有轻微系膜细胞增生和/或系膜基质增多。
- 免疫荧光，阴性
- 电镜：足细胞足突融合，绒毛化。基底膜正常。无致密物沉积。
- 超过95% MCD患者对激素敏感。

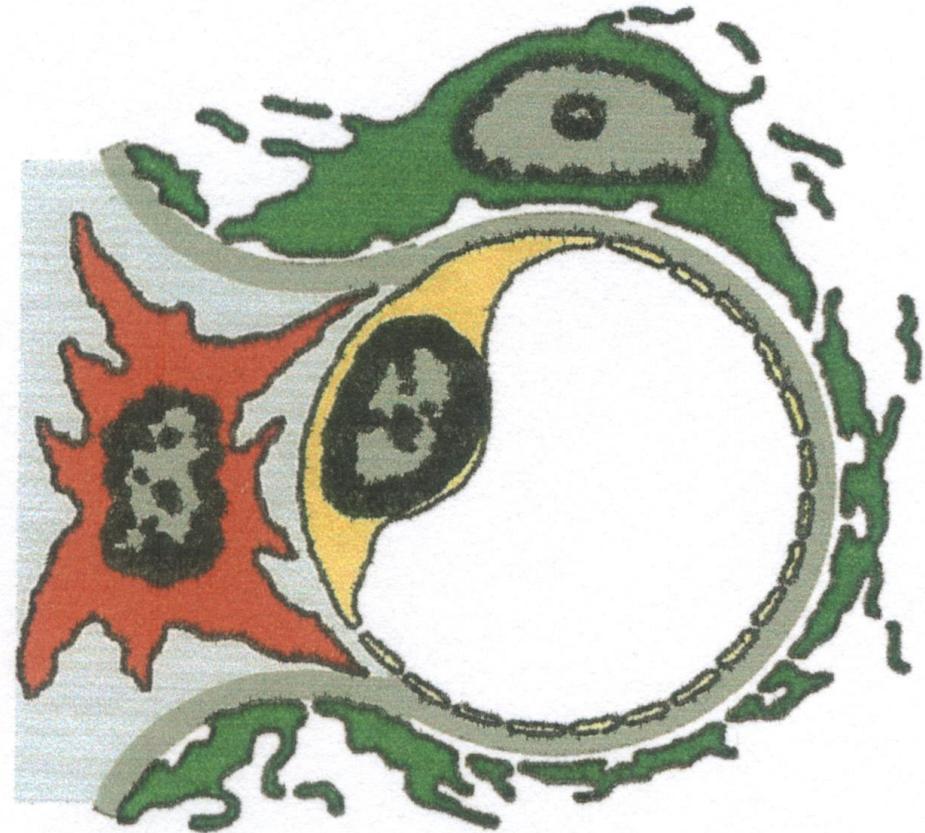


微小病变肾病，MCD

Normal Glomerular Capillary

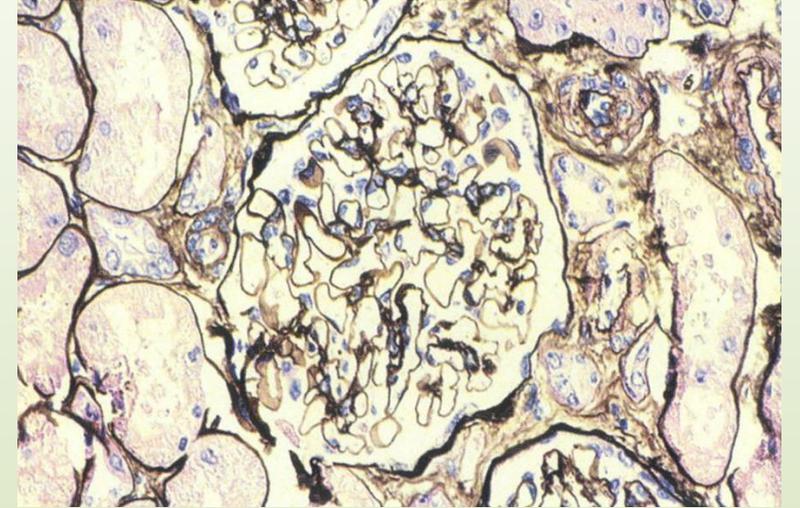


Minimal Change Glomerulopathy

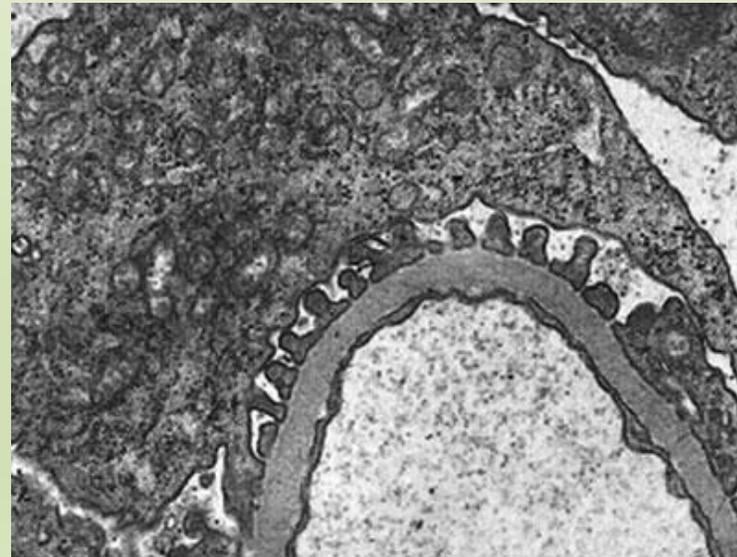




- LM, glomeruli appears normal with normal capillary walls and normal cellularity.
- A mild mesangial hypercellularity may be observed and a slight increase in mesangial matrix are often observed.

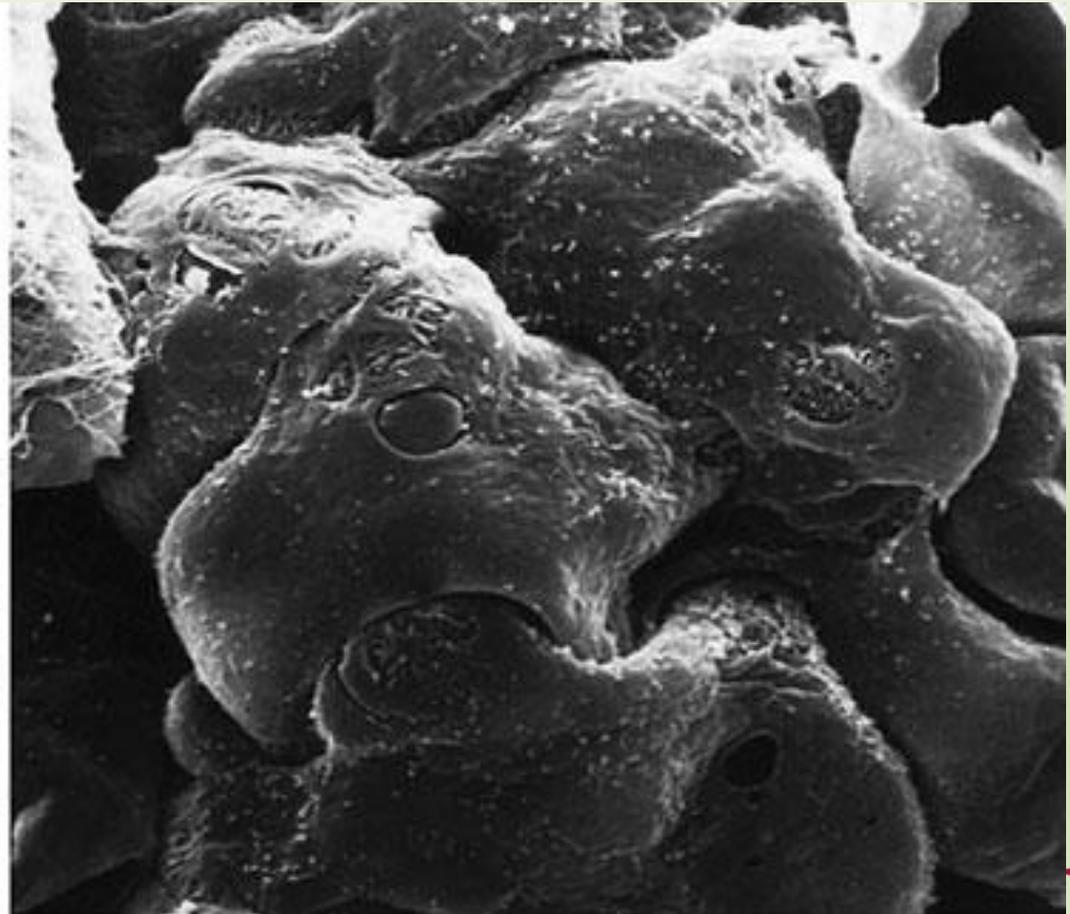
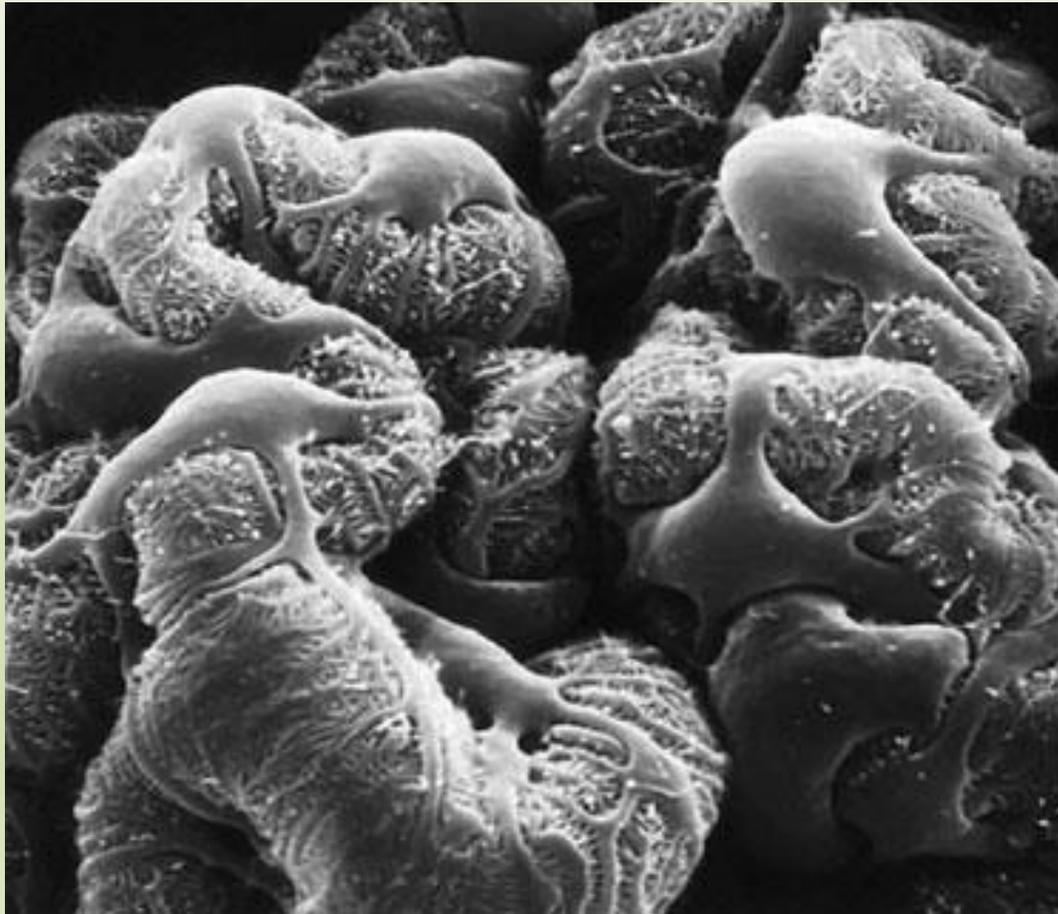


- EM, Podocyte foot process fusion is generalized and constant, microvillus formation and protein reabsorption droplets. GBM is normal





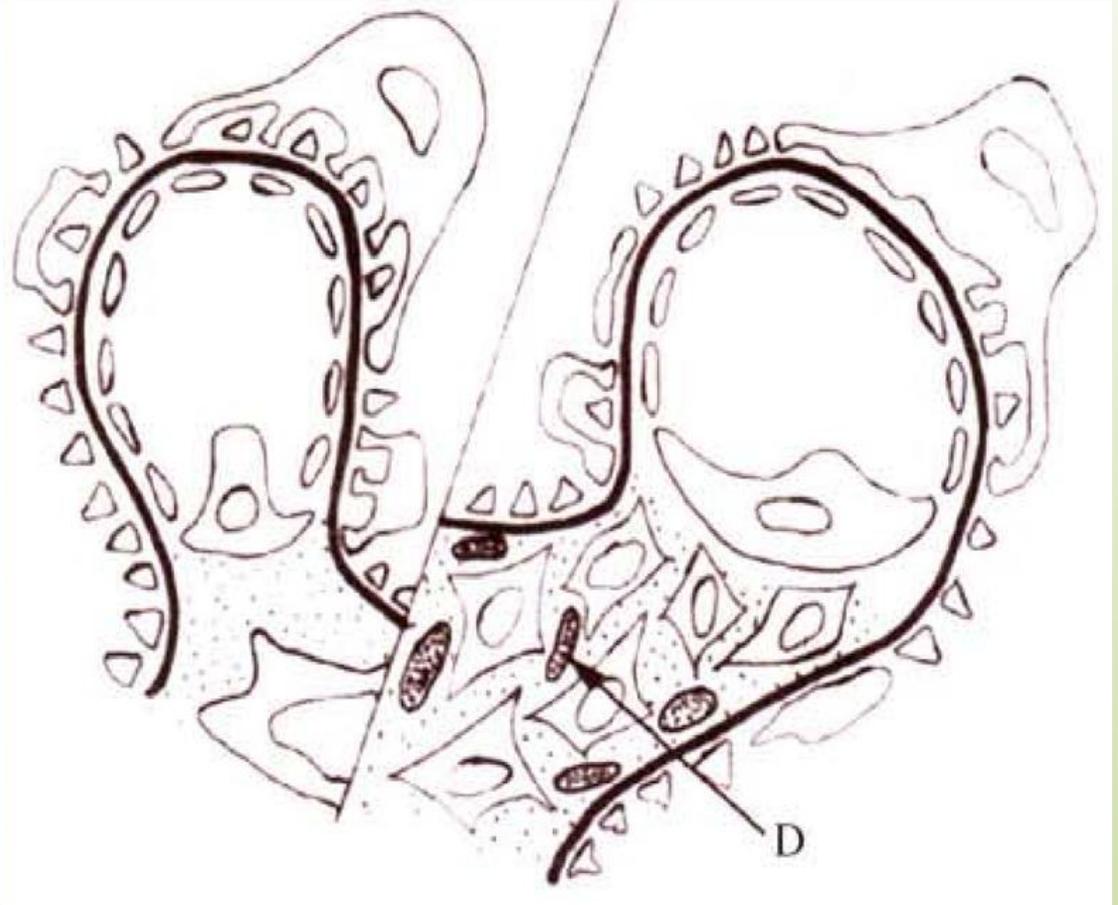
Scanning electron microscopy showing the normal aspect of podocytes with their foot processes on the left and their effacement in minimal change disease on the right





系膜增生肾小球肾炎(MsPGN)

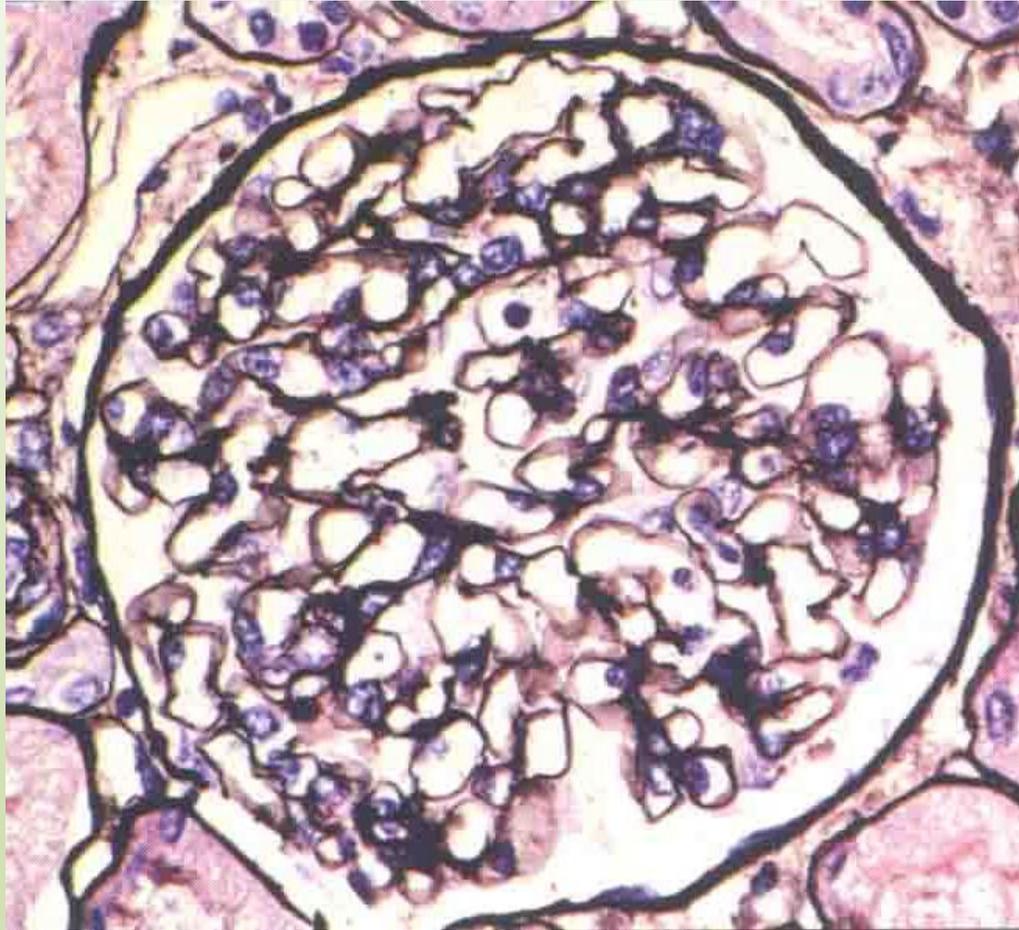
- MsPGN 约占INS患者的5%。
- 光镜：弥漫系膜细胞增生和系膜基质增多。
- 免疫荧光：阴性，或非特异性的少量 trace to 1+ IgM或IgA系膜区沉积。
- 电镜：系膜细胞增生和系膜基质增多，足细胞足突融合，绒毛化，基底膜正常。无明显电子致密物沉积。
- 约50% MsPGN患者对激素治疗敏感



Mesangial proliferative glomerulonephritis



Mesangial proliferative glomerulonephritis



Mild



Moderate





Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)

- FSGS 约占INS患者的10%
- LM: 节段毛细血管攀硬化伴系膜增生。
- IFM: 少量非特异性IgM and C3 在硬化部位沉积。
- EM: 节段硬化毛细血管襻闭塞，可见正常节段的毛细血管襻，无显著电子致密物沉积，基底膜正常。
- 约20% FSGS的INS患者对激素治疗有效。疾病呈进展性。



Histological variants of FSGS

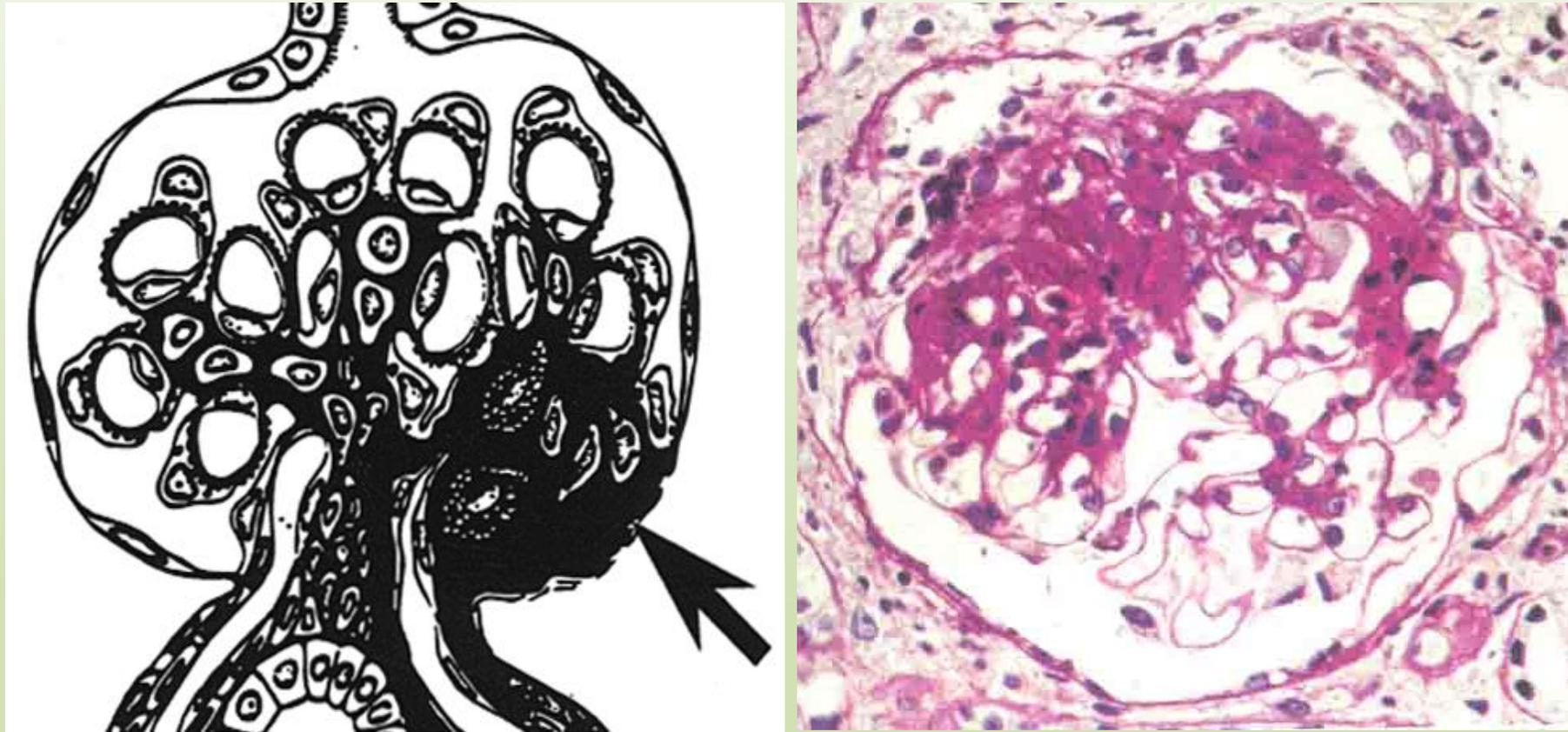
The Columbia classification

- **非特异型**(not otherwise specified, NOS), or Classic FSGS, the most frequent variant.
- **门周型** (Perihilar variant) with lesions located at the vascular pole of the glomerular tuft.
- **细胞型 (Cellular variant)**, with podocyte hyperplasia and endocapillary hypercellularity, foam cells, and leukocyte infiltration.
- **顶端型 (Tip variant)**, where the lesion involves the tubular pole, is the most benign form of FSGS with presenting features and outcome more close to MCD.
- **塌陷型 (Collapsing variant)**, or collapsing glomerulopathy characterized by segmental or global wrinkling and collapse of the glomerular capillary walls with prominent hypertrophy and hyperplasia of the overlying podocytes.





Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)

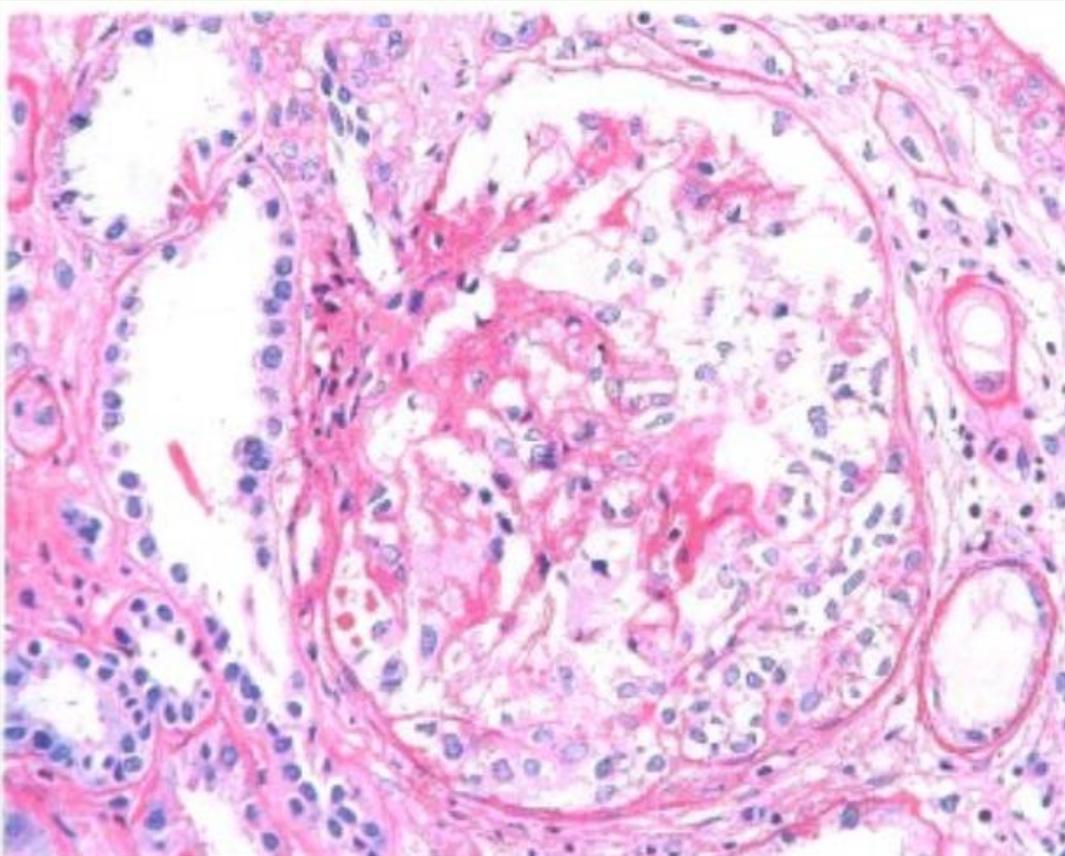


门周型 (Perihilar variant)

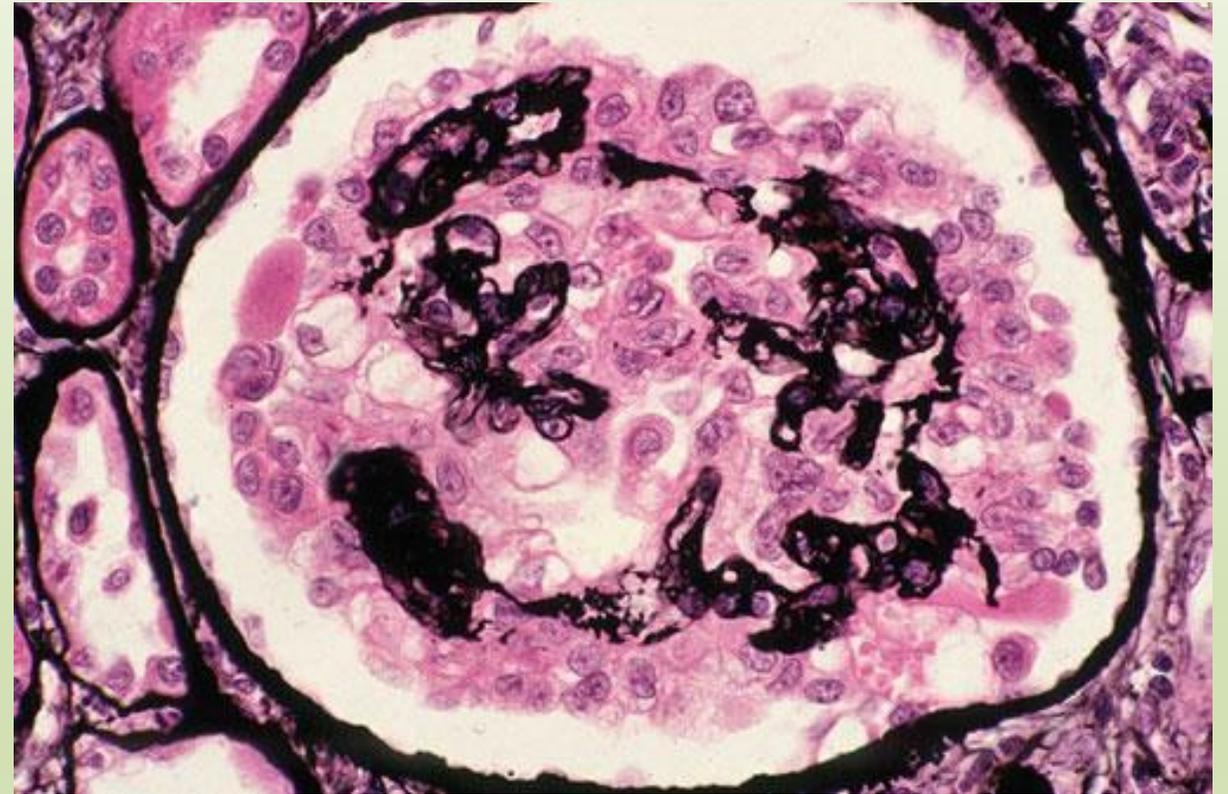




Cellular variant



Collapsing variant





鉴别诊断与诊断思路

- **原发性/特发性 (Primary/Idiopathic)**
 - 单纯型
 - 肾炎型: IgAN, IMN, MPGN, C3肾炎 (继发或遗传)
- **继发性(Secondary)**
 - 全身系统性疾病: SLE, HS, APSGN, IgAN, IMN, MPGN
 - 感染性: 乙肝、丙肝、梅毒、艾滋病毒、
 - 其他: 药物/毒物, 如重金属, 青霉胺等; 肿瘤性
- **遗传性(Hereditary): 致病基因以超过50种**
 - *NPHS1*, Finnish type, congenital NS
 - *NPHS2*, Primary steroids resistant NS
 - *WT1*, Denys-Drash Syndrome, Frazier syndrome.





遗传性肾病（综合征）的临床病理特点

- 多为常染色体隐性遗传 (Autosomal recessive mode)
- 起病年龄早，多在幼儿期发病。年龄越小，发病率越高
- 原发激素耐药 (SRNS)
- 病理多为 FSGS, DMS
- 进行性肾功能减退





遗传性肾病致病基因 (pathogenic genes)

- 足细胞裂孔膜结构蛋白、离子通道蛋白和肌动蛋白 (*NPHS1*, *NPHS2*, *CD2AP*, *TRPC6*, *ACTIN4*)
- 基底膜成分 (*LAMB2*, *COL4-A3/A4/A5*)
- 肾小球发育和足细胞功能成熟有关的胞质酶蛋白 (*NPHS3/PLCE1*)
- 转录调控因子和转录因子 (*WT1*, *LMX1B*)
- DNA退火螺旋酶 (*SMARCA1*)
- 线粒体功能相关基因 (*PDSS1*, *PDSS2*, *COQ2*, *COQ6*, and *ADCK4*)



治疗 (Therapy): 一般治疗

- 休息与适当活动相结合
- 饮食/营养: 水肿时, 应适当限制水钠摄入, 适当蛋白质、钙和维生素D
- 防治感染及并发症的防治
- **对症处理:** 水肿及水电解质紊乱、低血容量休克、高血压、血栓、肾功能不全等
- 家属的教育



治疗 (Therapy) : 激素 (Steroids)

- **用量**: 足量诱导, 逐渐减停
- **疗程**: 短、中、长, 分别是8周, 6个月和9个月。
- **副作用**: 向心性肥胖、高血压、代谢异常、**生长障碍**、骨质疏松、骨折、股骨头坏死、白内障、青光眼

Prednisone 1.5-2 mg/kg/d*4~6w



Prednisone 1.5 mg/kg qod*4w



Prednisone dose (every 2-4w)



Course of treatment

6m

中程

9m

长程





满月脸





向心性肥胖和紫纹





二线药的使用指征

- frequent relapse
- steroid dependent
- steroid resistant
- unable to tolerate steroid treatment



FRNS/SDNS的治疗：免疫抑制与细胞毒药物

- **烷化剂 (alkylating agents)**：环磷酰胺 (Cyclophosphamide) ， 苯丁酸氮芥 (Chlorambucil) ， 氮芥。
- **CNIs (calcineurin inhibitors)**：环孢素 A (cyclosporine A) ， 他克莫司 (tacrolimus, FK506)
- **MMF (Mycophenolate mofetil) /MPA (Mycophenolate)**
- 其他：咪唑立宾(Mizoribine)， 硫唑嘌呤(Azathioprine)， 长春新碱 (vincristine)。



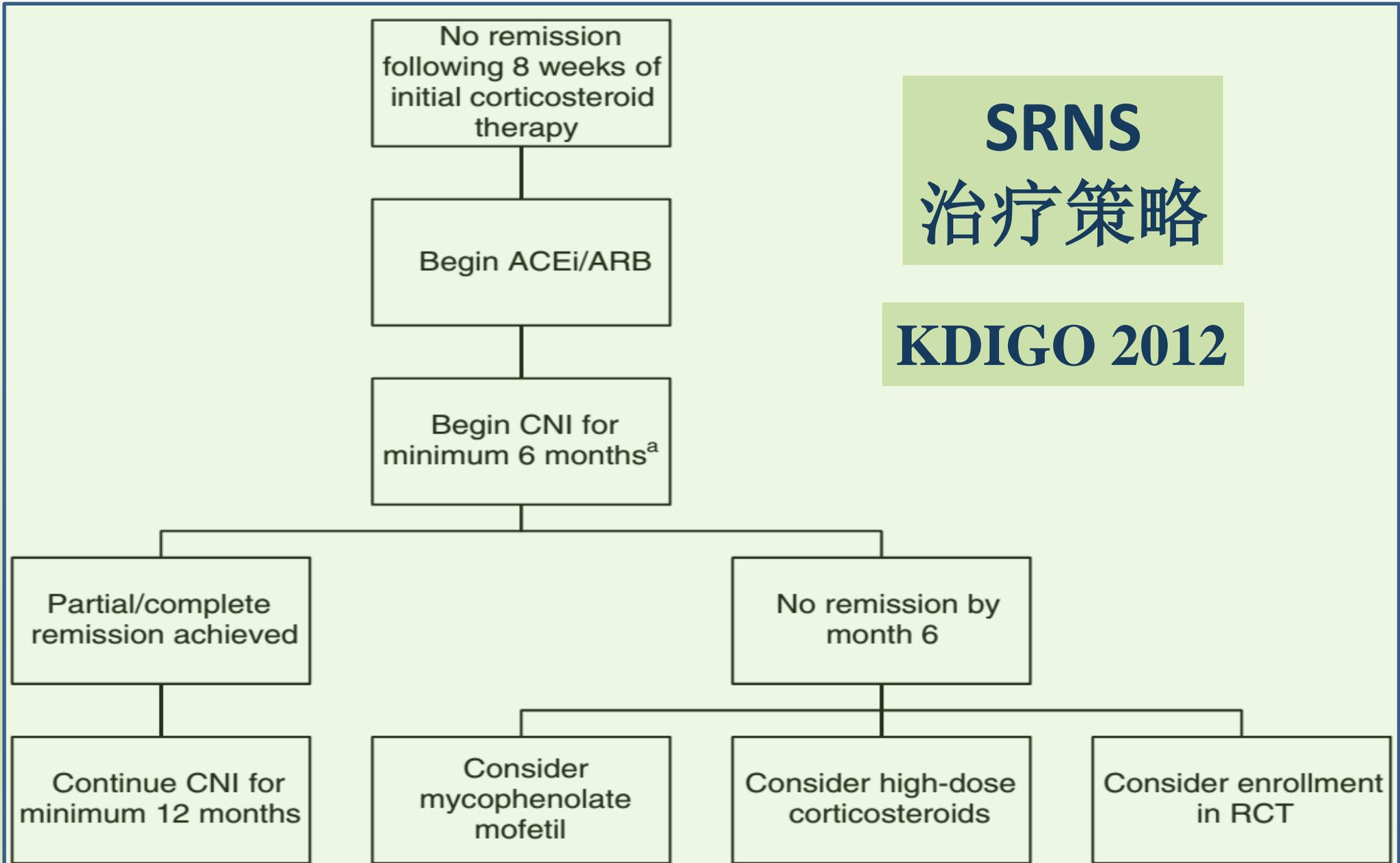
FRNS/SDNS的治疗：生物制剂及其他

- **生物制剂 (biologicals):**
 - B细胞清除：美罗华/利妥昔单抗(rituximab)，CD20单抗
 - T细胞抑制剂：阿巴西普abatacept
 - TNF- α 拮抗剂：益赛普、依那西普、阿达木单抗(adalimumab)
 - IL-13单抗: lebrikizumab/哮喘
 - P38MAPK: P38-有丝分裂原激活蛋白激酶抑制剂， Losmapimod
- **免疫调节剂：左旋咪唑 (Levamisole)**



SRNS 治疗策略

KDIGO 2012





辅助治疗

- 抗凝治疗： Heparin, dipyridamole (Persantine), Warfarin
- 去脂治疗： 脂肪分离， 降脂药物
- 其他： 格列奈类药物（TZDs）作为降糖药物
- 中医中药



预后 (Prognosis)

- 与病理变化相关，微小病变型预后良好。
- 与对糖皮质激素的治疗反应相关。
- 微小病变型患儿90%~95%对首次使用激素有效，但容易复发，约85%可有复发，年龄越小越易复发
- FSGS对激素敏感的预后较好。



总结

- 儿童泌尿系统的特点和疾病分类
- 急性肾小球肾炎与急性肾炎综合征的概念
- 急性链球菌感染后肾小球肾炎病因、发病机制、病理、临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗和预后
- 肾病综合征的定义，肾小球滤过膜与蛋白尿。
- 特发性肾病综合征的病因、发病机制、病理、主要临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗与预后。
- 遗传性肾病综合征的特点、常见致病基因和表型。



Suggested reading for today's study

- Nelson Textbook of Pediatrics, 21st edition, ISBN: 978-0-323-52950-1. Copyright © 2020 Elsevier Inc.
- 《儿科学》第九版，人民卫生出版社。
- Hedrich CM, Schnabel A and Hospach T (2018) Kawasaki Disease. *Front. Pediatr.* 6:198. doi: 10.3389/fped.2018.00198
- D.F. Geary, F. Schaefer (eds.), *Pediatric Kidney Disease*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016. DOI 10.1007/978-3-662-52972-0_15.
- E.D. Avner et al. (eds.), *Pediatric Nephrology*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016. DOI 10.1007/978-3-662-43596-0_24
- Ramanathan G, Abeyaratne A, Sundaram M, et al. Analysis of clinical presentation, pathological spectra, treatment and outcomes of biopsy-proven acute postinfectious glomerulonephritis in adult indigenous people of the Northern Territory of Australia. *Nephrology (Carlton)*. 2017 May;22(5):403-411. doi: 10.1111/nep.12797.
- Balasubramanian R, Marks SD. Post-infectious glomerulonephritis. *Paediatr Int Child Health*. 2017 Nov;37(4):240-247. doi: 10.1080/20469047.2017.1369642. Epub 2017 Sep 11.
- Prasad N, Patel MR. Infection-Induced Kidney Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Nov 28;5:327. doi: 10.3389/fmed.2018.00327. eCollection 2018. Review. PMID: 30555828



Thanks

