

## 个 案

## 成人原发性范可尼综合征 1 例报道并文献复习

刘凯坤 谢君辉 舒孟仙 余学锋 董坤

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科 国家代谢性疾病临床医学研究中心湖北分中心,湖北武汉 430030

关键词 范可尼综合征;低血磷性骨软化症

中图分类号 R692.6

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjjwzzzz20250420

范可尼综合征(Fanconi syndrome, FS)是由肾脏近曲小管功能障碍导致的一种临床综合征,表现为磷酸盐尿、肾性糖尿、蛋白尿、酸中毒、佝偻病、成骨障碍等临床特点。若在儿童期发病,由于发病年龄早、遗传史,以及特征性的临床表现而便于早期明确诊断。成人起病者因其乏力、疼痛等缺乏特异性,常出现漏诊、误诊,尤其是原因不明的原发性 FS。本文报道 1 例成人原发性 FS 致低血磷性骨软化症的病例,对其临床特点、发病机制及诊治方案进行探讨。

患者女性,60 岁,因“双下肢及腰部疼痛 5 年,双下肢活动障碍 1 年”于 2022 年 9 月就诊于华中科技大学同济医学院附属同济医院。患者 2017 年 10 月无明显诱因出现双下肢疼痛,伴腰痛、无力,行走、弯腰或翻身时疼痛加重,无发热、下肢肿胀、皮肤破溃、间歇性跛行、下肢麻木等,2018 年 5 月、2019 年 10 月分别于外院诊断为“骨质疏松”,予以“阿仑膦酸钠、碳酸钙”等治疗,症状无明显改善;2021 年 3 月上述症状逐渐加重,出现坐起、翻身、站立困难,不能行走,于当地医院行针灸、理疗后,疼痛稍减轻,可拄拐缓慢行走。否认既往肝病及相关药物服用史、糖皮质激素应用史、毒物等接触史及类似疾病家族史,父母已故,子女体健。体格检查:BP 132/86 mmHg,HR 82 次/min, R 20 次/min,拄拐步入病房,无库欣面容,毛发分布正常,全身皮下未扪及结节及肿块,眼睑及颜面部稍水肿,脊柱无强直,双下肢无水肿,双下肢肌力 IV 级,肌张力正常。

完善如下辅助检验:①血电解质:磷 0.30 mmol/L,校正钙 2.02 mmol/L,钾 3.34 mmol/L,钠 142.6 mmol/L,氯 113.9 mmol/L;②血生化:肌酐 181  $\mu$ mol/L,尿酸 63  $\mu$ mol/L,肾小球滤过率 25.8 mL/(min · 1.73m<sup>2</sup>),糖耐量正常。血气分析:pH 7.217,实际碳酸氢根 12.6 mmol/L,剩余碱 -13.8 mmol/L;③骨代谢指标:甲状腺激素 69.94 pg/mL,25 羟-维生素 D 11.8 ng/mL,碱性磷酸酶 179 U/L,骨钙素、总 I 型前胶原基端肽、I 型胶原联竣基端肽等未见异常;④尿液检查:尿 pH 7.0,尿蛋白 ++,尿葡萄糖 ++,尿磷 9.1 mmol/24 h,尿钙 1.44 nmol/24 h。尿液中所有氨基酸浓度均高于正常,符合全氨基酸尿症。⑤肾排泄功能评估:41%,尿酸排泄分数 53%。肾小管磷重吸收率 59%,计算公

式 = [1 - (尿磷含量 × 血肌酐) / (血磷含量 × 尿肌酐)] %。

⑥肾病查因:血清免疫固定电泳、尿蛋白电泳、抗核抗体、抗中性粒细胞胞质抗体、肾小球基底膜抗体、M 型磷脂酶 A2 受体、补体等未见异常。影像学检查,见图 1。

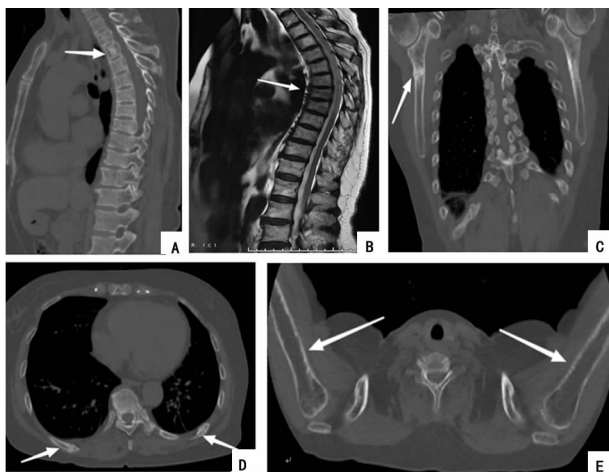


图 1 患者影像学检查(A:胸椎不均匀骨组织丢失;B:黄骨髓条纹及斑点样低信号,椎体上下缘呈双凹改变,均有压缩楔形变;C、D:双侧多发肋骨及右侧肩胛骨骨折,断端未见错位移位;E:肱骨骨皮质变薄呈锯齿样改变)

本患者主要表现为低磷骨软化、骨质疏松、代谢性酸中毒、氨基酸尿、肾性糖尿、蛋白尿、低磷血症、低尿酸血症、低钾血症等,成年缓慢起病,无家族史,且临床未发现任何继发病因,故诊断为成人原发性 FS。鉴别诊断:遗传相关低磷性佝偻病、肿瘤相关低磷骨软化症、继发性 FS(重金属中毒、特殊药物使用、多发性骨髓瘤、肾病综合征、干燥综合征等)。

治疗经过及随访:入院后予以甘油磷酸钠 2.16 g,1 次/d 静脉滴注、枸橼酸钾口服溶液 10 mL 2 次/d 口服、碳酸钙 600 mg 1 次/d 口服、阿法骨化醇软胶囊 0.5  $\mu$ g 1 次/d 口服等治疗,乏力、多饮、多尿症状减轻,骨痛稍改善,出院予以中性磷酸盐口服液、枸橼酸钾口服溶液、碳酸钙、阿法骨化醇软胶囊等药物治疗。2 个月后电话随访,患者骨痛、乏力明显减轻,可自主行走。

**讨论** Keefe 等<sup>[1]</sup>于 20 世纪 30 年代几乎同时在低磷血症、肾性糖尿、蛋白尿患者中首次发现 FS。FS 是以肾近曲小管功能受损后对钠、钾、钙、磷、葡萄糖、水、氨基酸、碳酸氢盐、尿酸及低分子蛋白等物质的重吸收障碍为主要特征的疾病。FS 曾被认为是遗传性疾病,尤其是在儿童患者中,但之后研究表明,成人 FS 患者多继发于多发性骨髓瘤、淀粉样变性、重金属中毒、相关药物治疗等可导致肾近曲小管重吸收功能障碍的多种疾病<sup>[2]</sup>。仍有不少散发病例原因不明,称为原发性或特发性。FS 的发病机制尚不明确,可能是由于肾小管上皮细胞中 ATP 生成和转运障碍,不能提供钠共同转运通路的能量,导致近曲小管重吸收功能障碍<sup>[3,4]</sup>,进而导致氨基酸尿、肾性糖尿、磷酸盐尿、尿酸尿、碳酸氢盐尿、高氯性代谢性酸中毒、低磷血症、低尿酸血症、低钾血症、低钙血症,以及骨软化等多种并发症。Bergeron 等<sup>[5]</sup>认为,FS 的致病原因可能是近曲小管和远曲小管上皮细胞转运障碍,导致葡萄糖、氨基酸和磷酸盐等物质反流至尿中。血磷参与维持骨骼的钙磷平衡,调节磷酸盐和碳酸盐的代谢,维持了骨骼的矿物质含量和酸碱平衡;促进骨母细胞和成骨细胞的增殖和分化,从而促进骨骼的形成和修复;影响成骨细胞合成胶原蛋白和骨基质蛋白,促进骨基质的沉积和矿化,从而增加骨骼的密度和强度。低磷血症时,钙磷乘积降低,影响骨矿化<sup>[6]</sup>;1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 合成减少,钙吸收减少;酸中毒抑制肾小管对钙的重吸收,加重低钙血症;以上因素均可导致或加重骨软化。低钾血症时,常表现为多饮、多尿等症状,可能与低钾血症破坏肾髓质间液的高渗状态、出现尿液浓缩障碍有关。

本例患者的低磷血症、肾磷阈降低以及影像学表现为骨软化症,综合考虑诊断为低血磷性骨软化症<sup>[7]</sup>。低血磷性骨软化症常见的发病机制有细胞外磷向细胞内的再分布、肾脏对磷的排泄增加、肠道对磷的吸收减少等。基于患者的病史、临床表现以及实验室检查,该患者无消化系统疾病,平素进食可,且患者肾小管磷重吸收率明显下降,考虑低磷血症与肾小管磷重吸收减少有关。考虑患者成年起病、无家族史、尿钙不高,遗传因素相关的低血磷性佝偻病在婴儿期、儿童期即发病,因此不支持遗传性低血磷佝偻病。成年起病、无家族史的低磷骨软化症主要包括肿瘤相关低磷骨软化症(tumor-induced osteomalacia, TIO)、FS(先天性、获得性)。根据患者病史、服药史及多次住院的检查结果,可排除重金属中毒、替诺福韦等特殊药物使用、多发性骨髓瘤、干燥综合征、肾病综合征等导致的获得性 FS。患者未完善正电子发射计算机断层显像(PET-CT)和成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor23, FGF23)等辅助检查。FGF23 作为重要的调磷因子,能够抑制肾近曲小管的管腔膜钠磷共转运蛋白 2a 和钠磷共转运蛋白 2c 的表达,使尿磷重吸收减少,血磷水平降低<sup>[8]</sup>。TIO 患者因肿瘤过度分泌 FGF23,进而导致获得性低血磷性骨软化症,因此,FGF23 可作为鉴别 TIO 的血清学证据。该患者的肿瘤标志物、胸部 CT、腹部超声、全身骨核素扫描及双下肢的 X 线片均不支持肿瘤的诊断,且 TIO 主要以低磷血症为主要表现,多无氨基酸尿、肾性糖尿、

蛋白尿等,故不考虑 TIO。综上所述,该患者符合成人 FS 的诊断。

成人 FS 在临床上相对少见。Cundy 等<sup>[9]</sup>曾报道 2 例成人 FS 女性患者被误诊为骨质疏松,经唑来膦酸治疗后病情恶化,在补充中性磷酸盐后临床症状逐渐改善。Taylor 等<sup>[10,11]</sup>曾报道 2 例成人原发性 FS 合并混合型肾小管酸中毒,与本例患者临床特点相似。郑法雷等<sup>[12]</sup>报道了 42 例 FS,其中 21 例为原发或原因不明,是 FS 确诊病例数较多的文献报道,其中 40 岁以上者约占 20%,表明中老年年龄段为低发,可能与病因多为遗传性或先天性代谢紊乱,以及发病隐匿、未能及时确诊有关。Filler 等<sup>[13]</sup>报道了 1 例以多尿为主要表现的原发性 FS,吡哆美辛治疗安全有效。Lange 等<sup>[14]</sup>报道了 1 例成人原发性 FS 患者股骨粗隆下骨折后经钢板-螺钉植骨联合髓内聚合物骨增强术治疗,取得了很好的效果。Kanako 等<sup>[15]</sup>在成人 FS 患者发现了 BCS1L 基因突变,可能是 FS 的发病原因之一。Walsh 等<sup>[16,17]</sup>发现 HNF4A 等基因缺陷导致近端肾小管功能障碍。袁涛等<sup>[18]</sup>报道 1 例多年被误诊为强直性脊柱炎的成人原发性 FS,经对症治疗后骨痛明显缓解。成人原发性 FS 临床表现无特异性,该病的诊断需完善风湿全套、免疫、尿氨基酸等检测。

成人原发性 FS 相对罕见、临床表现复杂、病因多样、诊断手段有限,需加强对该病的学习,如患者出现以下情况:氨基酸尿、肾性糖尿、蛋白尿、磷酸盐尿、尿酸尿、碳酸氢盐尿、低血磷性骨软化症、低钾血症、代谢性酸中毒等<sup>[19]</sup>,需考虑 FS。FS 主要给予对症治疗,低磷性骨软化症应采用中性磷酸盐合剂、维生素 D 及钙剂治疗,代谢性酸中毒、低血钾应加用枸橼酸钾治疗而不用氯化钾,因氯化钾可加重高氯性酸中毒。本例患者采用中性磷酸盐口服液、枸橼酸钾口服溶液、碳酸钙、阿法骨化醇软胶囊治疗,取得较好疗效。

# 参考文献

- Keefe P, Bokhari SRA, Fanconi S. 2022 Sep 6. [In: StatPearls Internet].
- Foreman JW. Fanconi syndrome[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2019, 66(1):159-167.
- Dubose TD. Acid-base disorders. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2000. 925-997.
- Gregory MJ, Schwartz GJ. Diagnosis and treatment of renal tubular disorders[J]. *Semin Nephrol*, 1998, 18:317-329.
- Bergeron M, Dubord L, Hausser C, et al. Membrane permeability as a cause of transport defects in experimental fanconi syndrome. A new hypothesis[J]. *J Clin Invest*, 1976, 57(5):1181-1189.
- 秦黄旋, 刘益勇, 曾之暄, 等. 阿德福韦酯致低磷骨软化症 1 例的诊疗体会[J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(1):85-88.
- 中华医学会内分泌学会, 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国低血磷性佝偻病/骨软化症诊疗指南[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2022, 15(2):107-125.
- 吴子领, 付梦菲, 陈璐璐, 等. 1 例肿瘤相关性低磷性骨软化症的追踪报道[J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(3):252-254.
- Cundy T, Que L, Hassan IM, et al. Bisphosphonate-induced deteriora-

tion of osteomalacia in undiagnosed adult fanconi syndrome[J]. JBMR Plus,2020,4(8):e10374.

10 Taylor HC,Elbadawy EH. Renal tubular acidosis type 2 with Fanconi's syndrome,osteomalacia,osteoporosis,and secondary hyperaldosteronism in an adult consequent to vitamin D and calcium deficiency: effect of vitamin D and calcium citrate therapy[J]. Endocr Pract,2006,12(5):559-567.

11 蒋天如,曹琅琳. 原发性范可尼综合征伴混合型肾小管性酸中毒 1 例[J]. 中国综合临床,2000,16(11):851.

12 郑法雷,赵素梅,李雪梅. 范可尼综合征的临床特点与生化异常[J]. 中华内科杂志,2000,39(11):735.

13 Filler G,Geda R,Salerno F, et al. Management of severe polyuria in idiopathic Fanconi syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(11):3621-3626.

14 Lange SF,Schrooten TKJ,de Wit RJ, et al. A hybrid treatment modal-

ity of a subtrochanteric femoral fracture in a patient with osteoporosis due to a renal Fanconi syndrome: a case report[J]. J Surg Case Rep, 2020(8):rjaa130.

15 Kanako KI,Sakakibara N,Murayama K, et al. BCS1L mutations produce Fanconi syndrome with developmental disability [J]. J Hum Genet,2022,67(3):143-148.

16 Walsh SB,Unwin R,Kleta R, et al. Fainting Fanconi syndrome clarified by proxy: a case report[J]. BMC Nephrol,2017,18(1):230.

17 顾洁,朱若昕,李栋. 经基因分析确诊的原发性范可尼综合征一例报告[J]. 天津医药,2018,46(4):422-426.

18 袁涛,石立,夏维波,等. 多年误诊为强直性脊柱炎范可尼综合征 1 例[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2012,5(4):281-284.

19 Foreman JW. Fanconi Syndrome[J]. Pediatr Clin North Am,2019,66(1):159-167.

(2024-06-26 收稿 2025-07-10 修回)

(上接第 381 页)

19 Yu H,Lin L,Zhang Z, et al. Targeting NF- $\kappa$ B pathway for the therapy of diseases:mechanism and clinical study[J]. Signal Transduct Target Ther,2020,5(1):209.

20 Aggarwal BB. Nuclear factor-kappaB: the enemy within[J]. Cancer Cell,2004,6(3):203-208.

21 Song N,Thaiss F,Guo L. NF $\kappa$ B and Kidney Injury[J]. Front Immunol,2019,10(8):815.

22 Peng X,Wang Y,Li H, et al. ATG5-mediated autophagy suppresses NF- $\kappa$ B signaling to limit epithelial inflammatory response to kidney injury[J]. Cell Death Dis,2019,10(4):253.

23 Chung S,Kim S,Son M, et al. Inhibition of p300/CBP-associated factor attenuates renal tubulointerstitial fibrosis through modulation of NF- $\kappa$ B and Nrf2[J]. Int J Mol Sci,2019,20(7):1554.

24 Sun H, Shi K, Zuo B, et al. Kidney-targeted drug delivery system based on metformin-grafted chitosan for renal fibrosis therapy[J]. Mol Pharm. 2022,19(9):3075-3084.

25 Zhou Y, Ma XY, Han JY, et al. Metformin regulates inflammation and fibrosis in diabetic kidney disease through TNC/TLR4/NF- $\kappa$ B/miR-155-5p inflammatory loop[J]. World J Diabetes. 2021,12(1):19-46.

26 Chen J, Li D. Telbivudine attenuates UUO-induced renal fibrosis via TGF- $\beta$ /Smad and NF- $\kappa$ B signaling. Int Immunopharmacol. 2018,55:1-8.

27 Hassan NM,Said E,Shehatou GS. Nifuroxazide suppresses UUO-induced renal fibrosis in rats via inhibiting STAT3/NF- $\kappa$ B signaling, oxidative stress and inflammation[J]. Life Sci. 2021,272(15):119241.

28 Kim CS, Mathew AP, Vasukutty A, et al. Glycol chitosan-based tacrolimus-loaded nanomicelle therapy ameliorates lupus nephritis[J]. J Nanobiotechnology. 2021,19(1):109.

29 Suo CJ, Gui ZP, Wang ZJ, et al. Bortezomib limits renal allograft interstitial fibrosis by inhibiting NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$ /Akt/mTOR/P70S6K/Smurf2 pathway via I $\kappa$ B $\alpha$  protein stabilization[J]. Clin Sci (Lond), 2020,135(1):53-69.

30 Chen DQ,Cao G,Chen H, et al. Identification of serum metabolites associating with chronic kidney disease progression and anti-fibrotic effect of 5-methoxytryptophan[J]. Nat Commun,2019,10(1):1476.

31 Zhou X, Liu ZT, Gong ZC, et al. MicroRNAs-mediated epithelial-mesenchymal transition in fibrotic diseases[J]. Eur J Pharmacol,2016,796(26):190-206.

32 Liu EP,Lv L,Zhan YH, et al. METTL3/N6-methyladenosine/ miR-21-5p promotes obstructive renal fibrosis by regulating inflammation through SPRY1/ERK/NF- $\kappa$ B pathway activation[J]. J Cell Mol Med, 2021,25(16):7660-7674.

33 Lu QL, Ma ZJ, Ding Y, et al. Circulating miR-103a-3p contributes to angiotensin II-induced renal inflammation and fibrosis via a SNRK/NF- $\kappa$ B/p65 regulatory axis [J]. Nat Commun, 2019, 203(1):34-35.

34 Jia H, Ma T, Hao C. Identification of candidate lncRNA biomarkers for renal fibrosis: A systematic review [J]. Life Sci, 2020, 262(85):118566.

35 王春鲜. 重症急性肾衰竭患者经连续性肾脏替代治疗后院内死亡的危险因素分析[J]. 内科急危重症杂志,2024,30(4):348-351.

36 Jie R, Zhu PP, Zhong J, et al. LncRNA KCNQ10T1 affects cell proliferation, apoptosis and fibrosis through regulating miR-18b-5p/SORBS2 axis and NF- $\kappa$ B pathway in diabetic nephropathy[J]. Diabetol Metab Syndr,2020,12(28):77.

37 徐丽. 脓毒症相关急性肾损伤的诊治进展[J]. 内科急危重症杂志,2023,29(6):503-505.

(2024-05-27 收稿 2025-04-18 修回)