

• 肾活检 •

伴血 IgG1 升高的间质性肾炎

徐 峰 涂远茂 曾彩虹

摘 要 中年男性患者,临床表现为肾脏、胰腺和血液系统损伤,肾脏表现为少量蛋白尿和肾功能减退,肾活检组织学为间质性肾炎,间质大量浆细胞和嗜酸性粒细胞浸润,实验室检查发现血 IgG1 升高,结合临床。考虑伴血 IgG1 升高的间质性肾炎。

关键词 间质性肾炎 IgG1 肾活检

Interstitial nephritis with elevated serum IgG1

XU Feng, TU Yuanmao, ZENG Caihong

National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210016, China

ABSTRACT A 60-year-old male patients presented with multiple system damage and renal insufficiency. A renal biopsy showed interstitial nephritis with interstitial plasma cells and eosinophils infiltration. He had elevated IgG1 level, Suggesting a diagnosis of interstitial nephritis with elevated serum IgG1.

Key words interstitial nephritis IgG1 renal biopsy

病例摘要

病史 男性,60岁,因“血清肌酐(SCr)升高、尿检异常1月,白细胞低6d”于2017-04-27入院。

患者2017年3月因“左上腹痛1月”于当地医院诊疗,尿检示蛋白弱阳性,隐血弱阳性,查SCr 153 μmol/L,血清白蛋白(Alb) 41 g/L,补体C3 0.58 g/L, C4 0.03 g/L, IgG 32.6 g/L,腹部超声示“胰体、胰尾明显增大,回声减低欠均匀,肝胆脾未见明显异常”,当地医院考虑“免疫相关胰腺炎,肾炎可能”,给予输液(具体药物不详)治疗9d腹痛好转,但复查SCr及尿检无改善。2017-04-20至我院门诊,尿蛋白弱阳性(±)、红细胞1.6/HP, Alb 40.50 g/L、SCr 129.9 μmol/L、钾 3.41 mmol/L,白细胞计数(WBC) 1.9×10⁹/L、血红蛋白(Hb) 113 g/L,抗核抗体滴度(ANA-T) 1:128、补体C4 0.019 g/L、补体C3 0.386 g/L,于04月25日起给予泼尼松 30 mg/d 治疗。为进一步明确诊断收住入院。病程中患者夜尿

6~7次/夜,无水肿、少尿、肉眼血尿,无尿频、尿急、尿痛;无不规则发热、皮疹、关节痛等不适。病后精神食欲可,大便正常,小便如上述,体重无明显变化。

既往史 平素身体状况一般,否认肝炎、结核、疟疾等传染病史。诊断高血压病3年,血压最高160/100 mmHg,长期口服拉西地平控制血压,未监测血压,偶尔测量血压在130/80 mmHg之间。否认“糖尿病”等病史,否认手术史,否认外伤史,否认输血史,自诉无食物、药物过敏史,预防接种史不详。

家族史 母亲健在,父亲已故(死因不详),否认家族中同样疾病患者,否认家族性遗传病史。

体格检查 体温 36.4℃,脉搏 61次/min,呼吸 20次/min,血压 122/75 mmHg。BMI 23.71 kg/m²。神清,体型偏瘦,眼睑无水肿、无突眼,唾液腺未扪及肿大,全身浅表淋巴结未触及肿大,咽不红,扁桃腺不大,心、肺、腹部未见明显异常,双下肢无水肿。

实验室检查

血常规 Hb 111 g/L, WBC 1.5×10⁹/L,中性粒细胞比例 74.6%,淋巴细胞比例 17%,嗜碱性粒细胞百分数 1.3%,嗜酸性粒细胞百分数 21.5%, PLT 150×10⁹/L。

DOI:10.3969/j.issn.1006-298X.2017.06.017

[作者单位] 南京总医院 国家肾脏疾病临床医学研究中心 全军肾脏病研究所(南京,210016)

尿液 尿蛋白定量 0.51 g/d,尿沉渣红细胞 1.6/HP,尿白细胞0.4/HPF。NAG 16.0 U/(g·cr),RB 蛋白 1.3 mg/L,溶菌酶 <0.5 mg/L,禁水 13h 尿渗量 363 mOsm/(kg·H₂O)。

血生化 Alb 45.1 g/L,球蛋白 36.4 g/L,尿素氮 3.78 mmol/L,SCr 125.5 μmol/L,UA 439 μmol/L,谷丙转氨酶 10 U/L,谷草转氨酶 17 U/L,三酰甘油 1.55 mmol/L,总胆固醇 4.04 mmol/L,钠 139.2 mmol/L,钾 3.39 mmol/L,氯 100.4 mmol/L,钙 2.22 mmol/L,磷 0.74 mmol/L,总二氧化碳 28.7 mmol/L,eGFR >60 ml/(min·1.73m²);iPTH 53.88 pg/ml、总 25 羟维生素 D 27.96 ng/ml。空腹血糖 6.48 mmol/L,餐后 2h 血糖 6.8~12.6 mmol/L。

免疫学检验 ANA 1:128、抗 ds-DNA 阴性,抗核抗体谱、心磷脂抗体、抗中性粒细胞胞质抗体谱全

阴性,补体 C3 0.386 g/L、C4 0.019 g/L;体液免疫: IgA 2.31 g/L、IgE 153 IU/ml、IgG 21.9 g/L、ASO <25 IU/ml、CRP 及 RF 正常。IgG 亚类: IgG1 15 700 mg/L(正常值 4 900~11 400 mg/L)、IgG2 3 370 mg/L(正常值 1 500~6 400 mg/L)、IgG3 1 150 mg/L(正常值 200~1 100 mg/L)、IgG4 19 mg/L(正常值 80~1 400 mg/L)。

辅助检查

影像学检查 肾脏 CT:(1)肾动脉 CTA 成像:左肾动脉提前分支;(2)肾静脉 CTV 成像:双侧肾静脉未见明显异常;(3)双肾多发斑片状强化减低区,双肾周少许渗出(图 1A~C)。双肾 MRI:双肾形态异常,并多发斑片状异常信号,考虑炎性改变(图 1D)。头颅 MRI:(1)颅脑 MRI 平扫未见明显异常;(2)双侧额窦、筛窦及上颌窦炎症。

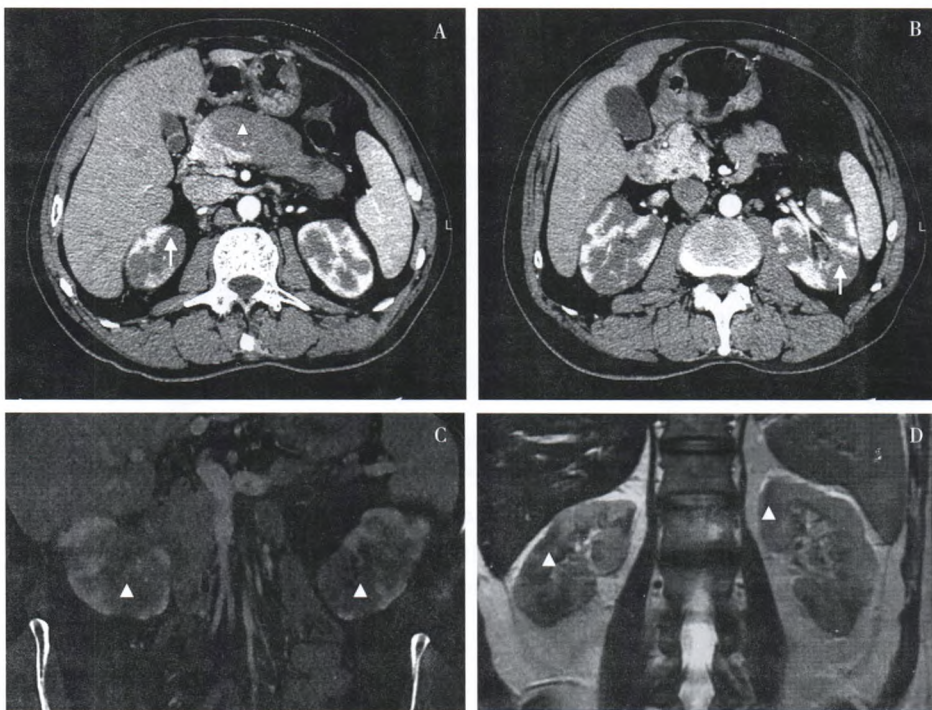


图1 肾脏增强 CT 及 MRI 图像

A、B:增强 CT 水平截面图示胰腺腺肿大,胰体尾部无强化(▲);双肾肿大,内可见多发大片无强化低密度影(↑);C:冠状位重建图示双肾多发斑片状强化减低区(▲);D: MRI 示双肾形态异常,并多发斑片状异常信号(▲)

“唇腺”黏膜活检标本 涎腺正常小叶结构存在,腺体以黏液腺为主,间质见少量浆细胞浸润。

骨髓细胞学 大致正常。

眼底 视乳头边界清,黄斑区正常,视网膜正常,动静脉比例 1:2,动脉硬化无。滤纸实验左右均小于 5 mm。泪膜破裂时间 3s。

肾活检

光镜 皮质肾组织 2 条,病变不均一。1 条组织慢性化病变明显,弥漫肾小管萎缩、间质显著增

宽、纤维化,呈席纹状分布(图 2A),15 个肾小球中 1 个球性废弃,肾小球皱缩明显,部分囊壁断裂伴细胞反应。另 1 条组织见 17 个肾小球,3 个球性废弃,余肾小球节段系膜区轻度增宽(图 2B),系膜基质增多,毛细血管祥开放尚好,囊壁节段增厚分层,局灶肾小管间质慢性化病变,片状肾小管萎缩、基膜增厚,间质增宽、纤维化,小灶性肾小管上皮细胞刷状缘脱落,慢性化区域间质较多浆细胞、单个核细胞和嗜酸性粒细胞浸润(图 2C)。PASM-Masson:阴性。

小叶间动脉弹力层增厚分层。

肾组织刚果红染色 阴性。

免疫荧光 IgG++，颗粒状沉积于系膜区(图 2D)，少量呈线样沉积于肾小管基底膜，IgA、IgM、C3、C1q 阴性。IgG 亚类染色 IgG1+，节段分布，呈颗粒状沉积于系膜区，IgG2+、IgG3+，少量线样沉积于肾小管基底膜。IgG4 阴性；轻链染色 κ Free Chain、λ Free Chain 均阴性。

免疫组化 IgG1 染色肾间质少量 IgG1 阳性细胞，个别区域>10 个/HP(图 2E)。IgG4 染色阴性

电镜 电镜下观察 1 个肾小球。肾小球节段系膜区轻度增宽，系膜基质增多，系膜区少量高电子密度的致密物沉积(图 2F)。肾小球毛细血管祥开放好，基膜厚 280~460 nm，基膜内皮下和上皮侧未见电子致密物沉积。足细胞足突节段融合，约 20%~30%，胞质内见吞噬溶酶体。肾小管基底膜未见电子致密物沉积。肾间质见浆细胞和巨噬细胞分布。

小结：(1)慢性间质性肾炎(伴血 IgG1 升高)；(2)免疫复合物相关性肾小球疾病。

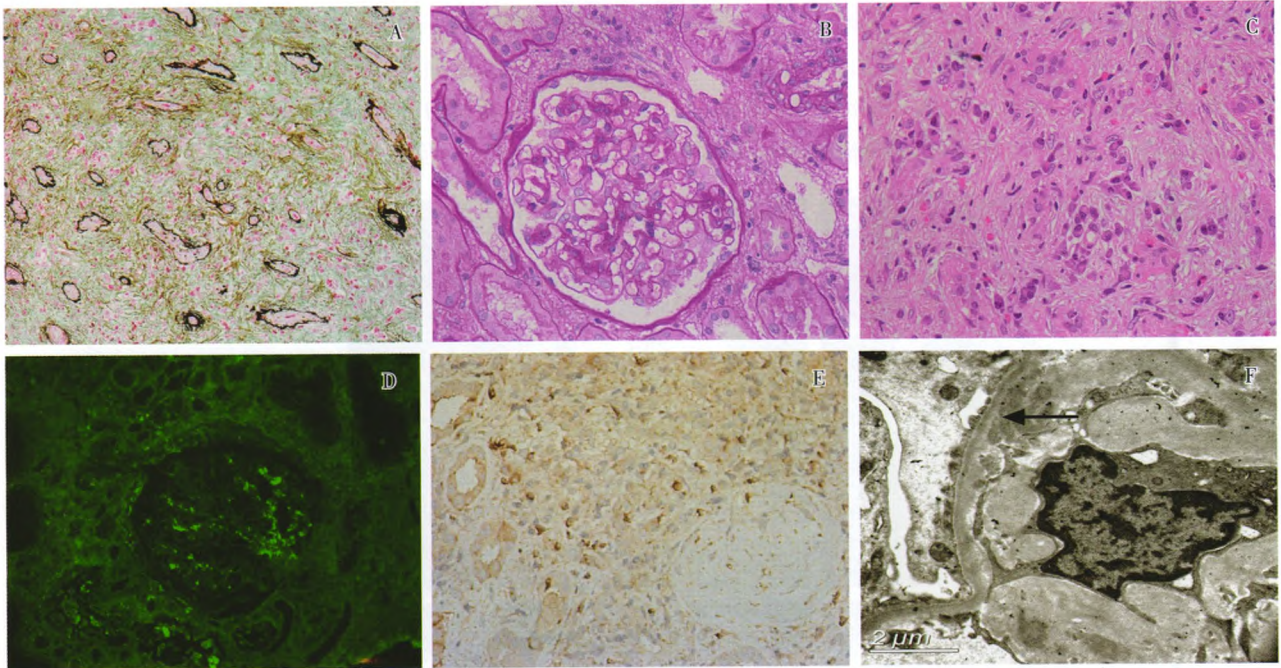


图 2 A: 肾间质席纹状纤维化、肾小管数量减少 (PASM-Masson, ×200); B: 肾小球节段轻度系膜增生 (PAS, ×400); C: 肾间质较多浆细胞、嗜酸性粒细胞和单个核细胞浸润 (HE, ×400); D: IgG++，颗粒状沉积于肾小球系膜区 (IF, ×400); E: 肾间质 IgG1 阳性细胞>10 个/HP (IHC, ×400); F: 肾小球系膜区电子致密物沉积 (↑) (EM)

予甲泼尼龙 0.25g×6d(共 1.5g)冲击治疗,后续泼尼松 30 mg/d 抗炎。患者应用激素后血糖升高,多次查血糖>11.0 mol/L,考虑类固醇性糖尿病,予米格列奈+阿卡波糖控制血糖。复查 SCr 114.9 μmol/L、IgG 15.5 g/L、Alb 41.2 g/L、Hb131 g/L、WBC 10.3×10⁹/L,予以出院。

讨 论

临床病理特点 患者中年男性,临床表现为多系统损害,累及肾脏、胰腺和血液系统。肾脏损害表现为少量蛋白尿,无镜下血尿,肾功能轻度降低,无

低蛋白血症,增强 CT 见双肾多发包块。腹部超声提示“胰腺炎”,血液系统表现为血白细胞降低。此外患者还有自身抗体 ANA 阳性,补体 C3 和 C4 降低,血清球蛋白和 IgG 升高。

组织学表现为局灶性慢性间质性肾炎,肾小管萎缩伴间质大量浆细胞和嗜酸性粒细胞浸润和编织状纤维化。肾小球节段轻度系膜增生性病变。免疫荧光仅见 IgG 肾小球沉积,少数萎缩肾小管基底膜阳性。电镜观察肾小球系膜区少量电子致密物沉积。因此组织学诊断考虑:(1)慢性间质性肾炎,(2)免疫复合物相关性肾小球疾病。

鉴别诊断 本例慢性间质性肾炎,间质大量浆细胞和嗜酸性粒细胞浸润,IgG 肾小管基底膜阳性沉积,临床为多系统损害、自身抗体阳性、低补体血症及球蛋白升高,提示为自身免疫性疾病相关,需要考虑狼疮性肾炎、干燥综合征、抗肾小管基膜(TBM)抗体间质性肾炎、变应性肉芽肿性血管炎和IgG4 相关间质性肾炎^[1-4]。

狼疮性肾炎相关的间质性肾炎通常与肾小球病变合并存在,组织学肾小球有多种免疫球蛋白和补体沉积,而本例肾小球仅IgG 肾小球阳性,其他免疫球蛋白和补体均为阴性。临床系统性红斑狼疮上不能明确诊断。因此狼疮性肾炎诊断不成立。

干燥综合征肾损害组织学表现多样,间质性肾炎是最常见的组织学表型。干燥综合征相关间质性肾炎,间质浸润细胞以浆细胞为主,伴有自身抗体阳性和球蛋白升高,本例临床虽然有眼干症状,滤纸试验和泪膜破裂时间均为阳性,但“唇腺”黏膜活检未见灶性淋巴细胞浸润,抗核抗体谱SSA和SSB抗体均为阴性。因此干燥综合征也可排除。

抗TBM抗体间质性肾炎也是一类少见的自身免疫相关性疾病,免疫荧光可见IgG和C3呈线样沉积于TBM,但是抗TBM抗体间质性肾炎间质浸润细胞通常以单核细胞和中性粒细胞浸润为主,血抗TBM抗体阳性,本例行血抗肾小球基膜(GBM)和抗TBM抗体检测均为阴性,不符合抗TBM抗体间质性肾炎诊断。

变应性肉芽肿性血管炎的组织学特点包括坏死性血管炎、组织嗜酸性粒细胞浸润和血管外肉芽肿,本例肾组织有大量嗜酸性粒细胞浸润,但并没有发现肉芽肿和坏死性血管炎,临床检测ANCA阴性,嗜酸性粒细胞正常,无哮喘、咯血、肉眼血尿、关节炎等症状,因此变应性肉芽肿性血管炎可能性不大。

IgG4相关性间质性肾炎组织学特点是间质大量IgG4阳性的浆细胞浸润,可伴有席纹状纤维化,免疫荧光可见TBM免疫复合物沉积,影像学弥漫性肾肿大,肾皮质有低密度病灶,血清学有血IgG4或总IgG升高,低补体血症,肾外有其他系统受累^[5-7]。参照IgG4相关性间质性肾炎的诊断标准,无论是梅奥中心^[8]还是日本肾脏病学会^[9]的诊断标准,本例非常类似IgG4相关性间质性肾炎,但是血IgG4明显降低,免疫组化染色肾间质浆细胞IgG4阴性,因此并不符合IgG4相关性间质性肾炎。然而

本例患者血总IgG明显升高,肯定存在某种IgG亚类的升高,血IgG亚类检测发现升高的IgG亚类主要为IgG1,进一步行肾组织IgG1免疫组化染色发现肾间质确实存在IgG1阳性浆细胞,个别高倍镜视野IgG1阳性浆细胞>10个。因此本例是伴血IgG1升高的间质性肾炎,并可能是第一例“IgG1相关性间质性肾炎”。

IgG及IgG亚类与肾脏疾病 IgG是再次免疫应答的主要抗体。根据 γ 重链铰链区的长度和二硫键的位置不同,人类IgG分为IgG1、IgG2、IgG3和IgG4四个亚类,含量比例大致分别为60%~70%、20%~30%、5%~8%、1%~4%,IgG亚类的生物学功能并不一样,IgG1和IgG3主要对于病毒和蛋白抗原有免疫应答,IgG2主要对细菌多糖抗原有免疫应答,IgG4与慢性过敏性刺激有关。IgG3和IgG1可以强力激活补体经典途径,IgG2激活补体替代途径,而IgG4则不会激活补体。可见IgG1和IgG4的生物学功能和激活补体的能力存在比较大的差异。组织学和影像学特点与IgG4相关肾病非常相似,但病因和发病机制可能并不相同。

不同的疾病血清和肾组织IgG亚类的分布不同。Zhang等^[10]检测了自身免疫性疾病包括特发性干燥综合征、系统性硬化症、系统性红斑狼疮、原发性胆汁性肝硬化患者血清的IgG亚型,发现和健康对照人群相比,IgG1/IgG和IgG3/IgG的比例增高,仅少数病例IgG4水平升高,和健康对照相比无显著差异。在自身免疫性疾病之间,原发性干燥综合征IgG1水平显著高于其他疾病,原发性胆汁性肝硬化IgG2和IgG3水平显著升高。Engelhart等^[11]回顾性分析了552例单一IgG亚型升高的病例,其中丙型肝炎和单克隆丙种球蛋白病与IgG1升高显著相关,甲状腺功能减退症和肠易激综合征(IBS)与IgG2升高显著相关,类风湿性关节炎与IgG1和IgG3升高相关,自身免疫性胰腺炎,阿司匹林引起的呼吸道疾病(AERD),鼻息肉,嗜酸性粒细胞增多症及乳糜泻与IgG4升高显著相关。

Hemminger等^[12]总结了肾活检免疫荧光IgG阳性疾病中IgG亚类的分布情况,其中IgG4相关性间质性肾炎伴有IgG TBM沉积,IgG亚类染色发现肾小管基底膜并不是仅IgG4阳性,4个IgG亚类均可阳性,而且IgG1和IgG3的阳性率达到100%,作者认为IgG1和IgG3可能与IgG4相关的间质性肾炎

相关的低补体血症有关。

本例除间质性肾炎外,肾小球表现为轻度系膜增生,免疫荧光 IgG 和 IgG1 肾小球系膜区沉积,电镜观察肾小球系膜区见少量电子致密物沉积,符合免疫复合物相关性肾小球疾病。在 IgG4 相关性肾病报道中有部分肾小球表现为膜性病变,且 PLA2R 抗体阴性,因此膜性肾病被认为是 IgG4 相关肾病的一种组织学表型^[13-15]。因此本例肾小球病变也有可能“IgG1 相关性间质性肾炎”肾小球组织学表型的一种。

小结:本例是一例具有自身免疫特征的间质性肾炎,临床表现为多系统损害,组织学和影像学表现非常类似 IgG4 相关性间质性肾炎,但是血清学提示 IgG1 升高,免疫组化发现 IgG1 阳性浆细胞,提示该例为伴血 IgG1 升高的间质性肾炎,并可能是第一例“IgG1 相关间质性肾炎”。目前 IgG4 相关性间质性肾炎已经越来越多的被报道和认识,然而 IgG1 在 IgG 亚类中含量最多,IgG3 激活补体能力最强,本例的发现提醒我们,在伴 IgG 升高的间质性肾炎的病理诊断过程中,出现血清升高和组织阳性浆细胞的 IgG 亚类并不一定是 IgG4,需要全面的评估血清和组织的 IgG 亚类。

参 考 文 献

- 1 Houghton DC, Troxell ML. An abundance of IgG4+ plasma cells is not specific for IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Mod Pathol*, 2011, 24(11):1480-1487.
- 2 Ayuzawa N, Ubara Y, Keiichi S, et al. Churg-Strauss syndrome with a clinical condition similar to IgG4-related kidney disease: a case report. *Intern Med*, 2012, 51(10):1233-1238.
- 3 Yahata M, Takahashi S, Nakaya I, et al. Possible IgG4-related kidney disease requiring a differential diagnosis of membranous lupus nephritis. *Intern Med*, 2012, 51(13):1731-1736.

- 4 Kawano M, Suzuki Y, Yamada K, et al. Primary Sjogren's syndrome with chronic tubulointerstitial nephritis and lymphadenopathy mimicking IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*, 2015, 25(4):637-641.
- 5 Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int*, 2010, 78(10):1016-1023.
- 6 Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Honda K, et al. Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease. *Hum Pathol*, 2012, 43(4):536-549.
- 7 Cortazar FB, Stone JH. IgG4-related disease and the kidney. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(10):599-609.
- 8 Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(7):1343-1352.
- 9 Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(5):615-626.
- 10 Zhang H, Li P, Wu D, et al. Serum IgG subclasses in autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(2):e387.
- 11 Engelhart S, Glynn RJ, Schur PH. Disease associations with isolated elevations of each of the four IgG subclasses. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2017, 47(2):276-280.
- 12 Hemminger J, Nadasdy G, Satoskar A, et al. IgG Subclass Staining in Routine Renal Biopsy Material. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(5):617-626.
- 13 Nishi S, Imai N, Yoshita K, et al. Ultrastructural studies of IgG4-related kidney disease. *Intern Med*, 2015, 54(2):147-153.
- 14 Fervenza FC, Downer G, Beck LH Jr, et al. IgG4-related tubulointerstitial nephritis with membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(2):320-324.
- 15 Omokawa A, Komatsuda A, Hirokawa M, et al. Membranous nephropathy with monoclonal IgG4 deposits and associated IgG4-related lung disease. *Clin Kidney J*, 2014, 7(5):475-478.

[收稿日期] 2017-11-20
(本文编辑 凡 心 律 舟)