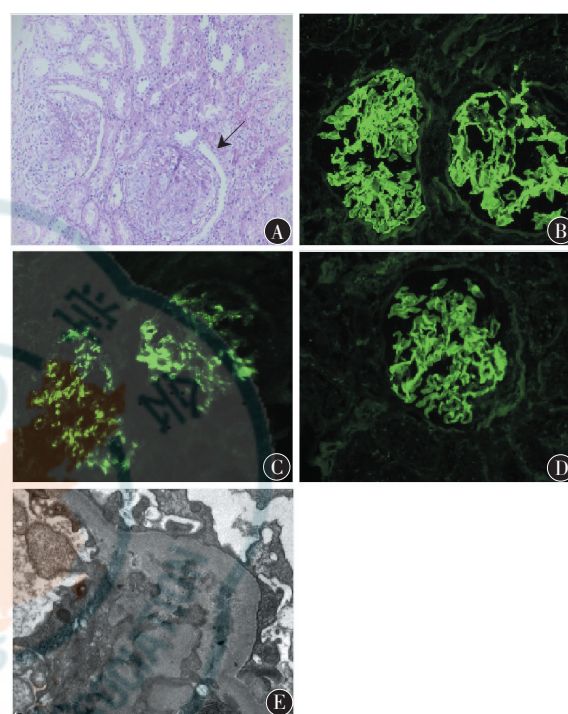


## • 病例报告 •

## 非典型抗肾小球基底膜病合并 IgA 肾病一例

周霜 何强 陈茂盛 金娟 刘岳明

患者,女,31岁,因“尿检异常伴肌酐升高半个月”入院。半个月前因“子宫肌瘤”在当地医院住院,期间查尿常规示隐血3+,蛋白3+,红细胞计数 $1.0891 \times 10^9$ 个/L,24 h 尿蛋白量4.0 g;肾功能示肌酐 $114 \mu\text{mol/L}$ ,于2016年7月14日行肾穿刺术。术后多次复查肌酐提示进行性升高,7月19日肌酐 $226 \mu\text{mol/L}$ 。为进一步诊治转入浙江省人民医院。查体:血压(BP)117/79 mmHg,心肺腹无特殊,双下肢无凹陷性水肿。辅助检查:抗核抗体阳性(1:100),抗线粒体抗体阳性;中性粒细胞胞质抗体(ANCA)阴性,抗肾小球基底膜(GBM)抗体阴性(19.7 RU/ml)(正常值0~20 RU/ml);尿常规示蛋白3+,隐血3+,红细胞计数 $7.728 \times 10^8$ 个/L;血常规示白细胞 $3.94 \times 10^9/\text{L}$ ,血红蛋白 $110.0 \text{ g/L}$ ,血小板 $184 \times 10^9/\text{L}$ ,免疫球蛋白+;IgG 11.5 g/L(正常范围8.0~14.5 g/L),IgA 2.05 g/L(正常范围1.14~2.26 g/L),IgM 1.63 g/L(正常范围0.77~1.93 g/L),C<sub>3</sub> 0.87 g/L(正常范围0.8~1.5),C<sub>4</sub> 0.17 g/L(正常范围0.2~0.6 g/L);白蛋白32.1 g/L(正常范围35~55 g/L),尿素8.14 mmol/L,肌酐 $247.9 \mu\text{mol/L}$ ,尿酸 $373 \mu\text{mol/L}$ ;血沉17.0 mm/h(正常范围0~20 mm/h);双肾B超:101 mm×42 mm(右),115 mm×45 mm(左)。肾组织病理检查:光镜:33个肾小球,2个球性硬化,8个细胞性、1个细胞纤维性、4个节段细胞性新月体形成,5个球包曼囊壁有断裂,4个球血管节段纤维素样坏死,8个球血管缺血皱缩,13个球外周与囊壁粘连,局灶囊壁增厚分层;间质慢性病变轻度(约15%)。免疫荧光:IgA(4+)、IgM(3+)、C<sub>3</sub>(3+)弥漫球性系膜区颗粒状沉积;IgG(4+)、IgG<sub>1</sub>(3+)、IgG<sub>4</sub>(2+)弥漫球性血管袢线状沉积;IV型胶原a1、a3、a5均连续性阳性;κ轻链(4+),λ轻链(3+),呈弥漫球性系膜区、血管袢颗粒状、线状沉积。电镜:足突部分融合,系膜区可见少量电子致密物沉积。



注:A:细胞性新月体形成(PAS染色×200);B:IgG弥漫球性血管袢线状沉积(免疫荧光×400);C:IgA弥漫球性系膜区颗粒状沉积(免疫荧光×400);D:κ轻链在毛细血管袢线状沉积(免疫荧光×400);E:系膜区可见少量电子致密物沉积(电镜×4000)

图1 患者肾组织病理改变

积。见图1。诊断:非典型抗GBM病伴IgA肾病伴新月体形成(41.9%)。患者血浆置换5次,甲泼尼龙500 mg冲击3 d后改为40 mg/d,并联合环磷酰胺1.0 g冲击1次(7月25日)及静脉丙种球蛋白20 g×5 d(8月2日至8月6日)等治疗,期间抗GBM抗体逐渐下降(8月11日抗GBM抗体2.4 RU/ml),但肾功能进行性损害(8月14日肌酐为 $376.0 \mu\text{mol/L}$ ),血红蛋白下降至 $80.0 \text{ g/L}$ (8月11日);8月2日尿蛋白2+,红细胞计数 $5.8664 \times 10^9$ 个/L。患者及家属商议后要求转南京军区总医院,后电话随访得知患者肌酐下降(具体不详),目前失访。

**讨论** 抗GBM病是指外周循环中抗GBM抗体形成,并在肾脏和(或)肺组织中沉积,从而导致肾损害和(或)肺出血的一组少见的自身免疫性疾病,其靶抗原为IV型胶原a3链的非胶原区(a3NC1)<sup>[1]</sup>。60%~80%抗GBM病患

DOI: 10.3760/ema.j.issn.1001-7097.2017.04.012

基金项目:国家卫生和计划生育委员会科研基金(WKJ2013-2-002);浙江省科技计划项目(2014C03047-2);浙江省医药卫生科技计划(2015KYA025);浙江省中医药科学研究基金项目(2015ZA011);卫生高层次医坛新秀人才培养计划项目(2013)

作者单位:310014 杭州,浙江省人民医院肾脏病科(周霜(进修医师,工作单位:318000 浙江省台州市,台州市中医院肾内科)

通信作者:何强,Email:strong\_he@163.com

者有明显的肺和肾脏的临床表现,20%~40%仅有肾脏表现,少于10%仅有肺部表现,极少存在其他免疫球蛋白IgA或IgM参与抗GBM病。非典型的抗GBM病是最近新提出的,它主要表现为免疫球蛋白IgG沿着基底膜呈线性沉积,血清中抗GBM抗体阴性,新月体比例不多,C<sub>3</sub>沉积少,病情平稳,肾功能损害进展缓慢,甚至肾功能正常,约27%发展成终末期肾病<sup>[2]</sup>。本例患者主要病理表现为IgA、IgM、C<sub>3</sub>弥漫球性系膜区颗粒状沉积,IgG、IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>4</sub>弥漫球性血管袢线状沉积,并有新月体形成(41.9%),结合临床肾功能进行性损害,实验室指标抗GBM抗体阴性,考虑为非典型抗GBM病合并IgA肾病,排除新月体性IgA肾病(新月体性IgA肾病为新月体累及肾小球数量和占肾小球囊腔面积同时≥50%<sup>[2]</sup>)。

有学者指出,抗体结合部位对基底膜的成分产生反应,免疫球蛋白链不受抗原结合部位约束(如电荷、序列、浓度),基底膜本身异常,这些都可能导致非典型抗GBM病中IgG在基底膜上的线性沉积<sup>[3]</sup>。而血清抗GBM抗体阴性的发生机制目前尚不清楚,目前认为可能与缺乏传统a3NC1,或抗体效价过低有关。Glassock<sup>[4]</sup>曾提出“immunological sink”的假说,该假说是指高亲和力的抗体经过一定区域时通过免疫吸附从循环中迅速被清除,只留下低水平低亲和力的抗体,通过ELISA检测可能出现血清阴性结果;1967年首次发现抗GBM病时发现,当患者行双肾切除后,循环中的抗GBM抗体迅速升高,这间接佐证了这一假说。

相对于典型的抗GBM病,非典型的抗GBM病预后更好;但本例患者临床表现为急进性肾小球肾炎,与经典抗GBM病临床表现相似,这可能与合并IgA肾病有关。抗GBM肾炎合并IgA肾病的病例是非常罕见的。这可能是由于抗GBM病为新月体肾炎,进展迅速,其幸存的肾小球数量非常有限,即使存在IgA肾病,也可能观察不到IgA肾病的病理特征。抗GBM肾炎和IgA肾病的关系,目前仍不清楚。其中一个假设是,IgA相关的免疫复合物促进免疫和炎症反应,导致GBM构象变化和抗原表位暴露,从而增

加抗GBM抗体产生<sup>[5]</sup>。

抗GBM病为新月体肾炎,宜早期进行抗GBM及ANCA等相关检查,必要时行肾穿刺以明确诊断,及早治疗。Cui等<sup>[6]</sup>研究比较抗GBM病不同治疗方法的效果,发现抗GBM病较好的治疗方案是大剂量的糖皮质激素、环磷酰胺及血浆置换的联合治疗。

## 参 考 文 献

- [1] Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti - GBM nephritis[J]. N Engl J Med, 2010, 363(4): 343 - 354. DOI: 10.1056/NEJMoa0910500.
- [2] 尚伟锋,王迪,葛树旺,等. IgA肾病合并抗肾小球基底膜病例报告并文献复习[J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(1): 40-43. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20150115.
- [3] Nasr SH, Collins AB, Alexander MP, et al. The clinicopathologic characteristics and outcome of atypical anti - glomerular basement membrane nephritis[J]. Kidney Int, 2016, 89(4): 897-908. DOI: 10.1016/j.kint.2016.02.001.
- [4] Glassock RJ. Atypical anti - glomerular basement membrane disease: lessons learned[J]. Clin Kidney J, 2016, 9(5): 653-656. DOI: 10.1093/ckj/sfw068.
- [5] Trpkov K, Abdulkareem F, Jim K, et al. Recurrence of anti - GBM antibody disease twelve years after transplantation associated with de novo IgA nephropathy[J]. Clin Nephrol, 1998, 49(2): 124-128.
- [6] Cui Z, Zhao J, Jia XY, et al. Anti - glomerular basement membrane disease: outcomes of different therapeutic regimens in a large single - center Chinese cohort study[J]. Medicine (Baltimore), 2011, 90(5): 303 - 311. DOI: 10.1097/MD.0b013e31822f6f68.

(收稿日期:2016-09-30)

(本文编辑:蔡佳琳)