

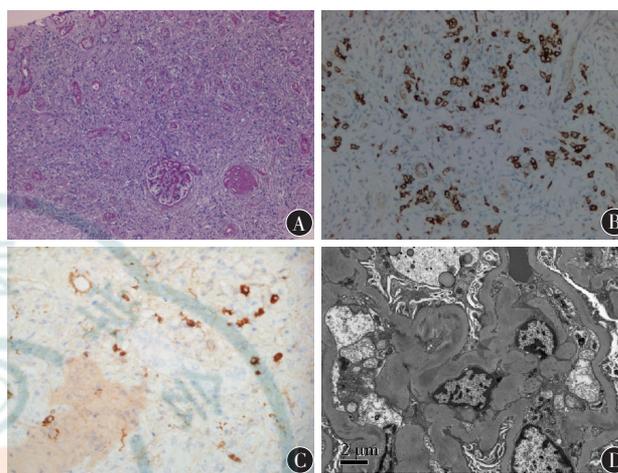
· 病例报告 ·

IgG4 相关性小管间质性肾炎伴糖尿病肾病一例

康慧 刘建强 于金宇 吴珊 许钟镐 远航

患者男, 54 岁, 因左上腹部不适 2 年、夜尿增多 1 个月余、乏力 1 周入院。患者 2 年前无明显诱因觉左上腹不适, 伴恶心、腹胀而就诊。血生化检查: 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 79.5 U/L (正常值 15 ~ 40 U/L); 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 103.3 U/L (正常值 9 ~ 50 U/L)。抗核抗体 (ANA) 均质型 1:3200 阳性 (正常值 < 1:100); 血清 IgG4 6.76 g/L (正常值 0.03 ~ 2.01 g/L)。尿常规、肾功能等检查未见异常。结合胰腺 CT 结果临床诊断为 IgG4 相关性自身免疫性胰腺炎 (immunoglobulin G4-related autoimmune pancreatitis, IgG4-RAIP), 给予泼尼松 30 mg/d 口服, 后逐渐减量至 5 mg/d, 持续应用泼尼松 18 个月后停药。1 个月前患者出现夜尿增多, 伴全身乏力 1 周, Scr 321.9 $\mu\text{mol/L}$ 而再次入院。既往有糖尿病病史 3 年, 规律应用生物合成人胰岛素注射液 (诺和灵 R) 和甘精胰岛素控制血糖; 高血压病史 1 年, 口服厄贝沙坦氢氯噻嗪控制血压。入院查体: BP 131/78 mmHg, 双下肢轻度水肿。实验室检查: RBC $3.61 \times 10^{12}/\text{L}$, Hb 107 g/L, 血 BUN 17.41 mmol/L, Scr 344.2 $\mu\text{mol/L}$, 尿蛋白 (1+) 至 (3+), 尿蛋白量 0.56 g/24 h, 尿糖阴性, 尿比重正常; 血清白蛋白 37.5 g/L, IgG 23.2 g/L, 补体 C3 0.33 g/L, C4 0.02 g/L, IgG4 3.01 g/L, 糖化血红蛋白 6.5%; 眼底检查示: 双眼视网膜出血。腹部 CT 检查提示: 双肾饱满, 密度欠均匀。

肾组织病理检查: 光镜下见肾小球系膜细胞和基质弥漫轻度增生, 多数肾小球囊周轻度纤维性增厚; 肾小管多灶状、片状萎缩伴部分肾小管消失, 肾间质见多量弥漫淋巴细胞、巨噬细胞和浆细胞浸润, 偶见有嗜酸粒细胞, 肾间质弥漫纤维组织增生伴席纹样排列 (见图 1A)。免疫荧光检查示: IgA、IgM、IgG、C3、C4、C1q、F 均为阴性。免疫组化检查示: CD138 阳性细胞数 > 10 个/高倍视野 (见图 1B), IgG4 阳性细胞数 > 4 个/高倍视野 (见图 1C)。电镜下见肾小球系膜细胞和基质轻度增生, 基底膜节段均质性增厚, 节段上皮、基底膜内及系膜区电子致密物沉积, 上皮足突广泛融合; 肾小管基底膜及包曼囊可见团块状电子致密物沉积, 肾间质淋巴单核细胞及浆细胞浸润



注: A: 光镜检查 (PAS $\times 200$); B: 免疫组化 (CD138 $\times 400$); C: 免疫组化 (IgG4 $\times 400$); D: 电镜 ($\times 8000$, 由北京大学第一医院提供)

图 1 患者肾组织病理改变

伴胶原纤维显著增生 (由北京大学第一医院提供, 见图 1D)。病理诊断: 符合 IgG4 小管间质性肾炎 (IgG4-tubulointerstitial nephritis, IgG4-TIN) 合并早期糖尿病肾病, 不排除合并免疫复合物介导的肾小球肾炎。

入院后患者 Scr 进行性上升, 给予 60.0 mg/d 泼尼松治疗, 4 周后 Scr 降至 178.9 $\mu\text{mol/L}$, 泼尼松减量至 45.0 mg/d, 并以每 2 周减 5.0 mg 速度减量至 20.0 mg/d, 4 周后再以每 2 周减 2.5 mg 速度至 10.0 mg/d, 并维持至今。定期随访, 患者 Scr 稳定在 160.0 $\mu\text{mol/L}$ 左右。RBC 及 Hb、IgG4、补体水平恢复正常。乏力减轻, 夜尿减少, 血压、血糖控制良好。

讨论 IgG4 相关性疾病 (IgG4-related disease, IgG4-RD) 是一种以 IgG4 阳性浆细胞和 CD4+T 淋巴细胞为主的淋巴浆细胞性组织浸润为特征性疾病, 可以累及 1 个或多个器官, 表现为受累器官的肿瘤样肿胀和以“席纹状”为特征的组织纤维化^[1]。本例以消化道症状起病, 临床诊断为 IgG4-RAIP, 糖皮质激素治疗后病情明显改善。停药 1 个月开始出现夜尿增多, 伴有肾功能异常、血 IgG4 升高, CT 检查示双肾饱满, 密度欠均匀。结合既往 IgG4-RAIP 病史, 首先考虑 IgG4-RD。肾组织病理检查结果符合 IgG4-TIN 的病理改变特点^[1]: 席纹状纤维化, IgG4 阳性浆细胞浸润, 轻度嗜酸粒细胞浸润。结合电镜检查结果,

DOI: 10.3760/ema.j.issn.1001-7097.2018.09.010

基金项目: 国家自然科学基金 (81370830、81000300)

作者单位: 130021 长春, 吉林大学白求恩第一医院肾病内科

通信作者: 远航, Email: hangyuan75@foxmail.com

临床诊断为 IgG4-TIN。2015 年 IgG4-RD 治疗国际共识指出:对于诱导治疗成功后复发的患者,糖皮质激素仍为一线选择的治疗方案,除非存在糖皮质激素应用禁忌证,维持治疗阶段可考虑联合免疫抑制剂^[2]。本例患者以肾功能不全起病,病理提示 IgG4-TIN 合并早期糖尿病肾病,因血糖稳定,故仍选择激素为一线治疗方案。

患者糖尿病病史 3 年,入院糖化血红蛋白 6.5%,存在视网膜病变,肾组织病理检查有系膜细胞和基质增生、基底膜节段均质性增厚等糖尿病肾病病理表现。治疗中通过调节胰岛素维持血糖稳定,并在随访中监测尿微量白蛋白水平,观察糖尿病肾病的进展情况。患者病程中存在 ANA 滴度增高及补体 C3、C4 水平降低,符合 IgG4-TIN 特点,但发生机制仍不明确^[3]。IgG4-RD 累及肾小球时,以膜性肾病多见^[4]。本例电镜下有上皮下、基底膜内及系膜区电子致密物节段性沉积,上皮足突广泛融合,但免疫荧光均阴性,无法区分原发与继发性膜性肾病,患者目前无肾病综合征表现,可视病情发展决定是否进一步明确该患者肾小球病变类型。本例患者具有典型的 IgG4-RD 临床及病理表现,同时伴早期糖尿病肾病表现,后续治疗将密切关注相关指标变化,必要时重复肾活检。

参 考 文 献

[1] Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease[J]. *Mod Pathol*, 2012, 25(9): 1181-1192. DOI: 10.1038/modpathol.2012.72.

[2] Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(7): 1688-1699. DOI: 10.1002/art.39132.

[3] 张伟, 薛峰, 刘孟春, 等. 36 例 IgG4 相关性疾病的临床分析 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2016, 32(4): 253-258. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2016.04.003.

[4] Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis[J]. *Kidney Int*, 2010, 78(10): 1016-1023. DOI: 10.1038/ki.2010.271.

(收稿日期:2018-04-02)

(本文编辑:孙玉玲)

· 读者·作者·编者 ·

中华医学会杂志社关于论文二次发表的声明

某些由政府机构和专业组织制定的指南以及作者以其他语言发表的科研成果等,需要让更多的读者了解。根据国际惯例(参考《向生物医学期刊投稿的统一要求》)和我国的实际情况,凡符合下列条件并提供相应材料,中华医学会系列杂志允许或接受论文用同一种语言或另一种语言的二次发表。

1. 作者须征得相关期刊的同意,首次发表论文的期刊和准备二次发表的期刊均无异议。作者需向二次发表的期刊提供首次发表该文期刊的同意书,论文首次发表的时间和论文复印件、单行本或原稿。

2. 尊重首次发表的权益,二次发表至少在首次发表 1 周之后。

3. 二次发表的论文应面向不同的读者,建议节选或摘要刊登。

4. 二次发表的论文须完全忠实原文,真实反映原有的资料及观点,作者的顺序不能改动。

5. 在二次发表的题名中应标出是某篇文章的二次发表(全文、节选、全译或节译)。

6. 在二次发表的题名页脚注中,要让读者、同行和文献检索机构知道该文已经全文或部分发表过,并标引首次发表的文献。如:“本文首次发表在《中华内科杂志》, 2006, 45(1): 21-24”, 英文为“*This article is based on a study first reported in the Chin J Intern Med, 2006, 45 (1): 21-24*”。

7. 美国国立医学图书馆不提倡对翻译文章二次发表,如果文章首次发表在 Medline 收录的杂志中,将不再标引翻译文章。

中华医学会杂志社