

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.036

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.036>

· 临床病例讨论 ·

IgG4相关性肾病1例

谢轲, 张庆红, 史秀岩

(湖北医药学院附属太和医院肾病内科, 湖北 十堰 442000)

[摘要] IgG4相关性肾病(IgG4-related kidney disease, IgG4-RKD)是IgG4相关疾病累及肾脏的一种表现形式, 临床相对罕见。其主要特征为血清IgG4水平升高以及IgG4阳性细胞浸润肾间质, 临床上常表现为急性或慢性肾功能不全。湖北医药学院附属太和医院收治1例明确诊断为IgG4-RKD并行糖皮质激素治疗有效的患者。该患者虽有反复发作性胰腺炎, 但最终经肾穿刺活检确诊为IgG4-RKD, 故此类疾病在以消化系统为首发表现时, 需同时注意是否合并多系统损伤, 以早期发现并干预。本例患者此次发病表现为双下肢无力, 无其他阳性症状及体征, 血清学检查提示IgG4水平明显升高, 肾活检提示肾间质炎性细胞浸润及纤维化, 进一步行免疫组织化学可见大量IgG4阳性细胞。

[关键词] 肾损害; IgG4; IgG阳性细胞; IgG4相关性肾病

IgG4-related kidney disease: A case report

XIE Ke, ZHANG Qinghong, SHI Xiuyan

(Department of Nephrology, Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan Hubei 442000, China)

Abstract IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) is a manifestation of IgG4-related diseases involving the kidneys and is relatively rare in clinical practice. Its main features are elevated serum IgG4 levels and IgG4-positive cells infiltrating renal interstitial, clinically often manifested as acute or chronic renal insufficiency. This article reported a case of definitive diagnosis of IgG4-RKD in parallel with glucocorticoid therapy. Although the patient had recurrent pancreatitis, he was diagnosed with IgG4-RKD by renal biopsy. When the disease is published in the digestive system, it is necessary to pay attention to whether or not to incorporate multiple systemic injuries for early detection and intervention. The clinical manifestations of the patients were weakness of the lower limbs, no other positive symptoms and signs, serological examination showed that the level of IgG4 was significantly increased, renal biopsy prompted renal interstitial inflammatory cell infiltration and fibrosis, and further immunohistochemistry showed a large number of IgG4-positive cells.

Keywords kidney injury; IgG4; IgG positive cells; IgG4-related kidney disease

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-16

通信作者 (Corresponding author): 史秀岩, Email: 792915646@qq.com

基金项目 (Foundation item): 湖北省教育厅 (B2013117)。This work was supported by the Hubei Provincial Department of Education, China (B2013117).

IgG4相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)是一种与IgG4淋巴细胞密切相关的慢性系统性疾病, 该类疾病以血清IgG4水平升高以及IgG4阳性细胞浸润多种器官组织为特征, 常见受累器官包括泪腺、胰腺、腹膜后间隙及肾脏等, 累及的器官或组织由于慢性炎症及纤维化进程可导致弥漫性肿大, 当其累及肾脏时称为IgG4相关性肾病(IgG4-related kidney disease, IgG4-RKD)。目前关于IgG4-RKD的致病机制、临床表现、病理生理表现、治疗方案的认识尚不充分, 易出现漏诊、误诊情况。本文报道1例明确诊断为IgG4-RKD的病例, 并对其后期治疗进行了追踪。

1 临床资料

患者, 中年男性, 因“双下肢酸痛无力2个月”入院, 无其他阳性伴随症状, 入院相关查体未见阳性体征。既往有梗阻性黄疸、复发性胰腺炎病史, 并行糖皮质激素治疗完全缓解; 唾液腺手术史。入院查血常规: 嗜酸性粒细胞0.95 G/L, 红细胞3.29 T/L, 血红蛋白98 g/L。血生化: 总蛋白94.7 g/L, 球蛋白56.7 g/L, 白蛋白38 g/L, 尿素12.23 mmol/L, 肌酐229.8 μ mol/L, 尿酸450.6 μ mol/L, 胱抑素1.71 mg/L。体液免疫: IgG 42.8 g/L, IgA 1.52 g/L, IgM 0.76 g/L, C3 0.68 g/L, C4 0.2 g/L。ANA阳性, 血清免疫电泳: 多克隆高丙种球蛋白血症; IgG4>14.9 g/L。尿分析: 蛋白2+, 隐血2+; 24 h尿蛋白定量: 1.36 g/24 h。肌电图: 双侧股神经、坐骨神经及其分支神经源性损害。胸部CT: 慢性支气管炎、肺气肿伴双肺少许炎症, 纵膈多发肿大淋巴结。心脏彩超: 二、三尖瓣少量返流, 左室舒张功能减退, 射血分数(ejection fraction, EF)为63%。泌尿系彩超: 双肾肿胀。

肾脏病理: 光镜下见2条皮髓质交界, 21个肾小球; 少数节段肾小球系膜细胞轻度增生, 基质增多, 内皮细胞未见明显增生, 肾小球基底膜未见明显增厚; 弥漫性肾间质炎性细胞浸润, 可见嗜酸性粒细胞、浆细胞、淋巴细胞、单核细胞浸润(图1~2)。六胺银套马松染色(PASM-Masson): 肾小球基底膜未见明显增厚, 可见肾小球系膜区少量嗜复红蛋白沉积, 弥漫性间质水肿伴纤维化, 局灶肾小管萎缩, 多灶状肾小管上皮细胞刷状缘脱落, 可见少量蛋白管型; 血管未见异常。免疫荧光: 镜下见

2个肾小球, IgA(\pm), IgG(1+), IgM(-), C3(-), C1q(-), IgG4(1+); IgG1, IgG2, IgG3阴性, κ , λ 阴性。电镜示: 毛细血管袢排列基本规则, 内皮细胞无明显增生; 毛细血管基底膜无明显改变, 未见明显电子致密物沉积; 足细胞肿胀、部分空泡变, 足突部分融合; 少数节段系膜基质轻度增生, 系膜区未见明显电子致密物沉积; 肾间质炎症细胞浸润。免疫组织化学: CD38, CD138, IgG4阳性(图3~5), 且IgG4阳性浆细胞每高倍镜下170个, CD38阳性细胞每高倍镜下305个, 其比值为55.73%。

据患者病史、临床表现及相关检查, 考虑诊断为IgG4-RKD, 并予以糖皮质激素治疗6个月, 动态监测肾功能示血肌酐水平逐渐下降, 蛋白尿减轻。

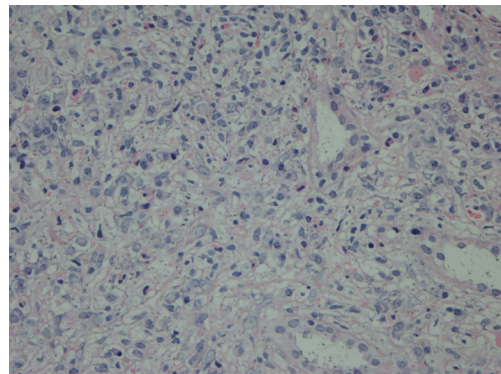


图1 弥漫性肾间质炎性细胞浸润, 嗜酸性粒细胞、浆细胞、淋巴细胞、单核细胞浸润(HE, \times 400)

Figure 1 Diffuse renal interstitial inflammatory cell infiltration, eosinophils, plasma cells, lymphocytes, and monocytes infiltration (HE, \times 400)

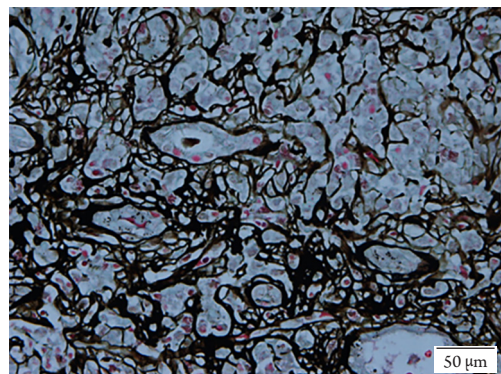


图2 弥漫性肾间质水肿伴纤维化(PAS, \times 400)

Figure 2 Diffuse renal interstitial edema and fibrosis (PAS, \times 400)

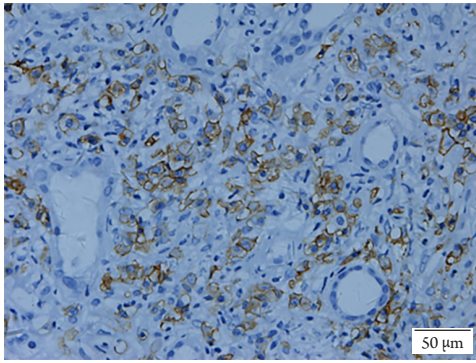


图3 CD38阳性细胞(细胞膜棕色), 305个/HP (IHC, × 400)
Figure 3 CD38 positive cells (membrane brown), 305 cells/HP (IHC, × 400)

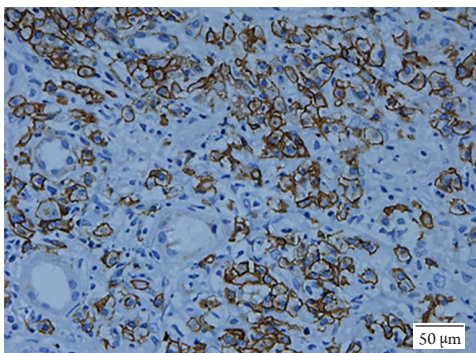


图4 CD138阳性细胞(细胞膜棕色), 420个/HP (IHC, × 400)
Figure 4 CD138 positive cells (cell membrane brown), 420 cells/HP (IHC, × 400)

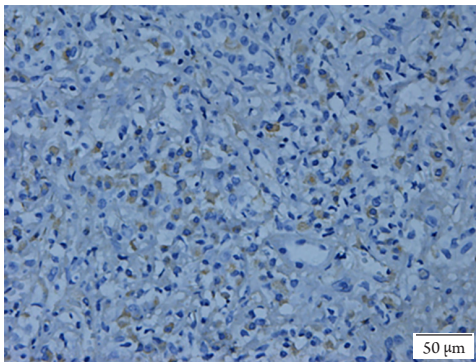


图5 IgG4阳性细胞(细胞质棕色), 170个/HP (IHC, × 400)
Figure 5 IgG4-positive cells (cytoplasmic brown), 170 cells/HP (IHC, × 400)

2 讨论

IgG4-RKD作为IgG4-RD常见类型之一, 其受累的肾脏主要表现为肾间质肾炎, 而较少损伤肾小球组织, 主要包括IgG4相关性小管肾间质肾炎(IgG4-

related tubulointerstitial nephritis, IgG4-related TIN)和IgG4相关性膜性肾病(IgG4-related membranous nephropathy, IgG4-related MN)。据报道^[1-4], IgG4-RKD平均发病年龄为65岁, 男性更为常见, 多数临床表现轻微, 常为原因不明的急慢性肾功能不全和微量蛋白尿。IgG4-RD实验室特点为血浆IgG4水平升高, 虽然约30%的IgG4-RD患者血清IgG4水平正常, 但几乎所有的IgG4-related TIN患者都有高水平的血清IgG4, 其中约90%的患者有高水平血清总IgG^[1,4]。研究^[1,4]显示: 约50%的IgG-RKD患者平均血清总IgG为3 000 mg/dL, IgG4平均水平约900 mg/dL(正常<109 mg/mL), 70%的IgG4-RKD患者中存在低补体血症和高血清IgE水平, 33%~48%的IgG4-RKD患者嗜酸性粒细胞增多, 自身抗体谱、抗中性粒细胞胞浆抗体、M蛋白、冷球蛋白多呈阴性; C反应蛋白水平通常偏低。IgG4-RKD光镜下可见肾间质弥漫性和/或多发性淋巴细胞浸润, 可有嗜酸性粒细胞浸润, 并在炎症细胞浸润较密集处可有不同程度的纤维化, 典型改变为席文状纤维化, 单纯IgG4-related TIN很少累及小球和血管^[5-6]。

目前IgG4-RKD的诊断多依赖于肾病理检查, 尤其是IgG4阳性细胞的免疫组织化学检查。2011年日本学者Umehara等^[7]制定的IgG4-RD诊断标准为: 1)器官损伤或受累; 2)血清IgG4浓度>1.35 g/L; 3)组织病理示大量淋巴细胞、浆细胞浸润并有纤维化表现, IgG4阳性浆细胞与IgG阳性浆细胞比值>40%, 且IgG4阳性浆细胞>10个每高倍镜视野。满足1)~3)即可明确诊断IgG4-RD。但若要进一步诊断IgG4-RKD, 则需满足肾活检标本中IgG4阳性细胞>10个/HP^[8]。本例患者临床表现为中度蛋白尿及原因不明的肾功能异常, 血清IgG4>14.9 g/L, 肾脏病理示弥漫性肾间质淋巴细胞、浆细胞浸润, 弥漫性肾间质水肿及纤维化, 伴肾小管萎缩, 免疫组织化学示IgG4阳性浆细胞与总浆细胞比值为55.73%(>40%), IgG4阳性浆细胞数为170/HP(>10/HPF), 满足上述诊断标准, 诊断IgG4-RKD明确。此外, 本例患者肾脏病理虽然存在间质纤维化, 但并没有观察到典型的席文状纤维化, 分析原因如下: 1)肾活检为穿刺活检, 所得标本有限, 可能未采集到典型病变部位; 2)该标本纤维化程度较轻, 提示可能受累肾脏本身发生的席文状纤维化改变就很少。

本例患者既往有梗阻性黄疸、反复胰腺炎病史, 且糖皮质激素治疗可完全缓解, 临床诊断为自身免疫性胰腺炎。入院查胸部CT示纵膈淋巴结肿大, 肌电图示双侧股神经、坐骨神经及其分支

神经源性损害, 故需警惕患者可能合并 IgG4-RD 多系统损害。考虑到临床上 IgG4-RD 的神经受累比较少见, 多以硬膜脑炎和垂体炎为主, 周围神经受累更是罕见^[9], 故此次住院未行脑脊液等相关检查。遂为明确患者是否合并 IgG4-RD 系统损害, 可在后期随访中完善相关检查。

目前糖皮质激素是 IgG4-RD 的一线治疗药物, 指南推荐起始剂量为 0.6 mg/(kg·d⁻¹), 维持 2~4 周, 后逐渐减量, 维持剂量 5~10 mg/d; 若疾病难以缓解或已复发, 可加用其他免疫抑制及 B 细胞拮抗剂等治疗^[10]。但对 IgG4-RKD 的治疗尚无统一论, 既往研究^[11]报道了糖皮质激素对 IgG4-TIN 有效, 而其他治疗方案在 IgG4-TIN 有效的报道较为少见。在本病例中, 患者既往反复发作胰腺炎糖皮质激素治疗可完全缓解, 本次治疗同样也是选用的糖皮质激素。患者住院期间予以静脉用糖皮质激素甲强龙(40 mg, 1次/d)治疗, 入院时查血肌酐 229.8 μmol/L, 静脉用激素 5 d 后复查血肌酐为 158.5 μmol/L, 遂调整为口服糖皮质激素甲强龙片(40 mg, 1次/d); 1 个月后复查血肌酐为 153.5 μmol/L, 6 个月后复查血肌酐为 114.3 μmol/L, 此时尿蛋白已从原来的 2+ 变为 ±。

IgG-RKD 作为近几年提出的新疾病, 对其发病机制研究尚处探索阶段。IgG4-RD 可能与 CD4⁺T 细胞活化巨噬细胞、肌成纤维细胞、成纤维细胞等固有免疫细胞, 进而导致纤维化的产生及分泌 IgG4 的成浆细胞、浆细胞、IgG4 抗体聚集引发的抑制免疫负反馈的作用相关, 但这是否在 IgG4-RKD 同样适用尚不明确^[12]。此外, 有学者^[13]对 IgG4-RKD 标本行免疫组织化学发现组织纤维化程度与 TGF-β1 的表达相关, 提示 TGF-β1 可能参与致病过程。正是对该疾病的认知不足, 加之其诊断依赖病理检查, 而肾活检所获取样本量有限且不易反复进行, 故临床上非常容易出现漏诊、误诊, 尤其是在疾病早期。有学者^[14]分析了 480 例合并明显肾间质炎症的肾脏病理标本, 有 21 例为疑似 IgG4-related TIN, 最终只有 2 例确诊为 IgG4-related TIN, 提示该疾病相对罕见, 更易漏诊。临床医师在遇到间质性肾炎表现时, 更应谨慎处理, 尤其是在发现间质多发炎性细胞浸润时需进一步免疫组织化学检查, 减少漏诊、误诊情况。

参考文献

1. 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.
2. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(7): 1343-1352.
3. Cornell LD. IgG4-related kidney disease[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2012, 29(4): 245-250.
4. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(5): 615-626.
5. Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Honda K, et al. Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease[J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(4): 536-549.
6. Yoshita K, Kawano M, Mizushima I, et al. Light-microscopic characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis: distinction from non-IgG4-related tubulointerstitial nephritis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(7): 2755-2761.
7. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011[J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22(1): 21-30.
8. 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.
9. 吴佳芸, 黄力. IgG4 相关性疾病神经系统损害研究进展[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2018, 25(1): 62-66.
- WU Jiayun, HUANG Li. Advances in research on neurological damage in IgG4-related diseases[J]. *Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology*, 2018, 25(1): 62-66.
10. 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.
11. Vujasinovic M, Pozzi MR, Valente R, et al. Kidney involvement in patients with type 1 autoimmune pancreatitis[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2): E258.
12. Cortazar FB, Stone JH. IgG4-related disease and the kidney[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(10): 599-609.
13. Kawamura E, Hisano S, Nakashima H, et al. Immunohistological analysis for immunological response and mechanism of interstitial fibrosis in IgG4-related kidney disease[J]. *Mod Rheumatol*, 2015, 25(4): 571-578.
14. Tang X, Zhu B, Chen R, et al. Evaluation of diagnostic criteria for IgG4-related tubulointerstitial nephritis[J]. *Diagn Pathol*, 2015, 10: 83.

本文引用: 谢轲, 张庆红, 史秀岩. IgG4 相关性肾病 1 例[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(8): 1840-1843. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.036

Cite this article as: XIE Ke, ZHANG Qinghong, SHI Xiuyan. IgG4-related kidney disease: A case report[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(8): 1840-1843. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.036