

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.13.019

文章编号: 1005-8982(2020)13-0090-05

临床报道

## 7例原发性膜性肾病合并IgA肾病的临床与病理特点分析

胡占东, 闫骏, 王政禄, 蔡文娟, 印志琪, 郭雪西, 章明放

(天津市第一中心医院 病理科, 天津 300192)

**摘要:** **目的** 探讨膜性肾病合并IgA肾病患者的临床与病理特点。**方法** 回顾分析天津市第一中心医院肾内科2012年1月—2018年2月经肾穿刺活检确诊的7例膜性肾病合并IgA肾病患者的临床和病理特点。**结果** 男性4例, 女性3例; 年龄28~63岁, 平均44.1岁; 5例为双下肢浮肿, 1例为尿中泡沫增多, 1例以尿蛋白增多为主要表现; 其中4例临床诊断为肾病综合征, 3例诊断为慢性肾小球肾炎, 仅1例有高血压病史, 6例伴有镜下血尿, 7例均有蛋白尿, 肾功能均正常。肝炎、自身免疫性疾病、肿瘤等相关检查均为阴性。光学显微镜下可见肾小球基底膜弥漫增厚, 6例伴有较明显的钉突形成, 系膜细胞及系膜基质轻度增生, 肾小管及肾间质未见明显病变。电子显微镜下7例毛细血管襻上皮下均见大小不等块状电子致密物沉积, 6例可见节段钉突形成, 系膜区及系膜旁区均可见少量中度电子致密物沉积。免疫荧光见IgG均沿毛细血管襻颗粒状沉积, IgA系膜区团块状及分支状沉积。免疫组织化学见C4d均沿毛细血管襻颗粒状沉积。**结论** 膜性肾病合并IgA肾病发病率较低, 临床以蛋白尿及镜下血尿为主要表现, 发病时肌酐大部分正常。光学显微镜下以膜性肾病特点为主, 肾小管及肾间质病变轻微, 免疫荧光IgA是诊断该病的必要条件, C4d是诊断该病的重要标志物; 治疗尚无统一标准, 需要更多病例的进一步研究。

**关键词:** 肾小球肾炎; 膜性肾病; IgA肾病; 临床及病理

**中图分类号:** R692.3

**文献标识码:** B

既往研究认为, 膜性肾病和IgA肾病是两个独立的肾小球疾病。膜性肾病以毛细血管基底膜弥漫增厚和基底膜外侧免疫复合物沉积为主要特点, 免疫复合物主要是IgG和C3, 临床及病理表现相对单一。IgA肾病以系膜区及系膜旁区免疫复合物沉积为主要特点, 免疫复合物主要是IgA和C3, 临床及病理表现相对多样。最近关于IgA肾病合并其他肾脏疾病的报道逐渐增加。然而, 关于膜性肾病合并IgA肾病的报道较少, 因其发病率低, 对其临床及病理特点了解尚不多。本研究对天津市第一中心医院7例膜性肾病合并IgA肾病的患者临床及病理资料进行回顾性分析, 并结合以往关于该类肾脏疾病进行总结, 现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选取2012年1月1日—2018年2月28日天津市第一中心医院收治的肾穿刺活检患者1714例, 膜

性肾病787例。其中, 膜性肾病合并IgA肾病7例, 占肾穿刺总数的0.41%, 占膜性肾病的0.89%。其中, 男性4例, 女性3例; 年龄28~63岁, 平均年龄44.1岁。临床资料包括血压、主诉、既往史、血常规、尿常规、尿蛋白24h定量、白蛋白、血肌酐、血清病毒学检测、免疫相关性抗体、肿瘤相关性抗原等。

#### 1.2 随访

7例患者, 2例未在本单位随访, 其余随访次数均为3次, 随访时间为诊断后2~8个月不等。

#### 1.3 肾活检组织病理学检测

肾穿刺组织分3部分, 第1部分: 常规HE、刚果红、过碘酸希夫反应(periodic acid-Schiff reaction, PAS)、过碘酸六胺银染色(periodic acid-silver methamine, PASM)及Masson染色; 第2部分: 冷冻切片直接免疫荧光观察IgG、IgA、IgM、C3、C1q、C4、Fib沉积部位及特点; 第3部分: 戊二醛固定电镜标本送南京

收稿日期: 2020-01-10

[通信作者] 章明放, E-mail: yzxzhangmingfang@163.com

军区福州总医院进行透射电镜观察。

#### 1.4 试剂的选择

HE 染色试剂购自北京达科为生物技术有限公司, 刚果红购自珠海贝索生物技术有限公司, PAS 和六铵银染色试剂购自北京益利生物有限公司, 免疫荧光抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

#### 1.5 膜性肾病合并 IgA 肾病诊断标准

参考王素霞等<sup>[1]</sup>提出的标准: ①肾小球基底膜增厚, 上皮可见嗜复红物沉积, IgG 和 C3 沿毛细血管襻沉积, 电镜可见肾小球上皮细胞下块状电子致密物沉积; ②系膜细胞和系膜基质增生, 系膜区可见嗜复红物沉积; ③ IgA 沉积于系膜区, 电镜可见系膜区团

块状电子致密物沉积; ④除外乙肝、丙肝、系统性红斑狼疮等所致继发性肾脏疾病。经由 2 位医师协助观察判定。

## 2 结果

### 2.1 临床基本情况

7 例患者, 男: 女为 1.33 : 1.00。5 例以双下肢浮肿为主要表现, 其中 1 例合并气短乏力, 1 例以尿中出现泡沫为主要表现, 1 例以尿蛋白增多为主要表现。临床诊断主要为肾病综合征(NS)和慢性肾小球肾炎(CGNI)。既往史有: 高血压, 慢性胃炎, 颈椎病, 脂肪肝及肺气肿。见表 1。

表 1 7 例患者主要临床表现及实验室检查结果

序号	性别	年龄 / 岁	病程 / d	浮肿	血尿	蛋白尿	高血压	既往史	临床诊断	24 h 尿蛋白 / g	白蛋白 / (g/L)	$\beta_2$ -微球蛋白 / (mg/L)
1	女	41	10	有	有	有	无	胃炎	CGN	1.92	33.5	3.06
2	男	33	7	无	有	有	无	无	NS	4.29	31.3	3.74
3	男	55	1	无	无	有	无	脂肪肝	CGN	2.61	32.2	1.12
4	女	34	30	有	有	有	无	颈椎病	NS	3.60	20.8	1.72
5	男	55	10	有	有	有	无	肺气肿	NS	5.62	22.6	4.26
6	女	63	90	有	有	有	有	无	CGN	1.63	41.2	1.54
7	男	28	90	有	有	有	无	无	NS	6.65	33.3	2.97

### 2.2 实验室检查

6 例尿潜血阳性。其中 2 例尿沉渣镜检红细胞数分别为 165 和 134 个, 均大于 10 个 / 10 倍视野, 并且 2 例患者均为 NS。尿白蛋白从 +++- ~ ++++ 不等。6 例患者血清白蛋白降低, 4 例  $\beta_2$ -微球蛋白升高(见表 1); 1 例检测出奴卡菌属; 肌酐及尿素氮水平均正常。乙肝或丙肝病毒感染标志物、自身免疫性相关抗体、肿瘤抗原标志物等均为阴性。

### 2.3 病理特点

①光学显微镜(以下简称光镜)下所见: 7 例肾小球毛细血管基底膜均弥漫增厚伴上皮嗜复红物沉积, 6 例伴节段性钉突形成; 系膜细胞和基质均轻度增生。其中 1 例可见 1/38 的肾小球球性硬化及灶性轻度纤维化, 3 例可见灶性肾小管轻度萎缩, 占 0.5% ~ 2.0%, 1 例偶见球囊壁增厚。均未见新月体形成。间质偶见炎症细胞浸润, 肾小管偶见蛋白管型。

2 例伴有间质小动脉管壁轻度增厚。Masson 和 PASM 示 7 例均可见上皮细胞下嗜复红蛋白沉积, 6 例见钉突形成。系膜区嗜复红蛋白沉积光镜下辨认不清。②免疫组织化学染色结果: C4d 沿毛细血管襻颗粒状弥漫阳性(见图 1)。③电子显微镜(以下简称电镜)下所见: 7 例毛细血管襻上皮均见大小不等块状电子致密物沉积, 6 例可见节段钉突形成, 系膜区及系膜旁区均可见少量中度电子致密物沉积(见图 2)。④免疫荧光: IgG 毛细血管襻颗粒状阳性, C3 毛细血管襻颗粒状阳性, IgA 系膜区团块状及分支状阳性(见图 3)。

### 2.4 治疗及随访

2.4.1 治疗 由于 7 例患者肾功能均在正常范围内且病理显示活动性病变不明显, 均未给予激素及免疫抑制剂治疗, 以血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI) / 血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)类药物等对症支持治疗为主, 其中 1 例患者因查出奴卡菌, 给予抗生素治疗。

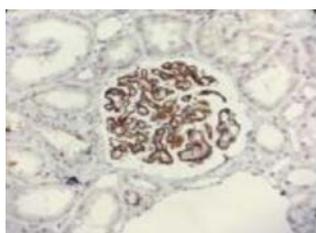


图 1 C4d 染色结果 (免疫组织化学染色 ×100)

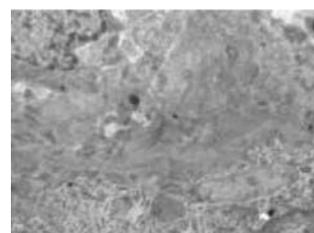


图 2 透射电镜结果 (免疫组织化学染色 ×12000)

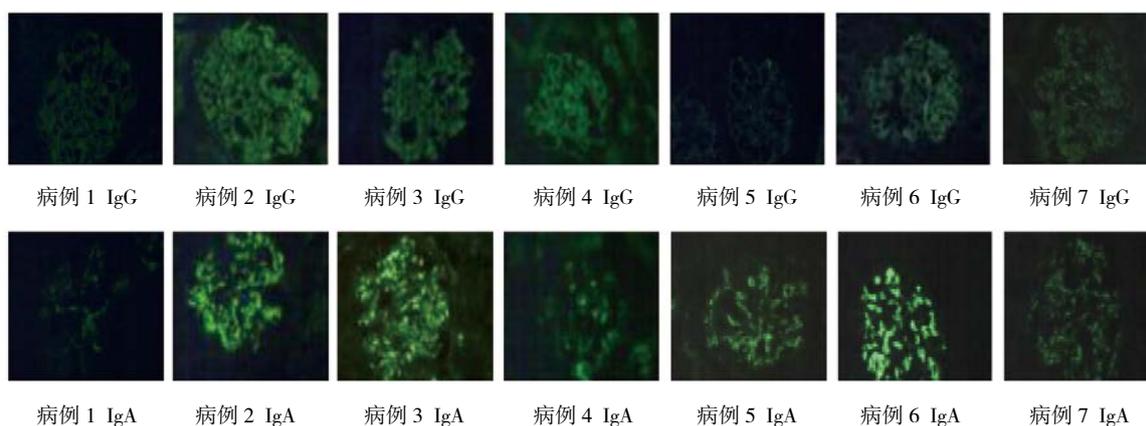


图 3 7 例 IgG 和 IgA 表达 (免疫荧光 ×200)

**2.4.2 随访** 随访过程中, 24 h 尿蛋白均有所降低, 降低幅度 0.34 ~ 4.09 g, 但均未降至正常, 其中病例 4 24 h 蛋白尿反复, 为奴卡菌感染者, 见表 2。白蛋白均有回升, 但均低于正常。

表 2 5 例患者随访次数及 24 h 尿蛋白变化情况

随访次数	24 h 尿蛋白定量 /g				
	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5
第 1 次	0.29	2.59	6.38	6.09	1.90
第 2 次	0.23	2.26	3.37	3.85	1.58
第 3 次	0.20	2.13	2.36	5.30	0.98

### 3 讨论

膜性肾病发病机制尚未确定, 大部分研究认为是由于肾小球足细胞某些成分与其相应的自身抗体结合形成免疫复合物沉积于上皮细胞下, 再激活补体系统引起肾脏病理改变。近年发现足细胞上磷脂酶 A2 受体具有抗原性, 使得血清中出现抗磷脂酶 A2 抗体, 形成免疫复合物, 通过激活补体, 引发膜性肾病<sup>[2-3]</sup>, 临床使用抗磷脂酶 A2 受体的药物治疗膜性肾病, 取得较好的效果。目前认为, IgA 肾病的发病与免疫因素、细胞因子以及遗传因素有关, 大量研究显示 IgA 肾病与骨髓产生 IgA1 密切相关, IgA 肾病患者体内 IgA1 较

链区 o-糖链末端半乳糖缺失, 容易形成 IgA1 多聚体, 沉积于肾小球系膜区, 从而导致 IgA 肾病的发生<sup>[4]</sup>。这 2 种病的发病机制有所不同, 同时发病相对少见, 发生的先后顺序有所不同。有报道认为可能是由于不同的抗原 1 次或多次作用于机体而发生, 亦或是同一抗原作用机体产生多种不同的免疫复合物所致<sup>[5]</sup>。有文献报道膜性肾病患者 14 年后发生 IgA 肾病, 亦有关于 IgA 肾病 12 年后新发膜性肾病的报道<sup>[4]</sup>。同时发生膜性肾病合并 IgA 肾病也有报道, 但较少。

本研究首次系统总结了膜性肾病合并 IgA 肾病的临床及病理特点。回顾文献<sup>[1, 6-13]</sup>, 通过检索 Pubmed, 中国生物医学文献数据库, 截止 2018 年 1 月国内外报道该病 85 例。其中, 男性 49 例, 女性 36 例, 男女比例为 1.36 : 1.00; 发病年龄 17 ~ 73 岁, 平均 42.4 岁。多数以双下肢浮肿就诊, 所有患者均有蛋白尿, 72 例 (84.7%) 患者伴有镜下血尿。以往膜性肾病以蛋白尿常见, IgA 肾病以镜下血尿为常见, 从文献中得知, 在膜性肾病合并 IgA 肾病中, 所有患者均出现蛋白尿, 绝大部分患者伴有镜下血尿, 因此可以认为蛋白尿和镜下血尿是该病的主要临床表现。所有患者中仅 2 例表现为肉眼血尿, 不常见。其中 73 例 (85.9%) 临床诊断为肾病综合征, 23 例患者伴有高血压病史。以往报道显示 81 例患者的血肌酐水平正常, 血肌酐是反

映肾功能的主要指标,因此可认为膜性肾病合并 IgA 肾病发病时,肾功能大部分正常。病理改变兼有膜性肾病和 IgA 肾病的特点,基底膜弥漫增厚变性,系膜细胞及系膜基质轻-中度增生,免疫荧光 IgG 沿毛细血管襻颗粒状沉积,IgA 沿系膜区分枝状、团块状沉积,部分患者伴有 C3 沉积,与王素霞等提出标准一致<sup>[1]</sup>。其中 3 例报道伴有新月体形成。本组患者多以双下肢浮肿为临床表现,男性 4 例,女性 3 例,1.33 : 1.00,平均年龄 44.1 岁,与上述报道相对一致。4 例临床诊断为 NS,余为 CGN 患者。其中 1 例患者伴有高血压。本组病例均伴有蛋白尿,大部分病例伴有镜下血尿,仅 1 例未见血尿,与上述报道一致,因此当出现蛋白尿伴有镜下血尿时应该考虑该病的可能。7 例患者血肌酐水平均为正常,与上述报道相对一致。所以该病不属于进行性肾脏疾病,给治疗带来了缓冲时间。

普通光镜下均可观察到基底膜增厚、僵硬、上皮嗜复红物的沉积。6 例镜下可观察到钉突形成,肾小球系膜细胞及系膜基质轻度增生,以系膜基质增生为主,未见中度增生;均未见新月体形成;免疫荧光 IgG、IgA 沉积部位和形式与上述文献报道一致。本组病例普通光镜下以膜性肾病的表现特点为主,IgA 肾病常见的特点不明显,免疫荧光 IgA 沿系膜区沉积对诊断该病起了决定性的作用。文献报道膜性肾病的患者免疫组织化学染色结果显示 C4d 均沿毛细血管襻颗粒状沉积<sup>[14]</sup>,并且参与该病的发生、发展。也有文献报道,IgA 肾病中 C4d 大部分沿系膜区和小动脉沉积,并且与预后和临床表现有关<sup>[15]</sup>。本组病例 C4d 沿毛细血管襻颗粒状沉积,未见系膜区沉积,与文献报道不同,因此 C4d 在诊断该病中起重要作用,建议临床应该把肾穿刺活检 C4d 免疫组织化学染色列为常规,其沉积特点是否为该病特异表现,需要以后进一步研究。实验室检查乙肝或丙肝病毒感染标志物、自身免疫性相关抗体、肿瘤抗原标志物等均为阴性,因此将本组病例诊断为原发性膜性肾病合并 IgA 肾病。

本组病例膜性肾病与 IgA 肾病发生的先后顺序尚不清楚,由于本院肾穿刺活检指标一般是 24 h 尿蛋白 >1 g,单纯血尿不列入穿刺指标,而 IgA 肾病血尿常见,因此膜性肾病合并 IgA 肾病的发病率会与实际不一致,需要以后进一步探讨。由于本病发病率较低,关于本病的治疗尚无统一的标准。报道的 85 例患者中,有的病例应用激素及免疫抑制剂治疗,也有的患者仅对症支持治疗,随访日期不等,但肾功能均为稳定状

态。报道的所有患者均给予 ACEI/ARB 类药物的治疗。本组病例由于肾功能未见异常,仅给予以 ACEI/ARB 为主的对症支持治疗,未给予激素及免疫抑制剂治疗,与文献报道有所不同。既往文献随访报道<sup>[16]</sup>,膜性肾病合并 IgA 肾病,未对患者的预后叠加的危害,积极治疗后肾功能仍然可以恢复正常。随访 2 ~ 8 个月不等,24 h 尿蛋白均有所下降但仍高于正常值,白蛋白均有所回升,但仍低于正常值,24 h 尿蛋白及血清白蛋白均未恢复正常,可能与慢性肾病的病程长有关,需要进一步探讨。

综上所述,原发性膜性肾病合并 IgA 肾病发病率较低,其发病机制尚不清楚,临床以蛋白尿和镜下血尿为主要表现,发病时血肌酐水平大部分正常;病理特点兼有膜性肾病和 IgA 肾病的特点,光镜下以膜性肾病为主,肾小管及肾间质病变不明显;免疫荧光在诊断该病中起决定性的作用;免疫组织化学染色检测 C4d 具有重要的意义。治疗标准仍不统一,尚需今后深入研究。

#### 参 考 文 献:

- [1] 王素霞,邹万忠,杨莉,等.膜性肾病合并 IgA 肾病的临床病理特点[J].中华病理学杂志,2007,36(3):171-174.
- [2] BECK L H, BONEGIO R G B, LAMBEAU G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2009, 361(1): 11-21.
- [3] STANSU H C, ARCOS-BURGOS M, MEDLAR A, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA2R alleles in idiopathic membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2011, 364(7): 616-626.
- [4] TANAKA M, SEKI G, SOMEYA T, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 as a factor in the pathogenesis of IgA nephropathy[J]. Clin Dev Immunol, 2011, 2011: 470803.
- [5] 于晓霞,刘书馨.膜性肾病合并 IgA 肾病的临床研究进展[J].国际泌尿系统杂志,2015,35(3):470-472.
- [6] 梁丹丹,曾彩虹.IgA 肾病重复活检出现新发膜性肾病[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2015,24(5):487-492.
- [7] NISHIDA M, KATO R, HAMAOKA K. Coexisting membranous nephropathy and IgA nephropathy[J]. Fetal and Pediatric Pathology, 2015, 34(6): 351-354.
- [8] 周柳沙,俞东容.11 例膜性肾病合并 IgA 肾病的临床病理特点及治疗预后[J].中国中西医结合肾病杂志,2015,16(12):1098-1100.
- [9] 刘昌盛,李永贤.原发性膜性肾病合并 IgA 肾病一例[J].海南医学,2015,26(20):3107-3108.
- [10] 廖莹,黄浩桂,齐东丽,等.原发性膜性肾病合并 IgA 肾病两例报告并文献复习[J].国际泌尿系统杂志,2016,36(3):424-427.

- [11] 姜晓宇, 张爱涓, 石书梅, 等. IgA 肾病合并膜性肾病 1 例并文献复习 [J]. 临床医学, 2015, 32(7): 629-630.
- [12] HU R M, XING G L, WU H J, et al. clinicopathological features of idiopathic membranous nephropathy combined with IgA nephropathy: a retrospective analysis of 9 cases[J]. Diagnostic Pathology, 2016, 11(1): 86.
- [13] 林新春, 张颖, 胡瑞敏, 等. 膜性肾病伴 IgA 肾病的临床病理特征及预后分析 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(7): 660-664.
- [14] HUI M, UPPIN M S, PRAYAGA A K, et al. C4d immunohistochemistry in membranous nephropathy[J]. J Lab Physicians, 2014, 6(2): 76-79.
- [15] HEYBELI C, UNLU M, YILDIZ S, et al. IgA nephropathy: association of C4d with clinical and histopathological findings and possible role of IgM[J]. Renal Failure, 2015, 37(9): 1464-1469.
- [16] STOKES M B, ALPER C E. Combined membranous nephropathy and IgA nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 1998, 32(4): 649-656.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式: 胡占东, 闫骏, 王政禄, 等. 7 例原发膜性肾病合并 IgA 肾病的临床与病理特点分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(13): 90-94.