

非典型抗肾小球基底膜肾炎 1 例及文献复习

文冬梅¹, 唐怡², 陈德政¹, 张勇¹, 王明莉¹, 秦伟²

1. 简阳市人民医院肾内科, 四川 成都 641400; 2. 四川大学华西医院肾内科, 四川 成都 610041

摘要: **目的** 目前国内报道非典型抗肾小球基底膜(抗 GBM)肾炎病例较少, 本文将结合病例对非典型抗 GBM 肾炎的诊断、治疗及预后进行分析、探讨。**方法** 回顾性分析四川大学华西医院肾内科 1 例非典型抗 GBM 肾炎患者的临床表现、诊治思路、治疗结局, 并进行相关文献复习。**结果** 患者经过血浆置换联合糖皮质激素及免疫抑制剂治疗后, 尿蛋白、血尿转阴, 肌酐正常, 肾功能完全恢复病情平稳。**结论** 抗 GBM 肾炎患者的临床和病理表现复杂多样, 存在个体差异及特殊类型, 如临床上疑似该病, 应行抗 GBM 抗体检测及肾穿刺活检明确诊断, 及早的诊断和充分有效地治疗, 可明显改善肾脏的预后。

关键词: 抗肾小球基底膜抗体; 新月体性肾小球肾炎; 肾炎, 非典型

中图分类号: R 692.3⁺1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)02-0229-03

抗肾小球基底膜(抗 GBM)疾病临床表现多样, 40%~60% 的患者伴有肺出血被称为 Goodpasture 综合征, 单有肾脏损伤时被称为抗 GBM 肾炎^[1-2]。抗 GBM 疾病患病率约 1/200 万, 年龄分布呈双峰表现, 第一个患病高峰年龄在 30 岁左右, 男性患病率较高, 男女比例为 6:1, 并且常伴有肺部受累。第二个患病高峰年龄在 60 岁左右, 男女患病率大致相同, 肺部受累的频率较低^[3-4]。单纯的抗 GBM 肾炎相对比较少见, 多数患者起病急骤, 进展迅速, 预后差, 其主要临床表现为血尿、蛋白尿, 并迅速发展为少尿甚至无尿的急性肾功能减退症状, 其病理学特征为新月体性肾小球肾炎, 典型的免疫荧光表现为免疫球蛋白(Ig)G、补体(C)3 沿着肾小球毛细血管基底膜呈线性的沉积^[5]。现报道华西医院肾内科收治的不典型抗 GBM 肾炎 1 例, 并结合文献复习进行讨论。

1 病例资料

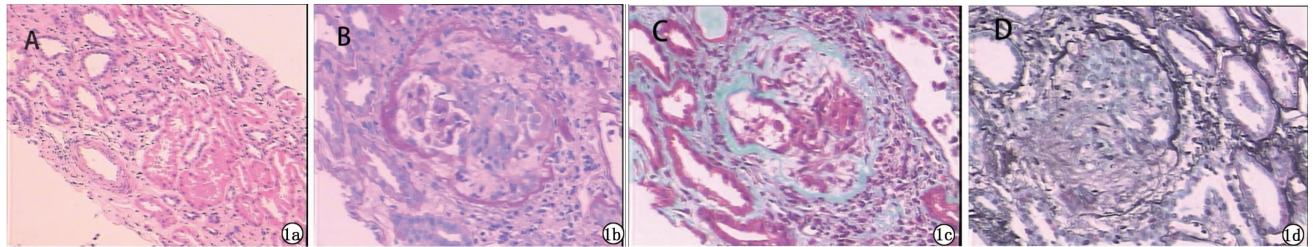
患者, 女性, 53 岁。因“发现蛋白尿 2 年以上, 全身乏力 1 月余”于 2016 年 8 月 27 日入院。2 年多前患者体检时发现“蛋白尿”, 自诉当时检查尿蛋白 3+, 于当地医院就诊, 予以护肾等对症处理后检查尿蛋白阴性, 未再诊治。入院前 1 月余患者出现全身乏力伴腰背部酸胀不适, 于当地医院住院治疗, 检查示: 白蛋白 35.8 g/L, 甘油三酯 3.3 mmol/L, 总胆固醇 7.87 mmol/L, 肌酐 94.4 μmol/L, 肝功能、电解质未见明显异常。抗 GBM 抗体阳性。尿常规: 尿蛋白

3+, 尿隐血 3+。24 h 尿蛋白定量 2 254 mg/24 h。X 线胸片示心肺未见异常。予以对症处理后(具体不详), 病情缓解不明显, 为进一步诊治遂来华西医院就诊。门诊以“抗 GBM 肾炎”收入院。自患病以来患者无发热、寒战, 无咳嗽咳痰、咯血, 无脱发、光过敏, 无关节疼、口腔溃疡等症状。精神、食欲、睡眠差, 大便正常, 小便色黄, 呈泡沫状, 量每日约 1 200~1 500 ml。既往体健, 无高血压、糖尿病及其他慢性病史, 无饮酒、吸烟嗜好, 无特殊家族史。

入院后查体: 体温 36.5 °C, 心率 78 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 134/86 mm Hg。神志清楚, 皮肤巩膜无黄染, 全身浅表淋巴结未扪及肿大。颈静脉正常。心界不大, 心律齐, 各瓣膜区未闻及杂音。胸廓未见异常, 双肺叩诊呈清音。双肺呼吸音清, 未闻及干湿罗音。腹部外形正常, 全腹软, 无压痛及反跳痛, 腹部及神经系统查体未见异常。双肾区无叩痛。双下肢轻度凹陷性水肿。

入院辅助检查如下。血常规: 白细胞 $8.00 \times 10^9/L$, 红细胞 $4.27 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白(Hb) 124 g/L, 血小板计数 $306 \times 10^9/L$; 生化: 尿素 6.60 mmol/L, 肌酐 76.0 μmol/L, 尿酸 390.0 μmol/L, 白蛋白(ALB) 46.5 g/L, 甘油三酯 5.30 mmol/L, 胆固醇 9.59 mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) 5.98 mmol/L; 尿常规: 尿蛋白 3+, 隐血 3+; 24 h 尿蛋白定量 4.42 g/24 h; 抗 GBM 抗体阳性(139.31 RU/ml)(正常值 < 20 RU/ml); 尿 KAP 轻链

0.201 g/L (正常值 < 0.02 g/L), 尿 LAM 轻链 0.144 g/L (正常值 < 0.05 g/L); 凝血常规、甲状腺功能、肝炎及艾滋病病毒 (HIV) 相关检测、Ig、C、抗核抗体 (ANA) 谱、抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 等均未见明显异常。肾脏彩超示双肾实质回声稍增强声像图, 右肾实性结节: 错构瘤? 双肾可疑积水, 左肾囊肿。胸部 CT 示心肺未见异常。肾穿刺病理检查示 (1) 肾小球: 总数 2 个, 球性硬化 1 个; 肾小囊: 新月体 1 个 (纤维细胞性 1 个)。(2) 肾小管: 约 5% ~ 10% 肾小管萎缩; 小管上皮细胞轻度变性; 少数腔内见蛋白管型。(3) 肾间质: 约 3% ~ 5% 间质纤维化伴 2 ~ 3 小灶区淋巴细胞、单核细胞浸润。(4) 血管: 一细动脉壁轻度 ~ 中度增厚不伴玻璃样变。免疫荧光检测 IgA、IgG、IgM 和 C3、C4、C1q 和轻链蛋白 κ 、 λ : IgA 为不完全硬化或新月体的小球少数 cap (+); IgG、C3 见 2 ~ 3 小球呈新月体 (-); κ 为 2 小球呈新月体残留的 cap 呈线状 (+); λ 为 3 小球呈新月体,



注: 1a: HE 染色, $\times 100$; 1b: PAS 染色, $\times 200$; 1c: Masson 染色, $\times 200$; 1d: PASM 染色, $\times 200$ 。光镜下见纤维细胞性新月体形成伴肾小管萎缩、肾间质纤维化; 免疫荧光未发现 IgG、C3 沿肾小球毛细血管基底膜呈线性沉积。

图 1 患者肾脏穿刺标本光镜下 HE 染色和免疫荧光染色所见

2 讨论

抗 GBM 抗体主要是针对基膜 IV 型胶原分子 $\alpha 3$ 链和 $\alpha 5$ 链胶原梭基端 NC1 即产生的多克隆抗体^[6-7], 主要为 IgG 型, 其中大多数患者为 IgG1 和 IgG4^[8-9], 偶见 IgA 或 IgM 型^[10]。有研究认为抗 GBM 抗体滴度越高, 疾病预后越差^[11]。此外, 还有研究表明, 同时具有抗 GBM 抗体及 ANCA 双阳性的患者肾脏预后较差, 死亡率较高^[12-13]。由于 $\alpha 3$ 链和 $\alpha 5$ 链在肾小球和肺泡基底膜特异性表达, 各种因素 (感染、毒物、肿瘤、免疫遗传因素) 均可诱发抗原决定簇暴露, 进而产生抗 GBM 抗体, 当抗体与自身抗原结合后在肾脏和肺部可通过经典途径激活补体系统, 释放多种趋化因子, 形成裂解膜攻击复合物 (C5b-9), 同时抗体 IgG 与免疫细胞上的 Fc 受体 (Fc γ R) 结合激活免疫反应, 引起肾小球毛细血管壁断裂以及新月体形成和导致肺泡毛细血管壁断裂和肺出血^[14-15]。有研究报道, 新月体型抗 GBM 肾小球肾炎与辅助性 T 细胞 (Th)-1 细胞因子激发的免疫反

残留的 cap 点状/节段 (+ ~ ++); IgM、C1q、C4 均 (-)。病理诊断: 结合临床符合新月体性肾小球肾炎 (抗 GBM 肾炎) (图 1)。

诊断: 结合病史、辅助检查及肾穿病理检查诊断为抗 GBM 肾炎, 新月体肾炎。

治疗: 给予血浆置换 (共 5 次) 联合甲泼尼龙琥珀酸钠 (甲强龙) 500 mg/d, 冲击 3 d 后改为口服醋酸泼尼松片 50 mg/d 维持治疗, 并给予环磷酰胺冲击治疗 1 次 (0.8 g/d), 同时给予抗感染、控制血压、降尿蛋白等对症支持治疗, 复查抗 GBM 抗体转阴, 患者肾功能恢复, 尿蛋白减少, 双下肢水肿消退, 病情明显好转出院。出院后 2 年内患者长期门诊随访, 定期复查相关指标, 并遵医嘱坚持糖皮质激素、环磷酰胺 (每月 1 次, 每次 0.8 g/d, 共计 7 次, 累积剂量 5.6 g) 及其他对症支持治疗, 多次查抗 GBM 抗体阴性, 血肌酐正常, 患者尿蛋白、血尿转阴, 病情稳定至今。

应相关, 然而 Th-2 细胞因子可抵抗疾病的发生^[12,16]。

目前抗 GBM 疾病的有效治疗方法包括强化治疗、替代治疗、肾移植^[17-18]。抗 GBM 疾病的强化治疗方法是进行血浆置换, 清除体循环中的自身抗体、补体、炎性分子等物质, 同时采用糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗来减少致病性抗体的产生, 但要除外已依赖肾脏替代治疗、病理活检提示 100% 新月体形成的患者, 因为其肾功能恢复的可能性极低。强化治疗方案明显可改善抗 GBM 疾病的预后, 使 1 年生存率提升至 70% ~ 90%^[12]。有研究表明, 血肌酐 > 500 $\mu\text{mol/L}$ 的抗 GBM 肾炎患者的肾脏预后较差^[18], 同时新月体比例增加是抗 GBM 疾病预后的不良预测因子^[19]。此外, 凡急性肾衰竭已达透析指征者, 应及时进行肾透析或腹膜透析; 肾功能无法逆转者, 则有赖于长期维持透析; 不推荐维持性免疫抑制治疗; 至于肾移植术, 应该在抗 GBM 抗体未检出至少 6 个月或以上时才能进行^[17]。针对该患者, 笔者及时采取血浆置换、激素联合免疫抑制治疗, 患者抗 GBM 抗体转阴, 蛋白尿、血尿等症状消失, 病情迅速改善; 随

访 2 年多,病情稳定,未复发,预后好。

本例患者起病隐匿,发病年龄较大,临床表现为镜下血尿、大量蛋白尿、水肿,无肾功能不全,无咯血等呼吸道症状,临床表现极不典型,同时血液循环中抗 GBM 抗体阳性,肾脏病理提示新月体性肾小球肾炎,但免疫荧光检查未提示典型 IgG、C3 沿着肾小球毛细血管基底膜呈线性的沉积,这可能与肾穿标本中肾小球数目过少或者免疫荧光染色欠佳有关,但也有文献报道 Goodpasture 综合征患者的肾活检标本中没有免疫沉积物的案例^[20]。虽然本例患者目前肌酐正常,无咯血等肺部受累表现,但患者存在大量蛋白尿、血尿及尿 KAP 及 LAM 轻链明显增多等症状,均提示患者的肾小球滤过功能及肾小球管重吸收功能明显受损,若没有及时诊断和有效的治疗,患者很可能出现肾功能急剧恶化甚至出现大咯血等症状。提示在临床若患者无肺出血,无肾功能进行性减退等症状,但有不明原因的血尿、蛋白尿时,仍需要警惕抗 GBM 肾炎的可能,应及时检查抗 GBM 抗体,避免漏诊误诊。但有时抗 GBM 抗体阴性并不能排除抗 GBM 疾病的诊断,已有文献报道了抗 GBM 抗体阴性的抗 GBM 疾病,可能因为检测手段、检测误差或者不同的抗体亚型造成假阴性^[8,21],以往研究显示 IgG4 与 IgG1 不同,不能激活经典的补体途径,从而不能激发一系列炎症反应,造成假阴性结果^[22],因此需进一步行肾活检明确诊断。由此可见抗 GBM 肾炎在临床和免疫病理表现方面存在个体差异及特殊类型,及早的诊断和充分有效地治疗,可明显改善肾脏的预后。

参考文献

[1] Kalluri R, Wilson CB, Weber M, et al. Identification of the alpha 3 chain of type IV collagen as the common autoantigen in ant basement membrane disease and Goodpasture syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1995, 6(4): 1178 - 1185.

[2] McAdoo SP, Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(7): 1162 - 1172.

[3] Canney M, O'Hara PV, McEvoy CM, et al. Spatial and temporal clustering of anti-glomerular basement membrane disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(8): 1392 - 1399.

[4] Cui Z, Zhao MH. Advances in human antiglomerular basement membrane disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(12): 697 - 705.

[5] Sethi S, Haas M, Markowitz GS, et al. Mayo clinic/renal pathology society consensus report on pathologic classification, diagnosis, and reporting of GN[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(5): 1278 - 1287.

[6] 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.

[7] Pedchenko V, Kitching AR, Hudson BG. Goodpasture's autoimmune disease-A collagen IV disorder [J]. *Matrix Biol*, 2018, 71/72: 240

- 249.

[8] 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.

[9] Cui Z, Wang HY, Zhao MH. Natural autoantibodies against glomerular basement membrane exist in normal human sera[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(5): 894 - 899.

[10] Ho J, Gibson IW, Zacharias J, et al. Antigenic heterogeneity of IgA anti-GBM disease; new renal targets of IgA autoantibodies[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(4): 761 - 765.

[11] Yang R, Hellmark T, Zhao J, et al. Levels of epitope-specific autoantibodies correlate with renal damage in anti-GBM disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(6): 1838 - 1844.

[12] Dammacco F, Battaglia S, Gesualdo L, et al. Goodpasture's disease: a report of ten cases and a review of the literature [J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(11): 1101 - 1108.

[13] Levy JB, Hammad T, Coulthart A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(4): 1535 - 1540.

[14] Otten MA, Groeneveld TW, Flierman R, et al. Both complement and IgG fc receptors are required for development of attenuated antiglomerular basement membrane nephritis in mice [J]. *J Immunol*, 2009, 183(6): 3980 - 3988.

[15] Giorgini A, Brown HJ, Lock HR, et al. Fc gamma RIII and Fc gamma RIV are indispensable for acute glomerular inflammation induced by switch variant monoclonal antibodies [J]. *J Immunol*, 2008, 181(12): 8745 - 8752.

[16] Cairns LS. The fine specificity and cytokine profile of T-helper cells responsive to the 3 chain of type IV collagen in goodpasture's disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(11): 2801 - 2812.

[17] Beck L, Bomback AS, Choi MJ, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(3): 403 - 441.

[18] Levy JB, Turner AN, Rees AJ, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression [J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134(11): 1033 - 1042.

[19] Alchi B, Griffiths M, Sivalingam M, et al. Predictors of renal and patient outcomes in anti-GBM disease: clinicopathologic analysis of a two-centre cohort [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(5): 814 - 821.

[20] Izquierdo Patrón M, Haro Estarriol M, Coloma Navarro R, et al. Goodpasture's syndrome with negative renal immunofluorescence [J]. *Med Clin (Barc)*, 1996, 106(20): 784 - 786.

[21] Liang DD, Liang SS, Xu F, et al. Clinicopathological features and outcome of antibody-negative anti-glomerular basement membrane disease [J]. *J Clin Pathol*, 2019, 72(1): 31 - 37.

[22] Ohlsson S, Herlitz H, Lundberg S, et al. Circulating anti-glomerular basement membrane antibodies with predominance of subclass IgG4 and false-negative immunoassay test results in anti-glomerular basement membrane disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(2): 289 - 293.