

## · 临床病例讨论 ·

## 大量蛋白尿 3 个月、驼峰样电子致密物肾小球上皮下沉积(第 49 例)

Heavy proteinuria for 3 months and subepithelial humplike dense deposits(the 49th case)

梅小斌,袁伟杰,于光,于建平,崔若兰

(第二军医大学长海医院肾内科,上海 200433)

[关键词] 蛋白尿;驼峰样电子致密物;肾小球;毛细血管内增生性肾炎;肾病综合征

[中图分类号] R 692.3 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2006)04-0446-03

## 1 病历摘要

患者,女,23岁,因“双下肢水肿及泡沫尿3个月”于2000年12月26日入院。患者2000年9月下旬无诱因下出现双下肢水肿及泡沫尿,无膀胱刺激征、皮疹、关节肿痛、牙龈出血和腹痛。发病前1个月内无发热、咽痛及皮肤疖肿等。当地医院查尿蛋白(卅),红细胞5~6个/HP,Scr 59  $\mu\text{mol/L}$ ,诊断为“肾炎”,治疗(具体不详)后双下肢水肿无改善。2000年12月22日我院门诊查尿蛋白(卅),尿红细胞8~10个/HP,予泼尼松30 mg/(kg·d),为进一步诊治收入院。患者无结核、肝炎等传染病史,无药物过敏史,无疫水及毒物接触史,无烟酒嗜好,无家族遗传病史。

入院体检:T 36.3 $^{\circ}\text{C}$ ,BP 16/10 kPa,全身皮肤黏膜无黄染及出血点;外耳无牵拉痛,各副鼻窦区无压痛;两侧扁桃体不肿大,无充血。双肺呼吸音清,未闻及干湿音;Hr 78次/min,律齐,各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹软,全腹无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及,移动性浊音阴性。双下肢轻度凹陷性水肿。

实验室检查:2000年12月27日尿红细胞3~4个/HP;24h尿蛋白定量11g;血白蛋白/球蛋白12/35(0.34), $\gamma\text{-GT}$  188 U/L;血总胆固醇(TC) 15.25 mmol/L,三酰甘油(TG) 11.59 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) 1.79 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) 5.58 mmol/L;Scr 76  $\mu\text{mol/L}$ ;内生肌酐清除率(Ccr) 80.8 ml/min;血WBC 14.6 $\times 10^9/\text{L}$ ,Hb 121 g/L,PLT 448 $\times 10^9/\text{L}$ ;次晨尿渗透压 552 mOsm/L;尿纤维蛋白降解产物 0.99 mg/L,N-乙酰- $\beta$ -葡萄糖苷转移酶 129.9 U/L;血HBsAb弱阳性;红细胞沉降率 106 mm/1h;血IgG 1.68 g/L,IgA 2.24 g/L,IgM 2.55 g/L;血C<sub>3</sub> 1.36 g/L,C<sub>4</sub> 0.15 g/L;血ASO及RF正常;血ANA及抗ENA阴性,血抗ds-DNA及抗ss-DNA正常;血PT 14.2 s,KPTT 39.8 s,纤维蛋白原 2.7 g/L,血D-二聚体阴性。胸片及心电图正常。B超:右肾 11.9 cm $\times$ 5.0 cm,左肾 12.0 cm $\times$ 5.0 cm,形态位置正常,包膜光整,集合管系统无分离,肾髓质呈放射状排列,皮质包绕其外,皮髓质分界清楚;肝、胆、胰、脾、子宫及附件无异常。

2001年1月2日肾穿刺活检得肾组织1.8 cm。光镜:全片15个肾小球。肾小球少数毛细血管袢节段性不规则明显增厚,个别毛细血管袢内皮细胞增生;系膜区轻度增宽,未见明显细胞增生;多数肾小球毛细血管袢与球囊壁轻度粘

连,肾小球内散在淋巴细胞及分叶核细胞滞留;肾小管上皮细胞颗粒变性、坏死脱落;少数小管上皮可见脂肪浸润,管腔内可见颗粒管型;肾间质内少量炎细胞浸润;包曼囊壁及肾小管基底膜轻度增厚。免疫荧光:IgG(±),IgA(-),IgM(±),C<sub>3</sub>(-),HBSAg(-),沿毛细血管袢及系膜区沉积。电镜:肾小球基底膜无明显增厚;上皮细胞足突轻度融合;内皮细胞胞质肿胀,内皮细胞节段增生;系膜区轻度增宽,未见明显细胞增生;系膜区少量电子致密物,上皮下较多驼峰样电子致密物;肾小球内较多脂质空泡;肾小管上皮细胞弥漫脂肪变性,细胞核变性,近似凋亡。见图1。

患者于2000年12月28日始改服泼尼松1 mg/(kg·d),辛伐他汀20 mg/d等治疗。2001年1月5日24h尿蛋白2.0 g,尿红细胞1~2个/HP;血白蛋白/球蛋白22/27(0.81), $\gamma\text{-GT}$  119 U/L;血TC 11.05 mmol/L,TG 1.4 mmol/L,HDL-C 3.24 mmol/L,LDL-C 5.9 mmol/L,apoA 12.27 mmol/L,apoB 1.30 mmol/L;Scr 65  $\mu\text{mol/L}$ ;2001年1月8日尿蛋白0.25 g/L,红细胞0~1个/HP;血白蛋白/球蛋白29/29(1.00), $\gamma\text{-GT}$  123 U/L;血TC 8.29 mmol/L,TG 1.6 mmol/L,HDL-C 2.50 mmol/L,LDL-C 5.2 mmol/L,apoA 12.2 mmol/L,apoB 1.25 mmol/L,apoE 40 mg/L;血WBC 19.4 $\times 10^9/\text{L}$ ,Hb 117 g/L,PLT 320 $\times 10^9/\text{L}$ ,于2001年1月11日以肾病综合征(NS)部分缓解出院。

## 2 临床讨论

上海华山医院钟建泳医师:患者大量蛋白尿、低白蛋白血症、高脂血症、水肿,NS诊断明确。考虑NS病因为感染后肾炎和脂蛋白肾病。感染后肾炎病理常表现为毛细血管内增生性肾炎(EPGN)。该患者毛细血管袢内皮细胞增生,肾小球内散在淋巴细胞及分叶核细胞,IgM(+)沿毛细血管袢沉积,较多驼峰状电子致密物上皮下沉积,支持EPGN的诊断;但感染后肾炎常有明显感染病史、NS少见、肾小管病变较轻,与该患者不符。该患者血脂增高明显,肾小球、肾小管大量脂质沉积,需考虑脂蛋白肾病,确诊需做肾组织apoA、apoB、apoE等免疫荧光检查。该患者可能同时存在脂蛋白肾病和EPGN。

上海第一人民医院张晨珠医师:患者NS明确。NS病因考虑:(1)以NS为临床表现的急性肾炎(AGN)。该患者

没有前驱感染症状,可能与非典型链球菌感染及病毒(如巨细胞病毒)感染有关。该患者补体正常,可能原因为病程较长,补体水平在AGN急性期下降后逐渐恢复到正常水平。表现为NS的AGN仍按NS治疗原则治疗。(2)继发性肾小球肾炎:该患者无多系统损害的临床表现,抗ds-DNA抗体、

抗ENA抗体及ANA抗体均阴性,病理表现为EPGN,都不符合系统性红斑狼疮(SLE)的表现;但有些患者初诊时没有SLE的临床表现,随着病程的延长而逐渐出现SLE的相关证据,所以该患者仍需随访是否SLE。该患者一直存在血 $\gamma$ -GT增高,应考虑是否存在肝脏损害。

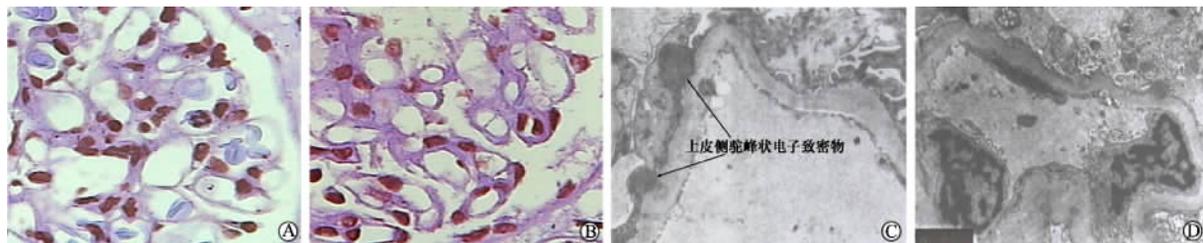


图1 该患者肾组织光镜(A,B)和电镜(C,D)观察结果

A:血管腔内分叶核细胞滞留,单核细胞滞留(H-E,  $\times 400$ ); B:内皮细胞增生,血管腔内系膜区轻度增宽(H-E,  $\times 400$ ); C:上皮侧驼峰样电子致密物( $\times 8000$ ); D:内皮细胞增生( $\times 5000$ )

上海仁济医院林爱武医师:诊断考虑以下3方面:(1)感染性疾病:光镜及电镜提示感染性疾病引起急性肾小球肾炎可能。最常见的是链球菌感染后肾炎(ASPGN),少于20%的患者有NS表现。但该患者有两点不太符合:①无明确感染病史。②系膜细胞及内皮细胞无明显增生。此外还需考虑其他细菌、病毒、螺旋体等感染引起的AGN。(2)继发性肾病:①SLE:患者没有相应的临床表现,免疫系统指标均正常,没有典型的肾损害病理表现,目前诊断该病证据不足。②乙肝相关性肾炎:患者入院时AST和 $\gamma$ -GT均升高,HBsAb弱阳性,但肾组织HBsAg阴性,故目前诊断乙肝相关性肾炎依据不足。③肿瘤:尽管泼尼松可引起血白细胞和血小板增高,但仍需排除血液系统肿瘤引起肾脏疾病的可能。(3)脂蛋白肾病,可能性小。总之,感染性疾病引起AGN的可能性最大,但仍需排除肝炎或肿瘤等引起的继发性肾病。

上海长海医院袁伟杰医师:(1)该患者的诊断。该患者NS诊断明确。各种检查未提示继发性肾脏疾病,发病后3个月(泼尼松治疗后10d)所做肾活检提示内皮细胞增生,肾小球中性多形核细胞滞留,上皮驼峰样电子致密物沉积,提示EPGN。根据上述临床、实验室检查及病理所见,可诊断为以NS为临床表现的EPGN。国内外学者报道ASPGN并发NS的几率达19%~32%。有学者报道NS既可出现于ASPGN的急性期,也可出现于ASPGN的急性期后<sup>[1-8]</sup>。

(2)该患者有待明确的问题。①是否为ASPGN?该患者无前驱感染史、血ASO及血 $C_3$ 不低似不支持ASPGN。但考虑到以下3方面则仍可考虑ASPGN:患者农村妇女,病程长达3个月,感染症状不明显时可能忽略前驱感染病史;病程中可能使用青霉素,而青霉素可使链球菌感染后血ASO的阳性率从自70%~80%降为15%;血 $C_3$ 在ASPGN起病2周内下降,4~6周逐渐恢复,8周则恢复正常,故不能以患病3个月后的正常血 $C_3$ 值排除ASPGN。血抗链激酶、抗透明质酸酶、抗脱氧核糖核酸酶、抗链球菌蛋白酶抗体和抗链球菌

蛋白酶原抗体滴度测定有助于诊断。近年研究表明后两者增高是APSGN可靠的血清学指标,APSGN阳性率高达85%,特异性强,阳性持续时间长达1年。②为何肾组织免疫荧光 $C_3$ 阴性。APSGN均有 $C_3$ 系统的激活,故肾组织 $C_3$ 免疫荧光的阳性率高达100%。该患者肾 $C_3$ 阴性,考虑为肾活检较晚,激活的 $C_3$ 系统逐渐平复所致。③糖皮质激素治疗是否敏感。该患者使用泼尼松1mg/(kg·d)8d后24h尿蛋白由11g降为2g,因此可认为其对激素治疗敏感,但EPGN“自愈”难以完全除外。

(3)EPGN是否需要免疫抑制治疗。多数学者认为EPGN具自限性,近期、远期预后均良好,而免疫抑制治疗后仍有较高的尿检异常率,且免疫抑制又有较多的毒副作用,故认为不应免疫抑制治疗。国外有学者随访ASPGN患者5~17年,尿检异常率仅在3.6%以下,死于慢性肾衰竭(CRF)者罕见;方国祥等<sup>[1]</sup>随访香港成人APSGN1~19年发现,早期恢复(病后3个月)占67%,延迟恢复(3个月至7年)占4.3%,未恢复占18.7%,未恢复者中蛋白尿+血尿占16.5%,CRF仅占2.5%。周柱亮等<sup>[4]</sup>报道15例EPGN患者虽经激素治疗后均完全缓解,但随访2~9年发现8例尿蛋白增加、2例NS复发。以上结果支持EPGN无需免疫抑制治疗,甚至治疗有害。但也有报道认为EPGN远期预后并非十分理想,有较高的尿检异常率和CRF发生率,应使用免疫抑制剂,且免疫抑制剂副作用也较小。Baldwin<sup>[7]</sup>随访126例ASPGN2~15年,CRF发生率为8.7%,其中ASPGN后6个月内发生CRF9例,6个月至2年后1例,2~6年后1例。德国学者随访137例ASPGN2~13年,发现29%儿童和41%成人未治愈,其中CRF3例,死亡4例。总之多数学者认为EPGN无需免疫抑制治疗,少数认为免疫抑制治疗可减少慢性化。

(4)EPGN预后。与EPGN预后有关的因素:①流行发病者较散发发病者预后好;②儿童患者较成年、老年患者预后好;③并发持续高血压、NS及肾功能受损者预后差;④有

驼峰状样电子致密物者较无驼峰者预后差,不典型驼峰样电子致密物者较典型驼峰者预后差,免疫荧光花环型者较星天型、系膜型者预后差,伴间质病变、血管损害及严重系膜增生者预后差。而前驱感染史及严重程度、肉眼血尿严重程度、血补体下降程度、血ASO滴度上升程度与EPGN预后无关。

(5)EPGN并发NS的病理学基础。主要是上皮下驼峰样电子致密物沉积和花环型免疫荧光表现。Hinglais等<sup>[8]</sup>报道50例EPGN中表现为NS的有13例(24%),有驼峰样电子致密物的EPGN中NS发生率为28.6%,远高于无驼峰样电子致密物13.3%,NS随访1~10年未治愈率71%。EPGN的免疫荧光可分为花环型、星天型及系膜型。花环型患者并发NS的几率明显高于星天型与系膜型患者,星天型及系膜型ESGN患者蛋白尿消退快,恢复好,而花环型患者蛋白尿量大,消退慢。

(6)EPGN并发NS的免疫抑制治疗。大多数学者认为以NS为临床表现的EPGN应免疫抑制治疗,以提高治愈率,减少慢性化倾向。广州第一人民医院进行了糖皮质激素(GC)治疗EPGN伴NS的开放对照研究,GC治疗后1、2、3、6、12个月的NS完全缓解率为22%、77.8%、88.9%、88.9%、100%,而未用GC对照组的完全缓解率为10.0%、20.0%、30.0%、50.0%、50.0%,GC治疗后EPGN的预后较不用者明显好。但目前对GC治疗的起始时间、药物种类、用量等无统一看法,均有待进一步积累临床资料。

## [参考文献]

- [1] 方国祥,陈志嘉,张仕光,等. 香港地区91例成人急性链球菌感染后肾炎的临床特征和长期随访[J]. 中华内科杂志,1989,28:486-489.
- [2] 杨霁云. 以急性肾炎起病其后发生肾病综合征时的诊断和治疗[J]. 中华肾脏病杂志,1992,8:170-172.
- [3] 李世军,光陵,夏正坤,等. 30例儿童毛细血管内增生性肾小球肾炎临床和病理分析[J]. 临床儿科杂志,2000,18:5-7.
- [4] 周柱亮,王亚平,汪建国,等. 61例婴幼儿肾小球疾病的临床与病理[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,1994,3:281-283.
- [5] Niimi K, Ide K, Tsuru N. Five cases of acute poststreptococcal glomerulonephritis with acute renal failure and nephrotic syndrome[J]. Nippon Jinzo Gakkai Shi, 2002, 44:29-33.
- [6] Madaio MP, Harrington JT. The diagnosis of glomerular diseases: acute glomerulonephritis and the nephrotic syndrome[J]. Arch Intern Med, 2001,161:25-34.
- [7] Baldwin DS. The long-term prognosis of post-streptococcal glomerulonephritis[J]. Ann Intern Med,1974,80:342.
- [8] Hinglais N, Garcia-Torres R. Long-term prognosis in acute glomerulonephritis. The predictive value of early clinical and pathologic features observed in 65 patients[J]. Am J Med, 1974,56:52-60.

[收稿日期] 2005-08-07

[修回日期] 2006-01-11

[本文编辑] 曹静