

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01228

· 研究快报 ·

病理表现为 IgA 肾病的变应性肉芽肿性血管炎 1 例报告及文献复习

于光, 张欢, 边琪, 傅鹏, 于建平, 崔若兰, 郭志勇*

第二军医大学长海医院肾内科, 上海 200433

[摘要] **目的** 报道国内首例以 IgA 肾病为病理表现的变应性肉芽肿性血管炎 1 例。**方法** 分析本例患者的临床病理资料及成立诊断的依据, 并复习有关文献加以探讨。**结果** 女性 39 岁患者, 6 年前因“肉眼血尿、蛋白尿”于我科行肾穿刺活检, 病理诊断“IgA 肾病, 局灶节段性肾小球硬化”; 实验室检查偶见外周血嗜酸粒细胞比例增加, c-ANCA(抗中性粒细胞胞质抗体)/p-ANCA 阳性各 1 次; 给予足量泼尼松和环磷酰胺冲击治疗 18 个月, 基本治愈。5 年后, 因血肌酐 932 $\mu\text{mol/L}$ 而行腹膜透析治疗。透析后一般状况无改善, 先、后出现咳嗽、腹泻并伴有低热; 经反复检查, 外周血嗜酸粒细胞持续增高; p-ANCA 和 MPO-ANCA 阳性; CT 示慢性鼻窦炎; 既往有“皮疹”史; 据此诊断为变应性肉芽肿性血管炎。给予人免疫球蛋白冲击治疗 3 d, 泼尼松每日 30 mg 口服。体温立即降至正常, 一般状况显著好转, 出院随访。**结论** IgA 肾病可能是 CSS 肾损伤的一种罕见的病理类型, 在诊断时应予以考虑。

[关键词] 变应性肉芽肿性血管炎; IgA 肾病; 肺炎; 抗中性白细胞胞质抗体; 嗜酸粒细胞

[中图分类号] R 543 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)11-1228-04

Churg-strauss syndrome manifested as IgA nephropathy: a case report and review of the literature

YU Guang, ZHANG Huan, BIAN Qi, FU Peng, YU Jian-ping, CUI Ruo-lan, GUO Zhi-yong*

Department of Nephrology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To report the first case of Churg-Strauss syndrome (CSS) manifested as IgA nephropathy in China. **Methods** The clinicopathological data for diagnosis of the patient were analyzed, and the related literatures were reviewed. **Results** The female patient aged 39 years old. Renal needle biopsy was performed 6 years ago because of gross hematuria and proteinuria, with the diagnosis being IgA nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis. Laboratory examinations showed that the proportion of peripheral eosinophils was increased and c-ANCA/p-ANCA was positive once. Sufficient prednisone and cyclophosphamide were given for pulse therapy for 18 months, and the patient was clinically cured. One year ago, the patient received peritoneal dialysis because the serum creatinine reached 932 $\mu\text{mol/L}$. However, the general status of the patient was not improved after dialysis, and the patients developed cough, diarrhea and low-grade fever. Repeated blood test showed that the proportion of peripheral eosinophils was continuously increased. p-ANCA and MPO-ANCA were positive, and CT scan indicated chronic sinusitis. The patient had a history of “rashes”, therefore CSS was diagnosed. The patient was given pulse therapy with immunoglobulin treatment for 3 days and oral prednisone at a daily dose of 30 mg; the temperature of the patient decreased immediately to the normal level; and her general condition was improved and she was discharged. **Conclusion** IgA nephropathy was a rare pathological manifestation of CSS, which should be considered during diagnosis.

[Key words] Churg-Strauss syndrome; IgA nephropathy; pneumonia; antineutrophil cytoplasmic antibodies; eosinophils
[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(11):1228-1231]

变应性肉芽肿性血管炎因于 1951 年首次由 Churg 和 Strauss 报道, 从而命名为 Churg-Strauss 综合征(CSS)。其主要累及中、小动脉和静脉, 受累组织以嗜酸粒细胞浸润、血管外肉芽肿形成和血管坏死性炎症为病理特征。由于其可导致系统性损害, 属系统性小血管炎; 又因其部分患者血清 AN-

CA 阳性, 故亦属 ANCA 相关性系统性血管炎(AASV)。国内相关报道较少, 据 2008 年荟萃分析称: 截止至 2007 年 6 月, 正式报道仅 69 例^[1]; 又据文献累及肾脏的原发性 AASV 101 例中 CSS 仅 3 例^[2]。病理表现为 IgA 肾病(IgAN)的 CSS, 国外仅 Richer 等^[3]和 Yim 等^[4]各报道 1 例; 国内尚未见报

[收稿日期] 2010-09-27 **[接受日期]** 2010-10-14

[作者简介] 于光, 副教授、副主任医师, 硕士生导师. E-mail: yu_g88_808@hotmail.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81873284, E-mail: zhiyong_guo@126.com

道。本文报道 1 例 39 岁女性病理表现为 IgAN 的 CSS, 并分析其临床和病理资料及成立诊断的依据, 与血管炎性 IgA 肾病、狼疮性肾炎等鉴别并复习相关文献。

1 临床资料

患者女性, 39 岁。“肾病”6 年余, 行“腹透管安置术”2 周余, 因低热、全身不适于 2009 年 11 月 14 日第 3 次入院。2003 年 7 月 31 日因“肉眼血尿”4 个月余, 门诊以“血尿、蛋白尿原因待查”收入我科。同年 8 月 5 日行肾穿刺活检术, 病理诊断为: IgAN, 局灶节段性肾小球硬化型(FSGS), 见图 1。临床因鉴于抗核抗体阳性(均质型), 抗 ds-DNA(7.3 Iu/ml)、抗 ss-DNA(13.6 Ru/ml)略高于正常水平; 胸片示间质性肺炎; 虽亦有抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)阳性, 胞质型(c-ANCA)、核周型(p-ANCA)阳性各 1 次; 外周血嗜

酸粒细胞比例(EO 6.4%)增加(仅 1 次, 复查后正常); 血清 IgA 水平升高(3.85 g/L), HGB 138 g/L, 红细胞沉降率 46 mm/1 h, 补体 C3 0.99 g/L, 血尿素氮 6.8 mmol/L, 血肌酐 58 μ mol/L; 肝功能: 总蛋白 71 g/L, 白蛋白 39 g/L, 球蛋白 32 g/L, 丙氨酸转氨酶 6 U/L, 天冬氨酸转氨酶 16 U/L; 尿常规: 蛋白 1.5 g/L, 尿红细胞高倍镜(HP)下满视野, 尿白细胞 3~5 个/HP, 24 h 尿蛋白定量 2.44 g/L。当时仍考虑以狼疮性肾炎、继发性 IgAN 可能性大。给予口服足量泼尼松和环磷酰胺冲击治疗, 持续 18 个月, 其间 24 h 尿蛋白 < 1 g; 肾功能维持正常。此后, 自行停药, 未来我科复诊。自 2006 年 11 月始, 于某私人诊所接受中医治疗 27 个月。2009 年 10 月 23 日因恶心、呕吐、血尿素氮 18.2 mmol/L、血肌酐 932 μ mol/L 第 2 次住院行腹腔透析管安置术。

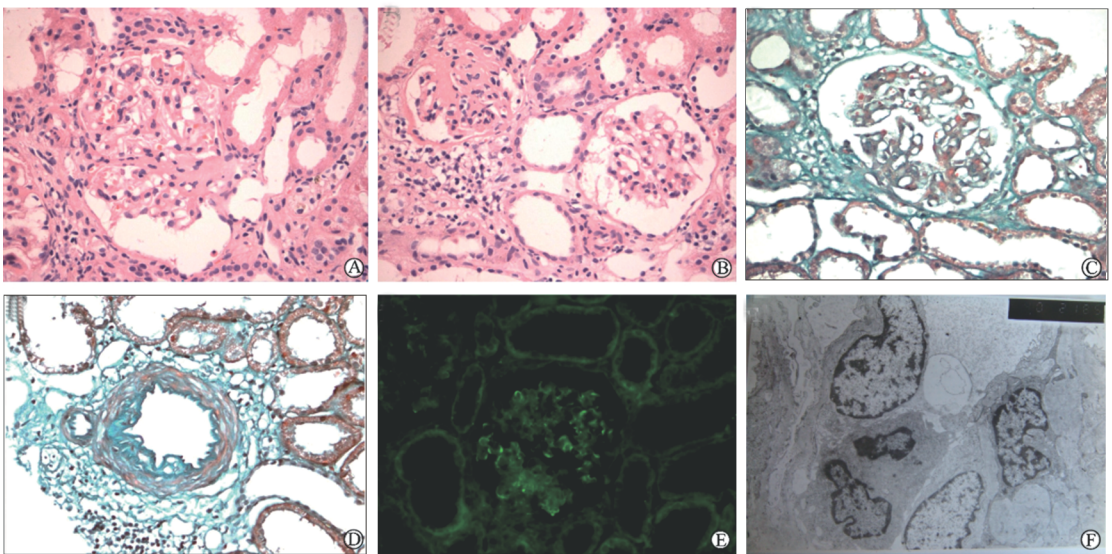


图 1 肾穿刺活检标本病理检查结果

Fig 1 Microscopic manifestation of kidney biopsy tissues

A: H-E staining shows mild to moderate segmental hyperplasia, widened mesangial region, aggravated sclerosis of segments, and adhesion between glomerulus and capsule; B: H-E staining shows a sclerotic glomerulus that is nearly discarded and a mild segmental hyperplasia in mesangial cell in the other glomerulus; C: Masson staining shows deposition of much fuchsinophilic (red) complex in the mesangial region; D: Masson staining shows irregular thickening of elastic layer of interlobular arteries, lymphocyte infiltration and fibroplasia, as well as lymphocyte infiltration in the lumen; E: Immunofluorescence shows granular deposition of IgA immune complex along the capillaries in the mesangial region; F: Electron microscope shows hyperplasia of mesangial cells and deposition of some small electronic density. Immunofluorescence was performed using the paraffin section (Done in June, 2010), because immunofluorescence of the sections was not photographed due to the limited condition. Other photos were taken in 2003. Original magnification: $\times 400$ (A-E); $\times 3\ 620$ (F)

患者 13 岁时因双下肢“淤点”, 破溃后有“坏死性物质”流出, 经上海华山医院皮肤科诊断为“血管炎”, 曾口服雷公藤多苷片 1 年余, 治愈。第 3 次入院体检: 体温 37.1 $^{\circ}$ C, 血压 140/90 mmHg(1 mm-Hg=0.133 kPa), 贫血貌; 双肺呼吸音略粗, 双下肺

可闻及湿啰音; 腹透管通畅在位, 无红肿溢脓; 双下肢轻度凹陷性水肿, 余未见异常。血常规: WBC 7.46×10^9 /L, 嗜酸粒细胞 9.1%, HGB 70 g/L; 尿常规: 尿蛋白(++) , WBC 25~35 个/HP, RBC 满视野; 24 h 尿蛋白定量 4.66 g; 血尿素氮 12.5 mmol/

L, 血肌酐 $1110 \mu\text{mol/L}$, eGFR 4.889 ml/mim , 胱抑素 C 5.6 mg/L ; 血总蛋白 50 g/L , 白蛋白 22 g/L ; 红细胞沉降率 140 mm/1 h , C 反应蛋白(CRP) 55.60 mg/L , 血抗核抗体阳性(均质型), 补体 C3 0.76 g/L , p-ANCA 阳性, RF 182 IU/ml 。胸部 CT 示慢性副鼻窦炎; 两肺间质性炎症。B 超示: 左肾 $10.8 \times 4.4 \text{ cm}$, 右肾 $10.1 \times 4.6 \text{ cm}$ 。入院后腹透顺利, 血尿素氮和肌酐分别下降至 4.6 mmol/L 和 $764 \mu\text{mol/L}$; 日超滤量均在 500 ml 左右, 多则可达 1000 ml 以上; 且日尿量仍有 $550 \sim 1000 \text{ ml}$; 水、电解质和酸、碱平衡均维持在正常范围。并予纠正贫血、输注白蛋白等支持治疗。但患者自我感觉无改善, 精神、食欲、睡眠均差。入院后 5 d 体温升至 38.6°C , 并先后出现呼吸(咳嗽)、消化(腹泻)系统症状。细菌、真菌、病毒等相关检查均无所获。先后给予哌拉西林钠/他唑巴坦钠、美罗培南等抗感染, 无肯定疗效。因反复 6 次血常规检查, 嗜酸粒细胞比例均高 ($8.1\% \sim 11.1\%$, 绝对值为 $0.62 \times 10^9/\text{L} \sim 1.10 \times 10^9/\text{L}$), 并未发现寄生虫感染和血液系统等相关疾病; 且复查 ANCA 示 p-ANCA(荧光法) 和 MPO-ANCA(166.80 EU , ELISA 法) 阳性, c-ANCA(荧光法) 和 PR3-ANCA 阴性(0 , ELISA 法)。遂诊断为 CSS。因考虑仍有“活动性病变”, 为改善全身症状和期盼“肾病”部分“逆转”, 给予人免疫球蛋白冲击治疗 3 d , 泼尼松每日 30 mg 口服。体温立即降至正常, 一般状况显著好转, 出院随访。

2 讨论

2.1 诊断依据 从诊断标准来看, 1990 年美国风湿病学院制定了 6 条 CSS 与其他原发性系统性血管炎鉴别的标志: (1) 支气管哮喘; (2) 副鼻窦异常; (3) 非固定性肺浸润; (4) 单发性或多发性神经病变; (5) 外周血嗜酸粒细胞增多(嗜酸粒细胞在白细胞总数中比例 $>10\%$); (6) 血管外嗜酸粒细胞浸润。并提出凡符合上述标准 4 条或 4 条以上者, 可诊断为 CSS^[5]。随着系统性血管炎与 ANCA 相关性的深入研究, 发现约 $60\% \sim 70\%$ 左右的 CSS 患者 p-ANCA 和其靶抗原——髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MAO) 抗体(MAO-ANCA) 阳性^[6]。从而, 现今已将 p-ANCA/MAO-ANCA 阳性作为 CSS 诊断的重要依据之一。本例患者符合: (1) CT 示慢性副鼻窦炎; (2) 胸片示间质性肺炎; (3) 反复 6 次血常规检查嗜酸粒细胞比例均高 ($8.1 \sim 11.1\%$, 绝对值为 $0.62 \times 10^9/\text{L} \sim 1.10 \times 10^9/\text{L}$); (4) 肾小球内少数嗜酸粒细胞浸润; 既往有据专科医师诊断为“血管炎”的皮疹史, 并经口服雷公藤多苷 1 年而愈; 晚期

出现对激素反应良好的发热、咳嗽、腹泻等系统症状。同时, 该患者 p-ANCA/MAO-ANCA 呈阳性。从病程进展来看, Lanham 等^[7]将 CSS 的病程分为以下 3 个阶段, 初始表现(第 1 阶段)以过敏性鼻炎和哮喘多见; 数年后(第 2 阶段)出现嗜酸粒细胞在周围血象中比例增加 ($>10\%$) 和组织浸润; 后期(第 3 阶段——系统性血管炎)出现乏力、发热、消瘦等全身症状。国内荟萃分析发现皮疹作为初始表现者占 20.29% , 仅次于过敏性鼻炎和哮喘 (40.43%)^[1]。本例患者即以皮疹作为初始表现, 经雷公藤多苷治疗 1 年余方愈; 18 年后出现其主要靶器官(肾)的损害, 经激素及环磷酰胺治疗 1 年余, 曾一度缓解; 停药随访后 6 年, 于肾衰竭替代治疗后出现发热、咳嗽、腹泻等系统症状。疾病进展基本符合 CSS 的病程, 至于其间长达 26 年 ($13 \sim 39$ 岁), 可能与两次长程的免疫抑制剂治疗有关。

2.2 对“诊断”中“质疑”的探讨 据国外报道, 98% CSS 患者具支气管哮喘(哮喘), 甚至将不具哮喘的 CSS 称之为不典型的 CSS。Próchnicka 等^[8]报道无哮喘的 CSS 患者 8 例, 国内报道哮喘在 CSS 中的发生率 (73.91%) 低于国外^[1]。国外报道累及肾脏的 CSS 患者只 30% 左右(国内报道仅肾功能异常 1 项已达 39.13%), 且多数病变轻微, 其中仅 10% 出现晚期肾损害; 典型的病理表现为寡免疫复合物(IC)性、局灶节段坏死性/新月体性肾小球肾炎^[8-10]。尽管“少/无 IC 沉积”已成为 AASV 肾脏受累的标志性特征, 但国内外均有 IC 沉积于肾脏的 AASV 报道^[11-12]。Richer 等^[3]及 Yim 等^[4]分别报道 1 例以 IgAN 为病理表现的 CSS。本例虽无哮喘, 并以 IgAN 为其病理表现, 属少见/罕见病例, 但难以此两点排除 CSS。

2.3 鉴别诊断 首先应与血管炎性 IgAN 鉴别, 由于本例以肉眼血尿作为肾脏受累的初始表现; 病理兼有 IgAN 的基本病变[系膜细胞和系膜基质增生, IgA(4+)呈颗粒状在系膜区沉积]和血管炎的特征[毛细血管外增殖及损伤, 表现为 10% 的新月体形成及 15% 肾小囊壁断裂; 炎性细胞浸润(大量在新月体及断裂的肾小囊周围; 肾间质中有两处呈片状灶性分布); 尤其是在已有内膜增厚的小动脉周围及腔内有淋巴细胞浸润]^[13], 故应与原发性血管炎性 IgAN 鉴别。但原发性血管炎性 IgAN 除罕见 p-ANCA 反复检测阳性、MAO-ANCA 高达 166.80 EU , 和外周血嗜酸细胞持续升高外; 亦难与患者早年诊断为“血管炎”的皮疹相联系; 更难以解释其晚期的系统表现。其次应与狼疮性肾炎鉴别, 因本例系育龄妇女, ANA 阳性, 抗 ds-DNA 一过性略高于

正常水平,病理示 IgAN,曾疑及狼疮性肾炎/继发性 IgAN。但对照 1997 年美国风湿病学院推荐的 11 条系统性红斑狼疮的分类标准,本例充其量仅符合其中 3 条(肾脏病变、免疫学异常——抗 ds-DNA 阳性和 ANA 阳性),而未达到诊断系统性红斑的诊断标准——4 条,故狼疮性肾炎难以成立。加之,免疫病理无 C4 和 C1q 沉积,特别是系统性红斑狼疮中 p-ANCA/MAO-ANCA 阳性和周围血嗜酸粒细胞持续升高者罕见。

综上所述,本例诊断以“病理表现为 IgAN 的 CSS”可能性大。

最后,拟复习有关 CSS 与 IgAN“相关性”研究的文献。由于病理表现为 IgAN 的 CSS 罕见,即使将本例纳入,至今全球共报道 3 例,对两者相关性的研究尚未提到议事日程;加之,上述 3 例之间,无论发病年龄、性别、临床表现、病程,还是病理所见,均不尽相同,故较难从中分析出两者相关性的机制所在。但相关文献中仍有诸多可借鉴之处。Richer 等^[3]认为“CSS 与 IgAN 虽有可能同时并发,但难以排除 IgAN 作为一种新型肾小球病变在 CSS 中出现”。Yim 等^[4]引用 Sinico 等^[14]提出的“ANCA 阴性的 CSS 患者,一般无血管炎”,以解释其报道的 1 例 ANCA 阴性 CSS 患儿,病理呈现为微小病变+系膜区 IgA 沉积^[15]。另外,有关 IgA 在 CSS 中作用,诸多作者亦曾进行过探讨。Glostein 等^[16]报道慢性嗜酸粒细胞增多性肺炎进展为 CSS 3 例。在 CSS 诊断成立之时,血清 IgA 水平升高,从而提示,高 IgA 血症可能是进展为 CSS 的重要标志。Brons 等^[17]发现: ANCA 相关性肾炎极早期,肾脏有 IgG 和(或)IgA 等 IC 沉积,可能起到诱发 CSS 的作用。IgA 型 ANCA (ANCA-IgA) 虽已在紫癜性肾炎和 IgA 相关性的研究中进行探讨,但尚未见其在 CSS 和 IgAN 相关性研究中被论及。

[参考文献]

- [1] 刘冬舟,谭艳红,肖学吕,洪小平,孙保东,冯小欣. 变应性肉芽肿性血管炎 69 例荟萃分析[J]. 临床和实验医学杂志,2008,7: 59-60.
- [2] Chen Y X, Yu H J, Zhang W, Ren H, Chen X N, Shen P Y, et al. Analyzing fatal cases of Chinese patients with primary antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated renal vasculitis: a 10-year retrospective study[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2008, 31:343-349.
- [3] Richer C, Mouthon L, Cohen P, Buchet P, Royer I, Guettier C, et al. IgA glomerulonephritis associated with microscopic polyangiitis or Churg-Strauss syndrome[J]. *Clin Nephrol*, 1999, 52: 47-50.
- [4] Yim H E, Yoo K H, Won N H, Hong Y S, Lee J W. Churg-Strauss syndrome in a child with IgA nephropathy[J]. *Clin Nephrol*, 2009, 71: 306-309.
- [5] Masi A T, Hunder G G, Lie J T, Michel B A, Bloch D A, Arend W P, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis)[J]. *Arthritis Rheum*, 1990, 33: 1094-1100.
- [6] Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome[J]. *Ann Intern Med*, 2005, 143: 632-638.
- [7] Lanham J G, Elkon K B, Pusey C D, Hughes G R. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1984, 63: 65-81.
- [8] Próchnicka A, Zelichowski G, Wojtecka A, Lubas A, Bant A, Perkowska-Ptasinska A, et al. Atypical clinical presentation of Churg-Strauss syndrome with rapidly progressive glomerulonephritis: case report[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2009, 119: 830-833.
- [9] Clutterbuck E J, Evans D J, Pusey C D. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1990, 5: 161-167.
- [10] Sinico R A, Di Toma L, Maggiore U, Tosoni C, Bottero P, Sabadini E, et al. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47: 770-779.
- [11] Neumann I, Regele H, Kain R. Occasional immune deposits in ANCA associated crescentic glomerulonephritis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2000, 120(Suppl 1): 1-76.
- [12] 于 峰, 赵明辉, 邹万忠, 章友康, 王海燕. 肾脏有免疫复合物沉积的小血管炎的临床病理特点[J]. *中华肾脏病杂志*, 2003, 10: 219-222.
- [13] 梅洁卉, 俞雨生. 肾小球血管炎病变在 IgA 肾病中意义的探讨[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2005, 14: 559-563.
- [14] Sinico R A, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 2926-2935.
- [15] Westhoff T H, Waldherr R, Loddenkemper C, Ries W, Zidek W, van der Giet M. Mesangial IgA deposition in minimal change nephrotic syndrome: coincidence of different entities or variant of minimal change disease[J]? *Clin Nephrol*, 2006, 65: 203-207.
- [16] Golstein M A, Steinfeld S. Chronic eosinophilic pneumonia followed by Churg-Strauss syndrome[J]. *Rev Rheum Engl Ed*, 1996, 63: 624-628.
- [17] Brons R H, de Jong M C, de Boer N K, Stegeman C A, Kallenberg C G, Tervaert J W. Detection of immune deposits in skin lesions of patients with Wegener's granulomatosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60: 1097-1102.

[本文编辑] 孙 岩