·临床病理讨论·

Ⅱ型冷球蛋白血症肾脏损害1例

尹 广*,刘正钊,曾彩虹
(国家肾脏疾病临床研究中心,金陵医院,南京大学医学院,南京 210002)

【摘 要】 冷球蛋白血症肾损害临床上极易漏诊误诊。加深对冷球蛋白血症肾损害的临床病理特点的认识,特别是提高做冷球蛋白检查的意识,是减少漏诊误诊的关键。本文讨论1例Ⅱ型冷球蛋白血症肾脏损害,临床表现为急性肾炎综合征,血肌酐升高并高血压,冷球蛋白明显升高伴类风湿因子阳性,补体降低,无丙肝感染。入院后通过临床-病理-实验室检查相结合,特别是冷球蛋白分析,诊断为Ⅱ型冷球蛋白血症(单克隆IgM+多克隆IgG)肾脏损害。希望通过复习本病例,提高临床医师对该病的认识及诊断水平。

【关键词】 冷球蛋白血症;肾脏损害;类风湿因子;膜增生性肾小球肾炎
【中图分类号】 R692 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.08.149

Renal impairment induced by type Ⅱ cryoglobulinemia

YIN Guang*, LIU Zheng-Zhao, ZENG Cai-Hong
(National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210002, China)

【Abstract】 Missed diagnosis and misdiagnosis of cryoglobulinemia with renal impairment are very common in clinical practice. It is essential to grasp the clinicopathological characteristics of cryoglobulinemia with renal impairment, especially to the awareness of checking cryoglobulins in order to reduce the missed and misdiagnosis. In this article, we reported 1 case of renal impairment induced by cryoglobulinemia, with clinical manifestations of acute nephritic syndrome, elevated serum creatinine and hypertension. The patient had increased cryoglobulin level but decreased complement level, and were positive to rheumatic factor but negative to hepatitis C virus. After admission, the patient was finally diagnosed as renal involvement associated with type Ⅱ cryoglobulinemia (monoclonal IgM+polyclonal IgG) based on clinical, laboratory and pathological findings, especially for cryoglobulin. We hoped that this report will promote the awareness and diagnosis of the disease for clinicians.

【Key words】 cryoglobulinemia; renal impairment; rheumatoid factor; membranoproliferative glomerulonephritis

Corresponding author: *YIN Guang*, *E-mail*: *yinguang@medmail.com.cn*

1 病例摘要

患者,男性,61岁。因尿检异常伴血肌酐(serum creatinine, Scr)升高2月余于2012年2月6日入南京军区南京总医院诊治。患者于2011年11月体检发现尿检异常伴Scr轻度升高,但未予以重视。2012年1月下旬,无诱因出现双下肢浮肿,当地医院查尿蛋白3+,隐血3+,尿蛋白6.5 g/24 h,血白蛋白34.5 g/L,Scr 127 μmol/L,血补体C3、C4均减低,类风湿因子(rheumatoid factor, RF)强阳性,血免疫球蛋白G(immunoglobulin G,IgG)减低,免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)升高,血压165/110 mmHg,予降压及中药等治疗。因大量蛋白尿伴免疫指标异常,我院门诊以"系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)?狼疮性肾炎(lupus nephritis,LN)?"收入院进一步诊治。有双踝、左腕关节疼痛病史,无不规则发热、光过敏、口腔溃疡及明显口、眼干燥表现,雷诺征阴性。体质量无明显减轻。既往高血压病史8年余,血压最高达170/110 mmHg,口服利血平、氨氯地平片等治疗,维持在约140/90 mmHg。2008年因"眼底出血"行激光治疗。

入院查体 体温36.8℃,血压152/100 mmHg。心肺听诊无明显异常,双下肢对称性浮肿,双踝、左腕关节不红,局部皮温不高。尿液:尿蛋白4.66 g/24 h(24 h尿量1500 ml),尿红细胞1400万/ml,多形型,尿N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl-β-D-glucosaminidase, NAG) 49.7 U/(g·Cr),视黄醇结合蛋白(retinol binding protein, RBP)5.1 mg/L。血常

收稿日期:2016-02-16;修回日期:2016-03-30
通信作者:尹 广,E-mail:yinguang@medmail.com.cn

规:红蛋白(hemoglobin,Hb)10.5 g/dl,白细胞(white blood cell,WBC)4800/mm^3,中性粒细胞/淋巴细胞(neutrophils/lymphocytes,N/L)79/16,血小板(platelet,PLT)18.9万/mm^3,C-反应蛋白62.9 mg/L。血生化:白蛋白(albumin,Alb)31.5 g/L,球蛋白(globulin,Glo)18.7 g/L,血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)55.2 mg/dl,Scr 2.54 mg/dl,尿酸(uric acid,UA)502 μmol/L,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)24 U/L,天冬转氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)37 U/L,乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenas,LDH)307 U/L,Na^+ 146.3 mmol/L,K^+ 5.21 mmol/L,Cl^- 112.9 mmol/L,二氧化碳总量(total carbon dioxide,TCO_2)28.5 mmol/L,糖化血红蛋白A1c 5.4%。免疫学检查:自身抗体抗核抗体(anti-nuclear antibody,ANA)阳性(1∶16),抗双链DNA抗体(double strands-DNA antibodies,A-dsDNA)、抗史密斯抗体(anti-Smith antibodies,A-Sm)、抗核糖核蛋白抗体(anti-ribonucleoprotein antibodies,A-RNP)、抗干燥综合征A抗体(Sjogren's syndrome anti-A antibody,SSA)、抗干燥综合征B抗体(Sjogren's syndrome anti-B antibody,SSB)阴性,胞浆型抗中性粒细胞胞浆抗体(cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody,cANCA)、核周型抗中性粒细胞胞浆抗体(peri-nuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies,pANCA)、髓过氧化物酶抗中性粒细胞胞浆抗体(myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibodies,MPO-ANCA)、蛋白酶-3抗中性粒细胞胞浆抗体(PR3-ANCA)阴性,抗环瓜氨酸肽抗体<0.5,抗角蛋白抗体阴性,RF 2730 IU/ml,抗链球菌溶血素"O"(anti-streptolysin "O",ASO)<25 IU/ml。免疫球蛋白及补体:IgG 4.72 g/L,IgA 2.4 g/L,IgM 3.37 g/L,IgE 44.7 IU/ml,补体C3 0.377 g/L,补体C4 0.0200 g/L,C3肾炎因子阴性,补体H因子411.2 μg/ml,抗补体H因子抗体阴性,抗C1q抗体1.21 U/ml,免疫球蛋白冷沉淀(IgG、IgM)2832.72 mg/L,免疫固定电泳见κ型IgM单克隆条带。外周血淋巴细胞亚群:CD3+ 484个/μl,CD4+271个/μl,CD8+202个/μl,CD20+134个/μl。丙型肝炎病毒(hepatitis C virus,HCV)-IgG阴性,HCV-RNA阴性(<1.0×10^3 IU/ml)。乙肝二对半阴性。双肾B超:左肾105 mm×54 mm×52 mm,右肾107 mm×62 mm×53 mm,皮质回声稍增强,皮髓界限清楚,集合系统正常。胸片:心影增大、少量胸腔积液。胸部CT:两下肺炎症,右肺下叶小钙化灶,两侧胸腔积液,心影增大。心脏超声:左室舒张功能减低,轻度二尖瓣、主动脉瓣反流。肝胆胰脾超声:未见占位,少量腹水。心电图:正常范围。踝关节X片:双侧踝关节未见异常。眼底:黄斑区中心凹反光消失,视网膜出血(左眼颞前方),动静脉比例1∶2;泪膜破裂时间右<1 s,左3 s;滤纸试验右0 mm,左3 mm。骨髓细胞学检查:大致正常骨髓像。

肾活检病理。(1)光镜。皮质肾组织1条,6个肾小球中有1个节段细胞性新月体,正切肾小球体积增大,肾小球弥漫系膜、内皮细胞增殖,袢内单个核细胞和中性粒细胞浸润10~20个,致袢腔狭窄,袢内大量过碘酸雪夫染色(periodic acid Schiff staining,PAS)阳性的"微血栓"(图1),1处袢坏死,囊壁增厚、分层。PASM-Masson:弥漫外周袢分层,内皮下、上皮侧偶见嗜复红物沉积。肾小管间质病变轻,间质灶性纤维化。小动脉节段透明变性。(2)免疫荧光。肾小球5个,冰冻切片荧光染色IgG++(图2A)、IgM+(图2B)、C3++、C1q+,弥漫分布,呈颗粒状沉积于肾小球血管袢。IgA阴性。肾小管基膜未见免疫复合物、补体沉积。球门区血管、管间毛细血管、间质血管未见免疫复合物、补体沉积。(3)IgG亚型分析。针对重链,分别用IgG1单抗(Sigma,clone 8c/6239)、IgG2单抗(Sigma,clone HP-6014)、IgG3单抗(Sigma,clone HP-6050)、IgG4单抗(Sigma,clone HP-6025),免疫荧光染色IgG1++(图2C)、IgG2++(图2D),弥漫分布,呈颗粒状沉积于肾小球血管袢,袢腔内容物阳性。IgG3、IgG4肾小球血管袢阴性。(4)电镜。可见1个肾小球弥漫系膜、内皮细胞增殖,袢内亦见淋巴细胞和中性粒细胞分布,堵塞袢腔,袢腔内偶见栓塞,多处基膜见插入和新的基膜形成,插入的基膜内、内皮下较多高电子密度的致密物沉积,基膜上皮侧偶见高电子密度的致密物分布。栓塞物质和内皮下电子致密物高倍镜下观察见弯曲的管状结构(图3)。足细胞足突融合广泛,约50%~60%,胞浆少量微绒毛化。

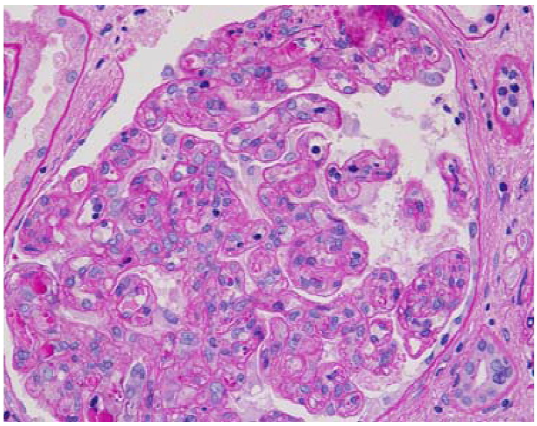


图1 肾小球过碘酸雪夫染色光镜结果

Figure 1 Light microscopy result of glomerular periodic acid Schiff staining (×400)

临床病理诊断 Ⅱ型冷球蛋白血症(单克隆IgM和多克隆IgG)肾脏损害。

诊断明确后,予激素甲基强的松龙冲击(3次,共1.5 g),继以中等剂量强的松维持,同时采用低分子肝素抗凝及降压、保肾治疗,未行血浆置换或双重血浆滤过治疗,病情稳定。但出院后失访。

2 临床病理讨论

主治医师 患者病史特点如下。(1)61岁老年男性,病程2个月。(2)肾脏损害表现为急性肾炎综合征,浮肿,大量蛋白尿,大量镜下血尿,Scr轻度肾脏升高。双肾对称性肿大。(3)无不规则发热,雷诺征阴性,全身淋巴结不肿大。(4)免疫学异常明显,RF显著升高,冷球蛋白明显升高,IgM明显升高,补体C3、C4降低,免疫固定电泳见κ型IgM单克

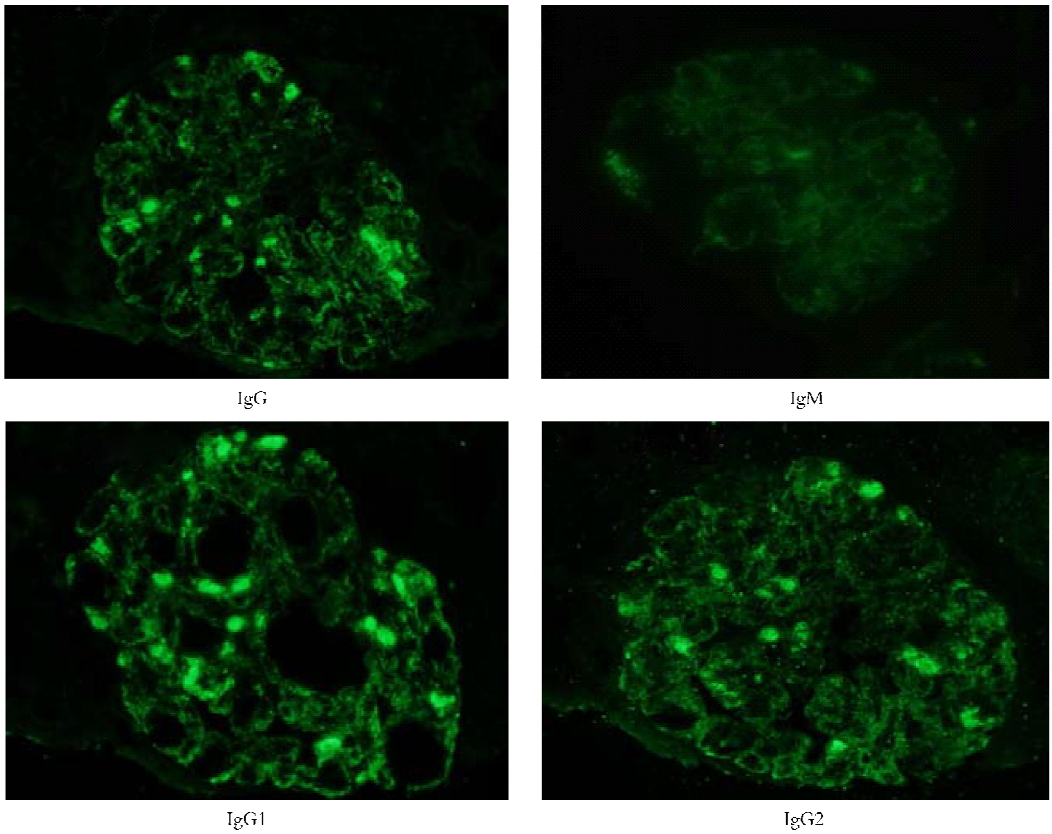


图2 肾小球冰冻切片免疫荧光染色结果

Figure 2 Immunofluorescence staining result of glomerular frozen biopsy sections (×200)

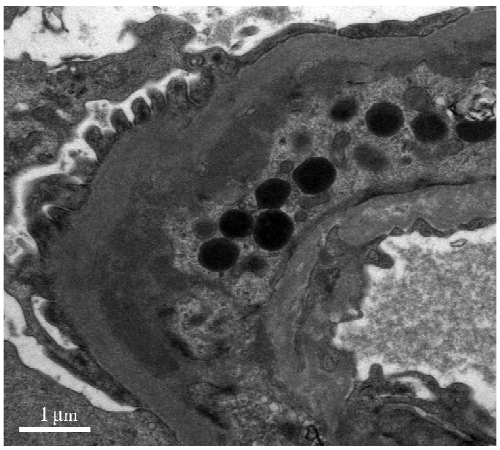


图3 肾小球电镜图

Figure 3 Electron microscopy of glomerulus

隆条带。(5)HCV及乙肝二对半均阴性。(6)肾脏病理呈膜增生样改变,但袢内有大量"微血栓",同时伴有大量炎细胞浸润。电镜下内皮下电子致密物呈弯曲管状结构。免疫荧光见IgG、IgM、C3、C1q沉积。IgG亚型IgG1和IgG2阳性,IgG3和IgG4阴性。从病史特点入手,需考虑的诊断及鉴别诊断包括如下几方面。(1)SLE。急性肾炎综合征表现,自身抗体ANA阳性、补体降低,应考虑SLE可能。但老年男性,不符合SLE发病流行病学特点,ds-DNA、盐水可提取性核抗原(extractable nuclear antigens,ENA)抗体多肽谱均为阴性,C1q正常,结合肾脏病理改变,可排除SLE。(2)类风湿性关节炎。RF明显升高并有关节疼痛表现,应考虑。但受累关节X片未见异常,抗环瓜氨酸肽抗体和抗角蛋白抗体都呈阴性,加之肾脏损害以肾小球病变为主,可排除类风湿性关节炎。(3)ANCA相关血管炎。老年男性,急性肾炎综合征表现,伴有明显免疫学异常,应考虑。但cANCA、pANCA、MPO-ANCA、PR3-ANCA均阴性,结合肾脏病理改变,不支持ANCA相关血管炎。(4)混合结缔组织病。RF明显升高并伴有自身抗体ANA阳性、补体降低,应考虑混合结缔组织病。但老年男性,无高滴度RNP阳性,ENA多肽谱均为阴性,结合肾脏病理改变,不支持混合结缔组织病。(5)干燥综合征。无口、眼干燥,自身抗体SSA、SSB阴性,无明显肾小管损伤证据,结合肾脏病理改变,可排除。(6)冷球蛋白血症肾损害。外周血冷球蛋白高达2832.72 mg/L,RF高达2730 IU/ml,冷球蛋白血症确立无疑。急性肾炎综合征表现,病理呈膜增生样改变,肾小球内大量"微血栓",伴大量炎症细胞浸润,电镜见内皮下电子致密物呈弯曲管状结构,具备冷球蛋白肾损害临床病理特征。

冷球蛋白是一种含RF和单克隆或多克隆的免疫球蛋白或免疫复合物,由B淋巴细胞增殖所致,在低温(0~4℃)时沉淀、复温至37℃时再溶解。检测时,需在37℃取血20 ml,置4℃低温放置7 d,通过冷沉比容方法测定离心沉淀物量[1,2]。根据免疫化学成分,冷球蛋白分为3型:Ⅰ型由单克

隆IgG、IgM、IgA组成，常见于多发性骨髓瘤等淋巴增生性疾病；Ⅱ型由单克隆IgM-RF（或IgG、IgA）与多克隆Ig（主要是IgG）结合，常见于感染，主要是HCV感染、自身免疫或淋巴增生性疾病，“原发性”少见；Ⅲ型主要由多克隆Ig与多克隆Ig-RF（主要是IgM）结合，主要见于HCV感染和自身免疫性疾病。其中，Ⅱ型的肾脏损害多见，病理类型主要是膜增生性肾小球肾炎（membranous proliferative glomerulonephritis, MPGN）[2]。

该患者RF高滴度阳性伴IgM升高，免疫固定电泳示κ型IgM单克隆条带，表明有单克隆IgM升高。理论上讲，RF是针对变性IgG的抗体，主要为IgM。结合肾组织中不仅有IgM沉积，同时还有IgG沉积，特别是IgG亚型有IgG1和IgG2两种同时沉积，IgG3和IgG4阴性，提示存在两种单克隆IgG。单克隆IgM和多克隆IgG并存，该患者为Ⅱ型冷球蛋白血症（单克隆IgM和多克隆IgG）。

综合上述分析，诊断为：Ⅱ型冷球蛋白血症（单克隆IgM和多克隆IgG）肾脏损害。

Ⅱ型冷球蛋白血症常见于感染，特别是HCV感染，自身免疫性疾病，以及淋巴增生性疾病等。该患者HCV抗体及HCV-RNA阴性，不支持HCV相关冷球蛋白血症。自身抗体分析亦不支持SLE等自身免疫性疾病。老年男性，血IgM升高，免疫固定电泳见κ型IgM单克隆条带，需考虑淋巴组织增生性疾病。但患者无明显淋巴结肿大，骨髓细胞学检查无异常，无浆细胞增多，多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症和慢性淋巴细胞白细胞等诊断依据不足。需要注意的是，一时诊断为原发性Ⅱ型冷球蛋白血症，随访中仍应注意查找具体病因。有研究报道[3]，一组非HCV相关Ⅱ型冷球蛋白血症，由单克隆IgM和多克隆IgG组成，50%为原发性（病因不明），45%为继发干燥综合征，5%继发非霍奇金淋巴瘤，随访结果显示，诊断时50%为原发者，有30%在随访中进展至B细胞淋巴瘤。另一组研究报告[4]，33%的Ⅱ型冷球蛋白血症继发于结缔组织疾病，主要是系统性红斑狼疮；31%继发于血液系统疾病，主要是非霍奇金淋巴瘤，其他感染相关占9%。鉴于以上原因，虽然该患者目前尚未找到明确病因，骨髓细胞学检查也未发现异常，但随访中仍需重点排除血液系统疾病，特别是淋巴瘤等可能。另外，冷球蛋白血症肾损害的研究，迄今多见于HCV相关者[5,6]，非HCV相关的临床病理特点了解不多[7,8]。该患者肾脏损害表现为急性肾炎综合征，大量蛋白尿，大量镜下血尿，Scr轻度升高。文献报道[2]，非HCV相关者肾脏损害程度通常更为严重，并且除镜下血尿外，75%表现为肾病范围蛋白尿，80%伴有高血压，85%可进展为肾功能不全[3]。

副主任医师 该患者肾脏病理呈MPGN样改变，肾小球毛细血管袢内见大量“微血栓”，伴大量炎症细胞浸润。电镜下内皮下电子致密物呈弯曲管状结构。免疫荧光见IgM、IgG和补体C3、C4、C1q沉积。具有冷球蛋白相关肾脏损害的典型病理特征。冷球蛋白相关肾脏损害的病理改变，以Ⅰ型MPGN最为常见，典型特征为肾小球毛细血管袢内见冷球蛋白组成的“栓子”，常伴单核细胞和中性粒细胞浸润[9,10]。免疫荧光可见与冷球蛋白的组成相一致的免疫球蛋白，通常是IgM、IgG，可伴补体C3、C4、C1q及纤维素沉积，IgA较少沉积，并且IgM常伴κ轻链的沉积。电镜观察内皮下大量电子致密物，常呈直径约30 nm的管状结构。

主任医师 冷球蛋白血症肾损害临床上极易漏诊误诊。其原因在于：（1）对临床病理特征认识不足；（2）想不到做冷球蛋白检查；（3）冷球蛋白检测条件要求较高、时间较长，开展单位不多。加深对冷球蛋白血症肾损害的临床病理特点的认识，特别是提高做冷球蛋白检查的意识，是减少漏诊误诊的关键。总结该患者的临床病理实验室资料，并结合临床经验，我们认为至少在以下5种情况下，临床医师应想到做冷球蛋白检查。（1）老年患者，急性肾炎表现，伴有免疫学指标异常，超声双肾不小，临床上除考虑系统性血管炎肾损害，新月体肾炎外，应查冷球蛋白。（2）RF明显升高，临床上却无类风湿性关节炎证据，应查冷球蛋白。（3）IgG，IgA，IgM三者不成比例，其中1项，特别是IgM明显升高，临床上除考虑多发性骨髓瘤等疾病外，应查冷球蛋白。（4）补体降低，特别是C4明显降低，临床上除考虑感染后肾炎、LN、MPGN及先天性低补体血症外，应查冷球蛋白。（5）MPGN样病理改变，肾小球内见大量“微血栓”，伴有大量炎细胞浸润，电镜见内皮下电子致密物呈弯曲的管状结构，应查冷球蛋白。此外，值得注意的是该患者补体异常明显，表现为血清补体C4、C3降低，C4降低更明显。深究其因，患者C3肾炎因子阴性，补体H因子正常，抗补体H因子抗体阴性，说明补体旁路激活途径可能无明显异常。Ⅱ型冷球蛋白血症为单克隆IgM和多克隆IgG，IgM和IgG1、IgG2、IgG3是补体常路途径的激活剂，通过先作用于补体C1、C4，再激活C3。该患者血IgM升高，肾组织IgM和IgG阳性，肾组织IgG亚型IgG1和IgG2阳性，IgG3和IgG4阴性，推测其C4降低更明显，可能主要与补体常路途径活化有关，是补体常路途径“消耗性”C4降低。

【参考文献】

[1] Lamprecht P. Cryoglobulinaemic vasculitis: new aspects[J]. Clin Exp Rheumatol, 2012, 30(1 Suppl 70): S3-S5.

[2] Chen YH, Hu WX. Renal involvement associated with cryoglobulinemia[J]. J Nephrol Dialy Transplant, 2010, 19(1): 59-65. [陈樱花，胡伟新. 冷球蛋白血症的肾脏损害[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2010, 19(1): 59-65.]

[3] Matignon M, Cacoub P, Colombat M, *et al*. Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus infection[J]. Medicine (Baltimore), 2009, 88(6): 341-348.

[4] Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, *et al*. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia[J]. Arch Intern Med, 2006,

166(19): 2101-2108.

[5] Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis[J]. N Engl J Med, 2013, 369(11): 1035-1045.

[6] Fabrizi F, Plaisier E, Saadoun D, *et al*. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia and kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(4): 623-637.

[7] Terrier B, Carrat F, Krastinova E, *et al*. Prognostic factors of survival in patients with non-infectious mixed cryoglobulinaemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(3): 374-380.

[8] Annear NM, Cook HT, Atkins M, *et al*. Non-hepatitis virus associated mixed essential cryoglobulinemia [J]. Kidney Int, 2010, 77(2): 161-164.

[9] Chen HP, Zhu MY, Li LS. Essential mixed cryoglobulinemia renal impairment[J]. J Nephrol Dialy Transplant, 1997, 6(1): 79-81. [陈惠萍, 朱茂艳, 黎磊石. 原发性混合性冷球蛋白血症肾损害[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1997, 6(1): 79-81.]

[10] Chen YH, Zhang HT, Liu ZH. Skin purpura and renal involvement—case report[J]. J Nephrol Dialy Transplant, 2011, 20(1): 93-99. [陈樱花, 章海涛, 刘志红. 皮肤紫癜伴肾脏损害[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2011, 20(1): 93-99.]

（编辑：吕青远）

·消 息·

欢迎订阅《中华老年心脑血管病杂志》

本刊为中国医药卫生核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)及RCCSE中国核心学术期刊,并列入世界卫生组织医学索引收录期刊和美国《化学文摘》收录期刊。曾被评为全军优秀医学期刊并获优秀学术质量奖。本刊主要报道老年心脏疾病、脑部疾病、血管系统疾病的临床诊断及治疗等相关内容,包括临床研究、基础研究、影像学、遗传学、流行病学、临床生化检验与药物、手术和介入治疗以及有关预防、康复等。主要栏目:指南与共识、专家论坛、述评、临床研究、基础研究、循证医学荟萃、继续教育园地、综述、病例报告、短篇报道、经验交流、读者·作者·编者等。本刊是一本具有可读性和指导性的杂志。

本刊为月刊,大16开本,112页,铜版纸印刷,每期订价为18.00元,全年为216.00元。邮发代号:2-379,中国标准连续出版物号:CN 114468/R,ISSN 1009-0126。欲订本刊的单位及读者请到各地邮局订购或直接汇款至本刊编辑部。

地址:100853 北京市复兴路28号,《中华老年心脑血管病杂志》编辑部

电话:010-66936463

传真:010-68212494

E-mail:zhlnxnxg@sina.com

网址:http://www.lnxnxg.cbpt.cnki.net