

· 临床病理讨论 ·

肾脏重链沉积病 (IgG- γ 1型重链) 1例

尹 广*, 吴 燕, 曾彩虹, 陈惠萍

(南京军区南京总医院国家肾脏疾病临床医学研究中心, 全军肾脏病研究所, 南京 210016)

【摘要】 讨论1例肾脏重链沉积病 (IgG- γ 1重链)。57岁男性, 临床表现高血压、肾病综合征、大量蛋白尿、肾功能不全, 病情进行性发展, 血肌酐升至438 μ mol/L时, 双肾超声体积仍不小。肾外损害不明显。肾活检光镜下肾小球呈“结节样病变”, 刚果红染色阴性。免疫荧光见免疫球蛋白G (IgG) 和IgG亚型IgG₁ (γ 1重链单抗) 沿肾小球毛细血管袢及肾小管基膜 (TBM) 线样沉积, IgA和IgM阴性。IgG₂, IgG₃, IgG₄阴性。 κ 轻链和 λ 轻链染色阴性。电镜下见肾小球基膜内侧及TBM外侧电子致密物沉积。通过临床-实验室-病理结合, 光学显微镜-免疫病理-电子显微镜结合, 特别是针对性免疫病理检查, 确诊为肾脏重链沉积病 (IgG- γ 1重链)。

【关键词】 重链沉积病; 活组织检查; 肾小球结节样病变; 免疫球蛋白G; 单克隆免疫球蛋白沉积病

【中图分类号】 R692

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00053

Renal monoclonal immunoglobulin heavy chain deposite disease (IgG- γ 1 heavy chain): one case report

YIN Guang*, WU Yan, ZENG Cai-Hong, CHEN Hui-Ping

(National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Institute of Nephrology, Nanjing General Hospital, Nanjing Military Command, Nanjing 210016, China)

【Abstract】 A case of renal heavy chain deposition disease (IgG- γ 1 heavy chain) was discussed in this article. A 57-year-old male presented with hypertension, nephrotic syndrome, massive proteinuria, and progressive renal dysfunction. When serum creatinine was 438 μ mol/L, ultrasound examination showed that bilateral kidneys were within normal range in size. In terms of histological examination, nodular glomerulopathy was identified under light microscopy with negative Congo red staining result. Immunofluorescent study showed that IgG and IgG₁ were deposited along glomerular tufts and tubular basement membrane (TBM). Meanwhile, IgA, IgM, IgG₂, IgG₃, IgG₄ and light chain staining was absent. Electron microscopy revealed high-density deposits inside glomerular basement membrane and outside TBM. Based on clinical, laboratory, and histological findings, the patient was finally diagnosed as renal γ 1-heavy chain deposition disease.

【Key words】 heavy chain deposition disease; biopsy; nodular glomerulopathy; immunoglobulin G; monoclonal immunoglobulin deposition disease

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

1 病例摘要

患者, 男性, 57岁。因“血压升高10年, 发现尿检异常、血肌酐升高1年, 加重伴浮肿1个月”于2009年7月9日入院。

10年前因头晕发现血压高, 最高达240/140mmHg, (1mmHg = 0.133kPa) 先后服用尼莫地平 (nimodipine)、尼群地平 (nitrendipine)、北京降压零号等治疗, 波动在160/90mmHg左右, 当时未做尿检。1年前因肉眼血尿, 2d后自行缓解, 外院查尿蛋白3+, 隐血+, 血肌酐 (serum creatinine, SCr) 126 μ mol/L, 血白蛋白34.7g/L并高血脂

症, 超声双肾不小[左肾 (left kidney, LK) /右肾 (right kidney, RK): 96mm/96mm], 诊断为慢性肾功能不全, 慢性肾炎, 高血压。先后用缬沙坦 (valsartan)、非洛地平 (felodipine) 缓释片及盐酸贝那普利 (benazepril hydrochloride) 片、硝苯地平 (Nifedipine) 控释片等降压, 以及中药治疗, 未用激素。此后血压得到控制, 尿检异常持续。8个月前查SCr 250 μ mol/L。近1个月因反复恶心呕吐, 双下肢浮肿、尿量减少, 我院门诊查SCr 438 μ mol/L, 尿蛋白3.61g/24h, 尿沉渣红细胞 2×10^8 /L (均一型), 血白蛋白23.6g/L, 双肾超声LK/RK 118mm/102mm, 为进一

步诊治入院。病程中夜尿3~4次/夜,无不规则发热、关节痛、黑便。体质量无明显减轻。幼时曾患“肾炎”,自诉1个月即愈,此后尿检无异常。

入院体检 体温36.2℃,血压135/96mmHg,体质量指数(body mass index, BMI) 26.5kg/m²,浅表淋巴结未及肿大,心、肺听诊未及异常,双下肢凹陷性浮肿。

尿液检查 尿蛋白定量(肌酐比值法)5.27g/24h,24h尿量700ml。尿蛋白电泳分析:≥70ku占18.4%,60~70ku占51.9%,40~60ku占12.8%,20~40ku占16.2%,≤20ku占0.7%。尿本周蛋白阴性。尿κ轻链106.6mg/L,λ轻链1.02mg/L,κ/λ轻链比值104.5。尿沉渣红细胞2×10⁸/L,均一型。

肾小管功能指标 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶82.6U/g.cr,视黄醇结合蛋白21.3mg/L。尿中性粒细胞明胶酶相关胞质运载蛋白822.05μg/L,白细胞介素18为1773.82ng/L,肾损伤分子1为14.15μg/L。尿渗透压403mOsm/(kg·H₂O)。

血液常规 血红蛋白88g/L,白细胞4.9×10⁹/L,中性粒细胞71%,淋巴细胞20%,血小板182×10⁹/L。

血液生化 白蛋白21.7g/L,球蛋白15.6g/L,丙氨酸氨基转移酶17U/L,门冬氨酸氨基转移酶15U/L,尿素氮19.6mmol/L,SCr 438μmol/L,估算肾小球滤过率12.9ml/min,尿酸356μmol/L,三酰甘油2.43mmol/L,总胆固醇10.03mmol/L,Na⁺135.7mmol/L,K⁺2.91mmol/L,Cl⁻103.7mmol/L,总二氧化碳21.4mmol/L,Ca²⁺1.80mmol/L,P³⁻1.48mmol/L,空腹血糖4.62mmol/L,糖化血红蛋白4.9%。

免疫学检查 自身抗体ANA和Ads-DNA阴性。补体C3 0.443g/L,C4 0.133g/L,抗体cANCA和pANCA阴性。外周血淋巴细胞亚群CD3⁺655个/μl,CD4⁺396个/μl,CD8⁺232个/μl,CD20⁺127个/μl。冷球蛋白183.3mg/L。乙肝两对半阴性。丙肝抗体阴性。血游离κ轻链474.6mg/L,λ轻链61.28mg/L,κ/λ轻链比值7.74。免疫固定电泳未见异常单克隆免疫球蛋白条带。

骨髓穿刺检查 大致正常骨髓像,骨髓增生,浆细胞占3%。

超声检查 肾脏超声示左肾118mm×53mm×59mm,右肾102mm×45mm×51mm。右肾中上极见一大小约9mm×9mm小囊肿,左肾内见21mm×23mm小囊肿。双肾轮廓欠规则,包膜连续完整。集合系统正常。肝胆超声提示肝囊肿,胆囊炎,胆囊结石,腹水。甲状腺B超示甲状腺右叶小囊肿,双侧甲状腺实性团块。眼底检查示高血压眼底改变,眼底有出血征。心电图示窦性心律,T波-ST改变。

X线检查 X线片示双肺无明显异常。头颅及骨盆平片未见异常。

肾活检病理 光学显微镜下见皮髓交界肾组织2条,22个肾小球中5个球形废弃,2个细胞性新月体。余正切肾小球体积增大,系膜区重度增宽呈结节样,多数球结节大小较均一,中心少细胞(图1)。肾小管间质慢性病变中度,灶性小管萎缩、基膜增厚,未萎缩小管基膜亦增厚。间质增宽纤维化++,小灶性单个核及少量浆细胞浸润。PASM-Masson

示肾小球结节中心嗜银性减弱(图2),外周祥无明显增厚,部分基膜增厚的小管基膜不嗜银。小叶间动脉内膜增厚。肾组织刚果红染色阴性。免疫荧光染色见8个肾小球,免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)++、C3++、C4+、C1q+,弥漫分布,呈团块状沉积于肾小球系膜区,呈类线状沉积于肾小球外周血管祥(图3)。IgA、IgM阴性。IgG、C3肾小球囊壁阳性。IgG、C3、C1q肾小管基膜阳性(图4)。IgG、C3、C1q间质血管壁阳性。

IgG亚型分析^[1] 用IgG重链抗体,分别为IgG₁单抗(sigma, clone 8c/6-39)、IgG₂单抗(sigma, clone HP-6014)、IgG₃单抗(sigma, clone HP-6050)和IgG₄单抗(sigma, clone HP-6025)冰冻切片荧光染色,显示IgG₁++,弥漫分布,呈团块状沉积于肾小球系膜区,呈类线状沉积于肾小球外周血管祥(图5)。IgG₁肾小球囊壁、肾小管基膜及间质血管壁阳性(图6)。IgG₂、IgG₃、IgG₄阴性。

轻链免疫荧光染色示κ轻链、λ轻链在肾小球、肾小管和间质血管壁均阴性。

电子显微镜下观察2个半肾小球,系膜区显著增宽,挤压外周祥,致外周祥狭小,增宽的系膜区无明显电子致密物沉积,少数肾小球基膜内侧缘见高密度的电子致密物分布(图7),足细胞胞浆内细胞器减少,足突广泛融合增宽。部分小管基膜增厚,少数小管基膜外侧见线状的电子致密物分布(图8)。

2 临床病理讨论

主治医师 患者为57岁男性,病程达10年。肾脏损害突出,肾外损害不明显。肾脏损害表现高血压,肾病综合征,大量蛋白尿,肾功能不全进行性发展至SCr 438μmol/L,并出现贫血,高磷、低钙,双肾超声仍不小。大量蛋白尿,以中分子蛋白尿为主,肉眼血尿1次后少量镜下血尿,低白蛋白血症并高脂血症,同时伴有明显肾小管功能异常。高血压病史10年,恶性高血压改变,眼底有出血,多种降压药降压效果不理想。

从临床角度,考虑以下诊断及鉴别诊断。(1)高血压性肾损害。高血压病史10年,恶性高血压改变,眼底有出血,需考虑高血压性肾损害,但肾病综合征,大量蛋白尿,双肾体积不小,不支持单纯高血压肾损害。(2)膜增殖性肾炎(membrano-proliferative glomerulonephritis, MPGN)。57岁男性,高血压,肾病综合征,大量蛋白尿,SCr进行性升高,应考虑MPGN,但已至慢性肾功能不全,双肾体积仍不小,同时无丙肝病毒等感染史,冷球蛋白无明显升高,不支持MPGN。肾活检可明确之。(3)立足“慢性肾功能不全而双肾体积不小”这一临床特点分析。这一情况常见于糖尿病性肾病(diabetic nephropathy, DN)、狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)、多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)、肾淀粉样变性(renal amyloidosis, RA),以及单克隆免疫球蛋白沉积病(monoclonal immunoglobulin deposit disease, MIDD)。患者空腹血糖及糖化血红蛋白正常,眼底未见糖尿病视网膜病变,无糖尿病证据, DN可排除。

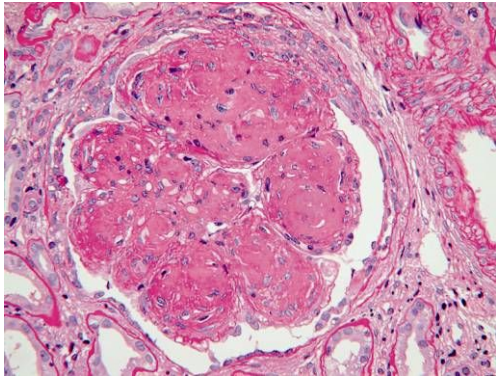


图1 肾小球“结节样病变”，系膜区重度增宽呈结节样
Figure 1 Nodular glomerulopathy due to increased mesangial matrix (PAS × 400)

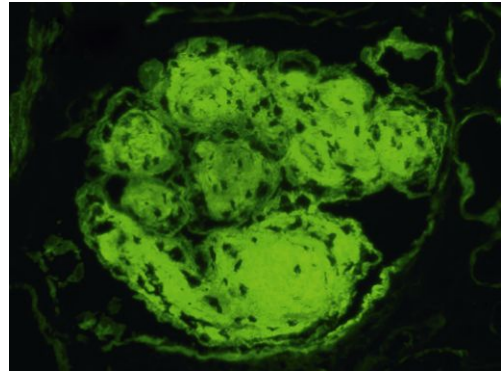


图5 IgG₁++呈类线状沉积于肾小球血管袢
Figure 5 IgG₁ linear deposition along glomerular tufts (IF × 200)

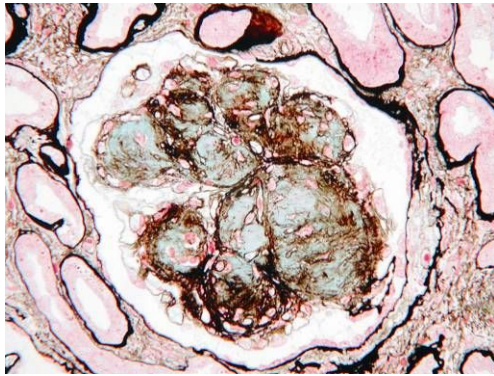


图2 肾小球结节中心不嗜银
Figure 2 No addition of center of nodular glomerulopathy to silver(PASM-Masson × 400)

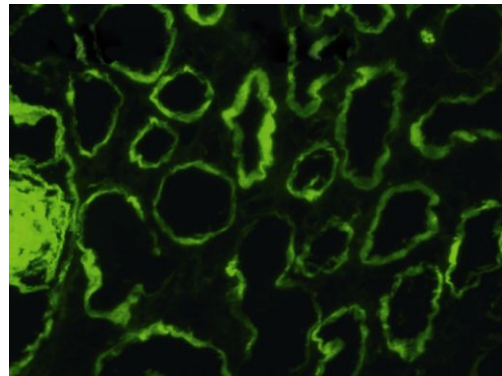


图6 IgG₁++呈类线状沉积于肾小管基膜
Figure 6 IgG₁ linear deposition along tubular basement membranes (IF × 200)

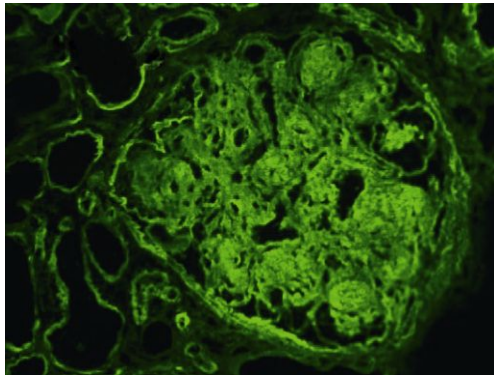


图3 IgG++呈类线状沉积于肾小球血管袢
Figure 3 IgG linear deposition along glomerular tufts (IF × 200)

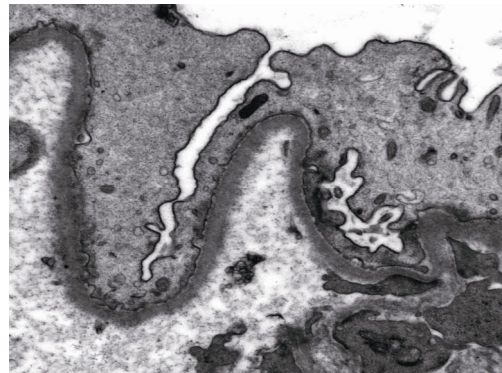


图7 肾小球基膜内侧高电子密度的致密物沉积
Figure 7 High-density deposition inside glomerular basement membrane (TEM × 22000)

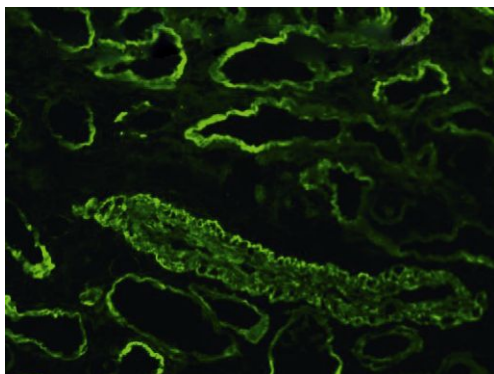


图4 IgG++呈类线状沉积于肾小管基膜
Figure 4 IgG linear deposition along tubular basement membranes (IF × 200)

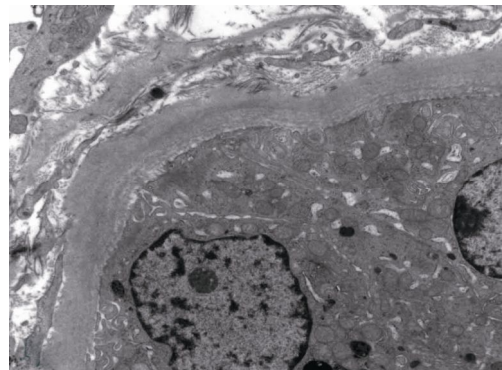


图8 肾小管基膜外侧高电子密度的致密物沉积
Figure 8 High-density depositon outside tubular basement membrane (TEM × 11000)

57岁男性,无明确系统性损害表现,ANA及Ads-DNA自身抗体阴性,不考虑LN。骨髓细胞学检查浆细胞仅占3%,免疫固定电泳未见单克隆免疫球蛋白条带,尿本周蛋白阴性,头颅及骨盆平片未见异常,血钙降低,不支持MM。患者虽无巨舌、肝大等淀粉样变性肾外损害表现,但有免疫球蛋白异常提示,血 κ 和 λ 轻链升高,尿 κ 轻链明显升高, λ 轻链正常,从临床角度,RA或MIDD不能排除。因RA常表现低血压,该患者血压明显升高,故其可能性较小。

临床诊断:慢性肾功能不全,肾脏损害以肾小球病变为主,考虑MIDD可能性较大,RA待进一步排除。

为明确诊断,虽然患者SCr已达438 μ mol/L,但双肾体积不小,调整全身状况,病情稳定后,于2009年7月13日行肾穿刺活检。结果显示两个特点:一是光学显微镜下肾小球以“结节样病变”为特征,但肾组织刚果红染色阴性,排除淀粉样变性。同时也明确排除MPGN。二是肾组织中有重链沉积证据, κ 和 λ 轻链染色阴性。免疫荧光染色IgG,C3,C4和C1q阳性,IgA及IgM阴性。进一步IgG亚型分析IgG₁阳性。支持肾脏MIDD。

副主任医师、副教授 肾小球“结节样病变”可见于多种疾病,但各有特点。从这一病理特点出发,考虑诊断及鉴别诊断,可参考诊断流程(图9)^[2]。先依据刚果红染色结果,分为两大类。该患者刚果红染色阴性,结合淀粉样变性常表现低血压,该患者血压明显升高,同时组织学未见高碘酸雪夫(periodic acid-Schiff,PAS)染色均质淡染物质沉积,超微结构未见高纤维丝样物质沉积,不支持淀粉样变性,应是非淀粉样变性类疾病。再依据免疫病理,分为是或非免疫球蛋白源性两类。该患者虽然肾小球结节病变,双肾体积不小,但糖代谢检查无异常,“结

节样病变”不是糖尿病的K-W结节,加之无渗出等病理改变, DN可排除。电子显微镜下无纤连蛋白(fibronectin)性肾小球病的病理特征,也可基本排除。结合免疫荧光有IgG及其亚型IgG₁沉积,属于免疫球蛋白源性疾病。免疫球蛋白源性疾病病因,主要有冷球蛋白血症、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)等自身免疫性疾病、免疫管状肾小球病(immunotactoid glomerulopathy,ITG),以及MIDD等^[3]。该患者冷球蛋白正常,自身抗体阴性,电子显微镜下无纤维丝状、晶格状、中空微管状或弯曲微管状等亚结构,可排除前三类疾病,诊断MIDD。

MIDD是异常单克隆性免疫球蛋白轻链和(或)重链在组织器官沉积所致的一类疾病^[4,5]。根据沉积物的组成成分,可分为3类:(1)轻链沉积病(light chain deposit disease,LCDD),沉积成分为单克隆轻链,是最常见的类型;(2)轻-重链沉积病(light-heavy chain deposit disease,LHCDD),沉积成分为单克隆轻链和重链;(3)重链沉积病(heavy chain deposit disease,HCDD),沉积成分为单克隆重链。该患者 κ 和 λ 轻链在肾小球、肾小管和间质血管壁均阴性,不支持LCDD,也不支持LHCDD,考虑为HCDD。

要证实组织中有单克隆重链成分沉积,可用免疫球蛋白重链单抗免疫病理检查。该患者肾组织IgG阳性,IgA及IgM阴性。因肾组织IgG亚型分析,目前采用的是针对 γ 重链的单抗^[5],IgG₁染色阳性,说明有 γ 1重链沉积,IgG₂,IgG₃和IgG₄阴性,表明无 γ 2, γ 3和 γ 4重链沉积。结合 κ 和 λ 两种轻链染色都阴性。从免疫病理角度,诊断:HCDD(IgG- γ 1重链)。同时排除LCDD和LHCDD。

HCDD罕见。迄今仅见34例报告,其中IgG重链(γ 重链)27例,IgA重链(α 重链)6例,IgM重链(μ 重链)

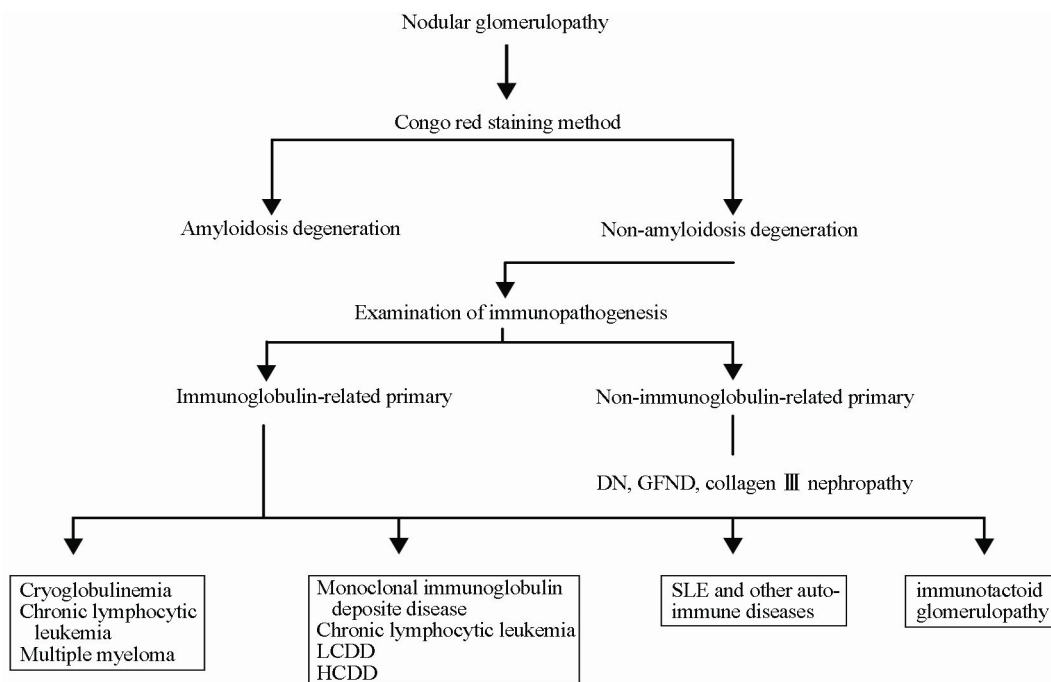


图9 肾小球结节样病变诊断流程

Figure 9 Diagnosis protocol of nodular glomerulopathy

DN: diabetic nephropathy; GFND: glomerulopathy with fibronectin deposits; SLE: systemic lupus erythematosus; LCDD: light chain deposition disease; HCDD: heavy chain deposition disease

1例^[6]。该患者为HCDD(IgG- γ 1重链)。文献报道, HCDD较常见的重链包括 γ 1、 γ 2、 γ 3、 γ 4和IgA重链(α 重链)5种亚型。临床上可表现蛋白尿及镜下血尿, 即使已出现SCr升高, 双肾体积仍偏大, 通常伴有血压升高, 并且血压升高较为突出, 而肾外表现相对较少^[7]。该患者即具有上述临床表现特点。此外, 大量重链成分沉积, 可在局部结合补体, 进而出现低补体血症。该患者肾脏即有补体C3沉积, 同时伴有血补体C3降低。

总之, 综合患者临床、实验室检查及肾脏病理(“三结合”), 最后诊断: 肾脏HCDD(IgG- γ 1重链)。

主任医师甲, 教授 强调一点, 免疫病理是诊断MIDD的重要依据。观察形态时, 要注意“线样”沉积。单克隆重链和(或)轻链沿肾小球基膜和肾小管基膜呈“线样”沉积, 对诊断具有重要意义。

主任医师乙, 教授 HCDD是一种罕见病, 诊断困难, 国内少有病例报告。本例肾脏HCDD(IgG- γ 1重链)临床病理资料完整, 诊断过程中, 关键是抓住了“肾功能不全而双肾体积不小”这一临床特点, 肾小球“结节样病变”这一病理特点, 同时重视了“临床-实验室-病理结合”和肾脏病理“光学显微镜-免疫病理-电子显微镜结合”这两个“三结合”, 通过针对性的免疫病理检查, 最后确立诊断。临床上, 患者表现为高血压、肾病综合征大量蛋白尿、肾功能不全。“慢性肾功能不全而双肾体积不小”, 据此特点, 先后排除糖尿病性肾病、狼疮性肾炎、多发性骨髓瘤、淀粉样变性, 最后高度怀疑MIDD。为明确诊断, 病情稳定后, 积极进行了肾活检。病理结果显示肾小球呈“结节样病变”, 特征明显, 据此, 结合刚果红染色阴性及电子显微镜检查结果, 排除了肾淀粉样变性, 冷球蛋白血症, SLE, MPGN, 以及ITG等, 诊断为MIDD。为明确何种类型MIDD, 又特别进行了轻链染色, 排除了LCDD和LHCDD。基于肾组织IgG阳性, IgA及IgM阴性。又进一步深入做了IgG亚型分析, 结果证实有 γ 1重链沉积。通过两个“三结合”, 最后诊断: 肾脏HCDD(IgG- γ 1重链)。

【参考文献】

- [1] Zeng CH, Chen H, Fan Y, *et al.* Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits[J]. Chin J Nephrol Dial Transplant, 2012, 21(5): 401-407. [曾彩虹, 陈浩, 范芸, 等. 单克隆IgG沉积的增生性肾小球肾炎[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21(5): 401-407.]
- [2] Zuo K, Wu Y. Hypertension, massive proteinuria, anemia and renal dysfunction[J]. Chin J Nephrol Dial Transplant, 2012, 21(2): 195-199. [左科, 吴燕. 高血压, 大量蛋白尿, 贫血, 肾功能不全[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21(2): 195-199.]
- [3] Zeng CH, Zhu XD. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits associated with crystal lattice features[J]. Chin J Nephrol Dial Transplant, 2011, 20(4): 384-390. [曾彩虹, 朱小东. 增生性肾小球肾炎伴晶格状结构的单克隆IgG沉积[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2011, 20(4): 384-390.]
- [4] Aucouturier P, Khamlichi AA, Touchard G, *et al.* Brief report: heavy-chain deposition disease[J]. N Engl J Med, 1993, 329(19): 1389-1393.
- [5] Liang SS, Zeng CH. Light and heavy chain deposition disease[J]. Chin J Nephrol Dial Transplant, 2013, 22(1): 90-94. [梁少姍, 曾彩虹. 肾脏轻-重链沉积病[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2013, 22(1): 90-94.]
- [6] Komatsuda A, Ohtani H, Sawada K, *et al.* Proliferative glomerulonephritis with discrete deposition of monoclonal immunoglobulin γ 1 CH 2 heavy chain and κ light chain: a new variant of monoclonal immunoglobulin deposition disease[J]. Pathol Int, 2013, 63(1): 63-67.
- [7] Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, *et al.* Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(2): 231-239.

(编辑: 王雪萍)