

冷球蛋白血症肾损害的膜增生性肾小球肾炎 1 例

潘鸿魁 苏惠龄

广西医科大学附属武鸣医院, 广西 南宁 530100

摘要: 本文报道 1 例单克隆免疫球蛋白相关冷球蛋白血症肾损害病例。患者为 68 岁老年男性, 因“反复双下肢水肿 1 年余”入院。其临床表现为肾病综合征及肾功能不全。血清免疫固定电泳提示: IgG、SP、 κ 等呈阳性, IgG κ 泳道发现异常单克隆泳带, 经证实为 IgG κ 型单克隆免疫球蛋白, 属于 I 型冷球蛋白 (IgG κ 型)。血清冷球蛋白定性试验阳性。骨髓穿刺细胞学检查结果提示为三系增生骨髓象。尿本周氏蛋白定性检查阴性。肾活检病理光镜提示为膜增生性肾小球肾炎, 电镜检查显示肾小球基底膜存在节段性增厚, 足突出现弥漫性融合, 可见系膜插入, 内皮下及系膜区可见电子致密物沉积。最终, 患者被诊断为冷球蛋白血症性肾小球肾炎, 慢性肾脏病 3 期。经给予激素及环磷酰胺治疗后, 患者的肾病综合征获得了完全缓解, 肾功能恢复了正常。

关键词: 冷球蛋白血症; 膜增生性肾小球肾炎; 病例报告

1 病例资料

患者, 男, 68 岁, 因“反复双下肢水肿 1 年余”入院。患者约 1 年余前开始无明显诱因下出现双下肢水肿, 水肿由远心端逐渐向近心端蔓延, 伴尿量减少及解泡沫尿, 偶有腹痛、头晕等症状, 否认夜尿增多、胸闷、胸痛等不适; 曾多次在外院就诊, 诊断肾功能不全、蛋白尿 (具体不详), 长期服用尿毒清颗粒护肾排毒治疗, 但水肿反复。最近一次在外院治疗的时间为 2024 年 1 月, 当时查血常规 HGB 90g/L, 肾功能: CRE:117.3 μ mol/L, Cer:57ml/min/1.7, ALB 27.9g/L; 尿液检查: 尿潜血 2+, 尿蛋白 2+。诊断: 肾功能不全、高血压、椎基底动脉综合征、脑梗死恢复期、胃炎等, 予补充人血白蛋白、护胃、降压、利尿等治疗后好转出院。出院后, 近期四肢水肿较前加重, 且出现颜面部水肿, 尿量减少, 仍有解泡沫尿, 伴有左下腹部疼痛, 时有头痛、头晕, 无胸闷、呼吸困难、解黑便不适, 遂至本院进一步治疗。

既往史: 患者既往有胃间质瘤、高血压、脑梗死等病史, 目前服用厄贝沙坦片降压治疗, 同时使用硫酸氢氯吡格雷进行脑血管疾病二级预防用药治疗, 两年前患者曾出现双下肢散在红色皮疹, 未重视, 未诊治, 皮疹消退后现遗留有双下肢网状青斑。

入院查体: 脉搏 124 次/分, 血压 173/105mmHg, 呼吸 20 次/分, 体温 36.4 $^{\circ}$ C。神清, 精神一般, 贫血貌, 颜面部水肿。心肺腹查体未见明显异常。双下肢散在网状青斑, 双上肢轻度水肿, 双下肢中度凹陷性水肿。实验室检查: 血常规: Hb:83g/L, PLT:203 \times 10 9 /L, WBC:6.92 \times 10 9 /L; 肾功

能: BUN:7.06mmol/L, UA:286 μ mol/L, CRE:108 μ mol/L, CCR:59ml/min/1.7; 肝功能: 白蛋白:27.5g/L; 电解质: 血钾:3.06mmol/L, 血钙:1.75mmol/L; 尿液检查: 尿蛋白:2+ (1.0g/L), 尿潜血:2+ (80cells/ μ l)。24h 尿总蛋白定量:3058.8mg/24h。尿本周氏蛋白定性检查: 阴性。免疫分子五项: 补体 C3:0.8g/L, 补体 C4:0.22g/L, IgG:4.9g/L; 类风湿因子 9IU/mL。感染性疾病检查: HBsAb(+), HBcAb(+); HBsAg(-), HBeAb(-), HBeAg(-), HCV -Ab(-), HIV -Ag/Ab(-), TP -Ab(-)。抗核抗体谱: 抗 SSA/52kd: 弱阳性, 余阴性。抗磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 抗体、抗核抗体 ANA、抗 ds-DNA 抗体、血管炎五项等均为阴性。血清免疫固定电泳检查中除 SP、IgG、 κ 等呈阳性外, 其余均为阴性, IgG κ 泳道发现异常单克隆泳带, 经证实为 IgG κ 型单克隆免疫球蛋白。血清蛋白电泳: 白蛋白:57.1% (55.8%–66.1%), α 1 球蛋白:7.7% (2.9%–4.9%), α 2 球蛋白:13% (7.1%–11.8%), β 1 球蛋白:5.6% (4.7%–7.2%), β 2 球蛋白:4.7% (3.2%–6.5%), Y 球蛋白:11.9% (11.1%–18.8%); 提示 Y 区波峰异常, 未排除 M 蛋白带。尿蛋白电泳分析: 尿蛋白电泳图谱未发现 M 蛋白, 可见多种蛋白成分, 提示混合性蛋白尿; 肿瘤标记物: CA-125:69.2U/mL, AFP、CEA、CA19-9、CA15-3、ProGRP、SCC、CA72-4、NSE、CYFRA21-1 等未见异常。血清冷球蛋白定性检测: 阳性。骨髓细胞分析: 三系增生骨髓象 (可见约 2.5% 的浆细胞)。外周血细胞形态学检查: 1. 白细胞: 数量正常, 形态未见明显异常; 2. 红细胞: 轻度大小不一, 偶见靶形红细胞, 部分红细胞中央红细胞呈轻度

缙钱状排列、淡染区扩大。分类 100 个白细胞未见有核红细胞:3.血小板:单个、散在分布,易见;4.未见血类寄生虫。肾脏组织病理:光镜:可见 17 个肾小球,其中肾小球球性硬化 1 个。肾小球系膜细胞及系膜基质均呈中-重度弥漫性增生,毛细血管襻呈分叶状,毛细血管腔受压、狭窄、闭塞,可见较多中性粒细胞浸润于管腔内,基底膜增厚,可见系膜基质插入到基底膜及内皮细胞之间,形成双轨征,在系膜区可见内皮下嗜复红蛋白沉积,有 1 个小细胞纤维性新月体形成,肾小球球囊粘连 1 个。肾小管上皮细胞空泡样和颗粒样变性,可见蛋白管型,肾小管灶状萎缩(萎缩面积约 10%),肾间质灶状炎性细胞浸润伴纤维化,小动脉管壁增厚,管腔狭窄。刚果红:阴性。符合肾小球膜增生性病变,建议临床注意排查冷球及其他继发性因素(图 1)。免疫荧光: IgG(+++), IgM(++), C3(++), C1q(+), Kappa(+++), Lambda(++), IgG3(+++), IgG1, IgG2, IgG4, Fib, ALB, PLA2R, THSD7A, NELL1, EXT1, EXT2, Sema3B, PCDH7 均阴性,免疫复合物呈花瓣状沉积于肾小球毛细血管襻及系膜区(图 2)。电镜检查可见肾小球基底膜节段性增厚,足突弥漫性融合,系膜基质插入到基底膜与内皮细胞之间,形成双轨征,电子致密物沉积于内皮下及系膜区(图 3)。免疫电镜标记:肾小球电子致密物:Kappa(+++), Lambda(+/-~+);部分肾小管上皮细胞溶酶体轻度增多:Kappa(+/-), Lambda(+/-)(图 4)。诊断:肾小球膜增生性病变伴 IgG3 κ -高强度沉积,高度疑为异常球蛋白血症(冷球)肾损伤。影像学检查:心脏彩超:符合高血压病心脏改变。三尖瓣轻度关闭不全。少量心包积液。左室收缩功能正常(EF: 70%)。胸部+腹部 CT:1.两肺少许炎症。2.心包少量积液。3.两侧胸腔少量积液。4.腹盆腔少量积液。5.胃壁似稍增厚、胃充盈欠佳所致?胃壁病变?。泌尿系彩超:前列腺局部钙化。腹腔积液。双肾、膀胱、精囊腺回声未见异常:双侧输尿管未见扩张。结肠镜:1.乙状结肠粘膜糜烂性质待查(已活检):2.内痔:内镜:1.慢性非萎缩性胃炎:2.胃体溃疡瘢痕(S 期):3.食管粘膜未见异常。(胃体)黏膜中度慢性浅表性炎,轻度活动性炎,伴糜烂。特殊染色:HP(-), PAS(-), D-PAS(-)。(乙状结肠)黏膜慢性炎,局部伴糜烂,间质纤维组织增生。胃肠活检标本:刚果红染色阴性。

诊断: 1、继发性肾病综合征; 2、冷球蛋白血症性肾小球肾炎; 3、膜增生性肾小球肾炎; 4、慢性肾脏病 3 期(G3A3); 5、高血压病 2 级 极高危组。

治疗与随访: 本例采用激素+环磷酰胺方案治疗, 截

止 2024 年 9 月, 环磷酰胺累积 5.6g, 患者一般情况好, 水肿完全消退。复查尿常规: 尿蛋白阴性, 24 h 尿蛋白定量 47.60mg, 肾功能正常。

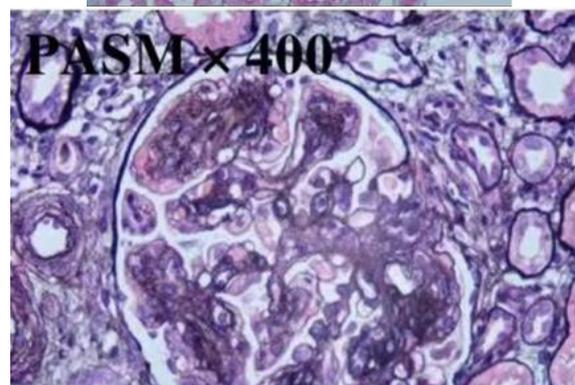
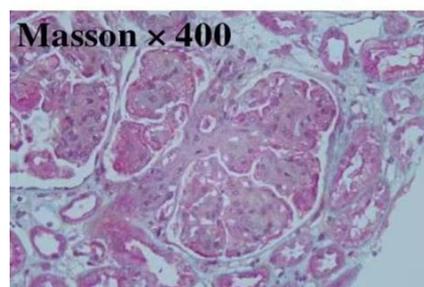
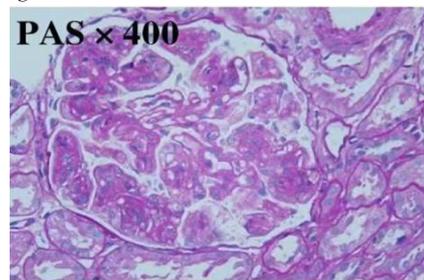


图 1 肾小球系膜细胞、系膜基质中-重度弥漫性增生, 形成双轨征, 毛细血管腔受压、狭窄、闭塞, 在系膜区可见内皮下嗜复红蛋白沉积, 肾小管上皮细胞空泡样和颗粒样变性, 可见蛋白管型, 肾小管灶状萎缩肾间质灶状炎性细胞浸润伴纤维化, 小动脉管壁增厚, 管腔狭窄。

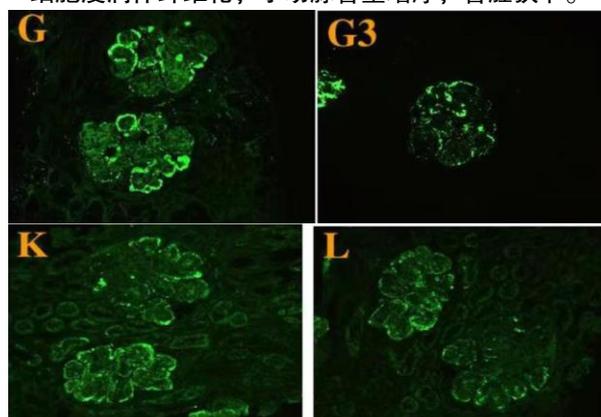


图 2 免疫复合物呈花瓣状沉积于肾小球毛细血管襻及系膜区

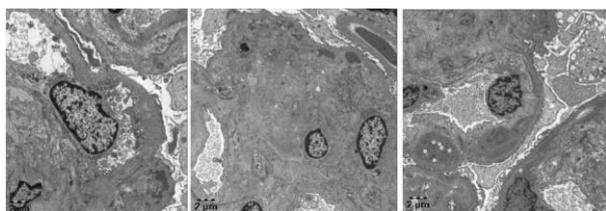


图3 肾小球基底膜节段性增厚，足突弥漫性融合，系膜插入，电子致密物沉积于内皮下及系膜区

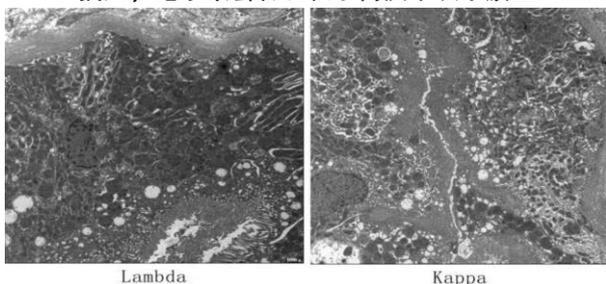


图4 肾小球电子致密物

2 讨论

冷球蛋白是循环中异常的免疫球蛋白，在低温时（0~4℃）沉淀，复温至 37℃可再溶解^[1]。冷球蛋白血症患者可无任何临床症状，也可因诱发血管炎和（或）高粘滞综合征导致多器官系统损害，其中肾脏损害是常见的脏器损害^[1-3]。提高对冷球蛋白血症性肾小球肾炎的认识有助于临床工作中对该类患者的及时诊断与治疗。根据循环免疫球蛋白的特点，冷球蛋白分为 3 种类型。I 型冷球蛋白是一种单克隆免疫球蛋白，可以是 IgG 或 IgM 或 IgA，此型通常由 B 淋巴细胞增殖性疾病引起，约一半的意义不明的单克隆免疫球蛋白病由其引起，其次为多发性骨髓瘤和华氏巨球蛋白血症。在 I 型冷球蛋白血症中，雷诺现象、网状青斑和瘰疬等血栓性微血管病更常见。II 型冷球蛋白是由单克隆免疫球蛋白（>90%为 IgM-κ）与多克隆免疫球蛋白（通常为 IgG）组成的混合冷球蛋白。慢性感染及自身免疫性疾病是引起 II 型冷球蛋白血症的主要原因，如丙型肝炎病毒（HCV）感染、乙型肝炎病毒及人免疫缺陷病毒感染及其他病毒及微生物感染，干燥综合征、系统性红斑狼疮，类风湿关节炎等，其中丙型肝炎病毒感染最常见。III 型冷球蛋白是由多克隆免疫球蛋白（通常是 IgM 和 IgG）与多克隆免疫球蛋白-类风湿因子组成的混合冷球蛋白，其病因与 II 型冷球蛋白相似。因 II、III 型冷球蛋白包含了两种免疫球蛋白成分，因此称为混合型冷球蛋白血症^[1,2,4-7]。

冷球蛋白血症的主要致病机制包括免疫复合物介导的血管炎及冷球蛋白沉积堵塞微小血管，因此患者常有血管炎的常见临床表现，如发热、疲乏、皮肤紫癜等，如出

现冷球蛋白沉积导致血管堵塞时还可出现雷诺现象及皮肤网状青斑等^[8]。本例患者因冷球蛋白沉积于肾脏，形成膜增生性肾小球肾炎，临床表现为肾病综合征，此外双下肢还出现网状青斑。

冷球蛋白血症多由继发因素引起，鉴别冷球蛋白的病因主要从 3 方面进行：1、肿瘤：B 淋巴细胞增殖性疾病：常见的如：慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤等，少见的如：华氏巨球蛋白血症，上述疾病均可产生单克隆冷球蛋白。因此在诊断冷球蛋白血症时需完善骨髓穿刺细胞学及骨髓活检等检查，同时与影像学检查相结合进行系统的血液学评估进行排查。2、自身免疫性疾病：如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征及其他自身免疫性疾病。3、感染：丙型肝炎病毒（最常见）、乙型肝炎病毒、人类疱疹病毒、柯萨奇病毒和 HIV 等病毒感染，链球菌、梅毒螺旋体、结核分枝杆菌等细菌感染和克氏锥虫、疟原虫等寄生虫感染^[9, 10]。本病例感染性疾病：乙肝表面抗体、乙肝 c 抗体阳性，乙肝表面抗原、乙肝 e 抗体、乙肝 e 抗原、丙型肝炎病毒抗体、人类免疫缺陷病毒抗体、梅毒螺旋体抗体均阴性，抗核抗体谱中除抗 SSA/52kd:弱阳性，其余阴性，抗核抗体 ANA、抗双链 DNA 抗体、类风湿因子等均阴性，无自身免疫系统疾病及感染性疾病依据；患者临床表现为肾病综合征，肾脏病理提示 IgG3-κ 高强度沉积，血清冷球蛋白定性试验阳性，骨髓细胞学检查只见约 2.5%的浆细胞，尿免疫固定电泳检查未见 M 蛋白，尿本周蛋白阴性，因此属于 I 型冷球蛋白血症，是少见的单克隆免疫球蛋白相关的冷球蛋白血症性肾小球肾炎，为具有肾脏意义的单克隆免疫球蛋白血症（MGRS）^[11,12]。

冷球蛋白血症肾损害的治疗包括一般治疗、基于蛋白酶抑制剂、细胞毒性药物和免疫调节剂的化疗及干细胞移植治疗。I 型冷球蛋白血症发病罕见，临床数据有限，治疗建议只是来源于一些专家经验。对具有症状和（或）进行性全身性疾病的患者中，尤其是合并肾脏病变时，应根据潜在的细胞克隆选择治疗方案：（1）浆细胞克隆的患者治疗应依赖于抗骨髓瘤药物，肾衰竭患者应使用硼替佐米、环磷酰胺和（或）沙利度胺治疗方案。（2）B 淋巴细胞克隆的患者应使用含利妥昔单抗方案。在临床症状急、重的患者中，除化疗外还可进行血浆置换^[13]。本病例合并肾脏损害，临床表现为肾病综合征，综合患者临床表现及肾脏病理，予选用激素+环磷酰胺治疗方案。经过 7 次的环磷酰胺冲击治疗，目前患者肾病综合征已获得完全缓

解, 肾功能正常。后续将继续随访观察, 监测病情发展, 根据病情调整治疗方案。

参考文献:

- [1] Ramos-Casals, M., et al. The cryoglobulinaemias[J]. Lancet, 2012, 379(9813): 348-60.
- [2] Cacoub, P., et al. Cryoglobulinemia Vasculitis[J]. Am J Med, 2015, 128(9): 950-5.
- [3] 谌贻璞. 亟待提高冷球蛋白血症肾炎的诊治水平[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(1): 4-7.
- [4] Sargur, R., P. White and W. Egner. Cryoglobulin evaluation: best practice? , Ann Clin Biochem, 2010, 47(1): 8-16.
- [5] Tedeschi, A., et al. Cryoglobulinemia[J]. Blood Rev, 2007, 21(4): 183-200.
- [6] Perez-Alamino, R. and L.R. Espinoza. Non-infectious cryoglobulinemia vasculitis (CryoVas): update on clinical and therapeutic approach[J]. Curr Rheumatol Rep, 2014, 16(5): 420.
- [7] Terrier, B., et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases[J]. Medicine (Baltimore), 2013, 92(2): 61-68.
- [8] 谌贻璞. 需要提高对冷球蛋白血症病及其肾损害的认识[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(9): 753-755.
- [9] 王季诺等. 单克隆免疫球蛋白相关冷球蛋白血症肾损害 1 例[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(2): 137-139.
- [10] 段俗言等. 单克隆免疫球蛋白相关冷球蛋白血症肾炎一例[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(5): 384-386.
- [11] Sethi, S., S.V. Rajkumar and V.D. D'Agati. The Complexity and Heterogeneity of Monoclonal Immunoglobulin-Associated Renal Diseases[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(7): 1810-1823.
- [12] 曾彩虹. 具有肾脏意义的单克隆免疫球蛋白病的诊断和治疗[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2024, 33(1): 43-44.
- [13] 饶向荣. 具有肾脏意义的单克隆免疫球蛋白血症的诊治[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2017, 6(5): 208-213.

作者简介: 潘鸿魁(1994—), 男, 汉族, 学历: 内科学专业硕士, 研究方向为肾脏疾病。