

· 临床研究 ·

儿童抗中性细胞胞浆抗体相关的急进性肾炎临床分析

邓会英,高岩,李颖杰,钟桴

(广州市儿童医院肾内科,广东 广州 510120)

[摘要] 目的 了解儿童抗中性细胞胞浆抗体(ANCA)相关的急进性肾炎的临床特点。方法 对2001~2006年我院诊断的7例ANCA相关的急进性肾炎临床、实验室检查和肾脏活检病理资料进行分析。结果 7例病例中,女6例,男1例,平均年龄9岁。主诉不典型,临床症状呈多样性、非特异性。实验室普通检查缺乏诊断特异性:全部病人血沉增快,不同程度的尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)升高,有贫血、血尿、蛋白尿;C3正常3例、C3轻微下降4例;尿蛋白电泳分析呈混合性蛋白尿。实验室特殊检查:7例患儿血髓过氧化物酶(MPO),p-ANCA阳性,1例同时合并蛋白酶3(PR3),c-ANCA阳性。肾活检病理特点:广泛的新月体形成,伴有肾小球毛细血管袢坏死。间质大量炎细胞浸润,间质小血管内皮细胞肿胀,管壁水肿或坏死。免疫荧光肾小球及血管壁无或有少量免疫复合物沉积。3例经甲基泼尼松及环磷酰胺冲击治疗后追踪观察肾功能正常,血尿、蛋白尿消失或微量。结论 该病就诊症状多样、呈非特异性,易误诊。积极开展血清学ANCA检查及肾活检有助于早期诊断,早期治疗,改善预后。

[中国当代儿科杂志,2008,10(1):25-27]

[关键词] 抗中性细胞胞浆抗体;急进性肾炎;儿童

[中图分类号] R692.3 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2008)01-0025-03

Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated rapidly progressive glomerulonephritis in children

DENG Hui-Ying, GAO Yan, LI Ying-Jie, ZHONG Fu. Department of Nephrology, Guangzhou Children's Hospital, Guangzhou 510120, China (Email:xdenghuiying@126.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of childhood antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated rapidly progressive glomerulonephritis. **Methods** The medical data, including clinical manifestations, laboratory findings, and kidney pathology, of 7 children with ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis were retrospectively studied. **Results** The 7 patients (6 girls and 1 boy) ranged in age from 3.5-14 years, with a mean age of 9 years. A diversity of major complaints and clinical symptoms was presented in the patients. Laboratory findings were not specific. All patients had elevated ESR, BUN and serum creatinine levels as well as anaemia, hematuria and proteinuria. Urinary protein electrophoresis showed mixed proteinuria in the 7 cases. C3 was normal in 3 cases and slightly decreased in 4 cases. All were MPO-ANCA positive, and 1 out of the 7 cases was positive for PR3-ANCA. Renal biopsy displayed extensive crescentic formations and necrotic glomerulus capillary loop. A great quantity of inflammatory cell infiltration and swollen endotheliocytes of small vessels as well as vessel wall edema or necrosis were found in the interstitium. Immunofluorescence showed no or little amounts of immune complex depositions in the renal glomeruli and vessel walls. Renal function was recovered and hematuria/proteinuria disappeared or greatly relieved in 3 patients after methylprednisone and cyclophosphamide pulse therapy. **Conclusions** Children with ANCA-positive rapidly progressive glomerulonephritis present with various clinical manifestations. The diagnosis of this disorder may be difficult due to a lack of specificity in its clinical manifestations. It is important to enhance our understanding of this disorder to effectively make an early diagnosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (1):25-27]

Key words: Antineutrophil cytoplasmic autoantibody; Rapidly progressive glomerulonephritis; Child

抗中性细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic autoantibody, ANCA)相关小血管炎常可累及肾脏引起坏死性新月体肾小球肾炎,临床多表现为急进性肾炎,且可在全身症状出现之前首先表现为个别器官如肾脏的受累,易误诊。近年来国内有关儿童的ANCA相关的急进性肾炎报道少见,现对我院确

诊的7例儿童病例进行临床分析。

1 资料与方法

选择我院2001年3月至2006年10月的住院病人。参照1994年Chapel Hill制定的血管炎分类

[收稿日期]2007-03-12;[修回日期]2007-05-09
[作者简介]邓会英,女,硕士,主治医师。主攻方向:小儿肾脏病。

标准^[1], 本组病例入选标准: ①间接免疫荧光法(IIF)和ELISA证实血ANCA阳性。除外系统性红斑狼疮(SLE)、过敏性紫癜、溃疡性结肠炎、严重感染、服用某些药物等可能引起ANCA阳性的疾病或情况。②临床有肾受累(血尿、蛋白尿、肾损害)的证据,肾活检病理显示为免疫荧光阴性或微量的坏死性新月体肾炎。共有7例入选,女6例,男1例,平均年龄9岁(3.5~14岁)。病程1周至7月。

2 结果

2.1 临床表现

面色苍白7例、血尿7例、蛋白尿7例、浮肿4例、尿少5例,高血压6例、关节痛3例、腹痛4例、发热2例、咳嗽3例,头晕5例,皮疹2例,腹水5例、胸腔积液3例。入院时主诉:面色苍白2例,面色苍白伴浮肿1例,面色苍白伴血尿2例,全身浮肿1例,腹痛、呕吐1例。

2.2 实验室检查

贫血7例,其中中度4例,重度3例。蛋白尿++ +5例、++1例、+1例,镜下血尿++ +6例、++1例。血清总蛋白正常6例,下降1例,白蛋白正常2例、下降5例,球蛋白正常4例,升高3例,BUN升高7例(<15 mmol/L 1例,16~20 mmol/L 3例,>21 mmol/L 3例),SCr升高7例(<200 μmmol/L 2例,200~400 μmmol/L 3例,>400 μmmol/L 2例),血清IgG正常3例、下降2例、升高2例,IgA正常5例、升高2例,IgM正常4例、升高3例、C3正常3例、下降4例(0.5~0.7 g/L),C4正常6例、下降1例。血沉全部升高,血清蛋白电泳示7例清蛋白降低和α2%升高,6例α1%升高,6例β球蛋白升高,1例正常。γ球蛋白4例正常、2例下降,1例升高。尿蛋白电泳分析均可见到白蛋白(51%~76.6%)、转铁蛋白(4.8%~18.9%)及

大分子的IgG(7.5%~30.1%)和IgA(2.8%~11.6%)、其中3例可见小分子的溶菌酶、游离轻链等。7例患儿ANA(-),dsDNA(-)、Sm/RNA(-)、SS-A/SS-B(-);HBsAg(-),7例患儿血髓过氧化物酶(p-ANCA)阳性,1例同时合并蛋白酶3(c-ANCA)阳性。双肾B超示双肾形态正常2例,双肾增大、弥漫性病变5例。心电图1例左室高电压,1例左室大,5例正常。胸片1例可见片状阴影,2例肺纹理增粗,余均正常。

2.3 肾活检

全部病例均做了肾活检,其病理特点:①光镜:肾小球节段性坏死或节段性硬化,伴新月体形成(占50%以上),其中新月体形成>75%5例,50%~75%2例,肾小球细胞数明显增加,除肾小球固有细胞外,还见中性粒细胞及单个核细胞浸润。毛细血管袢大部分闭锁,有的袢断裂,坏死。囊腔内见大量蛋白渗出物。间质大量炎细胞浸润,间质小血管内皮细胞肿胀,管壁水肿或坏死或透明变性。②免疫荧光肾小球及血管壁无或有少量免疫复合物沉积。少量IgM(+)沉积1例,少量IgA(+)沉积1例,少量IgG(+)沉积1例,少量C3(+)沉积1例(图1)。

2.4 诊断经过

有5例患儿在外院或我院门诊曾诊断为肾病综合征,急性肾炎,贫血查因,急性胃肠炎,慢性肾衰等多种疾病。入院后经检查ANCA和肾活检等而确诊。

2.5 治疗经过与预后

3例病程相对短、肾功能损害相对轻的患儿,行甲基泼尼松(每日20 mg/kg冲击,3 d为一个疗程)冲击治疗,结束后改泼尼松口服及联合环磷酰胺冲击治疗(每日10 mg/kg冲击,2 d为一个疗程),其中1例配合血浆置换治疗2次,2例予1~3次的血液透析和血液滤过治疗,追踪1.1~4年肾功能正常,血尿、蛋白尿消失或微量;2例经上述治疗半年

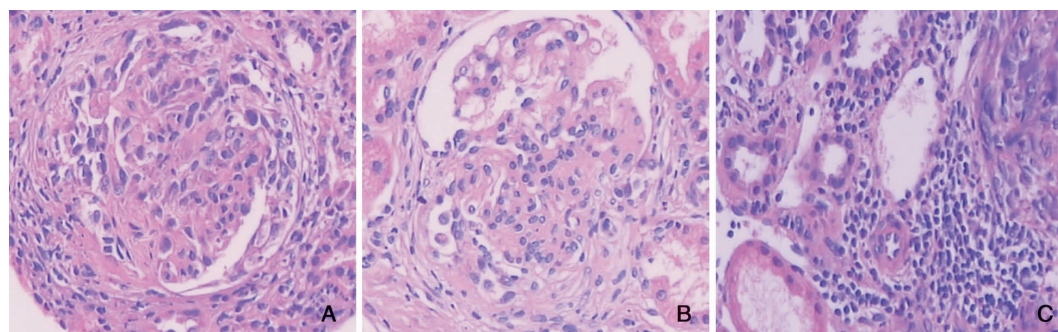


图1 ANCA相关的急进性肾炎患儿的肾组织病理 A:肾小球毛细血管袢坏死,闭塞,可见核碎裂。肾小囊壁层上皮细胞增生、新月体形成,球囊粘连,球囊腔不明显,肾小管上皮灶性变性、浊肿,间质较多淋巴细胞浸润;B:肾小球毛细血管袢部分坏死,闭塞,部分代偿性肥大,新月体形成,肾小管上皮灶性变性、浊肿;C:肾小管上皮浊肿,灶性坏死、萎缩,间质较多淋巴细胞、浆细胞浸润,间质血管内皮肿胀,灶性坏死,肾小动脉纤维素性样坏死。

后好转,自行中断治疗后肾衰竭。2例就诊时已有尿毒症的患儿行3~7次血液透析后放弃治疗。

3 讨论

ANCA相关小血管炎,常可累及肾脏引起坏死性新月体肾小球肾炎(CGN),临床多表现为急进性肾炎(RPGN)。国外文献报道^[2]在Ⅲ型CGN中ANCA阳性率高达80%,我国唐政等^[3,4]亦报道ANCA阳性率在Ⅲ型CGN达56.2%,结节性多动脉炎、Wegener肉芽肿、显微镜下型多动脉炎等血管炎病变为其主要病因。ANCA阳性的RPGN是寡免疫性肾炎(Ⅲ型新月体肾炎CGN)的重要标记。本组患儿,就诊时均有肾实质损害和不同程度的肾功能不全,7例血p-ANCA(MPO)阳性,1例同时合并c-ANCA(PR3)阳性,及时做了肾活检,肾活检结果显示广泛的新月体形成,伴有肾小球毛细血管袢坏死,免疫荧光检测肾小球及血管壁无或有少量免疫复合物沉积。参照国内原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准(1993年黄山会议)^[5],本组患儿均可诊断为RPGNⅢ型,与文献报道^[6~8]原发性血管炎肾脏受累呈免疫荧光阴性或微量的坏死性新月体肾炎一致。ANCA相关原发性小血管炎的肾外表现有发热,皮疹,关节、肌肉疼痛,呼吸道、消化道症状,贫血,体重下降及眼、耳等器官损害^[9],如果Ⅲ型RPGN同时存在肾外多系统脏器损伤,常诊断为血管炎。本组患儿肾外表现除贫血100%外,其他肾外表现如皮疹,关节、肌肉疼痛,呼吸道、消化道症状比例低,临床上并无多系统损伤的证据,因此临床尚无足够依据诊断ANCA相关原发性小血管炎。Ozen等^[10]认为相对于成人来讲,儿童血管炎中典型的显微镜下多动脉炎和结节性动脉炎少见。Hattori等报道^[6]31例ANCA相关性肾炎中有10例并无系统损害,仅表现为单独的坏死性新月体肾炎。约25%~30%的原发性血管炎仅累及肾脏,表现为坏死性新月体肾炎,并不符合原发性血管炎的诊断标准,但很多学者^[8,11]仍认为这一类型新月体肾炎本质上是血管炎的一种,即显微镜下型多发性血管炎的肾脏局限型。多数原发性小血管炎病人在重要脏器出现严重损害前临床有发热、咳嗽、皮疹、头晕、恶心、呕吐、腹痛、疲乏、肌肉酸痛等非特异性症状,如果缺乏对原发性小血管炎的全面认识易误诊,从而失去宝贵的最佳治疗时机。国内赵明辉等报道^[9]北京大学第一医院近年确诊的患者在出现症状后不到1/2的患者能够在3个月内确诊,其中90%的患者已经累及肾脏,肾脏受累患者约半数病人就诊时表现为急进

性肾炎综合征,早期出现少尿、无尿、肾功能进行性恶化,3/4的患者已经出现肾功能不全。国外亦报道^[12]MPA从首发症状开始至诊断之间有一较长的间隔期,MPA发作阶段通常已表现为急进性肾炎,其后才确诊为MPA。本组患儿曾因头晕、面色苍白,皮疹、腹痛、呕吐等非特异性症状而误诊为贫血原因待查、急性胃肠炎等疾病而延误了确诊时间。因此,临床上须高度警惕该类疾病临床表现的非特异性、多样性和复杂性。本组3例患儿病程相对短、肾功能损害相对轻,经积极的免疫抑制剂治疗后,追踪观察(1.1~4年)肾功能正常,血尿、蛋白尿消失或微量。2例肾功能损害达尿毒症水平,肾活检示纤维性新月体为主及间质广泛纤维化的患儿需透析维持,后放弃治疗出院。本文结果提示血肌酐越高,预后越差;肾活检病变已经到了纤维性新月体及间质广泛纤维化阶段者,预后差。

[参 考 文 献]

- [1] Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference[J]. *Arthritis Rheum*, 1994, 37(2):187-192.
- [2] Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC. Clinical course of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network[J]. *Ann Intern Med*, 1990, 113(9):656-663.
- [3] 唐政,吴燕,王庆文,姚小丹,胡伟新,曾彩虹,等. 各类新月体肾炎的临床特点[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2001, 10(2):110-113.
- [4] Tang Z, Wu Y, Wang Q, Zeng C, Yao X, Hu W, et al. Clinical spectrum of diffuse crescentic glomerulonephritis in Chinese patients[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116(11):1737-1740.
- [5] 王海燕,郑洁雷,刘玉春,刘志红. 原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要[J]. *中华内科杂志*, 1993, 32(2):131-134.
- [6] Hattori M, Kurayama H, Koitabashi Y; Japanese Society for Pediatric Nephrology. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis in children[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(7):1493-1500.
- [7] 李颖杰,高岩,叶红,邓颖敏. 儿童ANCA相关原发性小血管炎致急进性肾炎Ⅲ型1例及文献复习[J]. *中国实用儿科杂志*, 2002, 17(8):460-461.
- [8] 刘小荣,沈颖,李云娟,张毓文. 原发性小血管炎与急进性肾炎Ⅲ型[J]. *实用儿科临床杂志*, 2001, 16(3):160-161.
- [9] 赵明辉. 原发性小血管炎及其肾损害[J]. *中国实用内科杂志*, 2002, 22(9):516-519.
- [10] Ozen S. Problems in classifying vasculitis in children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20(9):1214-1218.
- [11] 赵明辉,章友康. 原发性小血管炎及其肾损害[M]. //杨霁云,白克敏. 小儿肾脏病基础与临床. 北京:人民卫生出版社, 2000, 249-257.
- [12] Peco-Antic A, Bonaci-Nikolic B, Basta-Jovanovic G, Kostic M, Markovic-Lipkovski J, Nikolic M, et al. Childhood microscopic polyangiitis associated with MPO-ANCA[J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(1):46-53.

(本文编辑:吉耕中)