

34 例儿童 IgM 肾病临床与病理分析

郑莉萍 王华 张建江

(郑州大学第一附属医院儿科,河南 郑州 450052)

[摘要] 目的 探讨儿童 IgM 肾病临床及肾组织病理的特点。方法 收集整理 2008 年 4 月至 2009 年 8 月郑州大学第一附属医院儿内科 34 例 IgM 肾病患儿病例,对其临床表现及肾组织病理进行分析。结果 34 例 IgM 肾病临床表现为肾病综合征的患儿 22 例(64.7%);病理改变类型:微小病变 12 例(35.3%),微小病变伴急性肾小管损伤 3 例(8.8%),轻微病变 6 例(17.6%),轻微病变伴缺血性损伤 1 例(2.9%),系膜增生型 7 例(20.6%),局灶节段硬化型 4 例(11.8%),局灶增生型 1 例(2.9%);肾小球、肾血管及肾脏病理损害总积分随肾组织 IgM 沉积度增强而增加。结论 本组 IgM 肾病患儿大多临床表现为肾病综合征,肾组织学病理类型多样,病理特点以系膜区 IgM 沉积为主,肾组织 IgM 沉积强度与肾脏病理损害程度有关。 [中国当代儿科杂志,2010,12(5):338-340]

[关键词] IgM 肾病;病理分析;儿童
[中图分类号] R692 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)05-0338-03

Clinical-pathological characteristics of IgM nephropathy in 34 children

ZHENG Li-Ping, WANG Hua, ZHANG Jian-Jiang. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Wang H, Email: erkewanghua@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To investigate the clinical-pathologic characteristics of IgM nephropathy in children. **Methods** The data of 34 children with IgM nephropathy from the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University were retrospectively reviewed. **Results** Of the 34 cases of IgM nephropathy, nephrotic syndrome (NS) was clinically presented in 22 cases (64.7%). The renal pathological classification was as follows: minimal change disease (12 cases, 35.3%), minimal change disease with acute renal tubular injury (3 cases, 8.8%), minimal change glomerulonephritis (6 cases, 17.6%), minimal change glomerulonephritis with ischemic renal injury (1 case, 2.9%), mesangial proliferative glomerulonephritis (7 cases, 20.6%), focal segmental glomerulosclerosis (4 cases, 11.8%), focal proliferative glomerulonephritis (1 case, 2.9%). Glomerular injury score, renal vascular injury score and total renal injury score increased with the increasing IgM deposition. **Conclusions** The majority of children with IgM nephropathy manifest clinically as nephrotic syndrome. The patterns of renal pathology may be varied in children with IgM nephropathy. IgM deposition in the mesenteric area is an important pathologic feature and is related to the degree of renal injury.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (5):338-340]

Key words: IgM nephropathy; Pathological analysis; Child

IgM 肾病是以肾小球系膜区 IgM 沉积为主的系膜增殖性肾小球肾炎,是我国儿童较常见的原发性肾小球疾病之一,男性发病较多,临床表现具有多样性,预后取决于肾脏病理改变的严重程度。现将 34 例 IgM 肾病患儿的临床表现、病理及疗效进行分析,以探讨儿童 IgM 肾病的临床病理特点及预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2008 年 4 月至 2009 年 8 月郑州大学第一

附属医院儿科临床资料齐全并经肾活检病理检查确诊为 IgM 肾病的住院患儿 34 例,符合 IgM 肾病诊断标准^[1];明确诊断为膜性肾病、膜增殖性肾炎、急性链球菌感染后肾炎、IgA 肾病及继发性肾脏改变除外。发病至肾活检时间为 7 d 至 2 年,平均(6.41 ± 4.44)月。

1.2 方法

1.2.1 临床表现 收集整理所有病例临床表现及实验室检查结果,包括上呼吸道感染史、浮肿、肉眼血尿等临床症状,血清免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM),补体(C3、C4),血清尿素氮(BUN),血清肌酐

[收稿日期]2009-10-02;[修回日期]2009-12-29
[作者简介]郑莉萍,女,在读硕士研究生。
[通信作者]王华,副主任医师。

(SCr),白蛋白,24 h 尿蛋白定量,尿 RBC 检查。

1.2.2 病理学检查 肾活检组织中肾小球数为(23.49±12.37)个。免疫荧光观察肾组织中 IgG、IgM、IgA、C3、C1q、FRA 是否沉积及沉积程度。分别采用苏木精-伊红染色(HE),过碘酸六亚甲基四胺银染色(PASM),马松染色(Masson),希夫过碘酸染色(PAS)作光镜观察。光镜下观察肾小球、肾小管、肾间质及肾间质小血管壁病变性质和程度。按 IgM 荧光强度分布分为 IgM 沉积(+)、(++)、(+++)3 组,对 3 组进行肾小球病变积分、肾血管病变积分、肾小管间质病变积分、肾脏总的病理损害积分,并探讨不同沉积强度组间病变积分关系。

肾小球、肾小管及肾血管的各项病理参数的积分采用 Katafuchi 等^[2]的半定量积分评分标准,总积分 1~27 分,其中(1)肾小球积分(1~12 分)包括:①系膜增殖程度(按病变占肾小球的面积计算,1~4 分):无,1 分;<25% 为轻度,2 分;25%~50% 为中度,3 分;>50% 为重度,4 分;②节段损害(新月体、粘连和节段硬化的百分比,0~4 分):无,0 分;<10%,1 分;10%~25%,2 分;25%~50%,3 分;>50%,4 分;③球性硬化(球性硬化肾小球占肾小球总数的百分比,0~4 分):无,0 分;<10%,1 分;10%~25%,2 分;25%~50%,3 分;>50%,4 分。(2)肾小管间质积分(以病变所占皮质肾组织的面积计算,0~9 分),其中肾间质炎细胞浸润、间质纤维化及肾小管萎缩分别为 0~3 分:无,0 分;<25%,1 分;25%~50%,2 分;>50%,3 分。(3)血管积分(0~6 分):①血管壁增厚(血管内径/外径<0.5,以病变血管所占百分比计算,0~3 分):无,0 分;<10%,1 分;10%~25%,2 分;>25%,3 分;②透明样变性(以病变血管所占百分比计算,0~3 分):无,0 分;<10%,1 分;10%~25%,2 分;>25%,3 分。

1.2.3 治疗及疗效判断 按全国儿科统一治疗方案及疗效判断^[3],给予泼尼松中长程疗法,对激素耐药、依赖或频发(反复)等难治性肾病加用环磷酰胺(CTX)等免疫抑制剂联合治疗。

1.2.4 统计学方法 多组间资料比较采用多个独立样本非参数检验的 Kruskal-Wallis 检验分析,进一步组间两两比较采用两独立样本非参数检验的 Mann-Whitney 法。

2 结果

2.1 临床特点

同期肾活检诊断为原发性肾小球疾病总数为

141 例,其中确诊为 IgM 肾病患者 34 例,占原发性肾小球疾病的 24.1%。男 21 例,女 13 例,年龄 9 个月至 12 岁,平均(6.96±3.64)岁;发病前上呼吸道感染 11 例(32.4%),有浮肿表现 28 例(82.4%);表现为肾病综合征 22 例(64.7%),其中单纯性肾病 18 例(52.9%),肾炎性肾病 4 例(11.8%);表现为单纯性血尿 6 例(17.6%),持续性蛋白尿 3 例(8.8%),血尿伴蛋白尿 3 例(8.8%)。血清 IgM 升高者 8 例(23.5%),C3 降低者 7 例(20.6%);N-乙酰-氨基葡萄糖苷酶(NAG)升高者 23 例(67.6%);22 例肾病综合征患儿血浆白蛋白平均 19.42±6.14 g/L,尿蛋白为每日 0.16±0.10 g/kg。

2.2 病理学检查

2.2.1 免疫病理类型 单纯 IgM 沉积 21 例(61.8%),IgM+C3+FRA 沉积 4 例(11.8%),IgM+C1q 沉积 3 例(8.8%),IgM+FRA 沉积 2 例(5.9%),IgM+C3+IgG+IgA+FRA 沉积 1 例(2.9%),IgM+C3 沉积 1 例(2.9%),IgM+C3+C1q+IgG 沉积 1 例(2.9%),IgM+C1q+FRA 沉积 1 例(2.9%)。

2.2.2 IgM 荧光强度分布 荧光强度范围为: IgM(+)22 例(64.7%),IgM(++)9 例(26.5%),IgM(+++)3 例(8.8%)。

2.2.3 IgM 沉积强度与各病理参数半定量积分的关系 肾小管间质病变积分 3 组间差异无统计学意义($\chi^2=1.807, P>0.05$);肾小球病变积分、肾血管病变积分及肾脏总病变积分 IgM(+)组与 IgM(++)组相比差异均无统计学意义(分别为 $u=87.5, P>0.05; u=58.5, P>0.05; u=93, P>0.05$);IgM(+)组与 IgM(+++)组比较差异均有统计学意义($u=0.5, P<0.01; u=0.5, P<0.01; u=1, P<0.01$);肾小球病变积分 IgM(++)组与 IgM(+++)组比较差异有统计学意义($u=0.0, P<0.01$),肾血管病变积分及肾脏总损害积分 IgM(++)组与 IgM(+++)组比较差异无统计学意义($u=5.0, P>0.05; u=3.0, P>0.05$)。见表 1。

2.2.4 组织学改变 上皮细胞增生、球囊粘连 3 例(8.8%),肾小球硬化者 4 例(11.8%),系膜细胞轻度增生 22 例(64.7%),系膜细胞和基质轻度增生 7 例(20.6%),肾小管空泡颗粒变性 27 例(79.4%),间质有不同程度炎性细胞浸润 7 例(20.6%),间质纤维化 3 例(8.8%),肾小管萎缩 2 例(5.9%),小动脉增厚 5 例(14.7%)。其中 5 例患儿行电镜检查,主要表现为系膜区增宽,系膜细胞和基质增生,部分可见系膜区电子致密物沉积,上皮细胞足突广泛融合。

表1 IgM 沉积强度与各病理参数半定量积分的关系

分组	例数	肾小球病变积分 平均秩次	肾血管病变积分 平均秩次	肾小管间质病变积分 平均秩次	肾脏总病理损害积分 平均秩次
IgM(+)组	22	16.55	14.18	16.82	15.77
IgM(++)组	9	14.72	21.06	16.83	17.00
IgM(+++)组	3	32.83 ^{a,b}	31.17 ^a	24.50	31.67 ^a

a: 与 IgM(+)组比较, $P < 0.01$; b: 与 IgM(++)组比较, $P < 0.01$ 。

2.2.5 病理类型 微小病变 12 例(35.3%),微小病变伴急性肾小管损伤 3 例(8.8%),轻微病变 6 例(17.6%),轻微病变伴缺血性损伤 1 例(2.9%),系膜增生型 7 例(20.6%),局灶节段硬化型 4 例(11.8%),局灶增生型 1 例(2.9%)。

2.3 疗效及预后

表现为非肾病综合征者经中药及对症治疗后病情均得到缓解,6 例单纯性血尿患儿的镜下血尿都得到不同程度的减轻甚至消失。在 22 例肾病综合征患儿中,13 例激素敏感,9 例激素部分效应或耐药,其中 6 例为难治性肾病,加用环磷酰胺后 4 例病情得到缓解,尿蛋白下降至(++)~(-),2 例加用环孢素 A 后病情缓解。34 例中随访 25 例,其中 21 例复发,最少 1 次,最多 3 次,暂无肾功能不全者。

3 讨论

IgM 肾病是以肾小球系膜区 IgM 沉积为主的系膜增殖性肾小球肾炎,肾组织免疫荧光检查发现系膜区有弥漫性 IgM 沉积,IgM 是唯一或最主要的沉积成分,光镜下可见弥漫性肾小球系膜增生和(或)系膜基质增多,而肾小球基底膜正常。国内报道 IgM 肾病的发病率为 8.4%~22.9%^[4-5],本研究为 24.1%,提示 IgM 肾病在儿童原发性肾小球肾病中占有相当比例,足应引起临床医师重视。本研究表现为肾病综合征的患儿占 64.7%,其中单纯性肾病为 52.9%,肾炎性肾病 11.8%,提示 IgM 肾病以肾病综合征单纯性肾病为主要表现,与国内报道相符^[6]。

国内报道系膜区沉积的免疫复合物与临床症状有一定联系。IgM 沉积患者多表现为肾病综合征,同时有 IgG、IgA 及 C3 沉积者多伴有血尿。本研究中肾小球病变较轻,肾小管间质病变明显,目前多认为是循环免疫复合物沉积或原位免疫复合物形成后,免疫反应通过递质的作用刺激系膜细胞,导致系膜细胞增生、系膜基质增多等改变^[7]。肾脏病理改变程度对 IgM 肾病的进展和预后影响较大,近年来更多学者开始关注肾小管、肾间质病变对肾脏病进展所起的作用^[8]。因此,在 IgM 肾病的治疗中需重视对肾脏病理改变的治疗和评估。可考虑血管紧张素Ⅱ受体拮抗

剂及多靶点治疗延缓肾小管间质病变的进展^[9-10]。

本研究中患儿肾组织学病理类型多样,可呈 MCD、MCGN、MsPGN 和 FSGS 等型,免疫病理示肾内免疫球蛋白的类型各不相同,与病理类型无相关性。本病是否为独立疾病目前诸多学者意见尚不统一,是否为 MCD 和 FSGS 的过渡也无定论。Donia 等^[11]认为 33%~100%的局灶节段硬化肾小球肾炎是由 IgM 肾病恶化而来。本研究示仅有 IgM 沉积的病例多表现为轻度系膜增生型,可能是局灶节段硬化的起始阶段,但肯定的结论还有待于对这些患儿长期随访及重复肾活检。总之,儿童 IgM 肾病有其独特的临床病理特征,应将其作为一种独立的疾病,以便更好地指导临床诊疗。

[参 考 文 献]

[1] 陈述枚,何兆钰,胡媛芳.系膜 IgM 肾病(附 8 例临床病理报告)[J].中华儿科杂志,1988,26(2):75.
[2] Katafuchi R, Kiyoshi Y, Oh Y, Uesugi N, Ikeda K, Yanase T, et al. Glomerular score as a prognosticator in IgA nephropathy: its usefulness and limitation[J]. Clin Nephrol, 1998, 49(1):1-8.
[3] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组.小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗[J].中华儿科杂志,2001,39(12):746-749.
[4] 朱光华.激素耐药肾病的病理特点[J].临床儿科杂志,2007,25(12):1040-1042.
[5] 沈辉君,刘爱民,戴宇文,夏永辉.王亚萍.毛建华.难治性肾病综合征患儿 51 例临床与病理关系及预后分析[J].实用儿科临床杂志,2007,22(17):1319-1320.
[6] 魏雪梅,吴衡生,周建华,刘铜林,唐锦辉.38 例儿童特发性 IgM 肾病临床与病理分析[J].华中科技大学学报(医学版),2004,33(3):347-356.
[7] 李玉林.病理学[M].第 6 版.北京:人民卫生出版社,2004:281-282.
[8] 曾智凤,易著文,吴小川,何小解,党西强,莫双红.61 例难治性肾病儿童 IgM 沉积与肾脏病理关系分析[J].医学临床研究,2008,25(4):607-609.
[9] 马宏.儿童慢性肾脏病的分子病理基础及临床防治对策[J].中国当代儿科杂志,2007,8(2):95-98.
[10] Dussault JC, Chatziantoniou C. Reversal of renal disease: is it enough to inhibit the action of angiotensin II?[J]. Cell Death Differ, 2007, 14(7):1343-1349.
[11] Donia AF, Sobh MA, Moustafa FE, Bakr MA, Foda MA. Clinical significance and long term evolution of minimal change histopathologic variants and of IgM nephropathy among Egyptians [J]. J Nephrol, 2000, 13(4):275-281.

(本文编辑:黄 榕)