

· 临床经验 ·

儿童薄基底膜肾病 33 例临床与病理分析

周柱亮 汪建国 潘涛 李长春 杨琪 周敏

(解放军第 281 医院肾脏病科/全军肾病中西医结合治疗中心,河北 北戴河 066105)

[中图分类号] R725 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2011)03-0252-03

儿童薄基底膜肾病(thin basement membrane nephropathy,TBMN)在临床上易误诊为无症状性血尿、隐匿性肾炎、急性肾炎、IgA 肾病(IgAN)、左肾静脉压迫综合征等,现将我院收治的 33 例 TBMN 的临床与病理表现进行分析,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

33 例均为住院 TBMN 患儿,男 20 例,女 13 例,男女比为 1.54:1;平均年龄 8.4 岁(2~15 岁)。病程(指发现血尿及水肿时间)平均 9.6 个月(6 d~84 月)。

1.2 实验室检查

包括尿常规、尿红细胞形态、尿蛋白定量、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、尿酸(UA)、肌酐清除率(Ccr)、血脂、血浆蛋白、血和尿 β_2 -M、乙肝六项、丙肝抗体、血 Ig、C₃、C₄、CH50、尿四项(尿微量白蛋白、转铁蛋白、视黄醇结合蛋白、NAG 酶)、尿酸化功能、抗核抗体(ANA)、ENA 抗体、抗 ds-DNA 抗体、同位素肾图、B 超等。

1.3 肾病理检查

光镜(HE、PAS、PASM、Masson 染色)、免疫荧光镜(IgG、IgA、IgM、C₃、C₄、C1q、FRA、HBsAg)、电镜。

1.4 临床诊断

隐匿性肾炎 20 例、无症状性血尿 5 例、肾小球性血尿 2 例、急性肾炎 3 例、肾病综合征 3 例。排除了紫癜性肾炎、狼疮性肾炎、IgAN、乙肝相关性肾炎及 Alport 综合征。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学处理,率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 发现尿检异常起因

感冒发热 6 例,水痘预防接种发热 1 例,尿频和尿急 6 例,肉眼血尿 5 例,眼睑轻度水肿和尿少 4 例,皮疹 3 例,腹痛 1 例,豆奶中毒 1 例,肾病综合征(NS)3 例。另有 3 例为体检时发现血尿。

2.2 临床表现与肾脏病理关系

2.2.1 临床表现与光镜肾脏病理的关系 红细胞尿 32 例(97%),其中持续镜下红细胞尿 22 例(67%),发作性肉眼血尿 5 例(15%),红细胞尿伴蛋白尿 2 例(6%),NS 伴红细胞尿 3 例(9%);单纯性肾病 1 例(3%)。光镜下可见系膜细胞和系膜增生(82%),肾小管上皮细胞颗粒变性(79%)。肾小管灶状萎缩及间质灶状纤维化较少见,分别占 6%、9%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2.2 临床表现与免疫荧光关系 14 例(42%) IgM,4 例(12%) IgA 在系膜区沉积的强度为(±)或(+),2 例(6%) C₃,1 例(3%) C₄,1 例(3%) C1q,4 例(12%) FRA 在系膜区沉积分布无规律性,见表 2。

2.2.3 临床表现与电镜关系 33 例均为肾小球毛细血管基底膜(GBM)弥漫性菲薄,相当于正常同龄人的 1/2~1/3,伴上皮细胞融合、足突节段融合,仅 1 例有电子致密物沉积,2 例肾小管上皮细胞空泡变性,4 例系膜细胞和系膜基质增生。见表 3。

[收稿日期]2010-08-27;[修回日期]2010-10-21
[作者简介]周柱亮,男,大学,主任医师。

表 1 临床表现与光镜肾脏病理改变

临床表现	例数	肾脏病理	n (%)
持续镜下红细胞尿	22	局灶肾小球硬化	1 (4)
		肾小球囊壁增厚伴纤维化	1 (4)
		系膜细胞和基质轻度增生	19 (86)
		内皮细胞节段增生	2 (9)
		肾小管上皮细胞颗粒变性	19 (86)
		肾小管上皮细胞颗粒变性伴脱落	3 (14)
		肾小管内蛋白管型	1 (4)
		肾小管内细胞管型	1 (4)
		肾小管灶状萎缩	2 (9)
		肾间质单核、淋巴细胞浸润	1 (4)
		肾间质灶状纤维化	3 (14)
		小动脉壁增厚	1 (4)
发作性肉眼血尿	5	系膜细胞和基质轻度增生	2 (40)
红细胞尿伴蛋白尿	2	肾小管上皮细胞颗粒变性	2 (40)
		系膜细胞和基质轻度增生	2 (100)
		肾小管上皮细胞颗粒变性	2 (100)
		肾小管上皮细胞颗粒变性伴脱落	1 (50)
		内皮细胞节段增生	1 (50)
NS 伴红细胞尿	3	肾小动脉壁增厚	1 (50)
		系膜细胞和基质轻度增生	3 (100)
		肾小管上皮细胞颗粒变性	3 (100)
单纯性肾病	1	系膜细胞和基质轻度增生	1 (100)

表 2 临床表现与免疫荧光 [例 (%)]

临床表现	例数	IgA		IgM		C ₃	C ₄	C1q	FRA
		(±)	(+)	(±)	(+)				
持续镜下红细胞尿	22	1 (4)	2 (9)	4 (18)	5 (22)	0	0	0	2 (9)
肉眼血尿	5	1 (20)	0	0	2 (40)	0	0	0	1 (20)
红细胞尿伴蛋白尿	2	0	0	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)
NS 伴红细胞尿	3	0	0	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0
单纯性肾病	1	0	0	0	0	0	0	0	0
合计	33	2 (6)	2 (6)	6 (18)	8 (24)	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (12)

表 3 临床表现与电镜检查 [例 (%)]

临床表现	例数	GBM 弥漫性 菲薄	上皮细胞足突融合			系膜细胞和 基质增生	电子致密物 沉积	肾小管上皮细胞 空泡变性
			融合	节段	偶见			
持续镜下红细胞尿	22	22 (100)	2 (9)	10 (45)	2 (9)	3 (14)	0	2 (9)
肉眼血尿	5	5 (100)	0	2 (40)	0	0	0	0
红细胞尿伴蛋白尿	2	2 (100)	0	1 (50)	0	0	0	0
NS 伴红细胞尿	3	3 (100)	0	1 (33)	0	1 (33)	1 (33)	0
单纯性肾病	1	1 (100)	0	1 (100)	0	0	0	0
合计	33	33 (100)	2 (6)	15 (45)	2 (6)	4 (12)	1 (3)	2 (6)

3 讨论

TBMN 又称良性家族性发作性血尿,表现为反复的肉眼血尿或镜下红细胞尿,或轻微蛋白尿。TBMN 也可伴发大量蛋白尿或肾病综合征。具有家族遗传特点。光镜和免疫荧光镜无特殊发现。透射电镜检查是诊断的唯一确诊方法。电镜下正常儿童

GBM 厚度:新生儿 150 nm,1 岁为 194 nm,11 岁为 297 nm^[1]。TBMN 患儿则表现为 GBM 弥漫性菲薄,与同龄人相比,仅为其 1/2 ~ 1/3,偶见薄基底膜断裂、红细胞逸出。内皮细胞和上皮细胞无明显病变,无电子致密物沉积^[2]。本研究 33 例均为 GBM 弥漫性菲薄,相当于正常同龄人的 1/2 ~ 1/3,符合 TBMN 诊断标准。

本研究病例系膜细胞和系膜增生占 82% ,肾小

管上皮细胞颗粒变性占 79%,肾小管灶状萎缩占 6%,肾间质灶状纤维化占 9%,肾间质灶状单核细胞和淋巴细胞浸润占 3%。免疫荧光示部分病例 IgM(42%)、IgA(12%)在系膜区沉积,强度较弱,电镜无电子致密物沉积,故可排除免疫介导的系膜增生性肾炎及 IgAN。本组病例如仅从光镜和免疫荧光镜所见,可以诊断为系膜增生性肾小球病变,轻度系膜增生性肾炎,轻微肾小球病变。电镜结果只有 1 例有电子致密物沉积。TBMN 的基础病变为 GBM 弥漫性菲薄,GBM 变薄时易罹患其他肾脏疾病^[3],本研究有 4 例伴发 NS。1 例为 NS 伴红细胞尿,光镜为系膜区轻度增宽,免疫荧光阴性,电镜为系膜细胞和基质节段增生,伴低密度电子致密物沉积,GBM 弥漫性菲薄,上皮细胞足突偶见融合,诊断为 TBMN 伴发系膜增生性肾炎。1 例 NS 用泼尼松治疗在撤减过程中出现“反跳”疑 TBMN 行肾穿刺,光镜为系膜细胞和基质轻度增生,免疫荧光镜阴性,电镜为 GBM 弥漫性菲薄,上皮细胞足突节段融合。1 例 NS(单纯性肾病),光镜为轻度系膜增生性球病变,免疫荧光镜阴性,电镜为 GBM 弥漫性菲薄,约为同龄人的 1/2,上皮细胞足突节段性融合。1 例 TBMN 表现为多形性红细胞尿,光镜为系膜细胞和基质轻度增生,免疫荧光示 IgM(±),C3⁺在系膜区和毛细血管袢沉积,电镜为 GBM 弥漫性菲薄,约为正常同龄人的 1/2,上皮细胞足突节段融合。出院后出现 NS,用泼尼松治疗病情迅速缓解,尿常规阴性。TBMN 伴发 NS,如不作电镜检查临床难以诊断,伴红细胞尿时易诊断为肾炎性肾病,呈单纯性肾病者易将 TBMN 漏诊。

以红细胞尿表现的 IgAN 在临床上难以与 TBMN 鉴别,IgAN 特征性病理改变为免疫荧光下示高强度 IgA 或 IgA 为主的免疫球蛋白在系膜区团块状沉积。电镜为高密度电子致密物在系膜区沉积。IgAN 可合并 GBM 弥漫性变薄需作电镜检查鉴别。1991 年 Monga 等^[4]首次报道了 IgAN 合并 GBM 弥漫性变薄;马序竹等^[5]报道 IgAN 伴 GBM 弥漫性变薄的患者占 12.8%,因此,对 IgAN 的血尿持续不消者应作电镜检查以排除合并 TBMN 者,本研究病例无伴发 IgAN 者。

单纯性红细胞尿表现的非 IgA 系膜增生性肾炎与 TBMN 难鉴别,前者光镜下有系膜细胞和系膜基质增生,免疫荧光有 Ig 沉积,电镜下在系膜区有电子致密物沉积,后者免疫荧光多为阴性,或 IgM(+)沉积,电镜下 TBMN 弥漫性菲薄可助鉴别。本研究有 1 例电镜发现电子致密物沉积伴发系膜增生性肾炎。

本病还需与 Alport 综合征相鉴别。Alport 综合征常表现为血尿伴蛋白尿,病情呈进行性发展,预后差,对肾上腺糖皮质激素等治疗疗效差,有眼部病变,感音神经性耳聋,电镜下 GBM 不规则变薄,增厚,断裂分层。朱春华等^[6]报告 10 例年龄 2 岁 2 月至 6 岁 7 月的 Alport 综合征。肾脏病理:所有病例可见肾脏小球足细胞肿胀肥大,50% 出现胎儿型肾小球,2% 肾间质泡沫细胞形成。电镜下只有 1 例 GBM 断裂分层。通过 IV 型胶原 a 链免疫荧光检测确诊为 Alport 综合征,呈 NS 者激素治疗无效。本组病例年龄 2~6 岁者 11 例,肾脏病理未见胎儿型肾小球,所有病例未见泡沫细胞,未见足细胞肿胀肥大,NS 对激素治疗敏感,虽未进行 IV 型胶原 a 链检测,从临床病理所见不支持 Alport 综合征。

本病无特殊治疗,表现为单纯性血尿的 TBMN,不伴肾小球、肾小管和肾间质改变者,多呈良性经过,可定期观察尿常规、血压、肾功能,对血尿明显者,进行适当治疗,有助于减轻血尿和心理负担。4 例伴发 NS 选用糖皮质激素治疗,病情迅速缓解。有 2 例仍持续镜下红细胞尿。

Voskarides 等^[7]对 TBMN 30 年随访观察,82 例中有 31 例(37.8%)发展为慢性肾功能衰竭,其中 16 例(19.5%)发展成终末期肾病,说明 TBMN 并非预后都良好,因此,对 TBMN 预后应引起重视。

[参 考 文 献]

- [1] 周新津. 肾脏解剖和形态[M]//王海燕. 肾脏病学. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:27-28.
- [2] 邹万忠. 肾活检病理学[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2006:203-204.
- [3] 徐虹. 血尿与薄基底膜肾病[J]. 临床儿科杂志, 2001,19(5): 264-265.
- [4] Monga G, Mazzucco G, Roccatello D. The association of IgA glomerulonephritis and thin glomerular basement membrane disease in a hematuric patient: light and electron microscopic and immunofluorescence investigation[J]. Am J Kidney Dis, 1991, 18(3): 409-412.
- [5] 马序竹,张宏,王素霞,陈育青,侯平,吕继成,等. IgA 肾病合并肾小球基底膜弥漫性变薄的临床特点及 COL4A3/COL4A4 的基因连续分布[J]. 中华肾脏病杂志, 2006,22(5):261-265.
- [6] 朱春华,黄松明,吴红梅,鲍华英,陈颖,韩媛,等. 儿童 Alport 综合征临床与病理分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2010,12(3):188-191.
- [7] Voskarides K, Damianou L, Neocleous V, Zouvani I, Christodoulidou S, Hadjiconstantinou V, et al. COL4A3/COL4A4 mutations producing focal segmental glomerulosclerosis and renal failure in thin basement membrane nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(11):3004-3016

(本文编辑:邓芳明)