

IgG4 相关性肾病研究进展

李正东 杜晓刚

【摘要】 IgG4 相关性肾病 (IgG4-RKD) 是近年来发现的一种自身免疫性疾病, 多表现为急性或慢性肾功能不全、蛋白尿, 血清 IgG4 升高, 影像学上可见肾实质损害, 组织病理表现为小管间质性肾炎, 以间质大量 IgG4 阳性浆细胞浸润为主要特征, 对糖皮质激素治疗反应较好。本文将对 IgG4-RKD 的临床诊治进展作一综述。

【关键词】 肾炎, 间质性; IgG4 相关性肾病

The research progress of IgG4-related kidney disease Li Zhengdong, Du Xiaogang. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China
Corresponding author: Du Xiaogang, Email: dxgxm@163.com

【Abstract】 IgG4-related kidney diseases is an autoimmune disease that was found in recent years, which can present with acute or chronic renal insufficiency and proteinuria and high level of serum IgG4. Iconography examination always shows a renal organic lesions. Tubulointerstitial nephritis with dense infiltration of IgG4-positive plasma cells is the classic pathological feature. This disease always responds to steroid therapy with a good effect. This review will focus on the progress of clinical diagnose and treatment for IgG4-related kidney diseases.

【Key words】 Nephritis, interstitial; IgG4-related kidney disease

IgG4 相关性疾病 (IgG4-related disease, IgG4-RD) 是近年来新认识的一种累及多器官或组织的系统性疾病, 以血清中 IgG4 水平升高及受累组织内大量 IgG4 阳性浆细胞浸润并最终导致其纤维化为主要特征。IgG4-RD 可累及泪腺、腮腺、甲状腺、肺脏、胰腺、肝脏、胆管、消化道、中枢神经系统、肾脏、前列腺、淋巴结、腹膜后组织等全身多个器官和组织^[1], 该病最初是在研究自身免疫性胰腺炎时发现的, Kamisawa 等^[2]于 2003 年首次提出 IgG4 相关系统性疾病这一概念。2012 年 1 月日本各学界联合发表了 IgG4-RD 的综合分类标准^[3], 2012 年 5 月国际病理学界发表了 IgG4-RD 病理表现的诊断共识^[4]。

IgG4-RD 累及肾脏时被称为 IgG4 相关性肾病 (IgG4-related kidney disease, IgG4-RKD), 它于 2004 年作为自身免疫性胰腺炎的并发症或器官外表现被首次报道^[5-6]。肾脏结构按功能不同可分为肾小管、肾间质、肾小球及肾血管, IgG4-RKD 最常表现为肾小管和间质受累, 故通常也称之为 IgG4

小管间质性肾炎 (IgG4-tubulointerstitial nephritis, IgG4-TIN), 肾小球及肾血管受累较少见。由于 IgG4-RKD 多合并其他器官损害, 影像学、血清学及组织病理表现也较为特殊, 近几年已引起了国外学者的重视, 但国内相关研究及文献报道仍较少见。本文将就 IgG4-RKD 的临床特点、血清学及影像学表现、组织和病理特点、发病机制、诊断、治疗及预后等方面作一综述, 以便能进一步认识和掌握该病。

一、临床表现

一般来讲, IgG4-RKD 患者大多数是老年人 (平均年龄 65 岁) 和男性 (约 80%)^[7-8], 由于缺乏前瞻性研究, 确切的人群患病率和发病率尚不清楚。大多数患者表现为急性或慢性肾功能不全及微量蛋白尿 (尿蛋白定量一般小于 1 g/24 h), 偶有显微镜下血尿。另一部分主要表现为影像学上肾实质损害, 如肿块或结节样改变。超过 80% 的患者同时或在此之前发现有其他器官损害^[9-10], 最常见的为胰腺和肝脏, 其他涉及的器官包括唾液腺或泪腺、肺、胆囊、主动脉 (炎性腹主动脉瘤)、心脏 (心包炎)、皮肤、腹膜后腔或输尿管 (腹膜后纤维化) 等。

二、影像学检查

IgG4-RKD 的肾脏损害影像学表现形式多样, 通常双侧受累, 主要累及肾实质。螺旋增强 CT 是公认的最有价值的检查方法, 按表现形式不同可分为以下几类: 外周皮质的小结节状改变, 圆形或楔形损害, 孤立的较大肿块或肾实质弥漫斑片状受损^[8]。但需注意与转移性肿瘤、淋巴瘤、肾盂肾炎等鉴别, 为明确病变性质, 通常需要行增强 CT 检查, 但对于肾功能不全的患者需充分评价其安全性, 因为对比剂可能加重肾功能损害, 必要时可考虑行 MRI 或 PET 检查协助诊断。超声检查可发现肾脏显著增大。

三、血清学检查

IgG4 是 IgG4-RKD 的重要血清学指标, 对于 IgG4 正常上限的设定, 各国研究机构不尽相同, 但多在 130~140 mg/dl, 日本人设定为 135 mg/dl。在一组研究中约 80% 的患者血清学检测 IgG4 或 IgG 总水平升高, 需注意的是单独的 IgG4 升高本身并非仅见于 IgG4-RKD 患者, 5% 的正常人和 10% 的胰腺癌患者血清 IgG4 水平也会升高。由于血清 IgG4 检测较易于重复, 有学者建议可用于药物治疗后疗效监测和疾病复发的预测, 但是其可靠性有待进一步验证^[11-12]。另外 56%~78% 的患者血清补体 C3、C4 降低, 33%~48% 的患者外周血嗜酸性粒细胞升高, 30% 的患者抗核抗体阳性, 但多为低滴度^[13-14]。

四、组织和病理学特点

IgG4-RKD 经皮肾组织穿刺活检病理通常表现为小管间质性肾炎。光镜下显示肾皮质广泛、多灶性或局灶性小管间质性炎症, 浸润细胞以单个核细胞及浆细胞为主, 有时可见嗜酸性细胞。炎性细胞浸润区域肾小管萎缩, 部分肾小管毁损, 仅残留基膜结构, 肾小管因免疫复合物沉积致肾小管基底膜增厚, 间质大量炎性细胞浸润、肌成纤维细胞活化, 导致细胞外基质过度堆积, 间质显著增宽, 残存肾小管间距增宽。80% 以上病例基底膜有免疫复合物沉积, 免疫荧光显示 IgG、C3、 κ 及 λ 链沿基底膜颗粒样沉积, 少见 IgM 及 C1q。电镜则可见与之一致的局灶无定型电子致密物沉积, 主要分布于间质炎性细胞浸润部位^[15-16]。肾小球一般正常或伴有轻度的系膜基质增厚或细胞增生, 肾功能不全者可见较多球性硬化, 但小管间质性肾炎合并膜性肾病、膜增生性肾小球肾炎的病例偶见报道^[17-19], IgG4-RKD 是否会直接引起肾小球病变尚无定论。

许多文献根据组织在高倍视野 ($\times 400$) 下 IgG4 阳性细胞集中区域其数目多少分为以下四类: 无增多, IgG4 阳性细胞 0~5 个; 轻度增多, IgG4 阳性细胞 5~10 个; 中度增多, IgG4 阳性细胞 11~30 个; 显著增多, IgG4 阳性细胞大于 30 个。一组 32 例 IgG4-TIN 患者组织活检显示^[12], 100% 病例的 IgG4 阳性浆细胞中度到显著增多。与之相比, 114 例其他原因导致大量浆细胞浸润的间质性肾炎活检组织中, 仅 10 例 (9%) IgG4 阳性浆细胞中等增多以上。结果显示以 IgG4 阳性浆细胞增多至少中度以上来判断 IgG4-TIN, 敏感度 100%, 特异度可达 91%^[17]。由于诊断时器官的纤维化程度不同, 组织中 IgG4 阳性细胞计数的界点难以统一, 国际病理学界发表的“IgG4-RD 病理表现的诊断共识”^[4]中增加了 IgG4 与 IgG 阳性细胞比例大于 40% 作为 IgG4-RD 诊断的必要条件。

五、发病机制

目前尚无专门针对 IgG4-RKD 发病机制的研究报道, 因其通常作为 IgG4-RD 的器官表现形式之一, 故目前对于 IgG4-RD 的发病机制研究应该对其有提示意义。由于自身免疫性胰腺炎是 IgG4-RD 中最早被发现和认识的, 对自身免疫性胰腺炎发病机制的研究也最深刻和具有代表性。因常伴其他自身免疫性疾病, 多种自身抗体阳性, 且对糖皮质激素治疗敏感, 支持其发病与自身免疫异常相关。自身免疫性胰腺炎患者外周血及胰腺组织中均可发现人类白细胞抗原 DR (HLA-DR) 激活的 CD4 阳性 T 细胞及 CD8 阳性 T 细胞表达增多。HLA-DR 抗原在胰腺及 CD4 阳性 T 细胞上均有表达, 提示炎症反应中有自身免疫机制参与。CD4 阳性 T 细胞分为 Th1 及 Th2。Th1 细胞可产生白细胞介素 2 (IL-2)、肿瘤坏死因子 α 及干扰素 γ 介导细胞免疫, 参与诱发自身免疫性胰腺炎发病。Th2 产生 IL-2、IL-4、IL-5、IL-6 及 IL-10, 促进体液免疫和变态反应, 可能与疾病进展有关^[20-22]。Okazaki 等^[20]对 17 例自身免疫性胰腺炎患者进行研究发现, 多数患者出现非特异性抗核抗体, 血清内可出现抗乳铁蛋白抗体和抗碳酸酐酶抗体阳性, 这些抗体的存在可能与 IgG4 的发病相关。患者血清中出现调节性 T 细胞升高, 且其特异性转录因子过表达, Th2 细胞或调节性 T 细胞产生的 IL-10 引起 B 细胞产生大量的 IgG4, 导致病变组织中出现大量 IgG4 阳性浆细胞浸润, 而调节性 T 细胞及巨噬细胞产生的转化生长因子

(TGF)- β 1 有可能参与其纤维化的病理改变。IgG4-RKD 是否也存在相似的免疫反应及自身抗原目前尚无针对性的研究,但多数学者仍认可其是一种自身免疫性疾病。

六、诊断标准

目前国际上尚未对 IgG4-RKD 的诊断标准达成一致意见。基于 IgG4-RD 的特征及肾脏受累的特殊表现,美国的 Raissian 等^[13]于 2011 年提出 IgG4 小管间质性肾炎的诊断标准:(1)肾小管间质内大量浆细胞浸润,浆细胞密集区 IgG4 阳性细胞>10 个/HPF;(2)肾小管基底膜增厚,电镜、免疫组化或免疫荧光可见免疫复合物沉积其上;(3)影像学检查,双肾皮质区可见小灶性、楔形甚至是弥漫性低密度影,严重时可累及整个肾脏;(4)血清学 IgG4 或 IgG 升高;(5)其他脏器受累,如自身免疫性胰腺炎、硬化性胆管炎、唾液腺炎、大动脉炎、腹膜后纤维化或任何脏器内的炎性假瘤。诊断必须符合(1)及(3)、(4)、(5)其中一项,(2)仅作为支持性诊断。

而日本 Kawano 等^[23]于同年提出 IgG4-RKD 的建议诊断标准为:(1)肾脏损害伴血清 IgG 水平升高或低补体血症或 IgE 水平升高。(2)肾脏影像学检查异常,即增强 CT 上多个低密度病灶,弥漫性肾肿大,少血供的孤立肿块,肾盂表面不规则或增厚。(3)血清 IgG4 水平超过 135 mg/dl。(4)肾组织学显示两个异常发现:(a)浆细胞密集区 IgG4 阳性细胞>10 个/HPF 和/或 IgG4 与 IgG 阳性浆细胞比例大于 40%。(b)淋巴细胞和浆细胞密集区周围特征性的席纹状纤维化。(5)肾外组织学检查显示浆细胞密集区 IgG4 阳性细胞>10 个/HPF 和/或 IgG4 与 IgG 阳性浆细胞比例大于 40%。以上条件组合可分为确诊,很可能诊断及可能诊断三个级别。其中(1)+(3)+(4)ab, (2)+(3)+(4)ab, (2)+(3)+(5), (1)+(3)+(4)a+(5)均为确诊标准;(1)+(4)ab, (2)+(4)ab, (2)+(5), (3)+(4)ab 为很可能诊断标准;(1)+(3), (2)+(3), (1)+(4)a, (2)+(4)a 为可能诊断标准,其准确率达 95.1%。

七、治疗和预后

IgG4-RD 目前认为是一种自身免疫性疾病,首选糖皮质激素治疗。根据自身免疫性胰腺炎的治疗经验,典型患者对于糖皮质激素反应敏感,但复发

率较高。目前对于 IgG4-RKD 的治疗反应报道相对较少。Yamaguchi 等^[24]发现糖皮质激素治疗后重复肾活检 IgG4 阳性细胞浸润明显减少,为该治疗方案的理论依据。有学者建议泼尼松起始剂量为 30~40 mg/d,每 1~2 周减量 5 mg,直至 5 mg/d 维持;若病情反复,则泼尼松恢复至起始剂量并可加用其他免疫抑制剂,利妥昔单抗可能对激素抵抗或依赖患者有效^[25]。Cornell^[15]报道 12 例伴血清肌酐升高的 IgG4-TIN 患者中 11 例对激素治疗有一定反应,另 1 例则对霉酚酸酯有反应,而 2 例未治疗的患者表现为持续的血清肌酐升高。Saeki 等^[7]研究显示 23 例患者中 19 例应用泼尼松治疗(起始剂量 10~60 mg/d),18 例患者在 4 周后的随访中肾功能、补体成分和影像学异常均得到改善。Raissian 等^[13]的研究结果类似,而且值得注意的是,即使是血清肌酐明显升高者或肾活检病理上表现为广泛纤维化的患者,激素治疗同样获益。

八、结语

IgG4-RKD 临床上多表现为急性或慢性肾功能不全、微量蛋白尿,影像学上可见肾实质受累,组织病理表现为小管间质性肾炎,以间质大量 IgG4 阳性浆细胞浸润为主要特征,但目前国内外诊断标准尚不统一,发现血清 IgG4 增高,肾脏或肾外组织中特征性 IgG4 阳性浆细胞增多提示临床医师需考虑此病。多数 IgG4-RKD 患者对于激素治疗反应较好,但长期疗效尚需进一步观察,同时其具体发病机制也有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(1): 57-66.
- [2] Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease[J]. *J Gastroentero*, 2003, 38(10): 982-984.
- [3] Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(1): 615-626.
- [4] Deshpande V, Zen Y, Chan J, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease[J]. *Mod Pathol*, 2012, 25(1): 1181-1192.
- [5] Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y, Kimura T, et al. Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune-related pancreatitis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(1): e18-e25.
- [6] Takeda S, Haratake J, Kasai T, et al. IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(1): 474-476.
- [7] Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis[J]. *Kidney Int*, 2010, 78(1): 1016-1023.

- [8] Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, et al. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings[J]. *Radiology*, 2007, 242(3): 791-801.
- [9] Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(1): 108-113.
- [10] Nishi S, Imai N, Yoshida K. Clinicopathological findings of immunoglobulin G4-related kidney disease[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(6): 810-819.
- [11] Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis[J]. *Gut*, 2009, 58(1): 1504-1507.
- [12] Pannala R, Chari ST. Corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis[J]. *Gut*, 2009, 58(1): 1438-1439.
- [13] Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(1): 1343-1352.
- [14] Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis[J]. *Kidney Int*, 2010, 78(10): 1016-1023.
- [15] Cornell LD. IgG4-related tubulointerstitial nephritis[J]. *Kidney Int*, 2010, 78(10): 951-953.
- [16] Watson SJ, Jenkins DA, Bellamy CO. Nephropathy in IgG4-related systemic disease[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(11): 1472-1477.
- [17] Morimoto J, Hasegawa Y, Fukushima H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis-like glomerular disease and concurrent tubulointerstitial nephritis complicating IgG4-related autoimmune pancreatitis[J]. *Intern Med*, 2009, 48(3): 157-162.
- [18] Alexander MP, Larsen CP, Gibson IW, et al. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(3): 455-462.
- [19] Cravedi P, Abbate M, Gagliardini E, et al. Membranous nephropathy associated with IgG4-related disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(2): 272-275.
- [20] Okazaki K, Uchida K, Ohana M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(1): 573-581.
- [21] Zen Y, Vujii T, Harada K, et al. Th2 and regulatory immune reaction are increased in immunoglobulin IgG4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis[J]. *Hepatology*, 2007, 45(6): 1538-1546.
- [22] Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(8): 1310-1315.
- [23] Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease[J]. *Clinical and Experimental Nephrology*, 2011, 15(5): 615-626.
- [24] Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Honda K, et al. Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease[J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(1): 536-549.
- [25] Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2012, 91(1): 57-66.

(收稿日期: 2014-01-21)

(本文编辑: 张志巍)

李正东, 杜晓刚. IgG4相关性肾病研究进展 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(3): 538-541.

中华医学会