

抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎表现为肾小管间质性肾炎 1 例并文献复习*

董蕾 张恬静 代维 李月强 邵菊芳 韩敏*, 湖北武汉 430030

华中科技大学同济医学院附属同济医院肾内科

关键词 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎; 肾小管间质性肾炎; 新月体型肾小球肾炎

中图分类号 R692.3⁺³ **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzz20210520

在抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)相关性血管炎中,肾脏受累很常见且病理往往表现为寡免疫沉积型节段坏死性新月体性肾炎^[1]。间质性肾炎很少见,它被认为可能继发于肾间质小血管炎^[1]。目前国际上报道的 ANCA 相关性血管炎主要表现为肾小管间质性肾炎的有 16 例^[2~11]。ANCA 相关性血管炎主要累及肾小管间质的机制、治疗及预后等方面还不清楚。本文报道 ANCA 相关性血管炎表现为肾小管间质性肾炎 1 例并复习文献。

病例资料

患者男,60岁,双下肢肌肉酸痛1个月,伴乏力,无发热、关节疼痛、皮疹等,当地医院未能查出病因,患者于2020年6月初入住华中科技大学同济医学院附属同济医院中医科。既往体健,否认高血压、糖尿病、冠心病史。入院查体:血压123/89 mmHg,肺部和心脏听诊未闻及明显异常,腹部体检无明显异常,双下肢肌肉按压痛,无水肿。住院期间患者每日尿量1500~2000 mL,其中每日起夜2~4次,夜尿约800~1000 mL。实验室检查:血常规:红细胞 $3.07 \times 10^{12}/L$,血红蛋白97.0 g/L;尿常规:尿隐血++,尿蛋白+;尿素氮11.60 mmol/L,肌酐209 $\mu\text{mol}/L$;血白蛋白27.2 g/L,球蛋白39.5 g/L;血沉109 mm/h;抗核抗体核颗粒型1:100;血抗中性粒细胞胞浆抗体核周型(p-ANCA)阳性,抗髓过氧化物酶抗体(myeloperoxidase, MPO) > 8.0 AI;肌酶谱正常范围;24 h尿微量总蛋白365.4 mg/24 h,24 h尿微量白蛋白122.3 mg/24 h;肾脏超声:双肾大小正常范围。胸部及心脏CT平扫检查诊断:左肺下

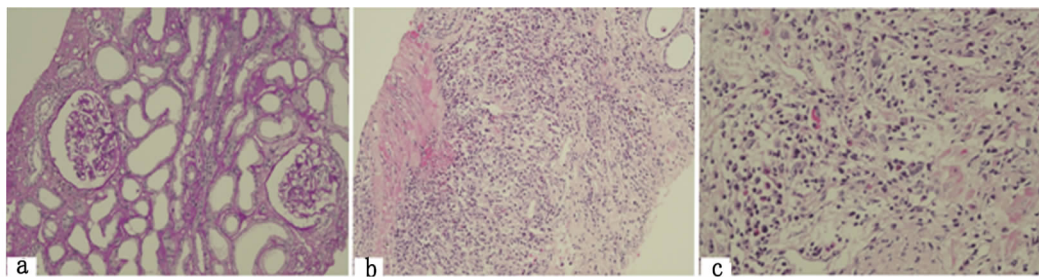
叶感染并节段性膨胀不良。给予甲泼尼龙40 mg/d和环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)200 mg \times 5 d 静脉滴注后复查血尿素氮24 mmol/L,血肌酐372 $\mu\text{mol}/L$ 。患者自觉肌肉酸痛症状好转要求出院。

2020年7月患者来我院复查血肌酐606 $\mu\text{mol}/L$,遂行肾穿活检术。肾活检病理:光镜可见11个肾小球,肾小球系膜细胞及基质轻度节段性增生,伴内皮细胞及足细胞增生,基底膜未见明显病变,Masson染色未见明显嗜复红蛋白沉积。肾小管上皮细胞颗粒样变性,轻度肾小管萎缩及间质纤维化(< 25%),易见肾小管上皮细胞扁平、脱落,刷毛缘消失,基底膜裸露,见图1a。肾间质可见单核淋巴细胞多灶状及斑片状浸润,中性粒细胞及嗜酸性粒细胞灶状浸润,见图1b~c。免疫荧光可见3个肾小球,IgA+和C3+呈节段性颗粒状沉积于系膜区,IgG、IgM、C1q、C4、FRA、ALB、 κ 轻链和 λ 轻链均阴性。对小管间质浸润的细胞进行免疫组化可见CD3+细胞,CD19+细胞和CD68+细胞呈灶状浸润,见图2a~c。电镜:肾小球毛细血管袢排列欠规则,内皮细胞无明显增生,毛细血管基底膜无明显改变,未见明显电子致密物沉积,足突部分融合,系膜细胞和系膜基质节段性轻度增生,少数系膜区可见小块电子致密物沉积。病理诊断:ANCA相关性血管炎所致的急性肾小管间质病变。为避免取材偏倚,我们另取三张切片进行染色,均未见明显肾小球新月体形成和坏死性改变。

治疗给予地塞米松5 mg/d 静脉滴注10 d,血肌酐水平由606 $\mu\text{mol}/L$ 降至501 $\mu\text{mol}/L$ 后出院。出院后口服泼尼松30 mg/d,一个月后复查血肌酐

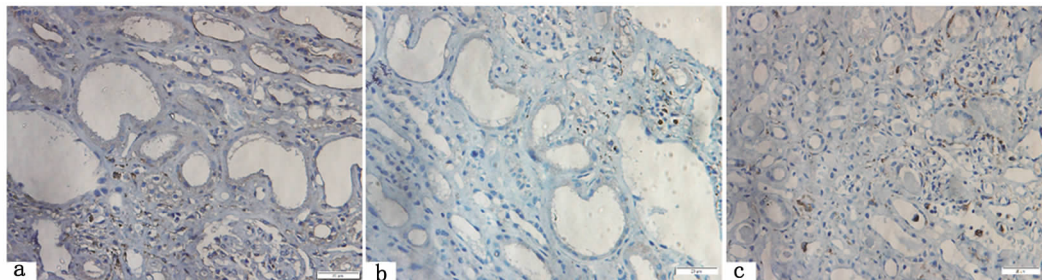
* 基金项目:国家自然科学基金(No:81800654)

* 通信作者:韩敏,E-mail:minhan@tjh.tjmu.edu.cn,湖北省武汉市硚口区解放大道1095号



注: a) HE 染色 $\times 200$, 肾小球大致正常范围, 肾小管可见上皮细胞扁平、刷毛缘脱落; b) HE 染色 $\times 200$, 皮髓质交界处见大片炎性细胞浸润; c) HE 染色 $\times 400$, 浸润的炎性细胞里可见单核淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞

图1 肾穿刺活检光镜结果



注: a) 小管间质见少量 CD3 + 细胞浸润; b) 小管间质见少量 CD19 + 细胞浸润; c) 小管间质见较多 CD68 + 细胞浸润

图2 肾组织标本免疫组化染色(HE $\times 400$)

495 $\mu\text{mol/L}$, 加用吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 口服 0.25 g, 2 次/d, 2020 年 9 月底复查血肌酐 384 $\mu\text{mol/L}$, 血 p-ANCA 和 MPO 均转为阴性。

讨论

本例患者表现为快速进展性肾功能不全、血清 p-ANCA 及 MPO 阳性、肾脏病理为严重肾小管间质损伤。诊断上考虑 ANCA 相关性血管炎所致肾小管间质性肾炎, 但需排除药物相关性肾小管间质性肾炎。患者肾穿刺活检前曾使用环磷酰胺 1 g, 且使用环磷酰胺后血肌酐水平持续升高, 需要鉴别为 ANCA 相关性血管炎肾损害本身进展还是环磷酰胺导致肾小管间质损害。患者在使用环磷酰胺前已有血肌酐水平升高 (209 $\mu\text{mol/L}$), 且肾活检示肾小球损害程度较轻, 考虑患者很可能在使用环磷酰胺前已有 ANCA 相关性血管炎所致肾小管间质性肾炎。综合分析检索的 16 例和本文所述的 1 例共 17 例患者的临床特征, 见表 1。男性占比 52.9% (9/17), 确诊时的中位年龄为 66 岁 (57 ~ 74.5 岁)。17 例患者中有 14 例 (82.4%) 为 p-ANCA 或 MPO 阳性。提供了蛋白尿信息的 13 例患者中, 蛋白尿最多为 1.7 g/d。

ANCA 相关性血管炎引起肾小管间质损害的机制尚不明确。Nakabayashi 等^[8]报道 ANCA 相关性血管炎仅累及肾小管间质时, 肾小管周围毛细血管

内皮细胞标志物 CD34 的表达部分下降, 而肾小球内毛细血管 CD34 的表达无明显变化, 据此他们认为肾小管周围毛细血管内皮细胞损伤在这一发病过程中起到了重要作用。我们对本文中患者的肾活检标本进行 CD34 染色发现, 该患者肾小管周围毛细血管 CD34 表达确实部分丢失, 而肾小球内几乎未见 CD34 表达, 见图 3a ~ b。多篇文献曾报道在 ANCA 相关性肾小球损害中, 肾小球毛细血管 CD34 的表达显著下降^[12~14], 那么本例患者肾小球毛细血管内皮细胞 CD34 的表达丢失是否预示患者不久后将转变为新月体型肾小球肾炎? 还待以后征求患者同意, 争取重复肾活检, 回答此问题。

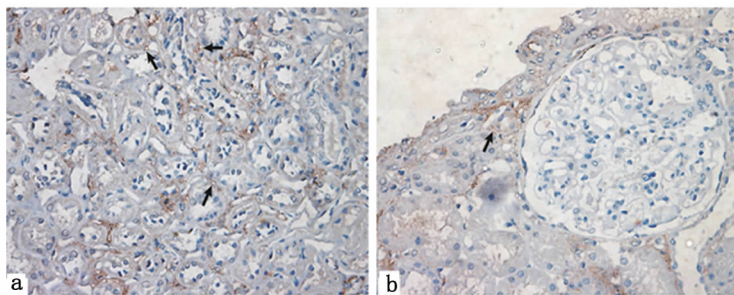
有 2 例患者^[4, 6]进行了重复肾活检。这 2 例患者均为起病时血肌酐水平较高, 第一次肾穿刺活检仅见肾小管间质性肾炎, 肾小球基本正常。使用中少量糖皮质激素治疗效果不好, 遂进行第二次肾穿刺活检, 显示除了肾小管间质损害, 还可见肾小球新月体形成。可见, ANCA 相关性血管炎引起的肾小管间质损害可能演变为新月体型肾小球肾炎。但也不排除另一种可能: 由于第一次肾穿刺取材部位有限, 仅取到肾小管间质损害的部位, 而第二次肾穿取到了肾小球新月体肾炎的部位。究竟是哪一种情况, 尚需要更多临床研究。

17 例患者中有 11 例 (64.7%) 患者使用糖皮质激素 (联用或不联用免疫抑制剂), 有 3 例患者未使

表1 17例患者的临床特点

病患编号	年龄(岁)	性别	血抗体滴度	血肌酐(mg/dL)	蛋白尿	血尿	肾小球病变	治疗	治疗后		
									治疗时长	抗体滴度	肾功能
1 ^[2]	57	女	MPO 49%	1.8	0.36g/d	NA	-	未特殊治疗	NA	NA	好转
2 ^[2]	57	男	MPO 39%	3.9	NA	NA	-	未特殊治疗	5d	NA	好转
3 ^[2]	71	男	MPO 20%	9.8	NA	+	-	未特殊治疗	NA	NA	好转
4 ^[2]	24	男	MPO 24%	9.1	NA	NA	60% 小球硬化	糖皮质激素	NA	NA	好转
5 ^[3]	67	女	MPO 926EU	5.8	1.7g/d	+	66% 小球坏死	糖皮质激素	6月	-	1.7mg/dL
6 ^[4]	78	男	c-ANCA 13%	9.6	NA	+	第一次无小球损伤,只见小管损伤;第二次10% 小球新月体形成	糖皮质激素 + CTX	6年	-	维持性血液透析
7 ^[5]	63	女	c-ANCA + (魏格纳肉芽肿)	正常	25mg/dL	+	-	糖皮质激素 + CTX	8年	-	正常
8 ^[5]	75	女	PR3 475U/mL	1.7	0.7g/d	+	30% 小球硬化	糖皮质激素	1月	-	1.0 ~ 1.2mg/dL
9 ^[6]	44	男	p-ANCA 1:320	9.6	+	+	第一次小球正常;第二次60% 小球新月体形成	糖皮质激素 + CTX	1月	p-ANCA: 1:40	接近正常
10 ^[7]	66	女	MPO 182EU	1.5	0.48g/d	+	33% 小球节段硬化	糖皮质激素	16月	-	1.0mg/dL
11 ^[8]	83	女	MPO 65EU	1.6	-	-	-	NA	NA	NA	NA
12 ^[8]	73	男	MPO 140EU	0.9	-	+	-	NA	NA	NA	NA
13 ^[8]	62	女	MPO 43EU	0.7	-	+	20% 小球硬化	NA	NA	NA	NA
14 ^[9]	75	男	MPO 28.8EU	6.5	+	+	-	糖皮质激素	3月	-	1.5mg/dL
15 ^[10]	74	女	MPO 92EU	1.3	-	+	5% 小球硬化	糖皮质激素 + CTX	2月	-	好转
16 ^[11]	17	男	MPO 55RU/mL	19.4	+	+	+	糖皮质激素 + 利妥昔单抗	NA	-	维持性血液透析
17 (本例)	60	男	MPO >8.0AI	7.2	0.36g/d	+	27% 小球新月体形成	糖皮质激素 + CTX + MMF	4月	-	4.6mg/dL

注:PR3 为蛋白酶 3



注:a) 部分肾小管周围毛细血管表达 CD34(阳性处如黑色箭头所示);

b) 肾小球内毛细血管未见 CD34 表达,少量肾小管周围毛细血管表达 CD34(阳性处如黑色箭头所示)

图3 肾组织标本 CD34 免疫组化染色(HE × 400)

用糖皮质激素,还有 3 例患者治疗不详。在提及了肾脏转归的 14 例患者中,截止至观察期,有 12 例患者肾功能好转,2 例患者进入维持性血液透析。目前治疗除了激素联合免疫抑制剂,已有多种靶向药物相继应用于临床试验,期待新的有效药物面世^[15]。

ANCA 相关性血管炎表现为肾小管间质性肾炎较少见,总结文献报道的 17 例患者,常表现为中小量蛋白尿和肾功能不全,至少 64.7% (11/17) 的患者接受糖皮质激素治疗,至少 70.6% (12/17) 的患者在截止观察期时肾功能好转。肾小管周围毛细血管内皮细胞 CD34 的表达丢失可能与 ANCA 相关性血

管炎累及小管间质相关。值得注意的是, ANCA 相关性血管炎表现为小管间质性肾炎时后期可能向新月体型肾小球肾炎转变, 尤其在肾功能进展较快、糖皮质激素治疗效果不佳的患者中应该警惕此种可能性。

参 考 文 献

- 1 Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated vasculitis: core curriculum 2020 [J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 75(1):124-137.
- 2 Lockwood CM. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: the nephrologist's perspective [J]. *Am J Kidney Dis*, 1991, 18(2):171-174.
- 3 Yamamoto T, Yoshihara S, Suzuki H, et al. MPO-ANCA-positive crescentic necrotizing glomerulonephritis and tubulointerstitial nephritis with renal eosinophilic infiltration and peripheral blood eosinophilia [J]. *Am J Kidney Dis*, 1998, 31(6):1032-1037.
- 4 Banerjee A, McKane W, Thiru S, et al. Wegener's granulomatosis presenting as acute suppurative interstitial nephritis [J]. *J Clin Pathol*, 2001, 54(10):787-789.
- 5 Schonermarck U, Schirren CA, Mistry-Burchardi N, et al. Interstitial nephritis and high titers of PR3-ANCA: an unusual manifestation of ANCA-associated disease [J]. *Clin Nephrol*, 2005, 64(5):383-386.
- 6 Wen YK, Chen ML. Transformation from tubulointerstitial nephritis to crescentic glomerulonephritis: an unusual presentation of ANCA-associated renal vasculitis [J]. *Ren fail*, 2006, 28(2):189-191.
- 7 Son D, Kanda H, Yamaguchi A, et al. Myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with diffuse tubulointerstitial nephritis [J]. *J Nephrol*, 2009, 22(3):417-420.

- 8 Nakabayashi K, Sumiishi A, Sano K, et al. Tubulointerstitial nephritis without glomerular lesions in three patients with myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2009, 13(6):605-613.
- 9 Hassani K, Hamzi AM, Hassani M, et al. Acute tubulo-interstitial nephritis with positive anti-neutrophil cytoplasmic antibodies [J]. *Arab J Nephrol Transplant*, 2013, 6(3):177-179.
- 10 Kasahara H, Hiroyuki N, Shinohara M, et al. AP-VAS 2012 case report: an atypical case of microscopic polyangiitis presenting with acute tubulointerstitial nephritis without glomerular change [J]. *CEN Case Rep*, 2014, 3(1):1-4.
- 11 Lin ZS, Liu XL, Cui Z, et al. Acute tubulointerstitial nephritis with germinal centers in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A case report and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(48):e18178.
- 12 Kawashima S, Arimura Y, Nakabayashi K, et al. MPO-positive cells and extracellular MPO in the glomeruli of MPO-ANCA-associated glomerulonephritis [J]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 2009, 51(1):56-67.
- 13 Kawashima S, Arimura Y, Sano K, et al. Immunopathologic co-localization of MPO IgG and C3 in glomeruli in human MPO-ANCA-associated glomerulonephritis [J]. *Clin Nephrol*, 2013, 79(4):292-301.
- 14 Fujita E, Nagahama K, Shimizu A, et al. Glomerular capillary and endothelial cell injury is associated with the formation of necrotizing and crescentic lesions in crescentic glomerulonephritis [J]. *J Nippon Med Sch*, 2015, 82(1):27-35.
- 15 邢瑞, 涂巍. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的诊治进展 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(2):107-111.

(2021-02-02 收稿 2021-08-01 修回)

(上接第 421 页)

- 35 Bouhemad B, Dransart-Rayé O, Mojoli F, et al. Lung ultrasound for diagnosis and monitoring of ventilator-associated pneumonia [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(20):418.
- 36 Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, et al. Brief summary of French guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia in ICU [J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1):104.
- 37 Póvoa P, Martin-Loeches I, Ramirez P, et al. Biomarker kinetics in the prediction of VAP diagnosis: results from the BioVAP study [J]. *Ann Intensive Care*, 2016, 6(1):32.
- 38 陈玺, 魏春林. 降钙素原、白细胞介素-17 和可溶性髓系细胞触发受体 1 水平的检测在机械通气并呼吸机相关性肺炎患者中的意义 [J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(4):309-312.
- 39 Salluh JIF, Souza-Dantas VC, Póvoa P. The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23(5):391-397.
- 40 Ha MA, Sieg AC. Evaluation of altered drug pharmacokinetics in critically ill adults receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(2):221-235.

- 41 Reimer A, Vogl H, Schmid S, et al. Klinische pharmakokinetik der antiinfektiva bei extrakorporaler membranoxxygenierung [J]. *Anaesthesist*, 2019, 68(12):821-826.
- 42 Abdul-Aziz MH, Roberts JA. Antibiotic dosing during extracorporeal membrane oxygenation: does the system matter? [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2020, 33(1):71-82.
- 43 Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, et al. Extracorporeal life support organization registry international report 2016 [J]. *ASAIO J*, 2017, 63(1):60-67.
- 44 Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and dosing of anti-infective drugs in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a review of the current literature [J]. *Clin Ther*, 2016, 38(9):1976-1994.
- 45 Hahn J, Choi JH, Chang MJ. Pharmacokinetic changes of antibiotic, antiviral, antituberculosis and antifungal agents during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adult patients [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(6):661-671.

(2020-08-29 收稿 2021-03-28 修回)