



## IgG4相关性肾病2例报告

陈欣, 刘红, 金是, 徐夏莲, 林攀

引用本文:

陈欣, 刘红, 金是, 等. IgG4相关性肾病2例报告[J]. 中国临床医学, 2021, 28(6): 1092–1097.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202559>

---

## 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

### 硼替佐米联合地塞米松治疗伴单克隆IgG沉积的增生性肾小球肾炎2例报告

Treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin IgG deposits by bortezomib combined with dexamethasone :report of 2 cases and literature review

中国临床医学. 2019, 26(5): 799–802 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190536>

### IgG4相关性硬化性胆管炎误诊为肝门部胆管癌1例报告

IgG4-related sclerosing cholangitis misdiagnosed as hilar cholangiocarcinoma:case report

中国临床医学. 2019, 26(1): 154–156 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180165>

### IgA肾病合并急性间质性肾炎2例报告

IgA nephropathy combined with acute interstitial nephritis:2 cases reports

中国临床医学. 2019, 26(1): 157–160 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180396>

### 非透析糖尿病肾病患者血清钙镁比值影响因素分析及其与营养状态的相关性

Influencing factors of serum Ca/Mg ratio and its relation with nutritional status in patients with non-dialysis dependent diabetic kidney disease

中国临床医学. 2021, 28(6): 957–962 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202507>

### C4d联合外周血抗体对移植肾患者预后的预测价值

Predictive value of C4d combined with HLA antibody and M I CA antibody on prognosis of renal transplantation patients

中国临床医学. 2018, 25(1): 56–60 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170205>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202559

## IgG4 相关性肾病 2 例报告

陈欣<sup>1,2</sup>, 刘红<sup>1,2</sup>, 金是<sup>1,2</sup>, 徐夏莲<sup>1,2</sup>, 林攀<sup>1,2\*</sup>

1. 复旦大学附属中山医院肾内科, 上海 200032

2. 上海市肾脏疾病临床医学中心, 上海 200032

引用本文 陈欣, 刘红, 金是, 等. IgG4 相关性肾病 2 例报告[J]. 中国临床医学, 2021, 28(6): 1092-1097. CHEN X, LIU H, JIN S, et al. IgG4-related kidney disease: 2 cases report[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28(6): 1092-1097.

[关键词] IgG4; IgG4 相关性肾病; 肾小管间质性肾炎; 膜性肾病

[中图分类号] R 692 [文献标志码] B

### IgG4-related kidney disease: 2 cases report

CHEN Xin<sup>1,2</sup>, LIU Hong<sup>1,2</sup>, JIN Shi<sup>1,2</sup>, XU Xia-lian<sup>1,2</sup>, LIN Pan<sup>1,2\*</sup>

1. Department of Nephrology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Shanghai Medical Center of Kidney Disease, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Key Words] IgG4; IgG4-related kidney disease; tubulointerstitial nephritis; membranous nephropathy

IgG4 相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)是一组以血清 IgG4 升高、组织内 IgG4 阳性浆细胞浸润及纤维化病变为特征的多系统性疾病。IgG4-RD 可累及几乎所有器官,以泪腺、唾液腺、胰腺、肾脏、淋巴结、主动脉和腹膜后最多见。累及肾脏时称为 IgG4 相关性肾病(IgG4-related kidney disease, IgG4-RKD),主要表现为肾小管间质性肾炎(IgG4-TIN),累及肾小球时以膜性肾病(IgG4-MGN)多见<sup>[1]</sup>,其他肾脏损害包括肾小球性病变(IgA 肾病、系膜增生性病变、膜增生样病变、毛细血管内增生性病变等)、肾脏炎症假瘤、慢性硬化性肾盂炎、肾动脉炎等病变<sup>[2]</sup>。

2019 年复旦大学附属中山医院肾内科诊治 2 例 IgG4-RKD,现将过程和结果报告如下。

### 1 病例资料

1.1 患者 1 入院资料 患者,男性,59 岁,因“发现颈部肿物 1 年,血肌酐(Scr)升高 1 月余”于 2019 年 6 月入院。2019 年 5 月,自行扪及颈部无痛性肿块,直径约 3 cm,无红肿压痛,伴夜尿增多,无发热、关节痛、腹痛、腹泻等。尿蛋白(+),Scr 198  $\mu\text{mol/L}$ ,颈部超声提示双侧颌下腺回声改变伴周围淋巴结

肿大。左侧颌下淋巴结活检病理示数堆腺泡上皮及导管上皮细胞,倾向腮腺炎病变。既往高血压病史 12 年,血压控制可。6 月体格检查:血压 142/92 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),左侧颌下可触及 5 cm 淋巴结肿大,质韧,活动度好,余无阳性体征。血红蛋白 128 g/L,血小板  $295 \times 10^9/\text{L}$ ,白细胞  $8.42 \times 10^9/\text{L}$ ;尿蛋白(+),尿红细胞(-),尿蛋白 0.82 g/d,尿  $\beta_2$  微球蛋白 24.05 mg/L(0~0.22 mg/L),N-乙酰氨基- $\beta$ -D-葡萄糖苷酶(N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase, NAG) 12.3 U/L(0.7~11.2 U/L);粪常规及隐血阴性;Scr 229  $\mu\text{mol/L}$ ,估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)  $26 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ,IgG 33.02 g/L, IgG4 33.40 g/L, C3 0.68 g/L, C4 0.16 g/L,肿瘤标志物、自身抗体、免疫固定电泳阴性;彩超示左/右肾长径为 108 mm/113 mm,彩超及 CT 示双侧颌下腺、纵隔、腹股沟淋巴结肿大,无肝脾肿大;眼科会诊示无泪腺肿大,肾活检病理诊断 IgG4 相关小管间质炎症,全片见 18 个肾小球,其中 2 个球性硬化,余肾小球病变不明显。肾小管间质病变重度,大于 90%小管结构破坏,较多蛋白管型,席纹状间质纤维化(+),大量炎细胞浸润,可见较多浆细胞、

[收稿日期] 2020-12-07 [接受日期] 2021-01-17

[基金项目] 国家杰出青年科学基金(81803880). Supported by National Science Fund for Distinguished Young Scholars(81803880).

[作者简介] 陈欣,硕士生. E-mail: chen.xin1@zs-hospital.sh.cn

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, Email: lin.pan@zs-hospital.sh.cn

嗜酸粒细胞浸润,血管壁内膜增厚,见图1A;免疫荧光阴性。免疫组化结果示间质 IgG4 阳性的淋巴细胞浸润[散在少量(+),约78个/HPF],见图1B。

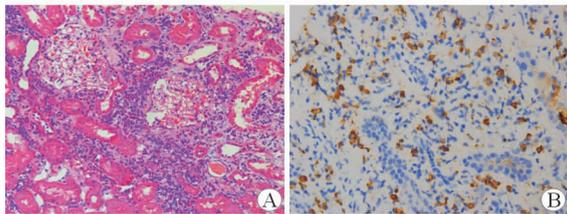


图1 患者1肾脏病理图

A: 苏木精-伊红(H-E)染色。Original magnification:  $\times 200$ ; B: 免疫组化。Original magnification:  $\times 400$ 。

1.2 患者1治疗过程 患者既往外院活检示腮腺炎,血 IgG4 明显增高,全身多处淋巴结肿大,肾脏病理结果示 IgG4-TIN 诊断明确。2019年6月29日起,予注射用甲泼尼龙(500 mg,静滴,1次/d),3 d后改为甲泼尼龙片(24 mg,口服,1次/d)。治疗第2天起,患者颈部淋巴结明显缩小,复查 Scr  $223 \mu\text{mol/L}$ 。3周后随访 Scr  $146 \mu\text{mol/L}$ ,尿蛋白(-),IgG  $18.9 \text{ g/L}$ (治疗前  $33.02 \text{ g/L}$ ),IgG4  $12.6 \text{ g/L}$ (治疗前  $33.40 \text{ g/L}$ ),胸部 CT 示纵隔淋巴结较前缩小。出院后2个月甲泼尼龙片减量(20 mg,口服,1次/d),后甲泼尼龙片逐渐缓慢减量,2020年4月起,予甲泼尼龙片(4 mg,口服,1次/d)。2020年6月随访 Scr  $109 \mu\text{mol/L}$ ,IgG4  $4.76 \text{ g/L}$ ,尿蛋白阴性,复查超声未见淋巴结肿大。

1.3 患者2入院资料 患者,男性,68岁,因“大量蛋白尿、血尿3月”于2019年5月入院。2019年2月起检查发现尿蛋白(++)~(+++),血白蛋白  $22 \text{ g/L}$ ,Scr  $100\sim 112 \mu\text{mol/L}$ 。予雷公藤(20 mg,口服,3次/d)等治疗无好转。既往高血压病史2月余,血压控制可。体格检查:血压  $150/81 \text{ mmHg}$ ,可触及腮腺、颈部、锁骨区、腋窝肿大淋巴结。血红蛋白  $135 \text{ g/L}$ ,血小板  $232 \times 10^9/\text{L}$ ,白细胞  $10.23 \times 10^9/\text{L}$ ;尿蛋白(++),尿红细胞(-),尿蛋白  $5.64\sim 7.22 \text{ g/d}$ ;粪常规及隐血阴性;Scr  $116 \mu\text{mol/L}$ ,eGFR  $55.43 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ,白蛋白  $22 \text{ g/L}$ ,IgG  $42.45 \text{ g/L}$ ,IgG4  $41.20 \text{ g/L}$ ,C3  $0.48 \text{ g/L}$ ,C4  $< 0.06 \text{ g/L}$ ,总补体  $20.0 \text{ IU/mL}$ ;免疫固定电泳 IgG- $\kappa$  M 带阳性(浓度  $17.6 \text{ g/L}$ ,百分比  $20.0\%$ );抗磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体  $< 2.0 \text{ RU/mL}$ ;彩超结果示左/右肾长径  $115 \text{ mm}/116 \text{ mm}$ ,双侧颈部、锁骨上及腋窝淋巴结肿大;CT 结果示两肺多发小结节,肺门纵隔、双侧腋窝、腹膜后、两侧髂血管旁、盆壁

及腹股沟区多发肿大淋巴结;PET-CT 示 IgG4-RD 累及双侧泪腺、多处(双侧腮腺区、颈部、锁骨区、纵隔、双肺门、双侧腋窝、肝门区、腹膜后、盆腔及双侧腹股沟)淋巴结可能。骨髓穿刺涂片示浆细胞占  $2.5\%$ ,形态无殊,骨髓活检示浆细胞数目稍增多,增生浆细胞约占骨髓有核细胞的  $6\%$ ,略呈单克隆性增生,染色体核型分析显示为  $46,XY[13]$  基因阴性;肾活检病理诊断为膜型病变伴小管间质炎症,全片可见 32 个肾小球,其中 1 个球性硬化,毛细血管袢壁增厚、走行僵硬。中度肾小管间质病变,约  $< 5\%$  小管萎缩,灶性间质纤维化(+),中等量炎性细胞浸润聚集成团,以小淋巴细胞为主。小动脉弹力层分层,内膜增厚,管腔狭窄,管壁增厚(图2A)。免疫荧光结果: IgG(+),IgG1(++),IgG2(++),IgG3(+),IgG4(++),Lambda(++),THSD7A(+)呈颗粒状、团块状在血管袢弥漫分布,IgA、IgM、C3、C4、C1q、FIB、Kappa、PLA2R 均阴性。肾间质部分 IgG 阳性细胞数目多于 IgG4 阳性浆细胞,IgG4 阳性与 IgG 阳性浆细胞比  $< 20\%$ ,见图2B。

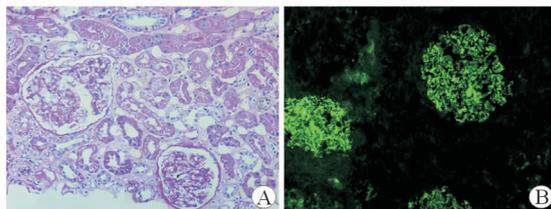


图2 患者2肾脏病理图

A: 过碘酸-希夫染色(PAS)染色。Original magnification:  $\times 200$ ; B: 免疫荧光。Original magnification:  $\times 400$ 。

1.4 患者2治疗过程 患者血 IgG、IgG4 显著升高,双侧泪腺及多处淋巴结肿大,肾活检示 PLA2R 阴性膜性病变伴小管间质炎症;虽伴免疫固定电泳阳性,但无明显骨质破坏,骨髓图片及活检克隆性浆细胞  $< 10\%$ ,可排除多发性骨髓瘤,IgG4-RKD 诊断明确。2019年5月9日起,予醋酸泼尼松(40 mg,口服,1次/d) + 环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)  $1 \text{ g}$  冲击治疗。治疗第2天患者浅表淋巴结明显缩小,双下肢水肿改善。1个月后随访结果: IgG  $21.01 \text{ g}$ (治疗前  $42.45 \text{ g/L}$ ),IgG4  $20.80 \text{ g/L}$ (治疗前  $41.20 \text{ g/L}$ ),Scr  $109 \mu\text{mol/L}$ ,尿蛋白  $3.61 \text{ g/d}$ ,白蛋白  $35 \text{ g/L}$ 。其后每月1次 CTX  $1 \text{ g}$  冲击治疗,共5次(累积剂量  $5 \text{ g}$ ),泼尼松逐渐减量至  $15 \text{ mg qd}$ ,随访尿蛋白  $3.39 \text{ g/d}$ 、白蛋白  $39 \text{ g/L}$ 、Scr  $107 \mu\text{mol/L}$ 。2019年11月患者出现上呼吸道感染(咽痛、咳黄色痰)后蛋白尿加重,尿蛋白  $6.33 \text{ g/d}$ 、

白蛋白 28 g/L, Scr 95  $\mu\text{mol/L}$ , IgG4 14 g/L。予以抗感染治疗好转后,行第 6 次 CTX 1 g 冲击治疗(累积剂量 6g),出院后予以泼尼松(15 mg,口服,1次/d)、他克莫司(1 mg,口服,1次/12 h,浓度 2.5 ng/mL),2020 年 7 月泼尼松减量至 10 mg qd,他克莫司继续维持(1 mg,口服,1次/12 h)。2020 年 2 月至 10 月期间随访,尿蛋白从 6.33 g/d 降至 2.27 g/d,白蛋白从 35 g/L 升至 38 g/L,Scr 从 101  $\mu\text{mol/L}$  降至 92  $\mu\text{mol/L}$ ,IgG4 从 5.73 g/L 降至 3.99 g/L。

## 2 讨论

肾脏是 IgG4-RD 最常累及的器官之一,IgG4-RD 好发于 40 岁以上中老年男性,平均年龄为 65 岁<sup>[3]</sup>,其发病率和患病率尚缺乏大型临床数据资料。一项对于肾活检病理的回顾性研究<sup>[4]</sup>发现,近 15 年来日本 40 岁以上男性 IgG4-RKD 发病率为 0.9~3.1/100 万,但由于不常规进行 IgG4 染色,其发病率可能被低估。一项美国的研究<sup>[5]</sup>回顾了既往 10 年的肾活检病理,在既往 82 例诊断为间质性肾炎的病例中,有 12 例染色符合 IgG4-TIN 的标准。IgG4-TIN 占有肾脏活检的 1%,占有与肾小球疾病无关的活检的 13%,提示原发性 TIN 的活检中应常规进行 IgG4 染色。

IgG4-RD 的病因及发病机制仍不明确。IgG4 抗体本身是不致病的,临床所检测到 IgG4 的升高可能仅代表相关免疫反应的激活<sup>[6]</sup>。血清及组织 IgG4 的升高并不是 IgG4-RD 特有表现,还可见于多种疾病,如多中心 Castleman 病、过敏性疾病、嗜酸性肉芽肿、多血管炎(Churg-Strauss syndrome)、结节病等<sup>[7]</sup>。越来越多证据表明该疾病与自身免疫相关,T 细胞特别是细胞毒性 CD4<sup>+</sup> T 细胞(CD4<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes,CD4<sup>+</sup> CTL)、滤泡辅助 T 细胞(follicular helper T cell,Tfh)起重要作用。在 IgG4-RD 患者的外周血及炎症组织中均可见 CD4<sup>+</sup> CTL 细胞克隆增殖,并可分泌促纤维化细胞因子 IFN- $\gamma$  和 TGF- $\beta$ ,促进 IgG4-RD 受累器官的纤维化。临床使用利妥昔单抗,介导 B 细胞耗竭,从而诱导疾病临床缓解,与 CD4<sup>+</sup> CTL 数量的减少有关<sup>[8]</sup>。同样,Tfh 细胞在 IgG4-RD 患者外周血及受累组织中显著增高,与健康人群相比,IgG4-RD 患者的 Tfh 细胞显著促进 B 细胞增殖、抑制其凋亡、促进其向记忆 B 细胞和浆细胞转化,最终导致 IgG4

分泌的增加<sup>[9]</sup>。经糖皮质激素治疗后,Tfh 细胞和浆母细胞显著下降,疾病复发时再次升高<sup>[10]</sup>。以上机制表明,IgG4 相关疾病的组织器官损害及纤维化是 T 细胞和 B 细胞相互作用、促进多种炎症因子生成等导致的结果<sup>[11]</sup>,具体发病机制还有待进一步开展基础和临床研究加以证实。

IgG4-RKD 患者症状常与肾外表现有关。日本一项多中心研究<sup>[3]</sup>显示,153 例 IgG4-RD 中 15% 为 IgG4-RKD,其中 96% 存在肾外脏器受累,包括涎腺炎(83%)、淋巴结肿大(44%)、自身免疫性胰腺炎(39%)、泪腺炎(30%)、肺损害(26%)及其他表现。肾脏受累可表现为少量至中等量蛋白尿,常伴肾功能损害,偶有镜下血尿、NAG 酶升高等<sup>[12]</sup>。本研究中的 2 例患者,患者 1 表现为少量蛋白尿,中重度肾功能损害,合并涎腺炎、淋巴结肿大;患者 2 表现为肾病综合征,轻度肾功能损害,合并淋巴结肿大、肺内结节。故可见 IgG4-RKD 多合并肾外表现,蛋白尿、肾功能表现因肾脏病变累及肾小球或肾小管的不同,存在较大差别。因 IgG4-RD 常表现为多发肿块,非常容易误诊为恶性肿瘤,必要时完善胸腹部 CT 或 PET/CT,行鉴别诊断。

IgG 和 IgG4 水平增高并非 IgG4-RD 诊断的金标准。梅奥诊所的研究<sup>[13]</sup>提示,IgG4-TIN 中 88% 患者 IgG 和 IgG4 水平升高,56% 患者补体降低,其中 C3 下降占 43%,C4 下降占 46%。在日本的研究<sup>[14]</sup>中,所有 IgG4-RKD 患者均有 IgG 和 IgG4 的升高。尽管 IgG4 水平越高越支持 IgG4-RD 的诊断,但 IgG4 并非特异性指标,IgG4 在其他疾病如支气管扩张、胆道疾病和胰腺恶性肿瘤中,亦会轻度升高<sup>[15]</sup>。同时,血清 IgG4 正常也不能排除 IgG4-RD 的可能。参照 2011 年日本肾脏学会 IgG4-RKD 综合诊断指南<sup>[16]</sup>,诊断依据包括累及 1 个或多个器官的弥漫性/局限性肿大或占位性病变;血清 IgG4 $\geq$ 1 350 mg/L;组织病理学结果示大量淋巴细胞、浆细胞浸润及纤维化,IgG4<sup>+</sup>浆细胞浸润:IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup>浆细胞比例 $>$ 40%,且 IgG4<sup>+</sup>浆细胞数 $>$ 10 个/高倍镜视野。同时需排除恶性肿瘤、干燥综合征、原发性硬化性胆管炎、继发性腹膜后纤维化、Wegener 肉芽肿、结节病、Churg-Strauss 综合征等疾病。北美肾脏病学会基于血清学、影像学、病理学提出了更加细化的诊断标准<sup>[13]</sup>。但是上述诊断标准多基于 IgG4-TIN 患者,且 IgG4 的界值定义仍不明确。本研究的 2 例患者 IgG、IgG4 均明显

升高,补体降低,在排除其他疾病后,支持 IgG4-RKD 的诊断。

影像学对于诊断及评估 IgG4-RKD 的重要价值在于可协助明确 IgG4-RD 累积脏器及与恶性肿瘤等鉴别诊断<sup>[17]</sup>。IgG4-RKD 患者常伴有肾脏相关影像学异常。超声特异性不高,部分患者可见肾脏体积增大、弥漫病变。IgG4-TIN 患者增强 CT 多表现为双侧肾脏弥漫增大,或轮廓正常,肾实质结节状、楔形或花斑状病灶,IgG4-MGN 双肾弥漫型增大不明显<sup>[1]</sup>。MRI 表现为双侧肾脏 T<sub>1</sub>WI 呈低信号,T<sub>2</sub>WI 呈稍低信号,DWI 呈高信号病灶,增强扫描相对正常肾组织呈低灌注<sup>[18]</sup>。本研究 2 例患者由于血肌酐偏高,存在造影剂肾病风险,未行增强 CT 及 MRI 检查,肾脏超声均提示双侧肾脏偏大(110 mm+),符合 IgG4-RKD 影像学表现。

肾活检为确诊 IgG4-RKD 的金标准,肾组织中大量 IgG4<sup>+</sup>浆细胞浸润是 IgG4-RKD 的特征性免疫组化表现。典型光镜病理特征为肾间质大量浆细胞及淋巴细胞浸润、席纹状纤维化<sup>[19]</sup>,伴不同程度肾间质纤维化,也可有嗜酸性粒细胞浸润,部分小管萎缩及肾小管结构消失<sup>[20]</sup>;逐步进展的间质性肾炎可导致肾纤维化、肾小球硬化,甚至进展为终末期肾病。日本肾脏病学会<sup>[21]</sup>提出,将肾组织 IgG4<sup>+</sup>浆细胞计数>10 个/HPF,或 IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup>浆细胞比例>40%作为主要确诊指标之一,但这一诊断标准存在争议。梅奥诊所的学者<sup>[22]</sup>指出部分 IgG4-RKD 患者 IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup>浆细胞比例<40%。有 2 例病例 IgG4-RKD 的病例报道<sup>[23-24]</sup>中,并无 IgG4<sup>+</sup>浆细胞的显著升高,但患者肾活检均伴明显间质性肾炎,且有多处脏器累及,对激素反应佳。因此,日本的诊断标准特异性较高,但会造成一定程度的漏诊。肾脏活检中 IgG4<sup>+</sup>细胞所占比例的界值有待更大样本的临床研究加以证实。本研究中患者 1 肾脏病理提示特征性席文状纤维化,间质内较多浆细胞、嗜酸性粒细胞浸润,IgG4<sup>+</sup>浆细胞>78 个/HPF,肾小球 IgG 染色为阴性,IgG4-TIN 诊断明确。

IgG4-MGN 光镜符合膜性肾病的一般病理表现<sup>[3]</sup>,免疫荧光可见肾小球基膜上 IgG4、C3 沉积,PLA2R 阴性<sup>[25]</sup>。临床需要和原发膜性肾病相鉴别,原发膜性肾病存在内源性足细胞抗原,免疫复合物在上皮下沉积,多数患者肾组织 PLA2R 阳性。而 IgG4-MGN 检测 PLA2R 阴性,仅 1/3 患者肾小

球内皮下及系膜区亦可见免疫复合物沉积<sup>[1]</sup>,且多有其他器官累及的表现。Alexandar 等<sup>[1]</sup>报道了 9 例 IgG-MGN 患者,肾脏病理均符合膜性肾病表现,平均蛋白尿 8.3 g/d,白蛋白 22 g/L,7 例伴肾外表现,5 例伴 IgG4-TIN,免疫荧光 PLA2R 染色均阴性。随访了 6 例接受治疗的患者,激素联合吗替麦考酚酯或环磷酰胺(或单用激素),治疗效果佳,蛋白尿平均降低至 1.2 g/d。本研究中患者 2 表现为肾病综合征,血清 IgG、IgG4 显著升高,PLA2R 阴性,补体降低,累及泪腺及全身多处淋巴结,同时存在膜性肾病、间质性肾炎的病理表现,尽管病理提示 IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup>浆细胞比例<20%(病理未报具体百分比),但考虑到病灶可能存在灶性分布,且对糖皮质激素治疗反应佳,故诊断为 IgG4-RKD 伴发膜性肾病。

根据 2015 年 IgG4 相关性疾病管理和治疗的国际共识指南<sup>[26]</sup>,糖皮质激素是所有活动性未经治疗 IgG4-RD 患者诱导缓解的一线药物,除非患者存在糖皮质激素治疗禁忌证(2b/B 级推荐)。其中 IgG4-TIN 属于迫切需要治疗的 IgG-RD 临床表现,不及时治疗可能导致患者肾功能出现不可逆损伤,进展为慢性肾脏病。通常使用泼尼松 0.6 mg/(kg·d)或 30~40 mg/d,治疗大多于 2~4 周内起效,一般表现为症状改善,包块缩小或肿大器官减小,器官功能改善,血清 IgG4 水平下降。一些情况下对糖皮质激素反应良好可协助诊断 IgG4-RD<sup>[26]</sup>。部分患者糖皮质激素减量或停药后可能复发。指南<sup>[26]</sup>指出,单用糖皮质激素治疗无法控制病情,或长期使用糖皮质激素的不良反应不能耐受的,可以联用免疫抑制剂,但证据的有效性尚缺乏大规模前瞻性随机临床队列研究加以证实(4/C 级)。一项中国的随机对照研究<sup>[27]</sup>提出,糖皮质激素联合吗替麦考酚酯较单用激素明显减少疾病复发。另一项前瞻性非随机对照研究<sup>[28]</sup>提出,糖皮质激素联合环磷酰胺短期疗效与糖皮质激素相当,但降低长期(随访 1 年)疾病复发率。免疫抑制剂针对 IgG4-RKD 的治疗尚缺乏大量文献报道。有前瞻性研究<sup>[29]</sup>发现,在 30 例 IgG4-RKD 患者中,运用利妥昔单抗 1 000 mg/次(累积剂量 2 000 mg),其中 14 例(47%)患者于 6 个月完全缓解,29 例(97%)患者对治疗有反应,有不同程度疾病活动指标的下降。但另一回顾性研究<sup>[30]</sup>发现,运用利妥昔单抗后,37%患者病情复发。因此利妥昔单抗的疗效尚待进一步多中心、随机对

照试验加以证实。对于维持治疗,指南推荐对高风险复发患者以小剂量糖皮质激素(2.5~5 mg/d 泼尼松)维持治疗,但目前对于最佳维持治疗时间尚无定论。本研究2例患者使用糖皮质激素后,蛋白尿、肾功能、肿大淋巴结、IgG及IgG4水平均较前明显改善。但患者2经CTX治疗后,仍有大量蛋白尿,考虑可能与患者病程中感染相关,且病程迁延符合膜性肾病特点,出院后继续使用他克莫司,蛋白尿水平较前好转,但仍有中等量蛋白尿,因此使用小剂量糖皮质激素和免疫抑制剂维持,预防疾病复发。

IgG4-RKD患者虽对糖皮质激素反应佳,但之后其肾功能并不能完全恢复。一项超过1年的随访研究<sup>[30]</sup>提示,eGFR $>60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 患者治疗后GFR没有进一步提高,eGFR $<60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 患者治疗1个月后肾功能有所改善,但在长期随访中维持这一水平。部分患者甚至出现肾脏萎缩等慢性肾病表现。这表明IgG4-RKD对糖皮质激素反应佳,但仅部分肾功能恢复,长期控制可能需要运用小剂量糖皮质激素或加用免疫抑制剂<sup>[27]</sup>。本研究2例患者经过1年半的随访,糖皮质激素联合免疫抑制剂可以达到理想的疗效,患者肾功能及蛋白尿水平维持稳定,低蛋白血症完全纠正,IgG4水平基本降至正常,但需注意感染等情况可能再次诱发病情反复。

综上所述,IgG4-RKD在临床上极易漏诊及误诊。最常见的病理类型为IgG4-TIN、IgG4-MGN。本研究中2例患者共同点为血清IgG、IgG4升高,均伴肾外表现,如涎腺炎、淋巴结肿大等。不同点在于患者1为IgG4-TIN,表现为少量蛋白尿,伴夜尿增多、NAG升高等肾小管损伤表现,肾功能损害较重;患者2为膜性病变伴小管间质炎症,表现为肾病综合征,伴轻度肾功能损害。该病对于糖皮质激素治疗反应佳,表现为实验室指标好转及临床症状改善。因此,临床上对于高IgG、肾脏受累合并多发腺体或器官肿大患者,应高度警惕该病,需尽早完善血清IgG亚型分类、肾脏病理检查等,避免误诊、漏诊,以达到早诊断、早治疗的目的。

**利益冲突:**所有作者声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] ALEXANDER M P, LARSEN C P, GIBSON I W, et al. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(3): 455-462.
- [2] 王 荣, 唐 政. IgG4相关性肾病的病理改变及特征[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(1): 73-77. WANG R, TANG Z. Pathological patterns and characteristics of IgG4-related kidney disease[J]. *Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation*, 2019, 28(1): 73-77.
- [3] KAWANO M, SAEKI T, NAKASHIMA H. IgG4-related kidney disease and retroperitoneal fibrosis: an update[J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(2): 231-239.
- [4] NAKASHIMA H, KAWANO M, SAEKI T, et al. Estimation of the number of histological diagnosis for IgG4-related kidney disease referred to the data obtained from the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) questionnaire and cases reported in the Japanese Society of Nephrology Meetings[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2017, 21(1): 97-103.
- [5] MAC K, WU X J, MAI J, et al. The incidence of IgG4-positive plasma cells staining TIN in patients with biopsy-proven tubulointerstitial nephritis[J]. *J Clin Pathol*, 2017, 70(6): 483-487.
- [6] MAHAJAN V S, MATTOO H, DESHPANDE V, et al. IgG4-related disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9: 315-347.
- [7] AALBERSE R C, STAPEL S O, SCHUURMAN J, et al. Immunoglobulin G4: an odd antibody[J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(4): 469-477.
- [8] MATTOO H, MAHAJAN V S, MAEHARA T, et al. Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(3): 825-838.
- [9] CHEN Y, LIN W, YANG H, et al. Aberrant expansion and function of follicular helper T cell subsets in IgG4-related disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(11): 1853-1865.
- [10] GRADOS A, EBBO M, PIPEROGLOU C, et al. T cell polarization toward TH2/TFH2 and TH17/TFH17 in patients with IgG4-related disease[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 235.
- [11] 刘 铮, 彭琳一. IgG4相关性疾病发病机制[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2019, 13(6): 454-457. LIU Z, PENG L Y. Pathogenesis of IgG4-related disease [J]. *Chinese Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2019, 13(6): 454-457.
- [12] GALEANO D, ZANOLI L, SCARFIA V R, et al. IgG4-related kidney disease: what the nephrologist needs to know [J]. *G Ital Nefrol*, 2016, 33(1).
- [13] RAISSIAN Y, NASR S H, LARSEN C P, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(7): 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] CORTAZAR F B, STONE J H. IgG4-related disease and the kidney[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(10): 599-609.

- [16] UMEHARA H, OKAZAKI K, MASAKI Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011 [J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22(1): 21-30.
- [17] UMEHARA H, OKAZAKI K, NAKAMURA T, et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease-combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria[J]. *Mod Rheumatol*, 2017, 27(3): 381-391.
- [18] 钟宇,田芳,邹明宇,等. IgG4相关性疾病的影像学特征分析[J]. *中国医科大学学报*, 2019, 48(10): 939-943. ZHONG Y, TIAN F, ZOU M Y, et al. Imaging characteristics of IgG4-related diseases[J]. *Journal of China Medical University*, 2019, 48(10): 939-943.
- [19] 王惠,苏涛,李丹阳,等. IgG4相关肾小管间质性肾炎肾间质异位淋巴组织的病理学特征及其临床意义[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(9): 641-647. WANG H, SU T, LI D Y, et al. Clinical significance and pathological features of ectopic lymphoid-like structures in IgG4-related tubulointerstitial nephritis[J]. *Chin J Nephrol*, 2019, 35(9): 641-647.
- [20] KURODA N, NAO T, FUKUHARA H, et al. IgG4-related renal disease: clinical and pathological characteristics[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(9): 6379-6385.
- [21] KAWANO M, SAEKI T, NAKASHIMA H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(5): 615-626.
- [22] ZHANG P, CORNELL L D. IgG4-related tubulointerstitial nephritis[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2017, 24(2): 94-100.
- [23] HARA S, KAWANO M, MIZUSHIMA I, et al. A condition closely mimicking IgG4-related disease despite the absence of serum IgG4 elevation and IgG4-positive plasma cell infiltration[J]. *Mod Rheumatol*, 2016, 26(5): 784-789.
- [24] MAKIISHI T, SHIRASE T, HIEDA N, et al. Immunoglobulin G4-related disease with scant tissue IgG4[J]. *BMJ Case Rep*, 2013.
- [25] TANG X, ZHU B, CHEN R, et al. Evaluation of diagnostic criteria for IgG4-related tubulointerstitial nephritis[J]. *Diagn Pathol*, 2015, 10(1): 83.
- [26] KHOSROSHAHI A, WALLACE Z S, CROWE J L, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(7): 1688-1699.
- [27] YUNYUN F, YU P, PANPAN Z, et al. Efficacy and safety of low dose mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(1): 52-60.
- [28] YUNYUN F, YU C, PANPAN Z, et al. Efficacy of cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6195.
- [29] CARRUTHERS M N, TOPAZIAN M D, KHOSROSHAHI A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6): 1171-1177.
- [30] WALLACE Z S, MATTOO H, MAHAJAN V S, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(6): 1000-1008.

[本文编辑] 肖佳妮, 贾泽军