

IgG4相关性疾病一例报道

梁显扬, 刘 岩*

暨南大学附属广州红十字会医院肾内科, 广东 广州

收稿日期: 2025年2月17日; 录用日期: 2025年3月9日; 发布日期: 2025年3月17日

摘 要

IgG4相关性疾病(IgG4-related kidney disease, IgG4-RD)是近些年才被认识的一种免疫相关性疾病, 发病率较低, 发病原因尚不十分明确。现报道一例肾脏受累且肾穿刺活检免疫荧光检查磷脂酶A2受体(PLA2R)阳性的IgG4相关性疾病的诊治过程, 以加深临床同道对该病的认识并提高诊疗水平。

关键词

IgG4相关性疾病, 肾活检, 磷脂酶A2受体

A Case Report of IgG4-Related Kidney Disease

Xianyang Liang, Yan Liu*

Department of Nephrology, Guangzhou Red Cross Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: Feb. 17th, 2025; accepted: Mar. 9th, 2025; published: Mar. 17th, 2025

Abstract

IgG4-related disease (IgG4-RD) is an immune-related condition that has only been recognized in recent years. It has a relatively low incidence, and its exact cause remains unclear. This article reports the diagnosis and treatment of a case of IgG4-RD with renal involvement and positive phospholipase A2 receptor (PLA2R) by immunofluorescence in renal puncture biopsy, in order to deepen the understanding of the disease and improve the diagnosis and treatment of the clinical colleagues.

Keywords

IgG4-Related Disease, Renal Biopsy, Phospholipase A2 Receptor

*通讯作者。



1. 前言

IgG4 相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)是一类病因不明的、一个或多个器官肿大、血清 IgG4 水平升高和受累组织中 IgG4 大量阳性浆细胞浸润的自身免疫病,常常累及胰腺、唾液腺、泪腺、胆管、肾脏等,累及肾脏可导致 IgG4 相关性肾病[1][2]。IgG4 相关性肾病在临床上较为少见[3],而肾脏受累且肾穿刺活检免疫荧光 PLA2R 阳性的 IgG4 相关性疾病就更为少见,临床认识有限[4]。本文将报告 1 例以进行性全身水肿 3 月余为主诉的老年男性患者,伴有水肿部位的瘙痒,其血清 IgG4 明显升高,CT 显示双侧腹股沟多发肿大淋巴结,肾脏活组织检查免疫荧光示 IgG4+++及 PLA2R 阳性,诊断考虑 IgG4 相关性疾病,予激素 + 环孢素治疗后,患者临床症状明显缓解。现将该病例报告如下。

2. 病例汇报

2.1. 主诉与病史

患者男性,79 岁,因进行性全身水肿 3 月余于 2020-09-22 入院。患者于 2020-09-08 因“进行性四肢水肿 3 月”在我院神经内科住院,入院后查 24 小时尿蛋白定量:17.65 g,白蛋白 23.1 g/L,肌酐 89.0 $\mu\text{mol/L}$,当时我科会诊建议停用阿司匹林一周后行肾穿刺活检术,患者停用阿司匹林一周后,为求进一步诊治,来我院门诊就诊,门诊以“肾病综合征”收入我科,起病以来,患者四肢凹陷性水肿,伴有颜面及眼睑水肿,阴囊部水肿及水肿部位的瘙痒,伴有泡沫尿,大便正常,小便次数及量无明显异常,体重无明显变化。患者既往有高血压病史 20 余年,规律服用药物治疗,有原发性甲状腺功能减退症、冠心病、高胆固醇血症病史。

2.2. 体格检查

体温 36.5℃,脉搏 80 次/分,呼吸 20 次/分,血压 155/70 mmHg。神志清晰,呼吸平稳,营养良好,问答切题,口齿清晰,查体合作,全身皮肤粘膜无黄染,无瘀点瘀斑,无出血点,四肢色素沉着。全身浅表淋巴结无肿大;颈软,无抵抗,颈静脉无充盈,气管居中,甲状腺无肿大;胸部外形正常,双侧呼吸运动对称,双肺呼吸音清,双下肺未闻及干湿性啰音;心率:80 次/分,律齐,杂音未闻及,腹部无压痛,无反跳痛,肝脾肋下未及,肝颈静脉回流征阴性,四肢重度凹陷性水肿,颜面部浮肿,阴囊部凹陷性水肿,病理征阴性。

2.3. 实验室及辅助检查

入院完善血常规示血红蛋白 112 g/L,红细胞计数为 $3.54 \times 10^{12}/\text{L}$,白细胞计数为 $5.79 \times 10^9/\text{L}$,嗜酸性粒细胞计数为 $0.48 \times 10^9/\text{L}$,嗜酸性粒细胞比率为 0.083%,淋巴细胞计数为 $1.44 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞计数为 $3.40 \times 10^9/\text{L}$,血小板计数为 $197 \times 10^9/\text{L}$ 。查肺非小细胞癌原、糖类抗原升高。完善乙型肝炎抗原抗体、抗肾小球基底膜抗体、抗核抗体及抗双链 DNA、抗中性粒细胞胞浆抗体、尿本周蛋白及大便常规均未见异常。为进一步诊断,继续查血清轻链 κ 1.25 g/L、轻链 λ 0.61 g/L、血清 IgE 316 IU/ml。血清免疫固定电泳未发现异常单克隆条带,血清蛋白电泳图谱中未发现 M 蛋白。完善全腹 CT 示双侧腹股沟多发肿大淋巴结。完善血清 IgG4 检测为 2087.5 mg/L。

3. 诊治过程

入院诊断: 1) 肾病综合征; 2) 高血压病 2 级和高危组; 3) 冠心病, 窦律, 心功能 II 级; 4) 高胆固醇血症。患者为首次出现严重水肿症状, 经完善化验, 诊断为肾病综合征, 患者无肾穿刺活检的禁忌症, 为明确患者的肾脏病理, 遂于 2020-09-25 行右肾穿刺活检术。肾穿刺活检结果示肾小球系膜细胞和基质轻度增生, 基底膜增厚, 可见少量钉突样结构, 上皮可见嗜复红蛋白沉积。肾小管上皮细胞颗粒及空泡变性, 肾间质小灶状炎症细胞浸润, 小动脉管壁增厚, 管腔狭窄。免疫荧光示 IgG (3+)、IgM (+/-)、补体 3 (C3) (++)。免疫荧光示 IgG1 (++)、IgG2 (+)、IgG3 (+)、IgG4 (+++)、PLA2R (+++)、抗 1 型血小板反应蛋白 7A 域(THSD7A)抗体(-)。免疫组织化学染色检查见 IgG4 (肾小球基底膜颗粒状阳性, 部分肾小管重吸收颗粒阳性, 肾间质未见阳性细胞)。电镜示毛细血管襻开放, 基底膜呈不规则性增厚, 足突弥漫性融合, 上皮、基底膜内可见较多电子致密物沉积, 部分电子致密物周边基底膜出现增生改变, 系膜细胞和基质轻度增生, 肾小管上皮细胞空泡变性, 肾间质散在炎症细胞浸润。经肾穿刺活检检查后, 发现患者的肾脏组织大量 IgG4 浸润, 考虑 IgG4 相关性疾病可能, 遂继续完善左侧腹股沟淋巴结病理, 病理结果为: 镜下见淋巴结结构尚存, 淋巴滤泡增生, 生发中心扩大, 局部组织细胞增生, 局部血管、纤维组织增生; 考虑淋巴结良性病变, 淋巴结反应性增生。结合患者症状、体征、血 IgG4 升高、腹股沟淋巴结活检及肾脏活检结果, 诊断考虑 IgG4 相关性疾病, 于 2020-09-29 开始予环孢素胶囊 100 mg q12h、泼尼松片 12.5 mg qd 抗炎以及抑制免疫治疗, 动态复查环孢素的药物浓度及调整环孢素用量, 泼尼松逐渐减量, 治疗后动态监测患者的嗜酸性粒细胞、24 小时尿蛋白等相关指标, 其血嗜酸性粒细胞、尿蛋白较前下降, 四肢水肿减轻, 颜面部浮肿消退, 至 2022 年 6 月 6 日完全停用环孢素、激素。2022 年 8 月 22 日查 24 小时尿蛋白定量为 60 mg, 查血清食物特异性 IgG7 项 A 组 + B 组 + C 组: 燕麦 104.09 kU/L (2 级), 菠萝 91.88 kU/L (1 级), 啤酒酵母 62.53 kU/L (1 级), 白软干酪 78.99 kU/L (1 级), 结果显示患者对燕麦、菠萝、啤酒酵母及白软干酪过敏, 叮嘱患者在生活中避免接触高危过敏原。患者于门诊规律随访, 未再出现蛋白尿, 2024 年 4 月复查尿微量白蛋白为 11.4 mg/L, 患者未再出现水肿、排泡沫尿、淋巴结肿大。

4. 讨论

目前 IgG4-RD 的发病机制尚不清楚, 多种因素参与了 IgG4-RD 的发生, 包括遗传、环境, 特别是微生物感染和分子模拟、自身抗体、固有免疫和适应性免疫等[5]。另外, 据相关研究, IgG4-RD 患者常有血嗜酸性粒细胞增多和血清 IgE 水平上升[6], 并且嗜酸性粒细胞变化与血清 IgG4 呈正相关, 研究显示, 过敏反应与血嗜酸性粒细胞增多、血清 IgE 升高密切相关[7]。所以长期的过敏反应与 IgG4-RD 可能存在密切联系, 长期食用含有过敏原的食物, 则过敏原可作为抗原长期储置在机体之中, 抗原不断地刺激机体, 最终形成 IgG4-RD。我们考虑本例患者的皮肤瘙痒是一种过敏症状, 可能患者长期服用对自身过敏的食物, 因此, 为患者完善食物过敏原检测, 结果提示患者对燕麦、菠萝、啤酒酵母及白软干酪过敏, 考虑患者可能存在长期食物不耐受, 最终发生 IgG4-RD。

IgG4 相关性疾病是一种容易被忽视的影响多器官的全身性疾病, 其作为一种独特的临床疾病的认识直到近几十年才得到证实[3]。IgG4 相关性疾病累及肾脏时会形成 IgG4-RKD, IgG4-RKD 在临床上不常见, 其常累及肾小管间质、肾小球, 累及肾小管间质更常见, 这会形成 IgG4 相关性小管肾间质肾炎, 累及肾小球较少, 这表现为 MN。IgG4-related MN 可与 IgG4 相关性小管肾间质肾炎同时出现[8]。有研究显示, 大多数 IgG4-related MN 患者抗 PLA2R 为阴性, 抗 PLA2R 抗体阳性报道罕见[4], 有时很难确定 IgG4-RD 伴发的 PLA2R 阳性的 MN 是原发性 MN 还是与 IgG4-RD 相关的继发性 MN。即使先前的 MN 为 PLA2R 阳性, 也应考虑发生 IgG4-RD 的可能性, 这提示原发性 MN 并发 IgG4-RD 相关的继发性 MN [9]。

目前国内外对于 IgG4-RKD 的认识不够充分, 常常表现为 1 个或多个器官肿大, 这不具特异性, 虽然临床上经常为肿大的器官行穿刺活检, 但是如果不完善血清 IgG4 检测, 极易被误诊为肿瘤。本例患者肺非小细胞癌原、糖类抗原升高, 容易怀疑机体存在肿瘤, 但根据患者的腹股沟淋巴结病理, 腹股沟淋巴结的肿大可初步排除肿瘤引起。目前, 诊断 IgG4-RD 主要依据 2019 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟 IgG4-RD 分类标准, 2020 年日本推出了 2020 更新版标准[5]。根据 2020 年日本更新版标准, 符合以下 3 条则为确诊诊断, 符合 1)、3)条则为可能诊断, 符合 1)、2)条则为可疑诊断: 1) 临床及影像学特征: 一个或多个器官显示特征性的弥漫性/局限性肿大、肿块形成或结节样表现; 单一器官受累时, 不包括单纯淋巴结肿大; 2) 血清学诊断: 血清 IgG4 水平升高(>135 mg/dl); 3) 病理学诊断(需要符合其中 2 条): ① 大量淋巴细胞和浆细胞浸润, 伴纤维化; ② 组织中浸润的 IgG4+浆细胞与浆细胞比值 > 40%, 且每高倍镜视野下 IgG4+浆细胞 > 10 个; ③ 典型的组织纤维化, 尤其是席纹状纤维化, 或闭塞性静脉炎[8]。本例患者, 根据上述的诊断标准, 诊断为 IgG4 相关性疾病的可疑病例。虽然病理尚未达到其中的 2 条, 但本例患者肾穿刺活检免疫荧光示 IgG4 (+++), 免疫组织化学染色检查见 IgG4 (肾小球基底膜颗粒状阳性, 部分肾小管重吸收颗粒阳性, 肾间质未见阳性细胞), 患者的 IgG4-RD 主要累及肾脏, 因此考虑为 IgG4-RKD, 而肾活检示免疫荧光示肾小球 PLA2R 阳性, 目前很难确定 IgG4-RD 伴发的 PLA2R 阳性的 MN 是原发性 MN 还是与 IgG4-RD 相关的继发性 MN [8] [10]。

目前 IgG4-RD 的治疗药物种类包括激素、传统免疫抑制剂和生物制剂[2] [5]。常用激素起始剂量为口服泼尼松 30~40 mg/d 或等效激素剂量, 可根据患者的具体情况做相应调整[5]。2 至 4 周病情获得有效控制后, 激素可规律减量, 至小剂量维持, 至于维持时间目前尚无定论[5]。目前常用于 IgG4-RD 治疗的免疫抑制剂包括吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、环磷酰胺、甲氨蝶呤、环孢素 A、艾拉莫德等, 应用方法可参考其他风湿免疫病[5]。也可用激素联合其他免疫抑制剂、生物制剂治疗[11] [12], 生物制剂有抗 CD20 单克隆抗体、抗 CD19 单克隆抗体、B 细胞活化因子抑制剂等[5]。此外, 还应注意饮食, 避免食用导致过敏的食物。本例肾活检 PLA2R 阳性的 IgG4 相关性肾病的患者, 经激素联合使用环孢素治疗后有效[13]。据报道, 一名 55 岁男性在没有间质性肾炎的情况下, 于 2022 年被诊断为 MN 合并 IgG4-RD, 肾组织抗 PLA2R 阳性, 尽管激素治疗后 IgG4 水平降低, 但肾病综合征持续存在, 使用奥比妥单抗治疗有效[14]。当然, 也可以仅使用激素治疗[15]-[17], 既往曾报道一例 PLA2R 阳性 MN 随后发展为 IgG4-RD 的病例, 一名 60 岁的男性患者, 被诊断为原发性 MN, 初始肾活检 PLA2R 染色阳性, 使用血管紧张素 II 受体阻滞剂进行支持治疗, 可部分缓解, 大约 1 年后, 第二次肾活检显示 MN 伴肾小管间质性肾炎, 而且显示 PLA2R 阳性, 患者接受口服糖皮质激素治疗后, MN 可完全缓解[9]。因此, 激素是 IgG4-RD 治疗的基石, 可根据病人的具体情况选择加用或不加用其他免疫抑制剂、生物制剂。

因此, 在临床诊治肾脏病患者的过程中, 如果患者存在过敏症状、淋巴结或其他器官组织形成肿块时, 应注意排除 IgG4-RD, 为了更准确地诊断及更及时地治疗, 要注意完善患者的食物过敏原的化验检查, 对于淋巴结肿大的患者可考虑行淋巴结活检, 完善肾穿刺活检检查时, 要注意患者的 IgG4 的浸润情况。避免接触过敏原是重要的措施, 同时, 激素应尽早使用以延缓病情进展, 激素禁忌、使用免疫抑制剂疗效不佳或需要尽快缓解病情的患者, 可考虑激素联合免疫抑制剂治疗, 免疫抑制剂作为激素的“助减剂”, 为了避免长期或过量使用激素可能会引发一系列不良反应, 也应考虑联合使用免疫抑制剂, 还要重视生物制剂在治疗 IgG4-RD 的精准调节免疫反应的优点, 根据患者的情况选择使用生物制剂。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Stone, J.H., Khosroshahi, A., Deshpande, V., Chan, J.K.C., Heathcote, J.G., Aalberse, R., *et al.* (2012) Recommendations for the Nomenclature of IgG4-Related Disease and Its Individual Organ System Manifestations. *Arthritis & Rheumatism*, **64**, 3061-3067. <https://doi.org/10.1002/art.34593>
- [2] 张文, 董凌莉, 朱剑, 等. IgG4 相关性疾病诊治中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(3): 192-206.
- [3] Umehara, H., Okazaki, K., Masaki, Y., Kawano, M., Yamamoto, M., Saeki, T., *et al.* (2012) A Novel Clinical Entity, IgG4-Related Disease (IgG4RD): General Concept and Details. *Modern Rheumatology*, **22**, 1-14. <https://doi.org/10.3109/s10165-011-0508-6>
- [4] Alexander, M.P., Larsen, C.P., Gibson, I.W., Nasr, S.H., Sethi, S., Fidler, M.E., *et al.* (2013) Membranous Glomerulonephritis Is a Manifestation of IgG4-Related Disease. *Kidney International*, **83**, 455-462. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.382>
- [5] 费允云, 刘燕鹰, 董凌莉, 向阳, 张文, 赵岩. IgG4 相关性疾病诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(10): 1161-1171.
- [6] Towheed, S.T., Zanjir, W., Ren, K.Y.M., Garland, J. and Clements-Baker, M. (2024) Renal Manifestations of IgG4-Related Disease: A Concise Review. *International Journal of Nephrology*, **2024**, Article ID: 4421589. <https://doi.org/10.1155/2024/4421589>
- [7] Capecechi, R., Giannese, D., Moriconi, D., Bonadio, A.G., Pratesi, F., Croia, C., *et al.* (2021) Renal Involvement in IgG4-Related Disease: From Sunlight to Twilight. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 635706. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.635706>
- [8] Umehara, H., Okazaki, K., Kawa, S., Takahashi, H., Goto, H., Matsui, S., *et al.* (2021) The 2020 Revised Comprehensive Diagnostic (RCD) Criteria for IgG4-RD. *Modern Rheumatology*, **31**, 529-533. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1859710>
- [9] Tanemoto, F., Mimura, I., Abe, H. and Nangaku, M. (2024) A Case of PLA2R-Positive Membranous Nephropathy with Subsequent Development of IgG4-Related Disease. *CEN Case Reports*. <https://doi.org/10.1007/s13730-024-00941-8>
- [10] Umehara, H., Okazaki, K., Masaki, Y., Kawano, M., Yamamoto, M., Saeki, T., *et al.* (2012) Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-Related Disease (IgG4-RD), 2011. *Modern Rheumatology*, **22**, 21-30. <https://doi.org/10.3109/s10165-011-0571-z>
- [11] Yunyun, F., Yu, P., Panpan, Z., Xia, Z., Linyi, P., Jiaxin, Z., *et al.* (2018) Efficacy and Safety of Low Dose Mycophenolate Mofetil Treatment for Immunoglobulin G4-Related Disease: A Randomized Clinical Trial. *Rheumatology*, **58**, 52-60. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key227>
- [12] Li, J., Peng, Y., Zhang, Y., Zhang, P., Liu, Z., Lu, H., *et al.* (2020) Identifying Clinical Subgroups in IgG4-Related Disease Patients Using Cluster Analysis and IgG4-RD Composite Score. *Arthritis Research & Therapy*, **22**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-2090-9>
- [13] Wang, L., Zhang, P., Wang, M., Feng, R., Lai, Y., Peng, L., *et al.* (2018) Failure of Remission Induction by Glucocorticoids Alone or in Combination with Immunosuppressive Agents in IgG4-Related Disease: A Prospective Study of 215 Patients. *Arthritis Research & Therapy*, **20**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1567-2>
- [14] Ginhör, N.E., Artinger, K., Pollheimer, M.J., Stradner, M.H. and Eller, K. (2021) Membranous Nephropathy Associated with Immunoglobulin G4-Related Disease Successfully Treated with Obinutuzumab. *Clinical Kidney Journal*, **15**, 564-566. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab250>
- [15] Lanzillotta, M., Fernández-Codina, A., Culver, E., Ebbo, M., Martinez-Valle, F., Schleinitz, N., *et al.* (2021) Emerging Therapy Options for IgG4-Related Disease. *Expert Review of Clinical Immunology*, **17**, 471-483. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2021.1902310>
- [16] Yoshifuji, H. and Umehara, H. (2022) Glucocorticoids in the Treatment of IgG4-Related Disease—Prospects for New International Treatment Guidelines. *Modern Rheumatology*, **33**, 252-257. <https://doi.org/10.1093/mr/roac097>
- [17] Zhang, W. and Stone, J.H. (2019) Management of IgG4-Related Disease. *The Lancet Rheumatology*, **1**, e55-e65. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(19\)30017-7](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(19)30017-7)