



表现为肾病综合征的成人节段性膜性肾病1例报告及文献复习

姜毅

温州医科大学附属衢州医院(衢州市人民医院)肾内科(衢州 324000)

【摘要】 节段性膜性肾病(segmental membranous nephropathy, sMN)是一类罕见的肾脏病理类型,表现为IgG沿肾小球上皮下呈节段性颗粒样沉积。该病的临床表现多样,可表现为蛋白尿、肾病综合征或肾功能不全,也可继发于狼疮、肿瘤等多种疾病。本文报告了1例病理明确诊断为sMN而临床表现为肾病综合征的成人病例,并总结了国内外报道的总计87例成人sMN患者临床特点:成人sMN患者可单独出现或与其他肾小球或肾小管间质疾病同时出现,经常叠加在另一种主要疾病过程中,临床需首先排除继发性肾损害。

【关键词】 节段性膜性肾病 膜性肾病 1型神经表皮生长因子样蛋白

Adult Segmental Membranous Nephropathy Presenting As Nephrotic Syndrome: A Rare Case Report and Literature Review JIANG Yi. Department of Nephrology, Quzhou Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, China

【Abstract】 Segmental membranous nephropathy (sMN) is a rare pathological variant of membranous nephropathy (MN). Patients with sMN present with segmental subepithelial granular deposits of IgG in glomeruli. Patients with sMN have diverse clinical manifestations, including proteinuria, nephrotic syndrome, and renal insufficiency. Patients may have sMN secondary to a variety of diseases, such as lupus and tumors. We, herein, reported the case of an adult whose diagnosis of sMN had been confirmed by pathology analysis, but who had clinical manifestations of nephrotic syndrome. In addition, we reviewed the clinical characteristics of 87 adult sMN cases reported in China and other countries and found that sMN in adults might occur separately or the patients may present with other glomerular or tubulointerstitial diseases in conjunction, often overlaying with another major disease process, which suggests that clinicians must first rule out secondary renal injury.

【Key words】 Segmental membranous nephropathy Membranous nephropathy Neural epidermal growth factor-like 1 protein

1 病例资料

患者女性,43岁,因“下肢水肿1月余”入院,起病前否认用药史,否认药物食物过敏,否认发热咽痛等感染病史,病程中否认皮疹、否认关节肿痛、否认尿量减少。入院时查体:血压128/68 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),心率72 min⁻¹,双下肢中度凹陷性水肿,浅表淋巴结未及明显肿大,余无明显异常体征。入院后查白蛋白23.2 g/L,肌酐67 μmol/L,尿蛋白(++++)+,尿隐血阴性,尿红细胞阴性,24 h尿蛋白定量8 g。血常规、凝血功能正常,甲肝、乙肝、丙肝抗体阴性、梅毒HIV抗体阴性、甲状腺功能正常、肿瘤标志物正常。肾脏彩超提示双肾大小形态正常。患者既往身体健康,否认糖尿病、高血压等明确病史。患者家族中无类似疾病史或肾脏疾病史。除外禁忌证后完善肾脏穿刺活检,病理检查结果示:可见40个肾小球,未见肾小球球性硬化及节段性硬化。肾小球系膜细胞和基质轻度弥漫性增生,毛细血管襻开放,外观显僵硬,基底膜节段性增厚,钉突样结构不明显(图1)。上皮

下可见节段性嗜复红蛋白沉积,未见纤维素样坏死,未见白金耳样结构,壁层上皮细胞无增生,未见新月体形成,1个肾小球球囊周纤维化。肾小管上皮细胞空泡及颗粒变性,小灶状萎缩(萎缩面积小于5%),肾间质小灶状炎症细胞浸润,小动脉管壁无明显病变。石蜡切片免疫荧光提示IgG弥漫、节段性沿毛细血管襻呈细颗粒状沉积(图2),IgG(+);IgA(阴性);IgM(阴性);C3(+/-);C1q(阴性);Fib(阴性);ALB(阴性);kappa(+);lambda(+);AA(阴性);IgG1(+);IgG2(+/-);IgG3(+/-);IgG4(+/-);外周血磷脂酶A2受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)(阴性);1型血小板反应蛋白7A域(thrombospondin type 1 domain-containing 7A, THSD7A)(阴性)。电镜提示肾小球基底膜节段性增厚,厚度约250~750 nm。脏层上皮细胞肿胀,空泡变性,足突弥漫融合。节段性上皮下可见电子致密物沉积(图3)。系膜细胞和基质增生,未见电子致密物沉积。肾小管上皮细胞空泡变性。肾间质无特殊病变。综合光镜、免疫荧光及电镜检查:符合节段性膜性肾病(segmental membranous nephropathy, sMN),建议临床注意排查继发性膜性肾病。基于上述病理结果,临床进一步查免疫球蛋白、补体、IgG4、抗核抗体系列、

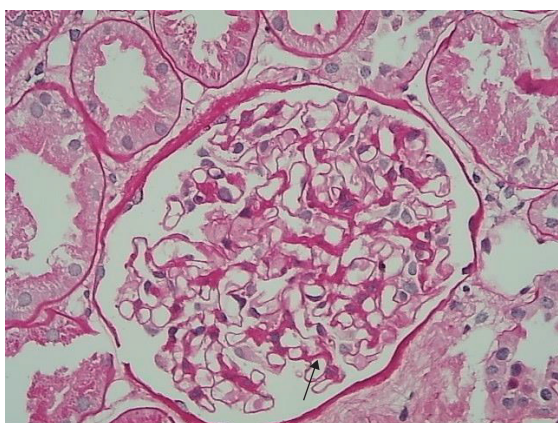


图 1 患者肾脏病理光镜下可见基底膜节段性增厚 (H&E ×400)

Fig 1 Segmental thickening of the basement membrane of the patient's kidney tissue can be seen under the light microscope (H&E ×400)

抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)肿瘤标志物、血游离轻链、血尿免疫固定电泳等均阴性,PLA2R、THSD7A亦为阴性。据此,患者诊断为“肾病综合征 节段性膜性肾病 慢性肾脏病1期”,并经验性给予足量强的松50 mg/d [1 mg/(kg·d)]口服,2周后复查尿蛋白转阴。强的松足量口服1个月后将开始规律减量,6个月后强的松已减量为5 mg/d口服,随访至2022年12月,患者已完全停用强的松,病情稳定,尿蛋白阴性,血白蛋白稳定在35 g/L以上,血肌酐波动在55~64 μmol/L之间。患者在入院期间积极排除了结缔组织病、浆细胞病、肿瘤等常见继发性肾脏损害疾病,排除了感染、特殊用药等常见诱因,且在之后的随访监测中仍未发现上述如结缔组织病、肿瘤、感染疾病证据,临床上首先考虑为原发性膜性肾病。

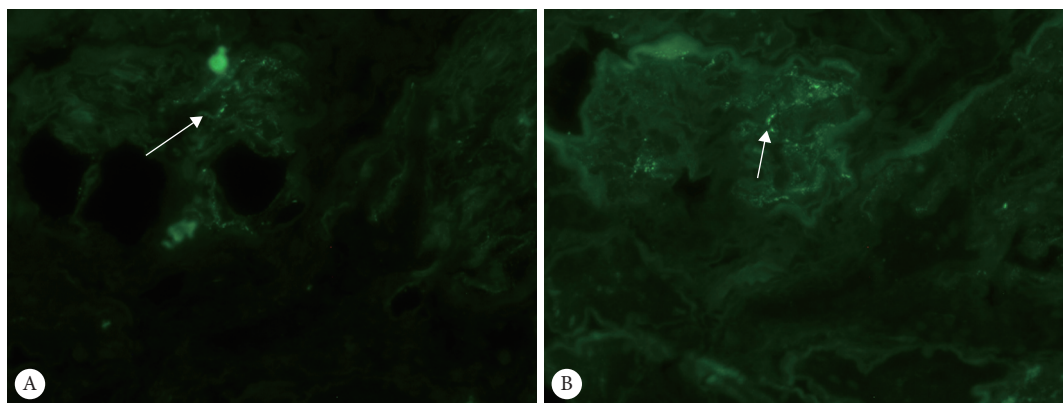


图 2 患者肾脏病理免疫荧光示IgG2 (A)、IgG3 (B) 节段性沿毛细血管襻呈细颗粒状沉积 (×400)

Fig 2 Immunofluorescence of the patient's kidney tissue shows segmental deposition of IgG2 (A) and IgG3 (B) along the capillary loop in the form of fine granules (×400)

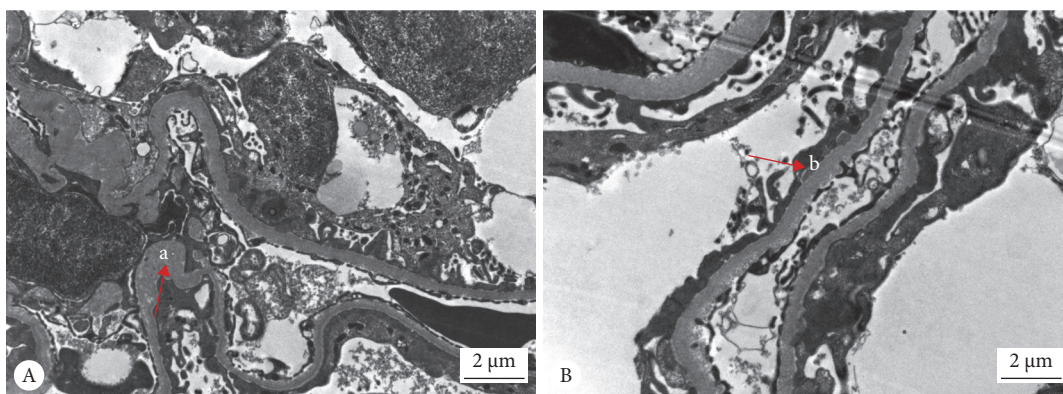


图 3 患者肾脏病理电镜示肾小球基底膜节段性增厚 (箭头a), 节段性上皮皮下电子致密物沉积 (箭头b)

Fig 3 Electron microscopy of the patient's kidney tissue shows segmental thickening of the glomerular basement membrane (indicated by the arrow a) and segmental deposition of subepithelial electron dense matter (arrow b)

2 文献复习及讨论

成人sMN少见报道。2019年曾有祝爽爽等^[1]报道成人sMN 1例,但未能提供临床治疗和预后信息。我们以

“节段性膜性肾病”为关键词在PubMed上搜索,寻得明确诊断成人sMN病例总计86例,回顾性总结了所知87例(包含本例)患者的临床特点。87例患者中,性别可查者共计65例,其中男性36例(55.4%),女性29例(44.6%)。可准确

提供尿蛋白定量等临床指标患者共68例,其中符合肾病综合征诊断标准的患者共28例(41.2%)。可明确提供原发、继发诊断依据者81例,可查及明确的继发性肾损害诱因者共计48例(59.3%),其中糖尿病16例,肿瘤9例,非甾体类消炎止痛药服用2例,IgG4相关肾病者2例,系统性红斑狼疮2例,AIDS感染2例,抗刷状缘抗体相关疾病(anti-brush border antibody, ABBA)9例,其他不明原因继发患者6例;明确为原发性肾损害患者共33例(40.7%)。在所有60例能明确提供肾组织PLA2R、THSD7A抗体结果的患者中,所有患者THSD7A阴性,仅1例老年男性患者PLA2R阳性。在治疗和预后方面,文献提供患者治疗方案和随访的病例共计其中28例,有14例接受免疫抑制治疗,其中12例使用激素,仅2例在激素的基础上联用了吗替麦考酚酯,其余患者接受了包括ACEI/ARB在内的保守治疗。大部分患者预后良好,在接受免疫抑制的14例中,仅3例患者在随访中进展为终末期肾病。由于本文病例表现为孤立性的肾病综合征,进一步总结了上述病例报道中明确排除了继发肾损害因素,考虑为原发性膜性肾病且表现为肾病综合征的病例共计10例,其中7例患者有治疗和随访数据,在这7例患者中6例接受了免疫抑制治疗,在随访期结束时3例患者蛋白尿获得了完全缓解。

膜性肾病定义为一种由肾小球上皮下沉积物引起的免疫复合物疾病,是成人肾病综合征最常见的病因之一。大多数膜性肾病病例是原发性的,即针对足细胞抗原的自身抗体原位形成免疫复合物引起,约70%原发性膜性肾病患者的抗原是足细胞上表达的PLA2R^[2],其他靶抗原包括THSD7A^[3],以及近期发现的1型神经表皮生长因子样蛋白(neural epidermal growth factor-like 1 protein, NELL-1)^[4]和信号素3B(semaphorin 3B, Sema 3B)^[5]等。膜性肾病也可以继发于许多已知疾病如自身免疫性疾病、恶性肿瘤和感染,甚至和某些药物有关如非甾体类抗炎药、青霉胺和卡托普利。

膜性肾病的病理诊断中,关键特征为多克隆IgG及C3沿肾小球毛细血管壁呈颗粒状沉积^[6]肾脏病理可见上皮下沉积物的球性和弥漫性分布。极少数情况下会遇到上皮下沉积物呈局灶性或弥漫性的节段性分布的病例,表现为肾小球基底膜毛细血管袢的上皮下沉积少于75%,通常少于50%。这种情况最早由1969年DUCROT等^[7]首次在儿童肾病患者中发现并描述,定义为sMN。随着报道病例数的增加,哥伦比亚大学的一个研究小组对sMN提出了一个统一的定义:要求在光镜、免疫荧光和电子显微镜下观察到小于75%和大于25%的肾小球毛细血管壁存在上皮下沉积物^[8]。关于sMN形成的原

因,曾有观点认为可能是由肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)成分的定位引起的,如IV型胶原、层粘连蛋白和硫酸肝素蛋白聚糖这些成分的定位若显示为局灶节段形式,则上皮下区域的免疫复合物可能为局灶性和节段性分布。这个观点目前缺乏足够的临床依据,已有证据表明球性膜性肾病和sMN的基底膜成分分布无明显差别^[9]。近期也有观点认为,上皮沉积物呈局灶性和节段性分布可能是呈弥漫性沉积的早期阶段^[10],随着NELL-1的发现,这一观点得到了依据支持。NELL-1是原发性膜性肾病的标志物之一^[11],哥伦比亚大学研究小组对所有17例孤立性sMN进行NELL-1免疫荧光染色,5例阳性染色(29.4%)^[8]。在另一项观察中,有20.9%的NELL-1阳性MN患者肾脏病理表现为节段性上皮下沉积^[4],这个结果和上述发现吻合。这一新发现提示这些NELL-1阳性的原发性sMN病例可能是NELL-1相关的原发性膜性肾病的初级形式或早期阶段。

既往观点认为sMN的出现提示继发性病变的可能性大。SEGAWA等^[12]总结了16例青少年sMN患者肾活检病理中IgG1-4和补体沉积分布特点,观察到sMN患者肾小球免疫荧光染色以IgG1、IgG3和C1q阳性为主,提示sMN通过经典途径激活补体,而原发性球性膜性肾病病例的主要表现为替代和凝集素补体途径激活。通过汇总成人sMN患者的临床资料进一步印证了这一观点:越来越多的继发性膜性肾病的病例表现出节段染色模式,如IgG4相关的膜性肾病、ABBA病、肿瘤和狼疮性肾炎等^[8, 13-15];另有一些关于sMN的报道显示,大部分成年sMN患者有其他疾病同时存在,如糖尿病肾小球硬化、局灶节段性肾小球硬化、微小病变型肾病、IgA肾病、间质性肾炎等^[8, 16-17]。根据以上依据笔者总结:成人sMN患者可单独出现或与其他肾小球或肾小管间质疾病同时出现,经常叠加在另一种主要疾病过程中,临床需首先排除继发性肾损害。

本例患者肾脏病理明确提示上皮下沉积物呈弥漫性的节段性分布,根据病理标准可诊断为sMN。但同时电镜提示足突弥漫融合,这是该病例的另一特殊之处。DUCROT^[7]和KUDOSE的团队^[8]均观察到了一组孤立的sMN患者同时表现出足细胞病的临床病理特征。这些患者电镜下显示 $\geq 90\%$ 的足突消失,与上皮下沉积物的程度不成比例,且临床上经常表现为肾病综合征,对单一糖皮质激素治疗反应良好。目前尚不清楚这是一种伴有弥漫性足细胞病变的sMN是原发性sMN的变异体,还是一种叠加sMN的原发性足细胞病变。但这一特点也许有助于我们进一步了解该病的发病机制。

在治疗方面, sMN在排除继发因素后, 临床表现为非肾病综合征的患者接受保守治疗, 其中1例患者进展为终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)。包括本例患者在内的大部分表现为肾病综合征的原发sMN患者接受了单一糖皮质激素的治疗, 小部分患者接受了环磷酰胺、吗替麦考酚酯、环孢素在内的免疫抑制剂治疗, 14例患者中仅2例进展为ESRD, 其余患者均得到了完全缓解或部分缓解, 相较于原发性MN患者的预后更为良好。

总之, sMN是一种不常见的病理现象, 它可能代表了原发性MN的一种变异形式, 更多时候可能提示了肾损害的继发形式。总体来说成人sMN似乎呈现出更良好的预后。关于这种罕见的病理表现仍有许多未知, 需要更多的研究来进一步了解其发病机制和临床病理特征。

* * *

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 祝爽爽, 王林, 江启锋, 等. 成人节段性膜性肾病1例. *实用医学杂志*, 2019, 2: 337-338. doi: [10.3969/j.issn.1006-5725.2019.02.040](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5725.2019.02.040).
- [2] BECK L H, Jr, BONEGIO R G, LAMBEAU G, *et al*. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 2009, 361(1): 11-21. doi: [10.1056/NEJMoa0810457](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810457).
- [3] REN S, WU C, ZHANG Y, *et al*. An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN. *Ren Fail*, 2018, 40(1): 306-313. doi: [10.1080/0886022X.2018.1456457](https://doi.org/10.1080/0886022X.2018.1456457).
- [4] SETHI S, DEBIEC H, MADDEN B, *et al*. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int*, 2020, 97(1): 163-174. doi: [10.1016/j.kint.2019.09.014](https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.014).
- [5] SETHI S, DEBIEC H, MADDEN B, *et al*. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients. *Kidney Int*, 2020, 98(5): 1253-1264. doi: [10.1016/j.kint.2020.05.030](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.030).
- [6] FOGO A B, LUSCO M A, NAJAFIAN B, *et al*. AJKD Atlas of renal pathology: membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(3): e15-17. doi: [10.1053/j.ajkd.2015.07.006](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.006).
- [7] DUCROT H, TSOMI C, JUNGERS P, *et al*. Anatomoclinical study of extramembraneous glomerulonephritis. *J Urol Nephrol (Paris)*, 1969, 75(9): 636-642.
- [8] KUDOSE S, SANTORIELLO D, DEBIEC H, *et al*. The clinicopathologic spectrum of segmental membranous glomerulopathy. *Kidney Int*, 2021, 99(1): 247-255. doi: [10.1016/j.kint.2020.06.014](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.014).
- [9] KIM Y, BUTKOWSKI R, BURKE B, *et al*. Differential expression of basement membrane collagen in membranous nephropathy. *Am J Pathol*, 1991, 139(6): 1381-1388.
- [10] YAMAMOTO S, INABA S, YOSHIDA R, *et al*. Clinicopathological characteristics of the focal and segmental form of idiopathic membranous nephropathy: comparison with the typical form of this disease. *Acta Paediatr Jpn*, 1997, 39(3): 349-353. doi: [10.1111/j.1442-200x.1997.tb03751.x](https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.1997.tb03751.x).
- [11] CAZA T N, HASSEN S I, DVANAJSACK Z, *et al*. NELL1 is a target antigen in malignancy-associated membranous nephropathy. *Kidney Int*, 2021, 99(4): 967-976. doi: [10.1016/j.kint.2020.07.039](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.039).
- [12] SEGAWA Y, HISANO S, MATSUSHITA M, *et al*. IgG subclasses and complement pathway in segmental and global membranous nephropathy. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(6): 1091-1099. doi: [10.1007/s00467-009-1439-8](https://doi.org/10.1007/s00467-009-1439-8).
- [13] LARSEN C P, TRIVIN C, COLES P, *et al*. LDL receptor-related protein 2 (Megalyn) as a target antigen in human kidney anti-brush border antibody disease. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(2): 644-653. doi: [10.1681/ASN.2017060664](https://doi.org/10.1681/ASN.2017060664).
- [14] JENNETTE J, ISKANDAR S, DALLDORF F. Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int*, 1983, 24(3): 377-385. doi: [10.1038/ki.1983.170](https://doi.org/10.1038/ki.1983.170).
- [15] ALEXANDER M P, LARSEN C P, GIBSON I W, *et al*. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease. *Kidney Int*, 2013, 83(3): 455-462. doi: [10.1038/ki.2012.382](https://doi.org/10.1038/ki.2012.382).
- [16] LARSEN C P, MESSIAS N C, SILVA F G, *et al*. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol*, 2013, 26(5): 709-715. doi: [10.1038/modpathol.2012.207](https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.207).
- [17] CHOUNG H Y G, GOLDMAN B. Segmental membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol*, 2021, 25(7): 700-707. doi: [10.1007/s10157-021-02056-1](https://doi.org/10.1007/s10157-021-02056-1).

(2022-07-06收稿, 2023-05-06修回)

编辑 姜恬

