



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.021

## · 病例报告 ·

## 自身炎症伴磷脂酶缺陷与免疫失调合并 IgA 肾病一例

冯爱桥 李涛 江志锋

[关键词] 发热; 自身炎症; 免疫失调; PLCG2; IgA 肾病

[中图分类号] R941.42+7

[文献标识码] B

患者,女,26岁,因“发现 IgA 肾病 11 年,反复发热 6 年”于 2019 年 4 月 6 日入院。患者 11 年前因水肿、血尿行肾穿刺活检诊断为免疫球蛋白(Ig)A 肾病,伴部分新月体形成,行甲基强的松龙冲击治疗后予以半量糖皮质激素及吗替麦考酚酯口服治疗,蛋白尿逐渐缓解。2012 年 11 月~2018 年 2 月反复多次发热,每次持续数天,发热期间无畏寒,血常规、降钙素原、血培养、红细胞沉降率、C 反应蛋白(CRP)、肝肾功能、电解质、真菌检查、抗中性粒细胞抗体、狼疮全套[抗核抗体(ANA)、抗 SM 抗体、抗双链 DNA 抗体(ds-DNA)、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体]、肿瘤标志物[糖类抗原 125(CA-125)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、铁蛋白(SF)]、血清蛋白电泳、免疫固定电泳、内分泌系统激素、头颅及胸腹部 CT 检查结果均无明显异常,多次行骨髓穿刺、骨髓流式细胞学、腰椎穿刺检查结果均无明显阳性发现,予以多种抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂及经验性抗结核治疗后患者仍间断发热。6 年前患者 IgA 肾病缓解后正常妊娠,期间无发热及其他不适,并足月顺产一健康男婴,产后约 6 个月再次出现上述发热症状。5 年前发现双前臂皮肤发红、瘙痒,遇冷及太阳暴晒时明显。2018 年 6 月再次出现发热,同时伴活动后气促、间断咳血、腹痛、血尿及间断血压降低(最低为 80/50 mmHg)。为求进一步治疗来我院就诊。既往史:患者幼年即出现膝关节疼痛,间断头痛 12 年,1 年前行膝关节磁共振检查结果提示右股骨及胫骨异常信号,考虑代谢性改变;髌骨软骨软化;髌上囊及关节腔内少量积液。体格检查:满月脸,双肺呼吸音清,心律齐,未闻及病理性杂音,腹平软,双下肢无水肿。入院辅助检查结果提示 WBC 计数、CRP、白细胞介素(IL)水平升高(WBC 计数  $13.3 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比 82.6%,CRP 14.5 mg/L,IL-6 36.29 pg/ml),T 淋巴细胞亚群、病毒全套(乙肝病毒、丙肝病毒、EB 病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒)检查结果无明显异常。胸部 CT 检查结果提示肺间质改变,肺部肉芽肿可能。行胃镜检查无明显阳性发现,胃黏膜组织刚果红染色阴性,支气管镜检查无阳性发现。取出 10 年前肾穿刺活检标本行刚果红染色,结果为阴性。入院诊断考虑:1. 感染性发热? 2. IgA 肾病。继续予以患者抗生素及糖皮质激素等治疗,症状无缓解,于 2018 年 7 月行全外显子基因

检测结果提示 PLCG2 基因突变, c.505A > G. p. Ile169Val(编码区第 505 号核苷酸由 A 变为 G 的杂合核苷酸变异,该变异导致第 169 号氨基酸由异亮氨酸变为缬氨酸,为错义变异,见图 1)。患者的父亲该位点为杂合子,母亲该位点未见异常,家族中其他人员无类似疾病史。结合患者病史特点,最终诊断为自身炎症伴磷脂酶缺陷与免疫失调,予以 IL-1 受体阻滞剂利洛那塞每日 160 mg 口服。约半个月后患者发热缓解,随访半年患者未再次发热,目前继续随访中。

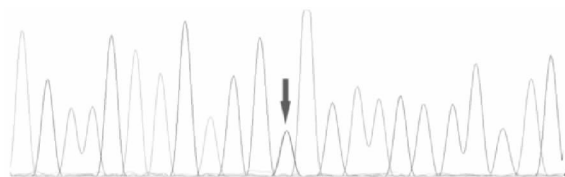


图 1 患者 PLCG2 基因突变, c.505A > G. p. Ile169Val(编码区第 505 号核苷酸由 A 变为 G 的杂合核苷酸变异,该变异导致第 169 号氨基酸由异亮氨酸变为缬氨酸)

## 讨 论

自身炎症性疾病的致病性炎症归因于非抗原依赖性免疫系统的异常激活。很多此类疾病表现为反复发热,因此又称为周期性发热综合征。自身炎症综合征包括单基因和多基因疾病,表现为终生反复发作的全身性炎症,并伴有器官特异性受累,通常影响浆膜、皮肤、关节、骨骼、胃肠道及中枢神经系统。目前特征描述最为充分的自身炎症性疾病由单基因突变所致。

自身炎症、PLCG2 相关抗体缺乏和免疫失调(APLAID)属于自身炎症性疾病的一种。PLCG2 编码磷脂酶 C $\gamma$ 2(PLC $\gamma$ 2)为一种在各种免疫和炎症途径中具有关键调节作用的酶<sup>[1]</sup>。最近的研究证据表明 PLCG2 突变涉及几种人类病理学改变,外显子 19 或 20-22 的缺失导致冷荨麻疹和 PLC $\gamma$ 2 相关抗体缺乏和免疫失调(PLAID)<sup>[2-3]</sup>,而点突变是自身炎症、PLC $\gamma$ 2 相关抗体缺乏和免疫失调的基础 APLAID<sup>[2]</sup>。Michael 等<sup>[4]</sup>报道了在寒冷刺激性荨麻疹、免疫缺陷和自身炎症性疾病中 PLCG2 的基因组缺失导致 PLC $\gamma$ 2 功能增强、多个白细胞亚群中信号异常及表型过度和免疫缺陷。Zhou 等<sup>[2]</sup>报道了一个家庭中父亲和女儿均存在 PLCG2 错义突变(PLCG2 c.2120C > A)导致遗传性自身炎症和免疫缺陷,患者表现为早发性复发性水疱皮肤病变、非特异性间质性肺炎伴呼吸性细支气管炎、关节痛、眼部炎症、小肠



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.022

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.022

· 继续教育园地 ·

# 甲状腺激素与肾脏病理生理在肾脏疾病中的作用

黄钰

**[摘要]** 甲状腺激素(TH)是维持机体功能活动的基础性激素,几乎作用于机体所有组织,其调节机体的新陈代谢和生长发育是多方面的。TH 通过直接或间接作用影响肾脏的生长发育、肾小球滤过率、水和电解质平衡等,肾脏疾病时 TH 的合成、分泌、代谢和清除等过程也会受到影响,了解 TH 水平的变化和肾脏疾病之间的相互关系对肾脏疾病的诊治有重要临床意义。

**[关键词]** 甲状腺激素; 肾脏疾病; 甲状腺功能减退

**[中图分类号]** R334.1 + ,R335.2 + **[文献标识码]** A

甲状腺激素(TH)可促进肾脏的生长发育,同时在调节肾血流、肾脏滤过功能、肾脏分泌功能及肾脏维持水电解质平衡等过程中起着重要作用。肾脏疾病也可导致 TH 水平出现不同程度的变化。深入了解 TH 水平变化在肾脏疾病中的发生机制可为疾病的治疗提供理论依据。本文对 TH 与肾脏病理生理及在肾脏疾病中的作用进行综述。

作者单位:543000,广西壮族自治区梧州市人民医院肾内科

结肠炎、蜂窝织炎和轻度免疫缺陷,表现为复发性肺部感染和缺乏循环抗体,两人在多个场合测试自身抗体均为阴性。

部分周期性发热患者可合并淀粉样变性<sup>[5]</sup>,此例患者复查了肾活检标本,并进行胃肠黏膜组织病理检查,未发现淀粉样变性。由于取材的不确定性,不能排除患者是否存在组织淀粉样变性。本例患者在妊娠期间没有应用任何药物,疾病似乎停止活动,没有任何发热及其他相关不适,且 IgA 肾病处于稳定期,最终顺产一男婴。目前有文献报道家族性地中海发热(FMF)和周期性发热、口腔溃疡、咽炎、颈部淋巴结炎综合征(PFAPA)患者在妊娠后可能会出现疾病的缓解,推测家族性地中海发热缓解可能由于妊娠期激素的变化而引起症状缓解,进而推测 PFAPA 综合征是一种辅助性 T 淋巴细胞(Th)1 型免疫疾病,可能由于妊娠引起的 Th1 至 Th2 移位而得到改善<sup>[6-7]</sup>。而目前 APLAID 合并妊娠患者的报道尚少,自身炎症与妊娠的关系是一个值得研究的课题。

大部分自身炎症性疾病都与 IL-1、IL-6 等过度产生有关,随着抗 IL-1 药物的引入,自身炎症性疾病的治疗已经变得更加有效,目前临床上 3 种可用的抗 IL-1 药物为阿那白滞素、利洛那塞(rilonacept)和卡那单抗(canakinumab),部分 CAPS 患者若 IL-1 阻滞剂无效,可试用 IL-6 受体阻滞剂<sup>[8]</sup>。另外,患者发热初期无其他伴随症状,但随着疾病的迁延和反复,最终出现呼吸、消化系统、血管等多系统损害,提示在未经有效治疗情况下,APLAID 的预后并不理想。

总之,对于不明原因发热患者,需考虑自身炎症性疾病,基

## 一、TH 的合成、分泌及代谢

### 1. TH 的合成、分泌

TH 在甲状腺滤泡内合成,受促甲状腺激素(TSH)的调控。TH 合成后由滤泡细胞将三碘甲腺原氨酸(T<sub>3</sub>)、甲状腺素(T<sub>4</sub>)分泌入血,分别约占分泌总量的 7% 和 93%。血液中的 TH 几乎全部与血浆中的蛋白结合而进行运输,其中包括甲状腺素结合球蛋白(TBG)、甲状腺素转运蛋白(TTR)和白蛋白。TH 与蛋

因检测为一种有效的检查手段。自身炎症性疾病作为不明原因发热中的一大类,目前存在有效的治疗方法,我们需要对这类疾病早期警觉。同时自身炎症性疾病与 IgA 肾病及妊娠的关系是值得进一步研究的领域。

## 参 考 文 献

- [1] Boisson B, Quartier P, Casanova JL. Immunological loss-of-function due to genetic gain-of-function in humans: autosomal dominance of the third kind[J]. Curr Opin Immunol, 2015, 32: 90-105.
- [2] Zhou Q, Lee GS, Brady J, et al. A Hyperomorphic Missense Mutation in PLCG2, Encoding Phospholipase Cγ2, Causes a Dominantly Inherited Autoinflammatory Disease with Immunodeficiency[J]. Am J Hum Genet, 2012, 91(4): 713-720.
- [3] Walliser C, Wist M, Hermkes E, et al. Functional characterization of phospholipase C-γ2 mutant protein causing both somatic ibrutinib resistance and a germline monogenic autoinflammatory disorder[J]. Oncotarget, 2018, 28, 9(76): 34357-34378.
- [4] Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, et al. Cold Urticaria, Immunodeficiency, and Autoimmunity Related to PLCG2 Deletions[J]. N Engl J Med, 2012, 366: 330-338.
- [5] Robinet G, Renaudineau E, Lamaison C, et al. Renal amyloidosis revealing a cryopyrin associated periodic syndrome[J]. Ann Pathol, 2018, 38(6): 401-406.
- [6] Kim KT, Jang HJ, Lee JE, et al. Familial Mediterranean Fever With Complete Symptomatic Remission During Pregnancy[J]. Intest Res, 2015, 13(3): 287-290.
- [7] Ota K, Kwak-Kim J, Takahashi T, et al. Pregnancy complicated with PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) syndrome: a case report[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2018, 18(1): 207.

(收稿日期:2019-11-27)

(本文编辑:余晓曼)