

IgA肾病

IgA Nephropathy (IgAN)

南方医科大学第二临床学院
内科学教研室肾内科
郭婷婷

Q:什么是IgA肾病？

● 黄某，24岁，男性 青年男性

● 主诉: 反复肉眼血尿1月



● 现病史

前驱感染

患者于2020-2-9无明显诱因出现**喉咙痛**，无发热、咳嗽、咳痰等症状，1天后患者出现解**肉眼血尿**，呈间断性，无尿频、尿急、尿痛，在当地医院诊断为“急性肾炎”，查尿潜血3+，蛋白3+，予抗感染治疗后仍间断出现肉眼血尿，2周后复查尿常规较前无变化，查血生化：肌酐117 μ mol/L，白蛋白29g/L，尿常规：**多形红细胞占90%**，24小时尿蛋白定量3600mg，于2020-3-9在我院就诊。

肾小球源性血尿

- 诊断：
 - 急性链球菌感染后肾炎？
 - IgA肾病？
 - 薄基底膜肾病？
- 下一步做什么？
 - 肾活检？
- 怎么治疗？



IgA肾病

IgA或IgA为主的免疫球蛋白在肾小球系膜区沉积的原发性肾小球疾病

- 1968年首次报道, 称Berger's Disease

- 肾小球源性血尿最常见的病因

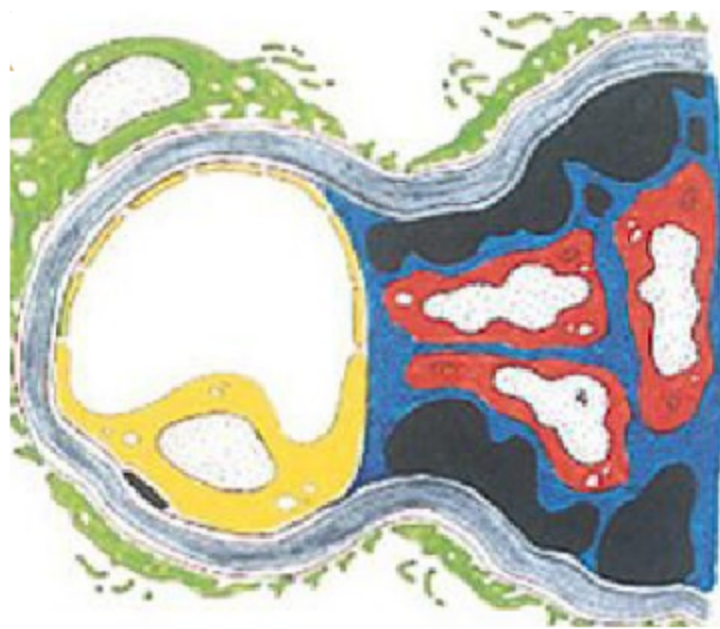
- 我国最常见的原发性肾小球疾病

其中亚洲最高 (30%-40%)

占肾活检病例的10%-40% ,

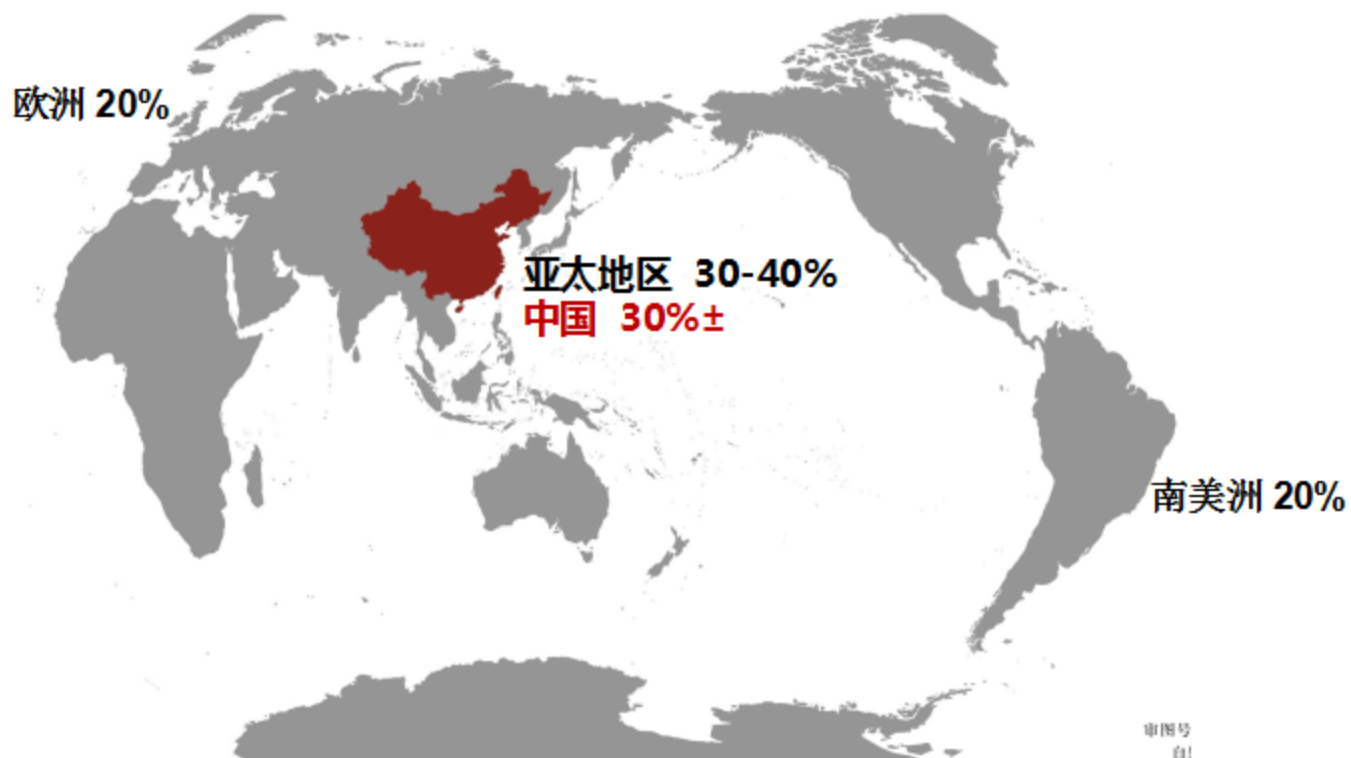
占原发性肾小球疾病的20%-50%

- 慢性肾衰竭重要病因之一



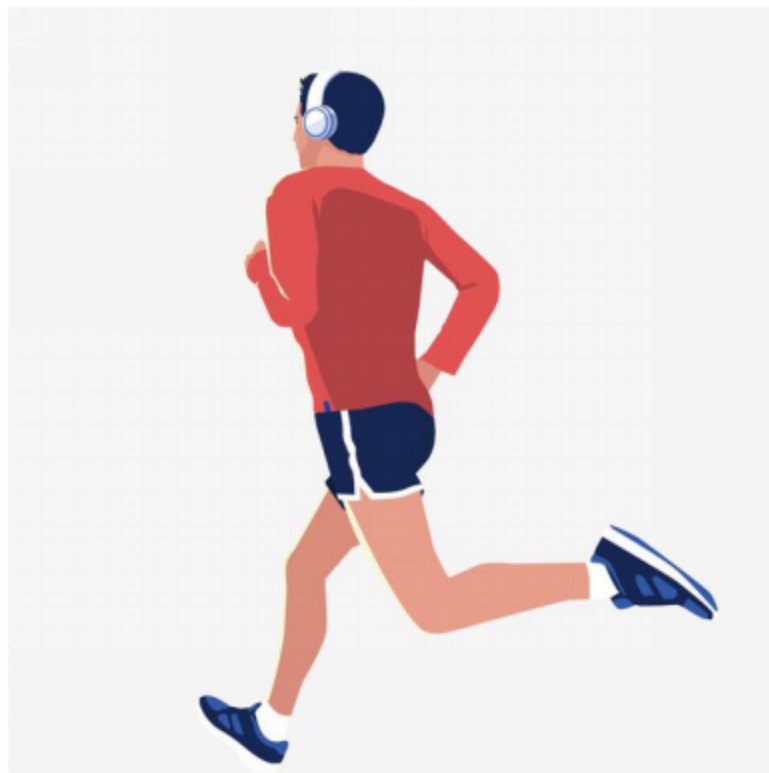
IgA 肾病

- 发病率多样性：



IgA 肾病

- 临床表现和预后的多样性
- 男性 > 女性
- 所有年龄
- 好发于：青壮年，20+~30+



发病机制

遗传因素

- IgAN是一个多基因、多因素复杂性疾病
- 遗传因素可能在IgAN易感性和病变发展变化的各个环节中都起到重要作用
- 家族聚集性IgAN



发病机制

粘膜免疫

- IgAN的发病或恶化往往伴有上呼吸道或胃肠道感染，提示IgAN的发病与粘膜感染有关；

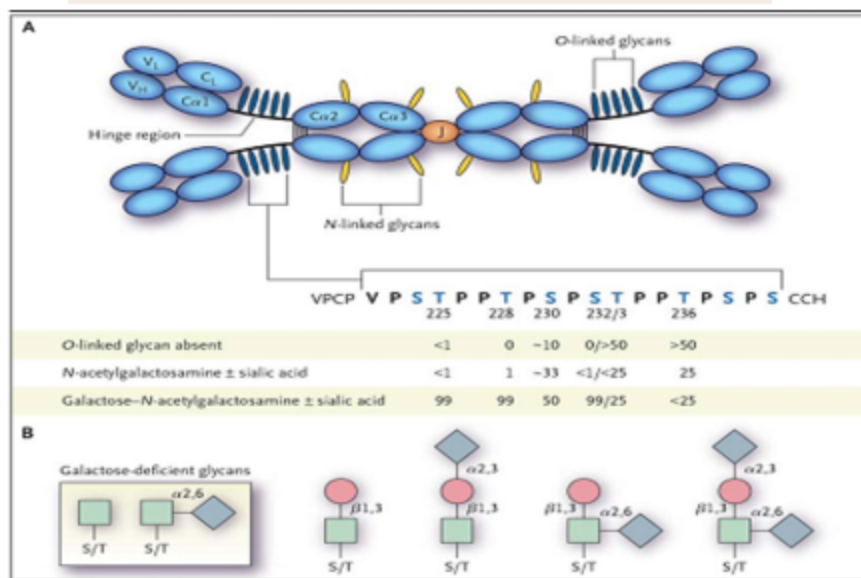
- 其中IgA1起主要作用

呼吸道和消化道的IgA分子：

IgA1和IgA2两种亚型；

骨髓：IgA1（90%）

Structure of Human IgA1

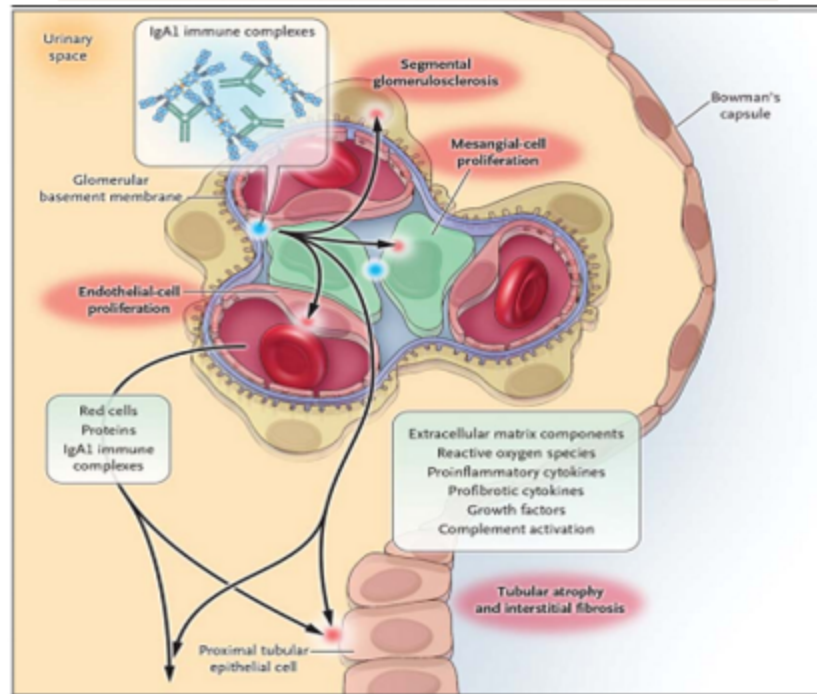


发病机制

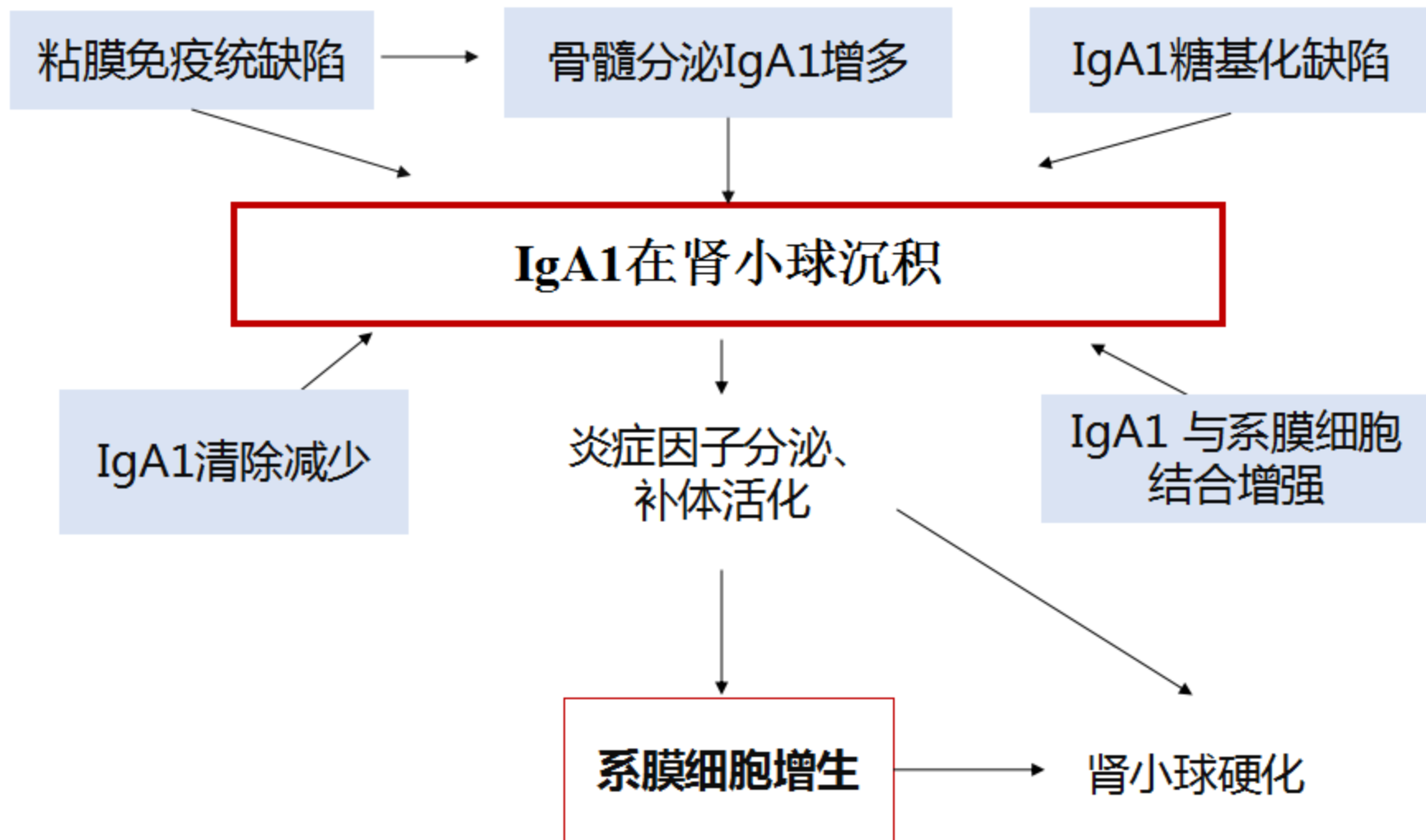
粘膜免疫

- IgAN患者血清中IgA1较正常人显著升高；
- 肾小球系膜区沉积的IgA或多聚IgA为IgA1；
- IgAN患者浆细胞产生的IgA1分子存在糖基化缺陷，糖基化位点减少，不易被肝脏清除，导致其与肾小球系膜细胞膜上IgA1 Fc受体结合力增强，诱导系膜细胞分泌炎症因子、活化补体。

Induction of Glomerular and Tubulointerstitial Injury by Pathogenic IgA1-Containing Immune Complexes



发病机制



IgA 肾病



小结：

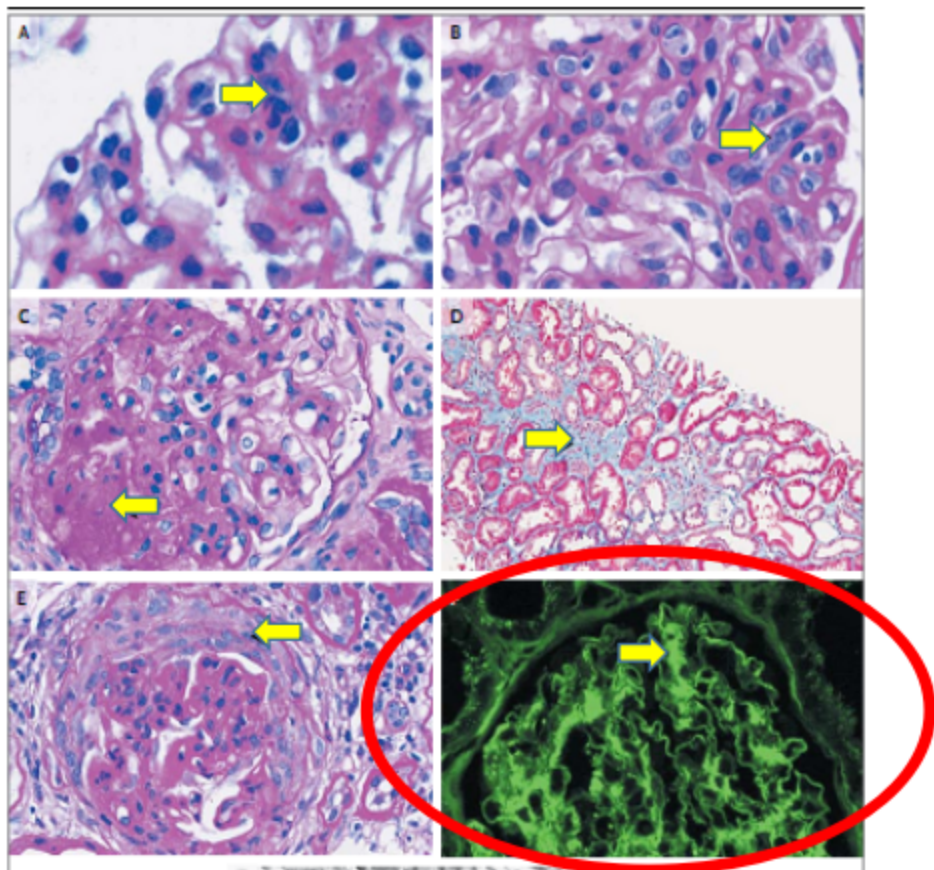
- 青年男性
- 无痛性、间断性肉眼血尿
- 肾小球源性血尿

Q:做肾活检吗？

病理

各种病理特征

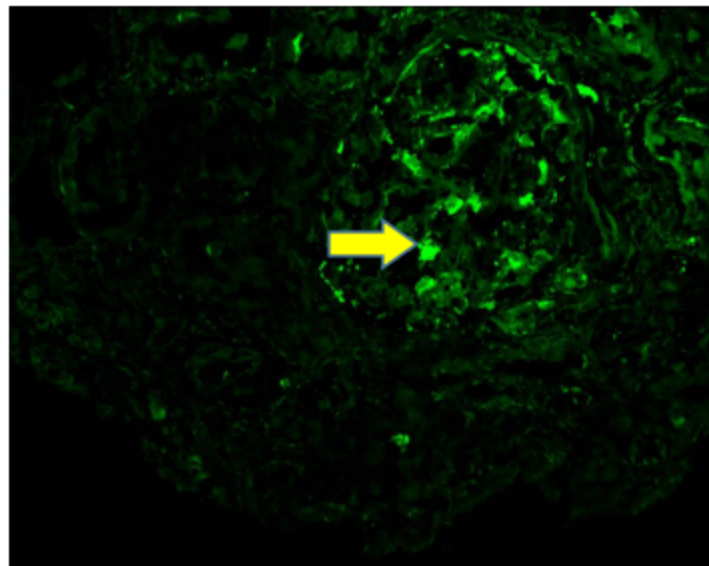
- A : 系膜细胞增生
- B : 内皮细胞增生
- C : 局灶肾小球硬化和粘连，血管腔堵塞
- D : 肾小管萎缩和间质纤维化
- E : 新月体形成
- F : IgA系膜区沉积



病理

IgA或IgA为主的免疫球蛋白在肾小球系膜区呈颗粒状或团块状沉积。

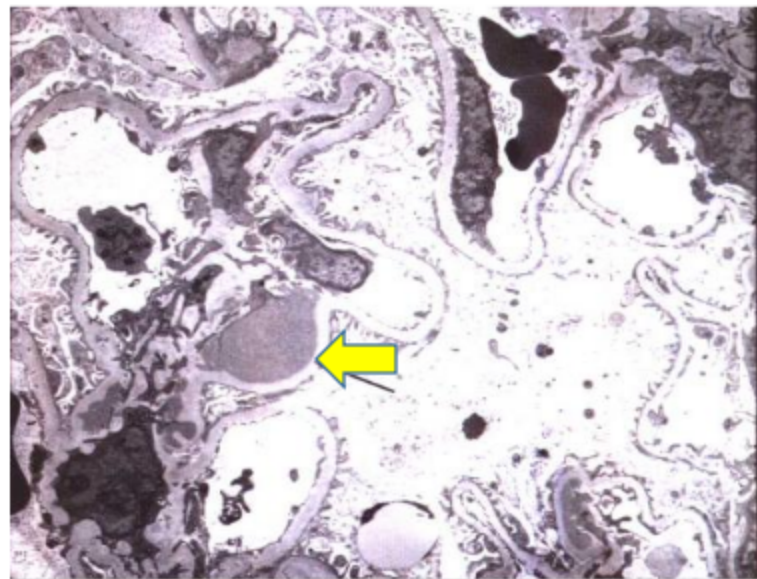
predominant deposition of IgA within mesangial regions of glomeruli



系膜区IgA 沉积

病理

电子致密物在系膜区沉积，严重者可能延伸到内皮下。颗粒状、大团块状电子致密物沉积具有重要辅助诊断价值。



系膜区电子致密物沉积

病理

Lee分级 (1987年)

分级	肾小球改变	小管一间质改变
I	绝大多数正常，偶尔轻度系膜增宽（节段）伴 / 不伴细胞增生	无
II	肾小球示局灶系膜增殖和硬化（<50%），罕见小的新月体	无
III	弥漫系膜增殖和增宽（偶尔局灶节段），偶见小新月体和粘连	局灶间质水肿，偶见细胞浸润，罕见小管菱缩
IV	重度弥漫系膜增生和硬化，部分或全部肾小球硬化，可见新月体（<45%）	小管菱缩，间质浸润，偶见间质泡沫细胞
V	病变性质类似IV级，但更严重，肾小球新月体形成>45%	类似IV级病变，但更严重

病理

IgAN牛津分型

病理指标	定义	评分
系膜细胞增殖 (M)	<4 系膜细胞/系膜区=0 4-5 系膜细胞/系膜区=1 6-7 系膜细胞/系膜区=2 >8 系膜细胞/系膜区=3 系膜细胞增殖积分为所有肾小球的平均值	M0≤0.5, M1>0.5 (PAS 染色:≥50%的肾小球系膜区内可见>3 个系膜细胞, 则定义为 M1)
肾小球节段硬化 (S)	任何不同程度的肾受累, 包括肾小球节段硬化/粘连	S0 无, S1 有
毛细血管内增殖 (E)	毛细血管内细胞增殖致肾腔狭小	E0 无, E1 有
肾小管萎缩/间质纤维化 (T)	肾皮质小管萎缩/间质纤维化	T0(0-25%); T1(26%-50%); T2 (>50%)
细胞/纤维细胞性新月体 (C)	细胞或纤维细胞性新月体百分比	C0 无; C1:0-25%; C2≥25%

IgG (阴性) ; IgA (+++) ; IgM (+/-) ; C3 (++) ; Clq (阴性) ; Fib (阴性) ; ALB (阴性)

沉积部位及方式:

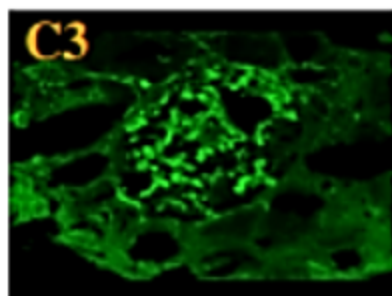
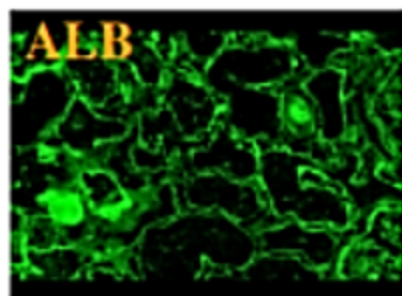
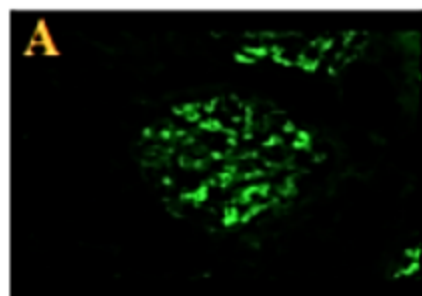
肾小球: 弥漫、球性、系膜区, 团块状

肾小管: ALB: 肾小管上皮重吸收小滴 (+)

管型: -

间质: -

血管: -



超微结构:

肾小球: 镜下检测到1个肾小球。毛细血管内皮细胞明显空泡变性, 个别管腔内可见红细胞聚集, 无明显内皮细胞襻开放。肾小囊壁层无明显增厚, 壁层细胞空泡变性, 无明显增生。

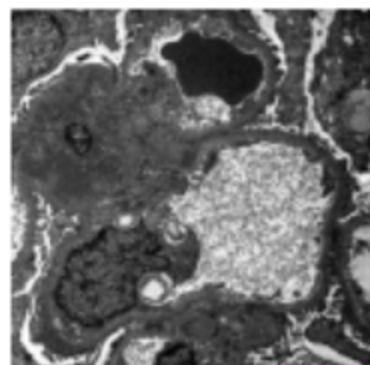
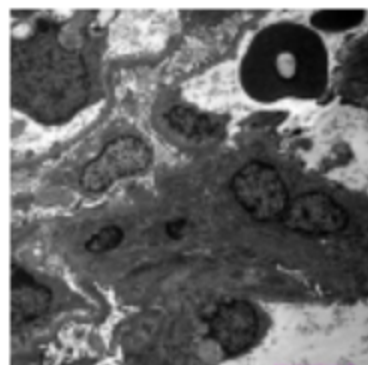
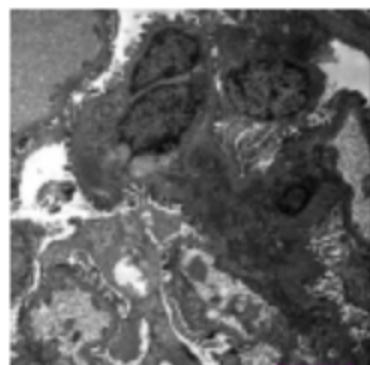
基底膜: 无明显增厚, 厚度约250-430nm。

脏层上皮细胞: 上皮细胞肿胀, 空泡变性, 足突部分融合。

系膜区: 系膜细胞和基质增生, 系膜区可见高密度电子致密物沉积。

肾小管-间质: 肾小管上皮细胞空泡变性, 少数肾小管萎缩, 肾间质少量炎症细胞浸润。

肾间质血管: 个别毛细血管管腔内见红细胞聚集。

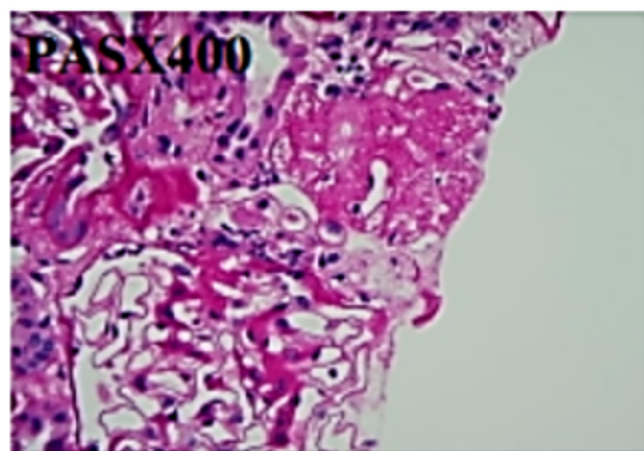
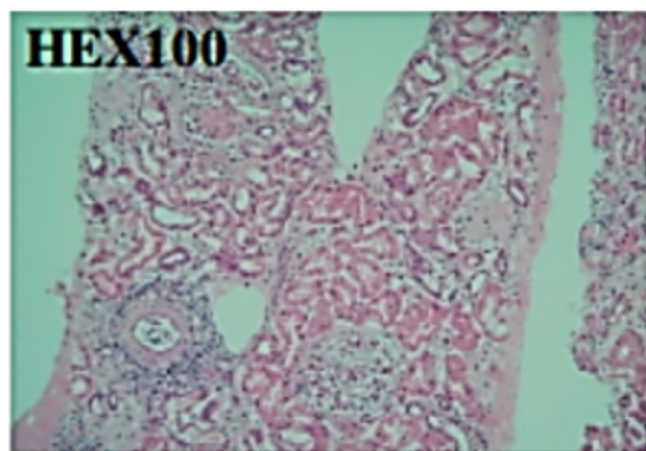


组织学检查：HE、特殊染色3项

送检肾穿刺组织常规做HE、PAS、PASM、Masson染色，主要为肾皮质，可见39个肾小球，其中9个肾小球球性硬化，硬化的肾小球体积缩小，1个肾小球节段性硬化。

其余肾小球系膜细胞和基质轻-中度增生，局灶节段性加重，无明显内皮细胞增生，系膜区嗜复红蛋白沉积，毛细血管袢开放，基底膜无明显增厚，未见钉突样结构，无系膜插入及双轨形成，上皮下、内皮下无明显嗜复红蛋白沉积，可见1个小细胞性，1个小细胞纤维性新月体形成，个别肾小球可见球囊黏连。

肾小管上皮细胞空泡及颗粒变性，个别肾小管管腔扩张，刷毛缘消失，灶状萎缩（萎缩面积约15%），肾间质灶状淋巴细胞及少许嗜酸性粒细胞浸润伴纤维化，小动脉管壁增厚，管腔狭窄。



病理诊断：

综合光镜、免疫荧光及电镜检查：

符合局灶增生型IgA肾病，Lee分级：III级。

注：按照IgA肾病牛津分类相当于：M1 E0 S1 T0 C1。

临床表现

- **前驱感染**：上呼吸道（或胃肠道、肺部、泌尿系感染）后数h~72h
- **血尿**：突发性肉眼血尿，持续数小时至数日，肉眼血尿发作后，尿红细胞可消失，或转为镜下血尿；或表现为镜下血尿，常在体检时发现；
 - **肉眼血尿**：无痛性、发作性；
 - **镜下血尿**：表现为异形红细胞；
- **蛋白尿**：约60%的患者伴轻度至肾病综合征范围；
- **高血压**：20%-50%的患者有高血压，甚至出现恶性高血压；
- **慢性肾衰竭**：病程中晚期出现，常伴高血压；
- **急性肾衰竭**：病理类型为新月体肾炎、毛细血管内增生性肾炎；或因大量肉眼血尿红细胞管型堵塞肾小管所致。

临床表现

- 各年龄段、男女均可发病，以青壮年男性多见。

- 临床表现多样性

隐匿性肾小球肾炎 asymptomatic hematuria and/or proteinuria

急性肾炎 acute glomerulonephritis

急进性肾炎 rapidly progressive glomerulonephritis

慢性肾炎 chronic glomerulonephritis

肾病综合征 nephrotic syndrome.

诊断

1.尿液分析：

血尿、多形性红细胞占50%以上，轻度（ $<1\text{g}/24\text{h}$ ）至大量或肾病综合征范围内蛋白尿（ $>3.5\text{g}/24\text{h}$ ）。

2.血清检测

血清IgA水平增高的比例30%-50%，但无特异性；**C3不低**。

3.肾活检

确诊依赖肾活检，并需排除过敏性紫癜、肝硬化等继发性因素。

鉴别诊断

- 表现为急性肾炎综合征时应与急性链球菌感染后肾炎鉴别

	IgA肾病	急性肾炎
感染潜伏期	短：数小时至数日	长：1-3周
血清补体C3	不低	一过性下降
血清IgA	可升高	正常
病程	迁延	自愈

鉴别诊断

- 表现为单纯性血尿时与**薄基底膜肾病**鉴别

	IgA肾病	薄基底膜肾病
发作性肉眼血尿	可有	偶有
家族史	可有	多数有
血清IgA	可升高	正常
免疫荧光	IgA沉积	多阴性
光镜	增生性改变	多正常或非特异性改变
电镜	电子致密物沉积	弥漫性基底膜变薄
病程	晚期可进展至ESRD	良性过程

鉴别诊断

- **过敏性紫癜性肾炎**：病理检查与原发性IgA肾病相同，区别在于临床表现

	IgA肾病	过敏性紫癜性肾炎
起病缓急	不一	急
皮肤紫癜	无	有
腹痛	无	可有
关节痛	无	可有

鉴别诊断

肾小球系膜区继发性IgA沉积的疾病

慢性酒精性肝硬化：

- 免疫病理系膜区IgA沉积；
- 肾脏临床表现不明显；
- 有特征性的慢性酒精性肝硬化表现。

Q:如何治疗？

治疗

目标：阻止疾病进展、保护肾功能

根据临床表现和病理类型

治疗措施：

ACEI /ARB

肾上腺皮质激素

细胞毒药物及免疫抑制剂

（环磷酰胺、环孢素、吗替麦考酚酸酯）

扁桃体切除



治疗

1. 单纯性血尿和（或轻微蛋白尿）

24小时尿蛋白定量<1g

- 无需特殊治疗：
 - 避免劳累；
 - 避免服用肾毒性药物；
 - 预防感冒。
- 预后好，23%肾功能长期维持正常范围。

治疗

2. 大量蛋白尿（肾病综合征）

24小时尿蛋白定量 $>3.5g$

- 治疗：

肾功能正常，病理改变轻，单纯激素治疗；
肾功能受损、病变活动，激素+细胞毒药物。

- 预后：

病理重、蛋白尿控制不良者预后差，进展至肾衰、ESRD。

治疗

3. RPGN急进性肾炎

- 治疗：
细胞性新月体者应强化免疫治疗（激素+CTX冲击）；
有透析指征者应透析。
- 预后差，多数不能缓解，或暂时缓解最终进展至ESRD。

治疗

4. 红细胞管型阻塞肾小管引起急性肾衰竭

- 治疗：
 - 支持治疗
 - 透析治疗
- 预后：
 - 自然缓解

治疗

5. 慢性肾炎

• 治疗：

控制血压：目标 $<130/80\text{mmHg}$

控制尿蛋白：目标 $<1\text{g/d}$

优化支持治疗（滴定剂量ACEI/ARB+控制血压）后，尿蛋白 $>1\text{g/d}$ ， $\text{GFR}>50\text{ml/min}\cdot 1.73\text{m}^2$ ，激素（或激素加细胞毒）治疗；

肾功能受损严重、病理慢性病变：按慢性肾衰治疗，不用激素、细胞毒，ACEI/ARB在严密观察下使用。

治疗

其他

- **控制感染**：积极治疗和去除口咽部、上颌窦内感染灶，对减少肉眼血尿反复发作有益；
- **切除扁桃体**：急性感染控制后和病情稳定时可切除扁桃体，可能使肉眼血尿发作减少、镜下血尿和尿蛋白减低，降低血IgA水平，确切疗效尚未肯定；

预后

- 预后的多样性:
 - ~ 自发缓解
 - ~ 肾功能受损
 - ~ 终末期肾病 (ESRD)
- 15% ~ 40% 成人和儿童最终进展为终末期肾病 (end stage renal disease , ESRD)
- 15 ~ 20% 发病后10年内进展为 ESRD
- 30 ~ 35% 发病后20年内进展为 ESRD

预后不良因素

临床表现

- 难治性高血压
- 发病时肌酐高、肾功能下降
- 持续或大量的蛋白尿 ($> 1\text{g/d}$)

病理表现

- 弥漫的系膜增生
- 广泛肾小球新月体形成
- 肾小球硬化和肾间质病变

Question

➤ IgA肾病的最常见的病理类型为：

- A. 新月体肾小球肾炎
- B. 轻微病变性肾小球肾炎
- C. 局灶性肾小球肾炎
- D. 毛细血管内增生性肾小球肾炎
- E. 系膜增生性肾小球肾炎 ✓

➤ 肾小球源性血尿最常见的病因是：

- A. 非IgA系膜增生性肾小球肾炎
- B. 局灶性节段性肾小球硬化
- C. 微小病变型肾病
- D. 膜性肾病
- E. IgA肾病 ✓

谢谢！

