

· 病例报告 ·

利福平引起膜性肾病 1 例

赵学伟¹, 陈红兵², 金关甫²

自 1971 年 Poole 等首次报道利福平(RFP)引发急性肾功能衰竭(ARF)病例后,临床开始关注 RFP 肾损害问题并试图揭示可能的病因。RFP 引起膜性肾病罕见,检索国内外文献未见有关报道。我院收治 1 例,现报告如下:

临床资料:患者(住院号 205994),男性,38 岁,因间断咳嗽、咯血、双下肢浮肿 3 年余于 2001 年 9 月 14 日入我院诊治。

该患者自 1998 年 7 月出现间断咳嗽,咯少量白色粘痰、痰中带血或血痰,伴低热、胸闷。在解放军总医院检查:痰抗酸杆菌阳性,胸片双侧胸腔积液,诊断为肺结核结核性胸膜炎,予抗结核(HREZ)治疗 8 周。1998 年 11 月咯血量增多,伴颜面、双下肢浮肿,在某医院住院检查尿蛋白阳性,以肺出血-肾炎综合征予止血、抗炎及激素治疗,症状减轻。1999 年 1 月解放军总医院(住院号:405654)检查:胸部 CT 示右肺上叶后段片状阴影。B 超示左下肢深静脉血栓。肾活检病理(R1846)报告:免疫荧光检查: IgG+, IgM+, C_{1q}+, Fib+, 沿着毛细血管袢颗粒样沉积; IgA-, C₃-, C₄-。光镜见 20 个完整肾小球,体积正常,1 个肾小球全球硬化,4 处球囊粘连,未见节段硬化和新月体形成,余下肾小球见弥漫、轻度至中度系膜细胞增殖和系膜基质增宽,以系膜基质增宽为主,毛细血管袢僵硬、增宽,大部分毛细血管腔开放良好,鲍曼氏囊节段增厚;囊腔扩张,球内见少量炎细胞浸润。间质轻度至中度改变,灶性纤维化。肾小管周围少量炎细胞(以淋巴细胞为主)浸润,肾小管上皮细胞浊肿,个别呈空泡性。肾小管呈灶性萎缩坏死,见少量蛋白管型。间质小动脉壁轻度增厚。PAS、MASS 染色:个别肾小球上皮见少量免疫复合物沉积,肾小球基底膜增厚,可见节段双轨和钉突形成,病理诊断为继发性 II 期膜性肾病。予泼尼松(强的松)60mg/d、环磷酰胺总量 12d、洛丁新等治疗。1999 年 1 月至 2001 年 9 月分

别在北京协和医院、解放军总医院、上海龙华医院、兰州军区总医院检查: IgG6.50g/L(正常值 7~16), IgA1.16g/L(正常值 0.5~2.5), IgM79.0g/L(正常值 0.25~1.7), C₃0.95g/L(正常值 0.8~1.5), C₄0.19g/L(正常值 0.25~0.5), B 因子 0.30g/L(正常值 0.25~0.45), CIC0.01(正常值 <0.12), 乙肝两对半阴性, CA-724、CA-125 及癌胚抗原阴性, 抗 Sm 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 URNP 抗体、抗 RNA 抗体、抗 JO-1 抗体、抗 SCL 抗体、抗平滑肌抗体、抗线粒体抗体、抗心肌抗体、抗横纹肌抗体、抗胃壁细胞抗体、抗肝细胞膜抗体、抗 dsDNA 抗体、抗核抗体、ANCA、抗 GBM 抗体均阴性。

患者对磺胺药物过敏。

本次入院查体:慢性病容,贫血貌,双肺呼吸运动正常对称,双肺语颤正常对称,双肺叩诊呈清音,右上肺呼吸音略低,未闻及干湿性口罗音及胸膜摩擦音,双下肢无水肿。入院后检查:肝、肾功能正常;尿潜血阴性,尿蛋白++。胸部 CT 示双肺内多个大小不等结节影,右肺上叶前段及双肺下叶背段大片状斑片影,边缘模糊,形态不一。右肺上叶前段斑片影内可见扩张支气管,管壁增厚,未见空洞或透光区。左肺未见异常。纵隔、肺门及双侧肋膈角正常,胸膜及心脏影未见异常。

诊断:继发型肺结核(双侧)、继发性 II 期膜性肾病(利福平相关性)。

讨论:患者首次应用 RFP8 周,停药 2 个月后发生肾病综合征, IgG 偏低, IgA 正常, IgM 高达 79.0g/L,病理诊断为继发性 II 期膜性肾病。分析病史、用药史、实验室检查,认为 RFP 是本患者肾病综合征发生的病因。

RFP 是强有力的抗结核药物, RFP 引起肾损害以 ARF 为多见,而引发肾病综合征罕见,肾脏病理诊断为膜性肾病尚未见报告。RFP 所致急性肾损害以 III 型变态反应最常见。目前证实 RFP 作为半

抗原能结合蛋白质或附在细胞膜上,刺激机体产生特异性抗体(IgG、IgM),且与 RFP 副反应相关联。有学者观察 32 例持续服 RFP 至少 16 周的患者,发现停药后 3 周时体内 RFP 抗体阳性率最高。另外,部分患者血清中抗肾小管基底膜抗体阳性。

综合文献,RFP 引起 ARF 多发生在间歇治疗或停药后再次服药后,但也见于连续用药的过程中。在连续用药或间断用药过程中是否会发生肾损害主要取决于机体对免疫复合物(CIC)的清除与形成是否平衡。另外以 IgM 和/或 IgG 形式存在的抗 RFP 抗体,能激活补体致红细胞破裂,CIC 很容易从红细胞膜上分离,再吸附于其他的红细胞膜表面,因此小剂量 RFP 可导致溶血,损伤肾小球毛细血管和肾小管,纤维蛋白(Fib)和/或 CIC 沉积,继发肾损害。RFP 抑制轻链和重链代谢,导致血浆轻链浓度升

高,并随尿溢出。RFP 也可能通过抑制肾小管对轻链的回吸收和分解而造成轻链蛋白尿;轻链对肾小管上皮有直接毒性作用,诱导肾损害发生。膜性肾病尚未见报道,作者认为 RFP 相关肾损害病理类型与临床表现可能与病人的机体免疫情况、用药情况有关联。有过敏患者在用药过程中要对肾功能进行监测。如发现既往用药期间或目前有流感样症状、皮肤反应、血小板减少、肝肾功能障碍者,不论已停用此药多长时间都不应再试服。对接受 RFP 治疗者嘱其按规律连续用药,不可自行停药后再服用。RFP 引起的肾损害一般预后良好,一旦发病,应立即停用 RFP,使用免疫抑制剂、抗过敏药物及对症治疗,必要时行血液净化治疗。肾功能可望在数周内恢复,但蛋白尿难以消除。