

Lipoprotein Nephropathy: A Case Report and Literature Review

Kun Yang, Jiali Liu, Qinyun Li, Yanlin Yue, Heping Zhang*

Department of Nephrology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan
Email: *867801115@qq.com

Received: Nov. 11th, 2019; accepted: Nov. 26th, 2019; published: Dec. 3rd, 2019

Abstract

Objective: To deepen the clinical understanding of lipoprotein nephropathy. **Methods:** A case of lipoprotein nephropathy admitted to the Department of Nephrology of the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College in June 2017 was selected. The clinical characteristics, laboratory examination indicators, diagnosis, treatment and transformation and development of the disease were retrospectively analyzed, and discussed with related literature review. **Results:** The patient was a 50 years old male. Repeated facial and lower extremity edema was the main clinical manifestation. Nephrotic syndrome was diagnosed. Symptoms were not relieved after treatment with hormones and immunosuppressants. Laboratory indicators were aggravated. Renal biopsy was performed to diagnose lipoprotein nephropathy. After treatment with lipid lowering, urinary protein lowering and kidney protection, edema subsided, albumin and blood lipid returned to normal range, renal function did not deteriorate significantly. He then went into the follow-up observation stage clinically. **Conclusion:** Lipoprotein nephropathy is a rare hereditary kidney disease with low incidence. It is mainly manifested by proteinuria of different degrees. It has no effect on hormones and cytotoxic drugs. It usually develops into chronic renal failure in later stages and poor prognosis. It needs to attract the attention of clinicians.

Keywords

Lipoprotein Nephropathy, APOE, Case Report, Historical Literature

脂蛋白肾病1例报道及文献复习

杨 琨, 刘佳丽, 李沁芸, 岳燕林, 张和平*

川北医学院附属医院肾病内科, 四川 南充

Email: *867801115@qq.com

收稿日期: 2019年11月11日; 录用日期: 2019年11月26日; 发布日期: 2019年12月3日

*通讯作者。

摘要

目的: 加深对脂蛋白肾病的临床认识。**方法:** 回顾性分析2017年6月川北医学院附属医院肾内科收治1例脂蛋白肾病患者的临床特征、实验室检查指标、诊疗经过及治疗转归,并结合相关文献复习展开讨论。**结果:** 患者,50岁,男性,以反复颜面及双下肢浮肿为主要临床表现,考虑为肾病综合症,给予激素及免疫抑制剂治疗后症状缓解不明显,实验室指标加重,行肾穿刺活检术诊断为脂蛋白肾病,给予调脂、减少尿蛋白、保肾等治疗后,患者浮肿消退,白蛋白、血脂恢复正常范围,肾功能无明显恶化,进入临床随访观察阶段。**结论:** 脂蛋白肾病是一种罕见的遗传性肾脏疾病,发病率低,以不同程度蛋白尿为主要表现,对激素、细胞毒性药物治疗无效,后期多进展为慢性肾功能衰竭,预后差。需引起广大临床医师的重视。

关键词

脂蛋白肾病, APOE, 病例报告, 历史文献

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脂蛋白肾病(Lipoprotein glomerulopathy, LPG)是一种罕见的遗传性肾脏疾病[1] [2],其特征是高度扩张的肾小球毛细血管腔内脂蛋白血栓沉积,伴不同程度的系膜增生和节段性肾小球硬化,临床检验提示血脂升高,特征性指标为载脂蛋白 E (apolipoprotein E, APOE)升高至 2 倍以上,肾穿刺病理活检是其诊断金标准。LPG 常见临床表现为少量蛋白尿或肾病综合征,可逐渐发展至慢性肾功能衰竭,病人可有贫血,但常无肾外脂蛋白栓塞的临床表现。现将本科收治的 1 例患者诊疗经过报道如下,并结合文献展开讨论,以提高对 LPG 的认识。

2. 病例资料

2.1. 一般资料

患者,斯某某,男,50岁,主诉是“反复颜面及双下肢浮肿4+月,加重2+周”入院。患者于2016年2月无明显诱因出现眼睑及双下肢浮肿,呈凹陷性,晨轻暮重,伴泡沫尿增多,患者于当地医院就诊,具体诊治不详,水肿较前好转,仍反复。2016年6月,患者于受凉后出现浮肿加重,在当地医院治疗后症状缓解不明显,遂在我院门诊就诊,门诊查:尿常规提示尿蛋白(++++) ,尿隐血(-);生化示:白蛋白29.9 g/l,肌酐127.4 umol/l,门诊考虑“肾病综合征”收住我科。家族中否认有类似病及遗传病史。入院查体:T:36.8° CP:78次/分 R:19次/分 BP:128/85 mmHg 体重:60 kg 神志清楚,精神尚可,自动体位,眼睑水肿,全身皮肤粘膜未见黄染,淋巴结未触及肿大。心肺腹查体无明显异常,双下肢中度浮肿,四肢肌力正常,生理反射存在,病理征(-)。

2.2. 实验室结果及诊疗经过

入院后完善辅助检查血常规:白细胞 7.08×10^9 ,血红蛋白 101 g/L,红细胞 5.3×10^{12} /L,血小板 284

$\times 10^9/L$ 。生化：转氨酶正常，白蛋白为 25.8 g/L，肌酐 145.4 $\mu\text{mol/L}$ ，总胆固醇：5.32 mmol/L，甘油三酯 1.89 mmol/L。24 h 尿蛋白定量 2839.5 mg。骨髓瘤淋巴瘤鉴别、输血免疫全套、ANCA+抗 GBM 抗体、结缔组织疾病诊断无异常。心电图、胸片：未见明显异常。腹部超声：右肾 $12 \times 5 \times 4.9 \text{ cm}$ ，左肾 $11 \times 6 \times 5.4 \text{ cm}$ ，皮髓质分界清楚，双肾血流信号可。初步诊断蛋白尿待诊：肾病综合征可能性大，肾功能衰竭，高脂血症，轻度贫血。患者及家属拒绝行肾活检穿刺术，故给予甲泼尼龙 40 mg/日；雷公藤多苷 20 mg/日；阿托伐他汀钙 20 mg/日；氯沙坦钾 50 mg/日；同时给予双嘧达莫、碳酸钙 D3 治疗，2 周后复查血常规：白细胞 $11.98 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 93 g/L，血小板 $258 \times 10^{12}/L$ 。肝肾功：转氨酶正常，白蛋白 25.2 g/L，肌酐 99 $\mu\text{mol/L}$ 。24 h 尿蛋白定量 3504.5 mg。患者浮肿缓解，肌酐恢复至正常范围，患者要求出院，出院诊断为肾病综合征，急性肾功能衰竭，轻度贫血。出院后继续给予甲泼尼龙 40 mg (12 周后逐渐缓慢减量)、阿托伐他汀钙、双嘧达莫、碳酸钙 D3、氯沙坦钾、百令胶囊治疗；患者在我院门诊规律随访，2017 年 8 月复查白蛋白上升至 34.8 g/L，肌酐下降至 83.9 $\mu\text{mol/L}$ ，尿蛋白(++)。2017 年 9 月复查白蛋白降低至 27.9 g/L，肌酐 72 $\mu\text{mol/L}$ ，尿蛋白(+++)，经患方同意后开始加用吗替麦考酚酯片 500 mg，2/日治疗；2017 年 11 月复查白蛋白 27.4 g/L，肌酐 101 $\mu\text{mol/L}$ ，总胆固醇：12.79 mmol/L，甘油三酯 6.19 mmol/L，遂再次入住我科，复查 24 h 尿蛋白定量 6949.9 mg；尿常规示尿蛋白(++++)，尿隐血(-)；骨髓瘤淋巴瘤鉴别、输血免疫全套、ANCA+抗 GBM 抗体、结缔组织疾病诊断无异常。泌尿系彩超提示双肾形态大小正常，血流信号正常。

2.3. 病理检查及结果

与患方沟通同意后行肾活检穿刺术，由解放军福州总医院病理科出具病理报告。肉眼观察：一条灰黄色组织，长约 1 cm，直径为 0.1 cm。光镜观察(病变范围 0 位-，1~25%为+，26~50%++，>50%+++): 肾小球总数 36 个，其中病变明显 36 个，球性硬化 2 个，节段硬化 9 个，壁层细胞病变不明显；足细胞病变弥漫肿胀 1 分，局灶节段腔面足细胞增生 1 分，基膜病变局灶节段不典型双轨化；毛细血管弥漫球性节段，扩张；系膜(细胞+++/基质+++)局灶节段轻中度增生；肾小管萎缩(++++)。肾间质纤维化(++++)，炎细胞浸润区域 10%~25%，以淋巴/单核细胞为主。免疫荧光：肾小球 IgG-，系膜区及血管壁 IgA++，IgM++，C3d++，C4d++，C1q++，毛细血管腔内 APOE++++。(见图 1)病理诊断：脂蛋白肾小球病；轻-中度肾小管萎缩及间质纤维化，动脉硬化 1 分。

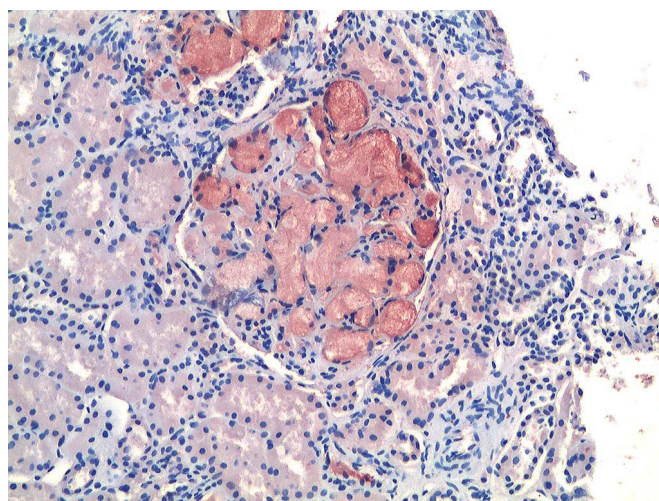


Figure 1. Pathological changes of kidney under light microscope
图 1. 光镜下肾脏组织病理改变

依据病理诊断, 结合临床表现及辅助检查结果, 患者诊断为脂蛋白肾病。故调整治疗方案, 停用甲泼尼龙及吗替麦考酚酯片, 给予阿托伐他汀 20 mg qn、脂必泰 1 颗, 2/日降脂、氯沙坦钾 50 mg/日、百令胶囊、黄芪颗粒等对症支持治疗。患者症状好转出院, 院外规律在我科门诊随访, 动态监测肾功、血脂、尿常规; 患者浮肿消退, 肾功能无进一步恶化, 2019 年 9 月复查肌酐 90 $\mu\text{mol/L}$, 尿蛋白(+), 近期复查白蛋白、血脂控制在正常值范围。

3. 讨论

脂蛋白肾病是在 1989 年, 由日本学者 Saito 等人[3]将脂蛋白肾病作为一种独立的疾病首次提出其概念。此后该病在法国、美籍华裔中国人有陆续散在报道, 但主要集中在亚洲地区, 大多数在日本和中国[4]。

目前对脂蛋白肾病的认识还比较浅显, 大部分研究都集中在对 APOE 基因突变的研究, 普遍认为 ApoE 基因突变或缺失导致脂蛋白代谢转运障碍在脂蛋白肾病的发生发展中可能起到了重要的作用。APOE 是人脂蛋白转运系统的主要蛋白质成分, 在动脉粥样硬化和阿尔茨海默病的发病机制中起着关键作用。APOE 由 299 个残基组成, 在人类中有三种常见的亚型(APOE2、APOE3 和 APOE4), 其区别在于 112 位半胱氨酸(Cys)和 158 位的精氨酸(Arg)。APOE 主要存在于乳糜微粒、乳糜微粒残余物、极低密度脂蛋白和高密度脂蛋白等, 它可通过低密度脂蛋白(LDL)受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)途径调节脂蛋白的摄取[5]。1997 年, 日本学者 Oikawa 等[6]人, 通过对三例脂蛋白肾病患者进行 ApoE 基因测序, 发现每个患者 APOE 基因第 4 外显子 145 位点存在 G-C 点突变, 即在 APOE 的 145 位的精氨酸残基(Arg)被脯氨酸(Pro)残基取代, 该基因突变可能引起 APOE 的显著分子构象改变, 导致脂蛋白与 LDL 受体结合力明显降低, 血中脂蛋白水平升高, ApoE 水平也升高, 这种新的突变被命名为 ApoE-Sendai (Arg145 \rightarrow Pro), 因而提出了脂蛋白肾病的肾小球损伤是由突变的 ApoE 导致的假说。到目前为止国内外陆续报道 LPG 约 10 余种基因突变, 其中 ApoE Sendai (Arg-145-Pro)是日本人常见的致病基因, ApoE Maebashi (Arg142-Leu144-O)和 ApoE Kyoto (Arg25-Cys)为中国 LPG 患者多发[7]。Wu H 等[8]最新的研究报道, 一例脂蛋白肾病患者 APOE 基因分析显示, 在氨基酸 173 处有一个 T-C 点突变, 导致脯氨酸残基取代亮氨酸残基, 这在以前没有报道过, 作者将此突变命名为 ApoEchengdu (c.518t>c, p.l173p)。

另有研究报道巨噬细胞 Fc- γ 受体功能缺陷可能参与 LPG 的发生。Kanamaru 等[9]人报道了一种与移植植物抗宿主病相关的 Fc- γ 受体(FcR γ)缺失导致小鼠 LPG 的产生, 而与 APOE 突变无关; Ito 等[10]通过注射与巨噬细胞功能受损相关的各种 APOE 载体, 在 APOE 和 FcR γ 双敲除小鼠模型中产生类似脂蛋白肾病的变化。有研究报道, 在临床中使用蛋白 A 柱对脂蛋白肾病进行免疫吸附治疗的良好效果进一步证实了 FcR γ 的作用[11], 由于蛋白 A 与免疫球蛋白 G (IgG)的 Fc 部分具有很强的亲和力, 并起到类似 FcRc 的作用, 因此蛋白 A 可以通过吸收脂蛋白肾病中沉积的脂蛋白来改善脂蛋白肾病, 尽管其与脂蛋白的结合能力尚不清楚。这些实验和临床结果均表明巨噬细胞损伤是导致脂蛋白肾病发展的关键因素之一。

目前报道均表示糖皮质激素及细胞毒性药物对脂蛋白肾病无明显疗效, 且该病患者接受肾移植后几个月均复发, 表现为蛋白尿或移植性肾功能衰竭[12][13]。目前脂蛋白肾病的治疗手段主要是降脂、减少尿蛋白、保护肾功能、利尿等对症治疗, 作者 Ryosuke Usui 等[14]对一例脂蛋白肾病患者进行 5 年的随访, 主要给予普罗布考、苯扎贝特降脂、氯沙坦等治疗, 发现患者尿蛋白较前有明显改善, 肾功能没有明显进展恶化, 在 1 年后重复肾活检观察到肾小球脂蛋白沉积无明显改变。Hu 等[15]人对中国西南地区同一县非亲属关系的 35 例肾活检诊断为脂蛋白肾病患者进行随访, 患者进行非诺贝特降脂治疗, 6 例患者完全缓解(蛋白尿低于 0.3 g/天, 血清肌酐稳定), 并严格控制其血脂水平(血清载脂蛋白和甘油三酯低于 100 mg/dl), 在 3 年的随访中, 非诺贝特治疗的患者生存率较高, 肾功能稳定。重复肾活检可见肾小球内

脂栓子部分或完全消失。综合现有研究报道,降脂治疗可有效地改善 LPG 患者高脂血症,减轻蛋白尿,但对肾脏病理改变仍然存在争议。研究还发现,蛋白 A 免疫吸附治疗对脂蛋白肾病有较好疗效,可减轻蛋白尿,降低血脂,延缓肾功能进展[16]。新近研究报道,双重血浆置换可清除患者体内 APOE 及 LDL,缓解脂蛋白肾病患者临床表现及实验室结果,改善脂蛋白肾病的预后[17]。近年有报道[18]通过中医治疗 2 例 LPG 患者,主要采用健脾渗湿,活血化瘀、软坚化痰法,发现在消除水肿,降低血肌酐,减少蛋白尿等取得了一定疗效。当前研究均提示本病预后并不理想, LPG 初期即可存在肾功能不全,后期近半数进展为终末期肾衰竭。尽管目前研究对其临床特点、病理改变、发病机制以及治疗预后有了一定的认识,但其具体的发病机制及有效治疗方案尚需进一步研究。

4. 结论

脂蛋白肾病是一种罕见的肾小球疾病,诊断主要依据典型的病理学特点,其临床表现主要为肾病综合征,因此在临床工作中,在未进行肾活检穿刺的情况下,易误诊为原发性肾病综合征,因而给予患者足量激素治疗,甚至在激素治疗效果不佳时,联合免疫抑制剂治疗,但患者临床症状及实验室指标改善不明显,如若长期使用激素及免疫抑制剂可能会带来相应的副作用,比如血压血糖升高、消化道溃疡、感染、股骨头坏死等,严重者可危及患者生命,因此,提醒临床医生,对于肾病综合征或蛋白尿患者应尽早行肾活检术明确病因及病理类型,无肾活检穿刺术条件的医院,在给予足量足疗程激素治疗效果不佳时,需考虑少见病,建议患者到有肾穿刺活检术的医院进一步明确;临床医生在工作闲瑕时间,需努力学习专业知识,切实提高临床医生对于疾病的诊治和管理,使更多患者获益。

参考文献

- [1] Liberopoulos, E., Siamopoulos, K. and Elisaf, M. (2004) Apolipoprotein E and Renal Disease. *American Journal of Kidney Diseases*, **43**, 223-233. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.10.013>
- [2] Saito, T., Ishigaki, Y., Oikawa, S. and Yamamoto, T.T. (2002) Etiological Significance of Apolipoprotein E Mutations in Lipoprotein Glomerulopathy. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **12**, 67-70. [https://doi.org/10.1016/S1050-1738\(01\)00148-7](https://doi.org/10.1016/S1050-1738(01)00148-7)
- [3] Saito, T., et al. (1999) Lipoprotein Glomerulopathy: Renal Lipidosis Induced by Novel Apolipoprotein E Variants. *Nephron*, **83**, 193-201. <https://doi.org/10.1159/000045511>
- [4] 王秋媛. 脂蛋白肾病发病机制研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2014, 34(3): 414-419.
- [5] Rall Jr., S.C., Weisgraber, K.H. and Mahley, R.W. (1982) The Complete Amino Acid Sequence. *The Journal of Biological Chemistry*, **257**, 4171-4178.
- [6] Oikawa, S., Matsunaga, A., Satio, T., et al. (1997) Apolipoprotein E Sendai (Arginine 145 Proline): A New Variant Associated with Lipoprotein Glomerulopathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **8**, 820-823.
- [7] 潘永利, 陈育青, 张宏, 等. 四例脂蛋白肾病患者载脂蛋白 E 基因突变筛查[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 8(1): 449-453.
- [8] Wu, H., Yang, Y. and Hu, Z. (2018) The Novel Apolipoprotein E Mutation ApoE Chengdu (c.518T > C, p.L173P) in a Chinese Patient with Lipoprotein Glomerulopathy. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **25**, 733-740. <https://doi.org/10.5551/jat.41996>
- [9] Kanamaru, Y. (2002) Chronic Graft-versus-Host Autoimmune Disease in Fc Receptor Chain-Deficient Mice Results in Lipoprotein Glomerulopathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, 1527-1533. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000015615.14428.67>
- [10] Miyahara, Y., et al. (2012) Scavenger Receptor Expressions in the Kidneys of Mice with Lipoprotein Glomerulopathy. *Clinical and Experimental Nephrology*, **16**, 115-121. <https://doi.org/10.1007/s10157-011-0554-6>
- [11] Zhang, X., Hong, L.Z., Jun, L.S., et al. (2008) Successful Treatment of Patients with Lipoprotein Glomerulopathy by Protein A Immunoabsorption: A Pilot Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **24**, 864-869. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn555>
- [12] Andrews, P.A., O'Donnell, P.J., Dilly, S.A., et al. (1997) Recurrence of Lipoprotein Glomerulopathy after Renal

-
- Transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **12**, 2442-2444. <https://doi.org/10.1093/ndt/12.11.2442>
- [13] Shimizu, M., Ohno, T., Kimoto, H., Hosono, S. and Nozawa, M. (2001) A Newborn Infant with Lipoprotein Glomerulopathy Associated with Congenital Nephrotic Syndrome. *Pediatrics International*, **43**, 78-80. <https://doi.org/10.1046/j.1442-200x.2001.01344.x>
- [14] Usui, R., Takahashi, M., *et al.* (2016) Five-Year Follow-Up of a Case of Lipoprotein Glomerulopathy with APOE Kyoto Mutation. *CEN Case Reports*, **5**, 148-153. <https://doi.org/10.1007/s13730-016-0214-5>
- [15] Hu, Z.X., Huang, S.M., Wu, Y., *et al.* (2014) Hereditary Features, Treatment, and Prognosis of the Lipoprotein Glomerulopathy in Patients with the APOE Kyoto Mutation. *Kidney International*, **85**, 416-424. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.335>
- [16] 杨聚荣, 何娅妮, 林利容, 等. 免疫吸附治疗重症脂蛋白肾病 1 例报道[J]. 中国血液净化, 2006, 11(5): 816-818.
- [17] Li, W., Wang, Y., Han, Z., *et al.* (2014) Apolipoprotein E Mutation and Double Filtration Plasmapheresis Therapy on a New Chinese Patient with Lipoprotein Glomerulopathy. *Kidney and Blood Pressure Research*, **39**, 330-339. <https://doi.org/10.1159/000355810>
- [18] 晋中恒, 郭术莲, 蒋松, 等. 脂蛋白肾病治验 2 例[J]. 临床合理用药, 2013, 6(3): 132-133.