

干燥综合征合并双侧肾盂扩张积水3例并文献复习

马 柯¹, 卢祥云², 梁宏达^{3*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛胶州中心医院, 山东 青岛

³青岛大学附属医院风湿免疫科, 山东 青岛

Email: *qdlhd@126.com

收稿日期: 2021年7月4日; 录用日期: 2021年8月2日; 发布日期: 2021年8月9日

摘 要

目的: 结合文献报道3例干燥综合征合并双侧肾盂扩张积水病例, 以引起临床医生的重视, 为以后深入探讨其发病机理及临床诊疗提供病例支持。方法: 报道3例干燥综合征双侧肾盂扩张积水病例并进行相关文献复习。结果: 患者确诊为干燥综合征, 后出现双侧肾盂扩张积水, 治疗原发病后此症状消失, 考虑两者之间存在某些关联。结论: 原发干燥综合征可导致肾盂扩张积水, 可能与“自身免疫性上皮炎”相关, 这需要我们医务工作人员进一步探索其中的奥秘。

关键词

原发干燥综合征, 肾盂扩张积水, 自身免疫性上皮炎

Sjogren's Syndrome with Bilateral Dilated Hydronephrosis: Report of Three Cases and Review of Literature

Ke Ma¹, Xiangyun Lu², Hongda Liang^{3*}

¹Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Qingdao Jiaozhou Central Hospital, Qingdao Shandong

³Department of Rheumatology and Immunology, Qingdao University Affiliated Hospital, Qingdao Shandong

Email: *qdlhd@126.com

Received: Jul. 4th, 2021; accepted: Aug. 2nd, 2021; published: Aug. 9th, 2021

*通讯作者。

Abstract

Objective: To report 3 cases of Sjogren's syndrome complicated with bilateral hydronephrosis in order to arouse the attention of clinicians and provide case support for the in-depth study of its pathogenesis and clinical diagnosis and treatment in the future. **Methods:** Report 3 cases of bilateral hydronephrosis with Sjogren's syndrome and review the relevant literature. **Results:** The patient was diagnosed with Sjogren's syndrome, and then developed bilateral hydronephrosis. This symptom disappeared after treatment of the primary disease. It is considered that there is some relationship between the two. **Conclusion:** Primary Sjogren's syndrome can lead to dilated hydronephrosis, which may be related to "autoimmune epitheliitis", which requires our medical staff to further explore the mystery.

Keywords

Primary Sjogren's Syndrome, Dilated Hydronephrosis, Autoimmune Epitheliitis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)是一种以口眼干为主要症状,可伴有多脏器损害的慢性系统性自身免疫性疾病。约三分之二的患者会出现系统损害[1],其病理基础为上皮组织中淋巴细胞的浸润[2]。自身免疫性上皮炎为SS的病理基础,多脏器损害中,肾脏损害尤为严重,常出现肾小管间质病变[3]。而目前就SS与肾盂扩张积水的关系相关报道较少。现结合3例相关案例探讨SS与肾盂扩张积水之间的关系,并进行相关文献的复习。

2. 病例资料

[病案1]患者因“口干、眼干10余年,呕吐、腹泻2月”于2013-08-02第一次入住风湿免疫科,查体:BP:120/80 mmHg,体型消瘦,舌干少津,牙齿缺失。心肺查体未见异常;腹软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,肠鸣音活跃;双下肢无水肿。辅助检查:ANA:阳性,核颗粒型1:320,均质型1:100;ENA:抗核糖核酸蛋白抗体弱阳性(+),抗Sm抗体弱阳性(+),抗SSA抗体阳性(+++),抗Ro-52抗体阳性(+++),抗ds-DNA抗体弱阳性(+);血钾3 mmol/L;尿常规:蛋白3+;24小时尿蛋白:3.34 g/24 h;血沉11.9 mm/1 h;C反应蛋白0.9 mg/l;补体C3 0.5 g,补体C4 0.09 g/l;类风湿因子1.4 IU/ml;TB-spot阳性。腹部彩超:1)双肾积水(轻度)-右肾盂分离扩张,内径约1.6 cm,左肾盂分离扩张,内径约1.5 cm;2)膀胱黏膜增厚、毛糙;腹部立位片:1)腹水,左上腹部结节状高密度影;膀胱镜活检病理:(膀胱黏膜左侧壁、右侧壁)少许黏膜组织呈慢性炎,抗酸(-)。胸部HRCT:双肺多发含气囊腔、结节、条索影、钙化灶,考虑肺间质性改变可能性大。当时住院期间考虑诊断为“干燥综合征、间质性肺炎并感染、肠系膜血管炎、低钾血症、肾积水、膀胱炎、胃溃疡”。给予激素、羟氯喹抑制炎症、环磷酰胺(累积剂量0.4 g)免疫抑制,乙酰半胱氨酸片抗纤维化、抗感染,补钾、保胃,补钙等治疗,住院期间2013-08-14日复查泌尿系彩超:右肾积水(轻度)-右肾盂分离扩张,内径约1 cm,左肾无分离扩张,慢性膀胱炎。

患者症状好转出院。院外继续予以激素抑制炎症，保胃，补钙等对症治疗，规律门诊随访。院外随访 8 年余，患者反复出现肾盂扩张积水。

[病案 2]患者因“多发性龋齿 9 年，口干、眼干 2 年，发热 7 天”于 2011-03-21 日第一次入住风湿免疫科。入院前 9 年出现多发龋齿、牙齿片状脱落，未重视。入院前 6~7 年出现左侧腮腺肿大，共 2 次，当地医院庆大霉素治疗后好转(具体不详)。入院前 2 年，出现口干、眼干，伴有进干食困难，偶有发热、咳嗽，当地医院诊断为干燥综合征，给予激素、帕夫林治疗后症状好转出院。院外服用激素 1 月余，后自行停药。入院前 7 天患者因受凉后出现发热，最高体温 40℃，伴畏寒、头痛头晕。查体：BP：120/70 mmHg，右颌下、双侧颈部可触及黄豆大小淋巴结，无触痛，活动度可。双眼睑浮肿，球结膜略充血。口干少津，舌质绛红，口内多枚义齿，咽部充血。双肺呼吸音粗，可闻及散在干湿啰音，心律齐，腹软，无压痛、反跳痛。双下肢无明显水肿。辅助检查：血常规(2011-03-22)：白细胞计数： $4.54 \times 10^9/L$ ，红细胞计数： $3.38 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白：81 g/L，血小板： $217 \times 10^9/L$ ；血钾 3 mmol/L；尿常规：尿蛋白-，尿隐血-；胸部 CT：双下肺慢性炎症改变，双侧胸腔少量积液；上腹部 CT：胃大部切除术后，腹腔内积液；双肾未见明显异常。腹部超声：肝内略高回声结节，考虑血管瘤可能大，双肾窦无分离扩张。腮腺动态显像：双侧唾液腺未显影，提示摄取功能重度受损，符合干燥综合征表现。(唇腺活检)病理诊断：少许涎腺组织呈慢性炎伴间质纤维化。诊断：1) 干燥综合征 2) 肺部感染 3) 胃间质瘤切除术后；给予甲强龙、硫酸羟氯喹抗炎、抗感染、护胃等治疗后患者好转出院。出院后未规律服用药物。后患者因“多发性龋齿 9 年，口干、眼干 2 年，腹泻 2 月”于 2011-09-11 日入住我科。入院前 2 月出现腹痛、腹泻，多至 8 次/天，少至 3~4 次/天，伴恶心呕吐，当地医院治疗后，症状未见明显缓解。2011-09-02 日开始出现左侧眼睛视物视野缺失，未至眼科治疗。查体：BP：105/60 mmHg，神志清，左眼上半视野缺损，舌面干燥无苔，数颗义齿。颈部未及颈部淋巴结肿大。腹软，全腹压痛，无反跳痛，肝脾未及肿大。左侧肾区触诊略饱满，双侧肾区叩击痛，左侧为著。辅助检查：补体 C3 0.44 g，补体 C4 0.074 g/l；血沉：30 mm/1 h；C 反应蛋白 < 3.08 mg/L；尿常规：尿蛋白-，尿隐血-；尿培养：肺炎克雷伯杆菌，腹部 CT：1) 腺性膀胱炎并双侧肾盂输尿管扩张，肾功能损害可能性大；2) 腹腔内少量积液；3) 肝门胰头区淋巴结肿大；腹部 B 超：胆总管结石并胆系扩张 双肾结石 双肾积水(右肾窦分离扩张 2.9 cm，左肾窦分离扩张 3.3 cm)、双输尿管扩张(最宽处约 1 cm)。膀胱镜检查：膀胱后唇明显抬高，内见大量小梁形成，未见明显新生物，输尿管口未窥清。妇科超声：子宫腺肌症。诊断：“1) 干燥综合征 2) 双侧肾盂积水 双侧输尿管扩张原因待查 3) 视神经病变 视野缺损(左眼) 4) 子宫腺肌症 5) 肝囊肿 6) 胆总管结石”，给予甲强龙抗炎、抗感染、地塞米松球后注射、保胃、补钙对症治疗后好转出院。随访 8 年，患者多次复查腹部 CT 及泌尿系彩超均未再出现肾盂积水及输尿管扩张。

[病案 3]患者因“口眼干燥 4 年。”于 2019 年 08 月 08 日第一次入住我院风湿免疫科。患者 4 年前无明显诱因出现口眼干燥，伴眼分泌物增多，未引起重视。2 年前于我院门诊就诊，查免疫球蛋白测定(血)：-；抗双链 DNA 测定：-；补体测定：补体 C3 0.86 g/L；抗核抗体及滴度测定：抗核抗体阳性，1:10,000 着丝点。不排除干燥综合征，予帕夫林、六味地黄丸治疗，患者服药 1 月后自行停药，近 2 年未诊治。后患者因口眼干燥加重，伴进食哽噎感于 2019 年 08 月 08 日第一次入住我科。查体：舌面干燥。颈部无肿块。心肺腹查体未见明显异常。辅助检查：抗核抗体：阳性着丝点型 1:3200；ENA 抗体谱：抗着丝点抗体阳性，抗 SSA 抗体阳性+++，抗 Ro-52 抗体阳性++，抗 SSB 抗体阴性。血常规、CRP、血沉、RF、抗 CCP 抗体、免疫球蛋白测定、肝肾功未见明显异常。泪液分泌检查示：干眼病。泌尿系统超声：右肾积水(右肾盂分离扩张，宽约 0.5 cm)，右侧输尿管上段扩张(右侧输尿管上段宽约 0.5 cm)。诊断：1) 干燥综合征 2) 右肾积水。给予羟氯喹治疗原发病，好转出院。随访 2 年，未再出现肾盂积水及输尿管扩张。

3. 讨论及文献复习

SS 累及肾脏时常为非特异性临床表现, 肾小管间质最常受累[3]。SS 可合并肾小管酸中毒, 主要病理改变为间质性炎症, 临床上可表现为 I 型肾小管酸中毒(renal tubule acidosis, RTA)及低钾性麻痹, 也可伴有肾钙化、肾结石等。本文患者并未合并肾小管性酸中毒, 但却合并较为罕见的肾盂扩张积水等临床表现。肾盂扩张积水为一影像学诊断名称, 其原因可有多种, 肿瘤、炎症、结石、先天性畸形及系统性疾病如 SLE 等。

“自身免疫性上皮炎(Autoimmune epithelitis)”为 SS 的主要发病机制, 主要累及淋巴细胞[4]。而淋巴细胞除存在于唾液腺和泪腺等外分泌腺体, 还存在于腺外上皮, 如肺、肝胆管和肾上皮等[5]。SS 还可累及胰腺, 引起各级胰管狭窄, 导致胰液引流不畅, 最终导致胰腺炎的发生[6]。有文献报道称“自身免疫性上皮炎”的肾脏浸润类似于唇腺, 但两者的炎症细胞种类浸润不同, 肾脏炎症等病理机制更为复杂, 除有淋巴细胞浸润外, 还有浆细胞以及单核细胞的浸润[7]。本案例的肾盂扩张积水可能与“自身免疫性上皮炎”有关, 但具体机制有待进一步探索。

目前有部分研究表明 SS 可能与肾盂积水扩张相关。有文献指出, 抑制性异二聚体配偶体-DNA 结合(ID)和 E 蛋白的相关研究表明: *Id2* +/- 或 *Id2* -/- 小鼠可出现先天性肾积水, 肾积水可能与输尿管肾盂连接处的平滑肌肥大有关, 当 ID2 水平降低可以刺激 E 蛋白依赖性肌生成, 但 E-蛋白质的通常作用是抑制增殖; ID3 纯合子(*Id3* -/-)小鼠可出现类似于 SS 的症状, ID3 基因失活的作用可能与淋巴细胞分化有关, 而 E 蛋白依赖性淋巴细胞分化缺陷可导致 SS [8]。现国内外缺少人类干燥综合征合并肾盂积水扩张相关基因方面研究的报道。

本次案例报道并文献复习, 缺少 IgG4 相关项目的检查, 资料并非完善, 但患者多次行腹部超声及 CT 显示未见腹膜后纤维化, 无肿瘤、结石、反复感染等导致泌尿系梗阻证据, 且排除脊髓损伤、神经病变等所致神经源性膀胱, 故推测肾脏病变主要与干燥综合征原发病相关。SS 合并肾盂积水多次反复发生, 激素治疗有效, 可能为可逆性改变, 治疗上以原发病的治疗为主。由于鲜有 SS 合并肾盂扩张积水的报道, 本次案例报道可提示医务工作人员在临床上多收集相关方面的资料, 探讨其发病机理及诊疗规范。

参考文献

- [1] 干燥综合征诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010(11): 766-768.
- [2] Arman, F., Shakeri, H., Nobakht, N. and Kamgar, M. (2017) A Case of Kidney Involvement in Primary Sjogren's Syndrome. *American Journal of Case Reports*, **18**, 622-626. <https://doi.org/10.12659/AJCR.903476>
- [3] 王婧, 陈丽萌. 原发干燥综合征肾脏损害临床病理特点及治疗进展[J]. 中国医学科学院学报, 2018, 40(2): 268-278.
- [4] 高君, 王炳元. 自身免疫性上皮细胞炎与原发胆管性肝硬化[J]. 中华肝病杂志, 2014, 22(11): 866-868.
- [5] Mavragani, C.P. and Moutsopoulos, H.M. (2014) Sjogren's Syndrome. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **9**, 273-285. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104728>
- [6] 王欣荣. 干燥综合征合并慢性胰腺炎继发 Wernicke 脑病一例[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(7): 492-493.
- [7] 吴敏, 潘解萍. 原发性干燥综合征肾脏损害的病理及其临床相关性分析[J]. 中华风湿病学, 2007, 11(4): 221-224.
- [8] Wang, L.-H. (2015) E-Proteins and ID-Proteins: Helix-Loop-Helix Partners in Development and Disease. *Developmental Cell*, **35**, 269-280. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2015.10.019>