

巨核细胞性间质性肾炎研究进展

姜 玲, 焦晨峰综述, 程 震审校

【摘要】 巨核细胞性间质性肾炎是一种罕见的常染色体隐性遗传性肾小管间质疾病。通常表现为缓慢进展的慢性肾疾病, 导致成年早期终末期肾功能障碍, 部分患者可合并其他肾小球疾病。肾病理特征性改变为肾小管上皮细胞核体积明显增大, 细胞核深染, 外形轮廓不规则, 呈灶性分布。病理上需与其他病因导致肾小管上皮细胞核增大相鉴别。FAN1 基因突变是诊断金标准。临床上对于肾病理见肾小管上皮细胞核增大患者, 及早完善基因检测, 以避免漏诊和误诊。目前尚无有效的治疗手段。文章主要就其发病机制、临床特点及治疗进行综述。

【关键词】 巨核细胞性间质性肾炎; 间质性肾炎; FAN1 基因; 治疗; 预后

【中图分类号】 R586 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)01-0073-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.01.016

Research progress of karyomegalic interstitial nephritis

JIANG Ling, JIAO Chen-feng reviewing, CHENG Zhen checking

(National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Jinling Hospital, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Megakaryocytic interstitial nephritis is an uncommon autosomal recessive hereditary renal tubular interstitial disease. KIN usually presents as a slowly progressing chronic kidney disease leading to end stage renal dysfunction in early adulthood and some patients may be combined with other glomerular diseases. Karyomegalic tubular epithelial cells are characterized by markedly enlarged nuclei with irregular outlines, and hyperchromatic and prominent nucleoli. It should be distinguished from other causes of renal tubular epithelial cell nuclear enlargement. FAN1 gene mutation is the gold standard for diagnosis. Early genetic testing can make a correct diagnosis. At present, there is no effective treatment. This article mainly reviews the pathogenesis, clinical features and treatment of KIN.

【Key words】 megakaryocytic interstitial nephritis; interstitial nephritis; Fan1 gene; treatment; prognosis

0 引 言

巨核细胞性间质性肾炎(karyomegalic interstitial nephritis, KIN)是一种罕见的常染色体隐性遗传性肾小管间质疾病, 距发现至今有 40 多年的历史。1974 年 Burry^[1] 首先报道 1 例年轻女性死于肝细胞癌患者, 尸检肾小管上皮细胞核体积明显增大。1979 年由 Mihatsch 等^[2] 报告 3 例逐渐进展性肾功能不全患者, 其中 2 例为兄弟关系, 特征病理改变肾小管上皮细胞核体积明显增大, 伴有间质的炎症,

肾小管萎缩及间质纤维化, 并将此病命名为 KIN。

1 流行病学

目前 KIN 全世界报道 50 余例, 虽然该病认为是常染色体隐性遗传性疾病, 但仅 14 例遗传家系被发现^[3]。巨核细胞间质性肾炎在肾活检病理检查中不到 1%, 疾病真正发生率可能被低估。该病发病无性别及种族倾向, 以青年患者多见, 也有报告儿童起病。该病预后欠佳, 逐渐进展至终末期肾病, 进入终末期肾病中位年龄是 33 岁(25 ~ 55 岁)^[4]。

作者单位: 210002 南京, 东部战区总医院(原南京军区南京总医院)国家肾脏疾病临床医学研究中心(姜 玲, 焦晨峰, 程 震)

通信作者: 程 震, E-mail: chengzhen33@hotmail.com

2 发病机制

巨核细胞间质性肾炎患者是环境易感性与 DNA 损伤修复异常所致。不到 50% 的患者有明确的家族史。1995 年 Spoendlin 等^[5]第一次提出 KIN 是一种基因缺陷性疾病。2012 年 Zhou 等^[6]确定 FAN1 基因为该病的致病基因,该基因位于第 15 号染色体。KIN 是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病。FAN1 基因编码范可尼贫血相关核酸酶 1 (fanconi anemia-associated nuclease 1),该酶是范可尼贫血 DNA 损伤修复通路中的成员之一,是 DNA 链间交联损伤修复途径的重要因子。DNA 链间交联是最具有毒性 DNA 损伤,可导致 DNA 复制及转录停滞,诱导姐妹染色体互换。与范可尼贫血蛋白 (fanconi anemia, FA) 基因不同, FAN1 基因突变并不会导致范可尼贫血相关临床表现,如多样化先天畸形、进行性骨髓衰竭、色素沉着症、恶性血液系统肿瘤及实体肿瘤倾向。这可能与 FAN1 基因主要表达在肾、肝及神经元组织相关^[6]。DNA 复制错误或在外界环境损伤因子的作用下,双链 DNA 出现链间交联,范可尼贫血蛋白 M (fanconi anemia group M, FANCM) 识别并结合到 DNA 损伤位点,招募并参与 FA 核心复合体到停滞的复制叉,使范可尼贫血互补群 D2 (fanconi anemia complementation group D2, FANCD2) 和范可尼贫血互补群 1 (fanconi anemia complementation group 1, FANCI) 单泛素化,阻断细胞周期复制,为 DNA 修复创造条件。单泛素化的 FANCD2 招募 FAN1,精确剪切并修复 DNA^[7]。当 FAN1 基因突变, DNA 链间交联不能正确修复,导致细胞增殖受阻,最终导致巨核细胞间质性肾炎。FAN1 对肾脏 DNA 链间交联损伤具有特异性,这可能解释 FAN1 基因突变肾脏受累临床表现重相关^[6]。

另有研究发现, FAN1 基因的缺陷可能与癌症相关,携带有缺陷的 Fan1 核酸酶结构域的老年小鼠最终会发展为肺癌和肝淋巴瘤^[8], FAN1 的 p. M50R 基因突变增加患结直肠癌的风险^[9],并且在人类遗传性胰腺癌中作为种系突变发生^[10]。在超过 5000 名临床怀疑具有结直肠癌、卵巢癌、乳腺癌和其他癌症遗传易感性的癌症患者中, 0.35% 的单等位基因致病性 FAN1 变异被鉴定出来,提示 FAN1 的突变在癌症进展和易感性有关^[11]。

3 临床及肾病理表现

KIN 患者肾损害临床表现为不同程度的血肌酐升高,少量蛋白尿,通常 24 h 尿蛋白定量 <1 g,超过 75% 的患者出现肾性糖尿,不到 1/3 的患者出现尿沉渣异常,临床表现为镜下血尿,不到 1/3 的患者伴有高血压^[4]。部分患者尿液细胞学检查可见巨核细胞^[4-5]。尿液细胞学检查诊断 KIN 价值不明,但对有 KIN 家属史具有筛选出潜在高危患者。肾外表现临床症状较轻,约 50% 的患者表现为反复的呼吸道感染和肝功能异常。胸部 CT 可见支气管扩张,肝功能包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶及 γ -谷氨酰转肽酶升高,肝穿刺病理上可见肝内胆汁淤积及门静脉纤维化^[12],肺活检可见肺间质纤维化,可见散在巨核细胞^[13]。目前仅有 1 例文献报告以肺脏受累起病,但尿检及肾功能正常^[14]。

巨核细胞间质性肾炎肾病理特征性的改变为光镜下肾小管上皮细胞核增大,可达正常细胞核的 2~5 倍,直径 10~30 μm ,细胞核深染,外形轮廓不规则,呈灶性分布,可累及整个肾小管包括近端肾小管及远端肾小管,偶有肾小球及肾血管受累。此外,还包括非特异性的肾小管萎缩/间质纤维化、肾小球硬化及血管病变。免疫荧光包括 IgG、IgA、IgM、C3、C4、C1q、 κ 及 λ 轻链染色阴性^[5,15]。Spoendlin 等^[5]推测在细胞复制周期 G2 期停止导致细胞核增大。这些核异常增大为非整倍体,不会进入有丝分裂阶段,电镜下异常增大的核未见有丝分裂及包涵体结构。且 Ki-67 和 PCNA 染色通常阴性。

4 鉴别诊断

多种病因可导致肾小管上皮细胞核增大,包括病毒感染(巨细胞病毒、EB 病毒、HIV)、细胞毒性药物(异环磷酰胺、锂制剂、铂类等药物)、重金属(铅、铋)、放射及真菌毒素尤其是赭曲霉毒素 A^[5]。赭曲霉毒素 A 是曲霉菌属和青霉菌属产生的真菌毒素,广泛分布于自然界,人类通过摄入被污染的食物进入体内,导致巴尔干地方肾病及肾小管上皮细胞核增大。然而,何种危险因素导致赭曲霉毒素 A 在人体血液和尿液升高并不清楚,推测可能与赭曲霉毒素 A 代谢基因缺陷相关^[16]。近期有日本学者发现新型抗肿瘤药物 PD-1 抑制剂纳武单抗在治疗 1 例肾细胞癌及 1 例肺癌过程中,血肌酐升高,

肾穿刺活检见肾小管上皮细胞核明显增大且 Ki67 染色阳性,2 例患者均停用纳武单抗,其中 1 例接受糖皮质激素治疗,2 例患者肾功能恢复正常^[17]。临床上肾穿刺活检提示肾小管细胞核明显增大,需进一步仔细追问病史,明确患者有无有无病毒感染依据,有无接触细胞毒性药物、重金属、真菌毒素,有无接受放射线等继发因素所致。另还有很多抗肿瘤药物引起肾脏损伤表现为间质性肾炎表现,需要通过肾活检鉴别^[18]。

5 合并其他肾病

KIN 可合并多种肾病。国内梁丹丹等^[19]及王自良等^[20]各报道 1 例 KIN 合并 IgA 肾病。Spoendlin 等^[5]报道 4 例 KIN,其中第 4 例经电镜检查合并薄基底膜肾病。Radha 等^[21]报道 1 例巨核细胞间质性肾炎合并局灶节段性肾小球硬化。Law 等^[22]报道 1 例 KIN 合并少见的白细胞趋化因子 2 型(ALECT2)肾淀粉样变性病。KIN 合并其他肾病并不少见。在明确诊断过程中需注意有无合并其他肾病,以避免漏诊。

6 治 疗

KIN 目前无有效治疗方法,预后欠佳。Lucisano 等^[23]报道 1 例 33 岁女性尿检阴性肾功能受损的巨核细胞间质性肾炎患者,给予 ACEI 联合小剂量抗醛固酮药物治疗,随访 12 个月肾功能稳定。Ravindran 等^[24]报道 1 例巨核细胞间质性肾炎患者,妹妹供肾,移植后 24.7 月肾功能稳定。Bhandari 等^[25]报道 6 例巨核细胞间质性肾炎患者,其中 2 例为兄妹关系,因终末期肾病行肾移植后,最终因移植后肺部感染死亡。Murray 等^[26]总结 8 例巨核细胞间质性肾炎患者行移植治疗,其中 7 例行肾移植,1 例行肺移植。1 例患者移植后发现结肠癌,后因脓毒症死亡。2 例兄妹关系,均在 50 岁前进入终末期肾病,后接受肾移植治疗,其中 1 例于术后 18 个月罹患小细胞肺癌,化疗 6 个月后死亡。另 1 例术后 6 年罹患前列腺癌及全身 30 多处皮肤癌。3 例在移植后 1 年内因脓毒症死亡,仅有 1 例患者在移植 10 年后肾功能正常。给予 KIN 患者 ACEI 或 ARB 制剂可能延缓肾功能进展。移植后 KIN 患者预后差,其感染风险及肿瘤发生率高,FAN1 基因缺陷患者在移植后接受免疫抑制治疗,抑制核酸合成,导致

感染及潜在肿瘤发生率升高。目前尚无证据表明 KIN 移植后复发。

7 结 语

KIN 是一种罕见的常染色隐性遗传性肾小管间质疾病,临床表现隐匿。对于青年患者尿检轻,肾功能逐渐进展,合并反复呼吸道感染、肝功能异常,需考虑 KIN 并积极完善肾穿刺活检。肾活检特征性改变是肾小管上皮细胞核增大,核深染且不规则,基因检测为金标准。及时正确的诊断可避免不恰当的药物治疗。目前尚无有效的药物治疗手段,肾移植后感染风险及肿瘤发生率高。

【参考文献】

- [1] Burry AF. Extreme dysplasia in renal epithelium of a young woman dying from hepatocarcinoma[J]. *J Pathol*, 1974, 113(3): 147-150.
- [2] Mihatsch MJ, Gudat F, Zollinger HU, et al. Systemic karyomegaly associated with chronic interstitial nephritis. A new disease entity? [J] *Clin Nephrol*, 1979, 12(2):54-62.
- [3] Rejeb I, Jerbi M, Jilani H, et al. New familial cases of karyomegalic interstitial nephritis with mutations in the FAN1 gene[J]. *BMC Med Genomics*, 2021, 14(1):160.
- [4] Isnard P, Rabant M, Labaye J, et al. Karyomegalic Interstitial Nephritis: A Case Report and Review of the Literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(20):e3349.
- [5] Spoendlin M, Moch H, Brunner F, et al. Karyomegalic interstitial nephritis: further support for a distinct entity and evidence for a genetic defect[J]. *Am J Kidney Dis*, 1995, 25(2): 242-252.
- [6] Zhou W, Otto EA, Cluckey A, et al. FAN1 mutations cause karyomegalic interstitial nephritis, linking chronic kidney failure to defective DNA damage repair[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(8): 910-915.
- [7] Deshmukh AL, Porro A, Mohiuddin M, et al. FAN1, a DNA Repair Nuclease, as a Modifier of Repeat Expansion Disorders [J]. *J Huntingtons Dis*, 2021, 10(1):95-122.
- [8] Lachaud C, Moreno A, Marchesi F, et al. Ubiquitinated Fancd2 recruits Fan1 to stalled replication forks to prevent genome instability[J]. *Science*, 2016, 351(6275):846-849.
- [9] Belhadj S, Terradas M, Munoz-Torres PM, et al. Candidate genes for hereditary colorectal cancer: Mutational screening and systematic review[J]. *Hum Mutat*, 2020, 41(9):1563-1576.
- [10] Smith AL, Alirezaie N, Connor A, et al. Candidate DNA repair susceptibility genes identified by exome sequencing in high-risk pancreatic cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(2):302-312.
- [11] Fievet A, Mouret-Fourme E, Colas C, et al. Prevalence of Path-

- ogenic Variants of FAN1 in More Than 5000 Patients Assessed for Genetic Predisposition to Colorectal, Breast, Ovarian, or Other Cancers[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6):1919-1920.
- [12] Dash J, Saudan P, Paoloni-Giacobino A, *et al.* Case report: a 58-year-old man with small kidneys and elevated liver enzymes [J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1):107.
- [13] Akyürek LM, Hussein A, Nicholson AG, *et al.* Pulmonary manifestations of systemic karyomegaly [J]. *Respir Med Case Rep*, 2020, 29:101032.
- [14] Tagliente DJ, Voss JS, Peters SG, *et al.* Systemic karyomegaly with primary pulmonary presentation [J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(1):180-184.
- [15] Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, *et al.* AJKD Atlas of Renal Pathology: Karyomegalic Nephropathy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(1):e7.
- [16] Hassen W, Abid-Essafi S, Achour A, *et al.* Karyomegaly of tubular kidney cells in human chronic interstitial nephropathy in Tunisia: respective role of Ochratoxin A and possible genetic predisposition [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2004, 23(7):339-346.
- [17] Ryuzaki M, Tokuyama H, Uchiyama K, *et al.* Acute Interstitial Nephritis With Karyomegalic Epithelial Cells After Nivolumab Treatment—Two Case Reports [J]. *Clin Med Insights Case Rep*, 2019, 12:1179547619853647.
- [18] 石朋先,任贵生,胡伟新. 抗肿瘤药物相关肾损伤的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(6):652-656.
- [19] 梁丹丹,焦晨峰,程震,等. IgA 血管炎合并巨核细胞性间质性肾炎 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(6):586-590.
- [20] 王自良,倪晓娜,许菁,等. 巨核细胞性间质性肾炎一例 [J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(12):979-981.
- [21] Radha S, Tameem A, Rao BS. Karyomegalic interstitial nephritis with focal segmental glomerulosclerosis: A rare association [J]. *Indian J Nephrol*, 2014, 24(2):117-119.
- [22] Law S, Gillmore J, Gilbertson JA, *et al.* Karyomegalic interstitial nephritis with a novel FAN1 gene mutation and concurrent ALECT2 amyloidosis [J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1):74.
- [23] Lucisano G, Comi N, Cianfrone P, *et al.* An uncommon presentation of an uncommon nephropathy: the karyomegalic interstitial nephritis [J]. *J Nephrol*, 2013, 26(6):1188-1191.
- [24] Ravindran A, Cortese C, Larsen CP, *et al.* Karyomegalic interstitial nephritis in a renal allograft [J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(1):285-290.
- [25] Bhandari S, Kalowski S, Collett P, *et al.* Karyomegalic nephropathy: an uncommon cause of progressive renal failure [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(11):1914-1920.
- [26] Murray SL, Connaughton DM, Fennelly NK, *et al.* Karyomegalic Interstitial Nephritis: Cancer Risk Following Transplantation [J]. *Nephron*, 2020, 144(1):49-54.

(收稿日期:2021-03-21; 修回日期:2021-04-28)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕镗烽)