

# IgA肾病合并 Alport 综合征 1 例

张轶丹, 王利敏\*

桐乡市第一人民医院, 浙江 桐乡 314500

DOI:10.61369/MRP.2026050026

**摘要 :** IgA 肾病 (IgAN) 是全球最常见的原发性肾小球疾病, 也是终末期肾病的重要病因之一。Alport 综合征 (AS) 为少见遗传性基底膜肾病, 以血尿、肾功能进行性减退为主要表现。IgA 肾病合并 Alport 综合征临床极为罕见, 发病机制尚不明确, 尚无统一规范的诊疗方案, 患者总体预后欠佳。本文报道 1 例两种疾病共存的病例, 结合临床、实验室及病理检查明确诊断, 予针对性综合治疗。经长期规律随访, 患者肾功能、尿蛋白等指标控制良好, 病情稳定, 为临床类似病例的早期识别、诊断与个体化治疗提供参考。

**关键词 :** IgA 肾病; Alport 综合征; COL4A3; COL4A4; COL4A5

## One Case of IgA Nephropathy Complicated with Alport Syndrome

Zhang Yidan, Wang Limin\*

The First People's Hospital of Tongxiang, Tongxiang, Zhejiang 314500

**Abstract :** IgA nephropathy (IgAN) is the most common primary glomerular disease worldwide and one of the major causes of end-stage renal disease. Alport syndrome (AS) is a rare hereditary basement membrane nephropathy characterized by hematuria and progressive renal function decline. The coexistence of IgA nephropathy and Alport syndrome is extremely rare clinically, with unclear pathogenesis and no unified standardized diagnosis and treatment regimen, leading to generally poor prognosis. This paper reports a case of coexistence of the two diseases. The diagnosis was confirmed by clinical manifestations, laboratory and pathological examinations, and targeted comprehensive treatment was administered. After long-term regular follow-up, the patient's renal function, urinary protein and other indicators were well controlled, and the condition remained stable, providing a reference for the early identification, diagnosis and individualized treatment of similar clinical cases.

**Keywords :** IgA nephropathy; Alport syndrome; COL4A3; COL4A4; COL4A5

### 前言

IgA 肾病 (IgAN) 是全球发病率最高的原发性肾小球疾病, 也是终末期肾病的主要诱因, 其发病与免疫紊乱、遗传等多因素相关。Alport 综合征 (AS) 为 COL4A3/4/5 基因突变所致的遗传性基底膜肾病, 以血尿、进行性肾功能减退为核心表现, 部分患者伴感音神经性耳聋、眼部病变。二者病理机制与临床特征存在差异, 但均以肾脏损伤为主要表现, 且 IgA 肾病合并 Alport 综合征的临床病例极为罕见, 发病关联性尚未明确, 诊疗方案亦无统一标准, 临床易漏诊且预后较差。本文报道 1 例经病理及基因检测确诊的 IgAN 合并 AS 病例, 总结其诊疗过程与随访结果, 为临床此类罕见共病的识别、诊断及个体化治疗提供实践参考。

### 一、病例资料

#### (一) 一般资料

患者, 男, 33 岁, 因“发现尿检异常 1 天”为主诉于 2020 年 5 月 18 日入院。患者入院前 1 天社区卫生院体检提示尿蛋白 3+, 尿红细胞 40/ul, 遂住院进一步诊治。入院体格检查: T 36.9°C, P 86 次/分, R 19 次/分, BP 125/68mmHg, 神志清, 精神可,

扁桃体无肿大, 心律齐, 双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音, 腹软, 无压痛及反跳痛, 双下肢轻度浮肿。家族史: 患者母亲、女儿及儿子均尿红细胞阳性, 未行肾穿刺, 未诊治, 目前肾功能正常。辅助检查: 24 小时尿蛋白 1.37g, 尿常规: 蛋白尿 3+, 红细胞 57/ul; 血生化: 总蛋白 71.4g/L, 白蛋白 44.5g/L, 尿素氮 4.8mmol/L, 肌酐 102μmol/L, 尿酸 513μmol/L。抗核抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗肾小球基底膜抗体、肿瘤指标均正常; 血

作者简介: 张轶丹 (1996-), 女, 汉族, 浙江桐乡人, 本科学历, 住院医师, 一直从事肾脏病科工作研究。

通讯作者: 王利敏。

免疫固定电泳、血清游离轻链、血清蛋白电泳均阴性。胸部 CT 未见异常。泌尿系超声提示肾脏体积正常，未见异常。肾血管彩超未见肾动静脉受压及狭窄等病变。

### (二) 肾脏病理穿刺结果 (2020年5月26日)

1. 免疫荧光 (图1): IgA(3+), C3(2+), C1q(阴性), Kappa(1+), Lambda(1+), IgM(1+), IgG1(阴性), IgG2(阴性), IgG3(阴性), IgG4(阴性), PLA2R(阴性), THSD7A(阴性)。

2. 电镜 (图2): 基底膜厚薄不一，厚度约150-400nm，节段性基底膜致密层增厚，部分呈现撕裂状和蜘蛛网状。足突部分融合。系膜区可见电子致密物沉积，上皮下偶见电子致密物沉积。毛细血管管腔内见红细胞。

3. 光镜 (图3): 可见12个肾小球，其中3个肾小球球性硬化，其余肾小球体积增大，系膜细胞和系膜基质轻度增生，局灶节段性加重，系膜区嗜复红蛋白沉积，未见钉突样结构，未见系膜插入及双轨形成。可见1个小细胞纤维性新月体形成，个别肾小球囊周纤维化。

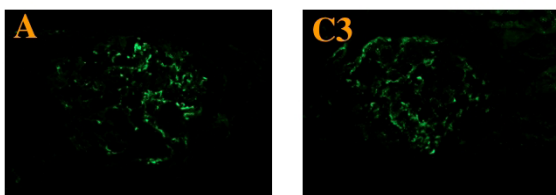


图1 免疫荧光

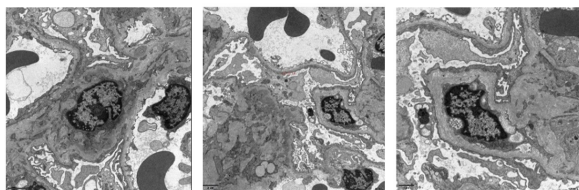


图2 电镜

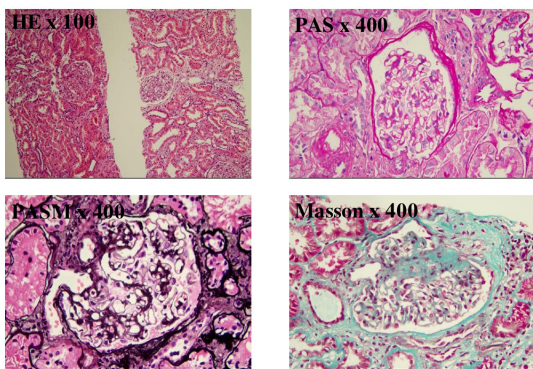


图3 光镜

### (三) 诊断

患者肾脏病理电镜提示基底膜厚薄不一，节段性增厚，部分呈撕裂状和蜘蛛网状，考虑 Alport 综合征，免疫组化: a3 肾小球基底膜，肾小管基底膜表达正常; a5 肾小球基底膜，包曼氏囊，肾小管基底膜表达正常。疾病相关基因测序分析 (图4): COL4A3 基因有1个杂合突变，经家系验证分析，c.2657-1G>A(splicing)由

于未收到父母样本，未进行基因变异来源验证，受检人之儿子该位点杂合变异，受检人之女儿位点杂合变异，根据美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 指南，该变异初步判定为疑似致病性变异，PVS1+PM2。基于以上基因测序结果诊断为遗传性肾病: Alport 综合征; 同时患者免疫荧光提示 IgA、C3 沿系膜区沉积，系膜细胞及系膜基质增生，患者无紫癜、肿瘤、感染等合并症，因此考虑原发性 IgA 肾病，根据肾活检结果以及使用全外显子组测序进行的基因检测最终诊断: Alport 综合征合并 IgA 肾病: Lee 分级: III 级。牛津分类: M1 E0 S0 T0 C1。

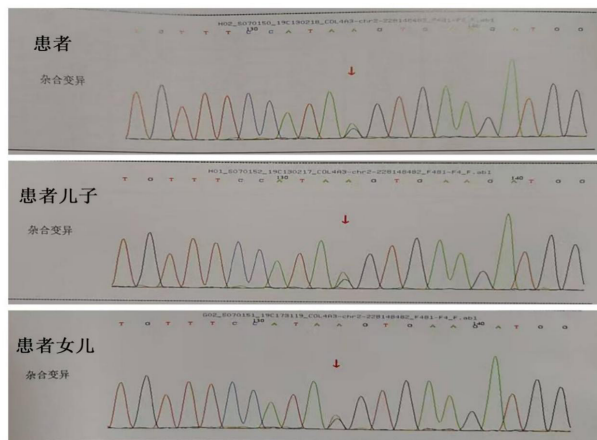


图4 基因测序分析

### (四) 治疗

患者进行了听力检查及眼睛检查未见异常，当时予氯沙坦钾降尿蛋白治疗。随访7个月，患者24小时尿蛋白定量从2.33g升到2.45g，血肌酐波动在116-140μmol/L，考虑疾病进展，因 Alport 综合征为遗传性肾病，但短期内不会进展很快。患者合并 IgA 肾病，血肌酐及尿蛋白有上升趋势，当时肾穿刺见1/12个小细胞纤维性新月体形成，因此我们考虑 IgA 肾病导致疾病进展可能，同患者充分沟通后，予泼尼松片30mg /d口服抗炎免疫治疗，后复查24小时尿蛋白降至0.53g，血肌酐波动在101-102μmol/L，病情好转。

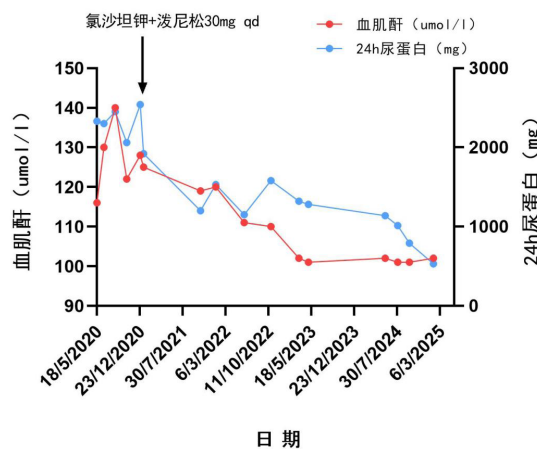


图5 患者血肌酐及尿蛋白变化趋势

## 二、讨论

### (一) 两种疾病的临床与流行病学特征

IgA 肾病是临床上最常见的慢性肾小球肾炎,据估计,全球成人 IgA 肾病的发病率至少为每年每百万人口 25 例,远高于其他原发性肾小球疾病<sup>[1]</sup>。其临床表现具有显著的异质性,从无症状血尿到急进性肾小球肾炎,很大一部分患者在几十年内进展为肾衰竭<sup>[2]</sup>。Alport 综合征是一种进行性遗传性疾病,全球每 100,000 人中有 2.5 人患病<sup>[3-4]</sup>。Alport 综合征早期可无特异性表现,多在儿童期发病,临床可出现蛋白尿、血尿、肾功能不全、听力障碍、眼部病变等。部分 IgA 肾病、Alport 综合征患者临床表现相似,单纯依靠临床表现很难鉴别,因此 IgA 肾病、Alport 综合征主要依据组织病理以及基因检测进行诊断。

### (二) IgA 肾病与 Alport 综合征的发病机制

IgAN 的确切发病机制、病因尚未完全清楚,其机制主要包括“四重打击”学说、IgA1 分子结构异常、补体系统异常激活、黏膜免疫异常与炎症、环境及遗传综合因素等。目前 IgAN 发病机制的主流观点是“四重打击”学说<sup>[5]</sup>: (1)异常 IgA1(半乳糖缺陷型 IgA1)产生;(2)自身抗体生成;(3)免疫复合物生成;(4)肾脏沉积与损伤。

Alport 综合征主要分为 3 种: X 连锁显性遗传 (XLAS)、常染色体隐性遗传 (ARAS) 和常染色体显性遗传 (ADAS), 其中 XLAS 最为常见, 约占 80%<sup>[6]</sup>。Alport 综合征与编码 IV 型胶原蛋白的  $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$  和  $\alpha 5$  链的 COL4A3、COL4A4、COL4A5 基因突变有关。其中 COL4A3、COL4A4 均在染色体 2q36 上, 其突变表现为 ADAS 或 ARAS, COL4A5 在染色体 Xq22 上, COL4A5 中的变异会导致 XLAS。但是某些家族中三个基因中两个基因的突变传递, 可以看到双基因遗传<sup>[7]</sup>。在肾组织病理中, Alport 综合征患者电镜表现为基底膜弥漫增厚或厚薄不均, 致密层分层、撕裂样改变等。但部分患者可能没有 GBM 分层的特征性表现。基因检测是检测 Alport 综合征的首选方法。

### (三) COL4A3-5 基因变异与两种疾病的关联性

IgA 肾病和 Alport 综合征属于两种不同的疾病, 二者发病机

制不同。但是 IgA 肾病和 Alport 综合征临床表现具有相似性。据研究<sup>[8]</sup>发现中国一大家族 IgAN 中存在一种新的 COL4A5 基因变异, 并提出不同 COL4A5 基因突变可能在 IgAN 中扮演不同角色。另外<sup>[9]</sup>发现 46 例家族性 IgAN 病例中发现了 9 例 (20%) 中推定致病的 COL4A3-5 变异, 其中 6 例表现出常染色体显性遗传, 其中 2 例携带 COL4A3 杂合突变, 4 例携带 COL4A4 的杂合突变, 剩余 3 例表现出 X 连锁遗传, 且 COL4A5 基因存在变异。这些发现表明 COL4A3-5 的变异可能与 IgAN 有关<sup>[10]</sup>。

### (四) 本病例的诊疗思路与治疗体会

该案例提出了一种范式, 即 Alport 综合征和家族性 IgAN 可能代表同一疾病谱系中的两个特征, 而非两种不同的病理。因此当家族中出现 IgAN 病高发时, 可能需要进行基因检测以排除 Alport 综合征基因突变的可能。

Alport 综合征属于遗传性肾病, 无有效的治疗方案。目前 IgA 肾病治疗是基于对疾病进展风险的评估。本例患者 Alport 综合征合并 IgA 肾病, 起始我们予肾素血管紧张素抑制剂氯沙坦钾治疗, 患者尿蛋白升高, 肾功能无改善, 考虑疾病进展。因 Alport 综合征为遗传性肾病, 但短期内不会进展很快。患者 IgA 肾病, 当时肾穿刺提示小细胞纤维性新月体形成, 因此我们考虑 IgA 肾病导致疾病进展可能, 予泼尼松抗炎免疫治疗后患者尿蛋白改善, 肾功能稳定, 从治疗结果推断该病疾病进展与 IgA 肾病活动相关。因此临床中我们要根据患者的情况进行全面评估。

## 三、结尾

本研究报道 1 例 COL4A3 基因杂合突变所致 Alport 综合征合并 IgA 肾病 III 级病例, 经氯沙坦钾联合泼尼松个体化治疗后, 患者肾功能与尿蛋白指标控制良好。该病例证实, 此类罕见共病的急性进展多与 IgA 肾病免疫活动相关, 临床诊疗需优先评估活动性肾病并及时干预。对有血尿家族史的 IgA 肾病患者, 尽早完善基因检测是实现共病早期识别的关键。本病例为临床此类疾病的精准诊断与个体化治疗提供了实际参考, 其长期预后仍需进一步随访观察。

## 参考文献

- [1]McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(2): 414-430.
- [2]Moriyama T, Tanaka K, Iwasaki C, et al. Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1,012 patients at a single center in Japan. *PLoS One*. 2014; 9(3): e91756.
- [3]McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(2): 414-430.
- [4]Kiryuk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Rohanizadegan M, Suzuki H, Eitner F, et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS Genet*. 2012; 8(6): 2765.
- [5]Suzuki H, Kiryuk K, Novak J, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*. 2011, 22(10): 1795-1803. DOI: 10.1681/ASN.2011050464.
- [6]Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, et al. Serum levels of galactose-deficient immunoglobulin (Ig) A1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy[J]. *Clin Exp Nephrol*. 2014, 18(5): 770-777.
- [7]Zeng Q, Wang WR, Li YH, et al. Diagnostic and prognostic value of galactose-deficient IgA1 in patients with IgA nephropathy: an updated systematic review with meta-analysis[J]. *Front Immunol*. 2023, 14: 1209394.
- [8]王方皓, 商文雅, 李红芬, 等. 肾小球半乳糖缺乏型 IgA1 在 IgA 异常沉积肾小球疾病中的表达及意义 [J]. *中国临床新医学*, 2024, 17(8): 846-851.
- [9]Alimohammadi M, Kahkesh S, Abbasi A, et al. LncRNAs and IgA nephropathy: underlying molecular pathways and clinical applications[J]. *Clin Exp Med*. 2025, 25(1): 140.
- [10]Moldoveanu Z, Suzuki H, Reily C, et al. Experimental evidence of pathogenic role of IgG autoantibodies in IgA nephropathy[J]. *J Autoimmun*. 2021, 118: 102593.