

自身炎症性疾病相关肾脏损害

简珊, 王长燕, 张彩慧, 宋红梅

中国医学科学院北京协和医院儿科, 北京 100730

通信作者: 宋红梅, E-mail: songhm1021@126.com

【摘要】 肾脏是自身炎症性疾病 (AIDs) 的重要受累靶器官之一。AIDs 相关肾脏损害的临床表现多种多样, 可表现为血尿、蛋白尿、肾病综合征、高血压、肾动脉狭窄、肾功能不全等。发病机制主要包括肾淀粉样变性和 (或) 由炎症小体激活导致的肾血管炎/血管病变等。肾脏受累与否及受累程度与 AIDs 患者的预后密切相关。本文通过介绍 AIDs 相关肾脏损害的发病机制、部分 AIDs 相关肾损害的临床特点等, 旨在提高对 AIDs 相关肾脏损害的认识, 早期诊断、早期治疗, 以提高患者的生活质量, 改善预后。

【关键词】 自身炎症性疾病; 肾脏损害; AA 型淀粉样变性; 血管炎

【中图分类号】 R593.2; R725.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2024)04-0423-08

DOI: 10.12376/j.issn.2097-0501.2024.04.003

Renal Impairment Associated with Autoinflammatory Diseases

JIAN Shan, WANG Changyan, ZHANG Caihui, SONG Hongmei

Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: SONG Hongmei, E-mail: songhm1021@126.com

【Abstract】 Kidney is one of the key target organs involved in autoinflammatory diseases (AIDs). The clinical manifestations of renal impairment associated with AIDs are diverse, including hematuria, proteinuria, nephrotic syndrome, hypertension, renal artery stenosis, renal insufficiency, and others. The pathogenesis is mostly renal amyloidosis and/or renal vasculitis/vasculopathy caused by inflammasome activation. Whether or not the kidney is involved and its degree is closely related to the prognosis of AIDs patients. This article introduces the pathogenesis of AIDs-related renal impairment and highlights the clinical characteristics of renal damage in some AIDs, aiming to enhance clinicians' understanding of AIDs-related renal damage, and to implement early diagnosis and treatment to improve patients' quality of life and prognosis.

【Key words】 autoinflammatory diseases; kidney impairment; AA amyloidosis; vasculitis

Funding: The National Key Research and Development Program of China (2021YFC2702001); National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-079)

J Rare Dis, 2024,3(4):423-430

基金项目: 国家重点研发计划 (2021YFC2702001); 中央高水平医院临床科研业务费 (2022-PUMCH-B-079)

引用本文: 简珊, 王长燕, 张彩慧, 等. 自身炎症性疾病相关肾脏损害 [J]. 罕见病研究, 2024, 3 (4): 423-430. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2024.04.003.

自身炎症性疾病 (autoinflammatory diseases, AIDs) 是一组由于基因变异致其编码蛋白改变, 固有免疫失调, 最终导致机体出现全身或器官炎症反应的疾病。AIDs 常表现为多系统受累, 肾脏是 AIDs 患者全身炎症累及的重要靶器官之一^[1]。AIDs 相关肾脏损害的主要临床表现为蛋白尿、血尿、肾病综合征、高血压、肾动脉狭窄、IgA 肾病、肾功能不全等; 亦有肾小管间质受累或肾脏泌尿系结构异常, 但较为少见。本文通过介绍 AIDs 相关肾脏损害的发病机制、部分 AIDs 相关肾脏损害的临床特点等, 旨在提高临床医师对 AIDs 相关肾脏损害的认识, 早期识别、早期诊断、早期治疗, 以提高患者生活质量, 改善疾病预后。

1 自身炎症性疾病相关肾脏损害的发病机制

发病机制方面, 主要与 AIDs 相关肾脏损害血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 沉积介导的肾 AA 型淀粉样变性、炎性小体活化和白细胞介素 (interleukin, IL) -1 β 等炎症因子介导的肾血管炎/血管病变等相关^[1-2]。

1.1 肾淀粉样变性

AA 型淀粉样变性是多种 AIDs 的常见和严重并发症之一。肾脏是 AA 型淀粉样变性最常累及的器官。全身炎症状态时, 在 IL-6、IL-1 β 和肿瘤坏死因子 (tumour necrosis factor, TNF) 等促炎细胞因子的刺激下, SAA 水平可升高达 1000 倍^[3], 持续增高的 SAA 可经蛋白质切割, 错误折叠和聚集成不溶性淀粉样纤维, 进而沉积在肾、肝脾、皮肤等多个器官。随着 SAA 的持续积累, 约 5% 的患者出现 AA 型淀粉样变性^[2]。长期慢性炎症 (中位数为 17 年)、SAA 水平升高和 SAA1 基因纯合子是出现淀粉样变性的高危因素^[4-5]。

AA 型淀粉样蛋白主要在肾小球沉积, 部分在肾血管或肾小管沉积。AA 型淀粉样蛋白如在肾小球沉积, 早期的临床表现多为轻度蛋白尿、管型尿、肾脏体积增大, 偶有血尿; 随着疾病发展, 可出现肾病综合征、慢性肾功能不全、肾脏缩小, 甚至终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD)。AA 型淀粉样蛋白如在肾血管或肾小管沉积时, 临床上可表现为少量蛋白尿、肾功能不全、肾小管性酸中毒、肾性尿崩症或糖尿等。肾淀粉样变性可隐匿起病, 亦可表现为急性发作。诊断时存在进行性肾功能下降, 或随访过程中 SAA 持续升高是患者进展到 ESRD 和死亡的强预测指标^[4-5]。

肾脏病理是诊断肾 AA 型淀粉样变性的金标准。

肾组织刚果红染色的阳性率可达 85% 以上, 若肾脏病理刚果红染色阳性则支持肾脏淀粉样变性的诊断。若抗 AA 抗体免疫组化染色阳性, 则可明确为 AA 型淀粉样变性^[5]。为减少出血风险, 诊断淀粉样变性的病理活检部位可选择腹部脂肪抽吸, 阳性率约为 60%~75%。

治疗上, 应积极治疗原发病, 控制慢性炎症, 减少 SAA 的产生。如秋水仙碱可用于治疗及预防家族性地中海热 (familial Mediterranean fever, FMF, OMIM # 249100) 继发淀粉样变性; 秋水仙碱耐药或不耐受时, 可选择抗 IL-1、抗 IL-6 受体或抗 TNF- α 的拮抗剂等。存在蛋白尿, 尤其是大量蛋白尿的患者应低钠饮食, 推荐使用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂类药物^[5]。有研究回顾性分析了法国 86 例 (其中 FMF 患者 37 例, 占 43%) 接受肾移植的 AA 型淀粉样变性患者的数据, 发现移植后 5 年生存率为 85.5%, 与因其他肾脏疾病而肾移植患者的生存率相当, 移植肾的淀粉样变性复发率为 5.8%, 因而建议肾衰竭的 AA 型淀粉样变性患者可考虑行肾移植治疗^[6]。此外, 肥胖是明确的淀粉样变性危险因素, 对于肥胖的 AIDs 患者, 控制体重是非常重要的。

1.2 自身炎症性疾病相关肾血管炎

血管炎可以是 AIDs 的临床特征之一, 也可能是与 AIDs 共存的合并症。AIDs 继发血管炎的可能机制是 IL-1 β 、I 型干扰素 (interferon, IFN) 或某些免疫复合物引起的内皮细胞直接损害, 导致血管炎的发生^[7]。肾脏的大小动脉及肾小球均可受累。临床上, 可表现为高血压、肉眼血尿或镜下血尿、蛋白尿、少尿或无尿、进行性肾功能损害等。病理上, 可表现为纤维素样坏死、中性粒细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞在血管周围浸润的血管炎表现; 也可出现 IgA 肾病、新月体形成、肾间质损害、动脉瘤、血栓形成或血管破裂伴出血等^[8]。其中, 核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 炎症小体、补体系统异常均可能在 IgA 肾病起病机制中发挥着一定作用^[2]。

1.3 自身炎症性疾病中的其他肾脏受累表现

除了肾 AA 型淀粉样变性、血管炎外, 还可见到 AIDs 并发或合并各种类型肾小球肾炎的报道, 如微小病变、局灶节段性肾小球硬化、IgA 肾病等^[9-11]。体外实验研究发现, 高同型半胱氨酸血症诱导的肾小

球损伤过程中,足细胞中 NLRP3 炎症小体被激活,进而导致足细胞损伤和肾小球炎症,甚至肾小球硬化^[2]。有研究发现^[12-13],NLRP3 炎症小体是肾损伤的传感器,激活下游经典信号传导通路,产生过量的 IL-1 β 和 IL-18;同时非经典途径也可能被激活,此途径在人类由 caspase-4 及 caspase-5 诱导,间接促进 IL-1 β 的释放;NLRP3 可能参与肾小管上皮-间充质细胞的转化过程,导致肾小管萎缩和肾间质性纤维化。此外,治疗过程中使用的药物(如抗生素和抗真菌药物等)也可能引起肾脏损害。

2 部分自身炎症性疾病相关肾脏损害的特点

2.1 家族性地中海热

FMF 是最常见的单基因 AIDs,多呈常染色体隐性遗传,主要临床表现为反复发热、腹痛、胸痛、关节炎、淀粉样变性等。*MEFV* 基因变异导致编码热蛋白炎症小体激活,继而激活 caspase-1 并释放活性 IL-1 β 和 IL-18^[14]。FMF 的肾脏受累主要为 AA 型淀粉样变性、IgA 血管炎等,其他还包括 IgA 肾病、局灶性肾小球肾炎和系膜增生性肾小球肾炎等。

AA 型淀粉样变性是 FMF 最严重的并发症。肾淀粉样变性可能为部分 FMF 患者的首发临床表现。如果不进行治疗,约 50% 的 FMF 患者会发展为淀粉样变性^[15]。淀粉样变性的主要危险因素包括:男性、地理位置、关节炎、Met694Val 和 SAA α/α 纯合子,以及淀粉样变性家族史^[16]。秋水仙碱用于治疗 FMF 继发淀粉样变性的疗效肯定,早期用药可以减少发生肾病综合征和肾功能不全的风险。建议一旦确诊,则开始使用。秋水仙碱的推荐剂量为:<5 岁儿童,0.5 mg/d;5~10 岁儿童,0.5~1.0 mg/d;>10 岁的儿童和成人,以每次 0.25 mg 的增量调整,总量不超过 2 mg/(m²·d)^[17-18]。治疗期间应监测 SAA、C 反应蛋白、尿蛋白、肾功能等指标。秋水仙碱耐药或不耐受时,可考虑应用 IL-1 拮抗剂的治疗。IL-1 拮抗剂在控制蛋白尿和改善肾功能方面具有良好的耐受性和有效性,在透析和肾移植的患者中也可以使用^[19]。此外,也有 FMF 继发淀粉样变性患者经托珠单抗(一种人源化 IL-6 受体单克隆抗体)或英夫利昔单抗(一种 TNF 抑制剂)治疗后,蛋白尿显著减少的报道^[20]。

FMF 相关血管炎中,最常见的是 IgA 血管炎,患病率约为 2.7%~7.0%,其次是结节性多动脉炎(pol-yarteritis nodosa, PAN) 或 PAN 样血管炎,患病率为

0.9%~1.4%^[21]。IgA 血管炎可以在 FMF 诊断之前、同期或之后发现。与无 FMF 的 IgA 血管炎患者相比,FMF 相关 IgA 血管炎患者出现肠套叠的可能性更高,为 8.7%。PAN 主要累及肾脏的中小动脉。FMF 合并 PAN 患者的平均诊断年龄为 17.9 岁,49.2% 有肾脏受累,主要表现为血尿、蛋白尿或肾功能不全。FMF 合并 PAN 患者的肾周血肿、高血压和可疑肾小球受累的发生率分别为 49.2%、49.2% 和 32.8%。患者肾动脉造影的异常率为 57.4%,主要为肾动脉瘤或血管闭塞。与单纯的 PAN 患者相比,FMF 合并 PAN 的患者发病年龄更小,男性比例更高,肾周血肿和中枢神经系统受累的发生率更高,预后可能更好。

除了 AA 型淀粉样变性、IgA 血管炎等,FMF 相关肾脏损害的肾脏病理还可表现为局灶节段性肾小球硬化、IgM 肾病、IgA 肾病、微小病变、坏死性新月体肾小球肾炎、膜性增殖性肾小球肾炎等^[9,11]。

2.2 Cryopyrin 蛋白相关周期综合征

Cryopyrin 蛋白相关周期综合征(cryopyrin-associated periodic fever syndrome, CAPS),又称 NLRP3-AID,为一种常染色体显性遗传疾病,由编码 Cryopyrin 蛋白的 *NLRP3* 基因功能获得性突变,引起 NLRP3 炎症小体和 caspase-1 活化,进而 IL-1 β 和 IL-18 过度活化导致疾病,通常于婴幼儿期发病。CAPS 包括 3 种综合征:家族性寒冷性自身炎症综合征(familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS, OMIM #120100)、Muckle-Wells 综合征(Muckle-Wells syndrome, MWS, OMIM #191900)、新生儿起病的多系统炎症性疾病(neonatal-onset multisystem inflammatory disease, NOMID)或慢性婴儿神经皮肤关节综合征(chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome, CINCA, OMIM # 607115)。

淀粉样变性是 CAPS 重要的并发症之一。<2% 的 FCAS 患者、至少 25% 的 MWS 患者和一部分 NOMID/CINCA 患者可能发生淀粉样变性^[1]。肾脏、肝脏和脾脏是 AA 型淀粉样蛋白沉积的主要靶器官。有研究表明,对于 CAPS 相关肾淀粉样变性,IL-1 拮抗剂治疗可降低尿蛋白水平^[22-24]。

CAPS 相关血管炎的报道少见。Ebrahimi-Fakhari 等^[25]曾报道一例生后 1 周出现荨麻疹性皮疹、反复发热,5 岁诊断 CINCA/NOMID 综合征,12 岁因蛋白尿及肾功能不全做肾活检,肾脏病理提示为寡免疫性新月体肾炎伴有坏死性血管炎,未发现肾淀粉样变性。17 岁时,患者先后接受了阿那白滞素、卡纳单

抗的治疗, 症状得到显著改善。

2.3 甲羟戊酸激酶缺乏症

甲羟戊酸激酶缺乏症 (mevalonate kinase deficiency, MKD, OMIM #260920) 是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病, 是由 *MVK* 功能缺失性突变引起。突变导致甲羟戊酸激酶缺乏, 进而三磷酸鸟苷酶 Ras 同源基因家族成员 A 失活, 阻断其对炎症小体的负向调节, 导致 IL-1 β 产生增加。MKD 均为儿童期起病, 发作的潜在诱因包括接种疫苗、轻微创伤、手术或压力等, 主要临床表现为反复发热, 伴皮疹、淋巴结病、腹痛和血清 IgD 升高等。

约 4%~6% 的 MKD 患者继发淀粉样变性, 继发淀粉样变性的 MKD 患者死亡率约为 25%^[26-27]。肾淀粉样变性的主要临床表现为肾病综合征和 (或) ESRD。秋水仙碱对 MKD 相关淀粉样变性无效^[26]。存在 c. 1129G>A (p. Val377Ile) 和 c. 803T>C (p. Ile268Thr) 复合杂合突变的 MKD 患者更可能出现淀粉样变性^[27]。IL-1 抑制剂、TNF 抑制剂或 IL-6 受体拮抗剂等生物制剂可用于积极控制炎症, 以减少 ESRD 或肾移植后淀粉样变性复发的风险^[26]。

除了淀粉样变性外, 还有病例报道了出现血尿、蛋白尿、急性或慢性肾功能损害的 MKD 患者, 肾活检提示为寡免疫复合物性新月体肾小球肾炎^[28-30]。新月体肾炎在肾移植后有可能复发, 此时激素及免疫抑制剂的治疗效果欠佳^[29]。

2.4 肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征

肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征 (TNF receptor-associated periodic fever syndrome, TRAPS, OMIM #142680) 是由染色体 12p13 中的 *TNFRSF1A* 基因的功能获得性突变所致, 呈常染色体显性遗传, 不完全外显。基因突变导致编码 TNF 受体 1 蛋白错误折叠并滞留于内质网, 引起细胞内炎症反应, 导致促炎细胞因子表达增加。TRAPS 发病年龄可从新生儿到成人, 临床表现多为周期热、腹痛、关节痛、肌痛、游走性红斑、丘疹和眶周水肿等。长期并发症主要是继发淀粉样变性。国外研究报道^[31], 约 11% 的携带致病性 *TNFRSF1A* 变异的 TRAPS 患者出现肾淀粉样变性, 临床通常表现为蛋白尿、肾病综合征、高血压和进行性肾衰竭等; TRAPS 出现症状的中位年龄为 5 (1~49) 岁, AA 确诊年龄为 40 (13~75) 岁; 约 47% 发生肾淀粉样变性的 TRAPS 患者发展为 ESRD, 需要透析或肾移植, 死亡率高达 14%。TRAPS 的临床症状缺少特异性。部分患者先诊断淀

粉样变性, 后诊断 TRAPS, 甚至有的患者在肾移植后淀粉样变性复发时方诊断 TRAPS。中国目前暂无 TRAPS 继发肾淀粉样变性的病例报道^[32-34]。IL-1 拮抗剂可以有效控制或不伴有淀粉样变性的 TRAPS 患者的全身炎症, 对于预防肾移植后淀粉样变性复发也有一定作用^[31-35]。较早期的研究提示秋水仙碱对 TRAPS 患者无效, 但近年来研究发现秋水仙碱对部分 TRAPS 患者有效, 建议用于表型温和及发生淀粉样变性风险低的患者^[36]。

TRAPS 患者很少发生血管炎。目前 TRAPS 合并肾血管炎病例均为个案报道^[10,37]。主要临床表现为大量蛋白尿、肾功能不全及高血压, 肾脏病理可表现为 IgA 肾病。秋水仙碱治疗无效, 激素治疗可能有效, 可考虑卡那单抗治疗。

2.5 Blau 综合征

Blau 综合征 (Blau syndrome, BS, OMIM #186580) 是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病, 由 16 号染色体上 *NOD2* 基因功能获得性突变引起, 通常在 4 岁之前发病。BS 典型临床表现为关节炎、皮炎和葡萄膜炎三联征。肾脏受累主要表现为肾动脉狭窄、高血压、血尿、蛋白尿、间质性肉芽肿性肾炎及慢性肾功能不全等^[38]。Rosé 等^[39]报道了 31 例 BS 患者, 其中高血压 5 例, 肾小管间质炎 3 例, 肾钙质沉着 2 例, 另有 1 例为累及肾动脉的大血管炎。阿达木单抗或 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 抑制剂可用于 BS 的治疗。

2.6 腺苷脱氨酶 2 缺乏症

腺苷脱氨酶 2 缺乏症 (deficiency of adenosine deaminase 2, DADA2, OMIM #615688) 是由于编码 ADA2 蛋白的 *ADA2* 基因功能缺失性突变所致的一种常染色体隐性遗传性疾病。ADA2 蛋白是一种分泌性细胞外蛋白, 在血管发育和调节巨噬细胞分化的过程中发挥作用。ADA2 缺乏可导致具有促炎功能的 M1 巨噬细胞分化增多, 从而产生更多的 IL-1 β 、IL-6 和 TNF 等炎症因子^[40]; I 型 IFN 也可能在 DADA2 的发病机制有一定作用^[41]。DADA2 常在儿童期起病, 主要临床表现为发热、早发性卒中、结节性多动脉炎样的血管病或血管炎、低丙种球蛋白血症和血细胞减少等。

DADA2 患者较少发生淀粉样变性, 目前仅有 3 例 DADA2 合并肾淀粉样变性病例的报道。例 1 有肾脏和肠道淀粉样变性; 例 2 仅有肾 AA 型淀粉样变性; 例 3 同时存在肾淀粉样变性及肾血管炎^[42-44]。秋水仙碱对 DADA2 相关淀粉样变性效果不佳, 卡那单抗治疗可能有效^[43]。

中小动脉血管炎是 DADA2 的主要临床特征, 血管炎最常累及皮肤和中枢神经系统, 肾脏亦可受累。约 14% 的 DADA2 患者有泌尿生殖系统受累, 其中 6% 为肾动脉瘤, 4% 为肾动脉狭窄, 4% 为睾丸不适^[45]。临床特征包括高血压 (约 21%)、血尿、蛋白尿、肾皮质梗死和肾功能不全等^[46]。治疗上, 可考虑 TNF- α 拮抗剂^[47]。造血干细胞移植主要应用于临床病情重或 TNF- α 拮抗剂治疗无效的患者^[48]。除了肾淀粉样变性和血管炎外, 还有 DADA2 患者肾脏受累, 病理提示为局灶节段性肾小球硬化的报道^[42]。

2.7 干扰素基因刺激蛋白相关婴儿期起病的血管病

干扰素基因刺激蛋白相关婴儿期起病的血管病 (stimulator of interferon genes associated vasculopathy, infantile-onset, SAVI, OMIM#615934) 是一种由编码 STING 蛋白的 *TMEM173* 基因功能性突变引起的常染色体显性遗传的 AIDs, 为 I 型 IFN 通路疾病。SAVI 多在婴幼儿期起病, 临床表现为早发的系统性炎症、皮肤血管病变及间质性肺病。SAVI 患者肾脏受累的主要表现为蛋白尿、血尿、高血压、肾静脉血栓形成, 以及肾功能衰竭等^[49]。Ma 等^[50]报道了一例肾脏受累的 SAVI 患者在托珠单抗和巴瑞替尼治疗过程中继发溶血尿毒综合征 (thrombotic microangiopathy,

TMA), 最终去世。肾脏病理可表现为局灶性肾小球硬化症、增生性肾小球病变、肾小管间质病变等^[50-51]。糖皮质激素和 JAK 抑制剂可用于 SAVI 的治疗, 但对于病情严重的患者, 其疗效可能有限。

2.8 其他自身炎症性疾病相关肾脏损害

部分 A20 单倍剂量不足 (haploinsufficiency of A20, HA20)、COPA 综合征、DNASE1L3 及补体相关 AIDs 的患者除自身炎症表现外, 还可表现为系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎等自身免疫性疾病^[1,52-54]。其中, 存在蛋白尿的 HA20 患者肾脏病理可以表现为狼疮性肾炎 III ~ V 型, 给予激素联合吗替麦考酚酯、依那西普, 或 JAK 抑制剂等治疗有效。肾小管损害在 AIDs 中少见。个别疾病, 如 BS 等可能出现肾小管损害。此外, 也需要警惕 AIDs 治疗过程中, 药物也有引起肾脏损害的可能。曾有报道 1 例托珠单抗和巴瑞替尼治疗中继发 TMA 的 SAVI 患者, 该患者不排除药物引起 TMA 的可能。

3 结语

AIDs 相关肾脏损害的临床表现多种多样如表 1 所示, 最常见的是肾 AA 型淀粉样变性及肾血管炎。

表 1 部分自身炎症性疾病相关肾脏受累的临床及病理表现

Tab. 1 The clinical and pathological manifestations of renal involvement related to several autoinflammatory diseases

分型	疾病	肾脏受累的临床表现	肾脏受累的病理表现
炎症小体病	FMF	血尿、蛋白尿、肾病综合征、高血压、肾周血肿、肾功能不全、ESRD	AA 型淀粉样变性、IgA 血管炎、PAN、白塞病、肉芽肿性血管炎、肾小球肾炎 (FSGS/IgA 肾病/MCD)
	MKD/HIDS	蛋白尿、血尿、肾病综合征、肾功能不全、ESRD	AA 型淀粉样变性、新月体性肾炎
	FCAS	蛋白尿、肾功能不全、高血压	AA 型淀粉样变性
	NOMID/CINCA	蛋白尿、肾功能不全	AA 型淀粉样变性、血管炎、寡免疫性新月体性肾炎
非炎症小体病	TRAPS	蛋白尿、肾病综合征、进行性肾功能衰竭、高血压	AA 型淀粉样变性、IgA 血管炎
	HA20	血尿、蛋白尿、肾病综合征、高血压	狼疮性肾炎
	Blau 综合征	蛋白尿、血尿、高血压、肾功能不全	肾动脉 Takayasu 样血管炎、肉芽肿形成、肾小管间质性肾炎
	COPA 综合征	急性肾功能衰竭、血尿、蛋白尿	狼疮性肾炎
I 型干扰素病	DADA2	血尿、蛋白尿、肾病综合征、肾功能不全、高血压、肾动脉瘤、肾动脉狭窄	PAN、AA 型淀粉样变性
	SAVI	血尿、蛋白尿	ANCA 相关性血管炎
	DNASE1L3 缺陷	血尿、蛋白尿、肾功能不全	狼疮性肾炎

FMF: 家族性地中海热; ESRD: 终末期肾脏病; AA: 淀粉样蛋白 A; PAN: 结节性多动脉炎; FSGS: 局灶节段性肾小球硬化; MCD: 微小病变; MKD: 甲羟戊酸激酶缺乏症; HIDS: 高 IgD 伴周期性发热综合征; FCAS: 家族性寒冷性自身炎症综合征; NOMID/CINCA: 新生儿起病的多系统炎性疾病/慢性婴儿神经皮肤关节综合征; TRAPS: 肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征; HA20: 部分 A20 单倍剂量不足; DADA2: 腺苷脱氨酶 2 缺乏症; SAVI: 干扰素基因刺激蛋白相关婴儿期起病的血管病; ANCA: 抗中性粒细胞胞质抗体

肾脏受累与 AIDs 患者的预后密切相关。AIDs 患者应常规评估肾脏受累的情况。提高广大医务工作者对 AIDs 相关肾脏损害的认识和早期识别、早期诊治,对控制病情、改善患者生活质量及疾病预后是非常重要的。

作者贡献: 简珊负责文献回顾、资料整理、文章撰写和修订;王长燕负责资料整理、文章撰写和修订;张彩慧负责文章撰写和修订;宋红梅负责设计选题、文章修订和审核。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Zhang C, Peng J, Liu Z, et al. Kidney involvement in autoinflammatory diseases [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2023, 9 (3): 157-172.
- [2] Hegazy MT, Fayed A, Nuzzolese R, et al. Autoinflammatory diseases and the kidney [J]. *Immunol Res*, 2023, 71 (4): 578-587.
- [3] Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V. Secondary amyloidosis in autoinflammatory diseases and the role of inflammation in renal damage [J]. *World J Nephrol*, 2016, 5 (1): 66-75.
- [4] Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (23): 2361-2371.
- [5] Mirioglu S, Uludag O, Hurdogan O, et al. AA amyloidosis; a contemporary view [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2024, 26 (7): 248-259.
- [6] Schwarz C, Georgin-Lavialle S, Lombardi Y, et al. Kidney transplantation in patients with AA amyloidosis; outcomes in a French multicenter cohort [J]. *Am J Kidney Dis*, 2024, 83 (3): 329-339.
- [7] Jain A, Misra DP, Sharma A, et al. Vasculitis and vasculitis-like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes [J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38 (1): 13-24.
- [8] Samarkos M, Loizou S, Vaiopoulos G, et al. The clinical spectrum of primary renal vasculitis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2005, 35 (2): 95-111.
- [9] Kukuy O, Livneh A, Ben-David A, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) with proteinuria: clinical features, histology, predictors, and prognosis in a cohort of 25 patients [J]. *J Rheumatol*, 2013, 40 (12): 2083-2087.
- [10] Balci S, Kislak Ekinci RM, Melek E, et al. Phenotypic variability in two patients with tumor necrosis factor receptor associated periodic fever syndrome emphasizes a rare manifestation: immunoglobulin A nephropathy [J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63 (4): 103780.
- [11] Bashardoust B, Maleki N. Assessment of renal involvement in patients with familial Mediterranean fever: a clinical study from Ardabil, Iran [J]. *Intern Med J*, 2014, 44 (11): 1128-1133.
- [12] Lorenz G, Darisipudi MN, Anders HJ. Canonical and non-canonical effects of the NLRP3 inflammasome in kidney inflammation and fibrosis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 29 (1): 41-48.
- [13] Accogli T, Hibos C, Vegran F. Canonical and non-canonical functions of NLRP3 [J]. *J Adv Res*, 2023, 53: 137-151.
- [14] Wang Q, Jin T, Jian S, et al. A dominant pathogenic MEFV mutation causes atypical pyrin-associated periodic syndromes [J]. *JCI Insight*, 2023, 8 (19): e172975.
- [15] Obici L, Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 12 (1): 14-17.
- [16] La Bella S, Di Ludovico A, Di Donato G, et al. Renal involvement in monogenic autoinflammatory diseases: a narrative review [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2023, 28 (7): 363-371.
- [17] Georgin-Lavialle S, Savey L, Cuisset L, et al. French protocol for the diagnosis and management of familial Mediterranean fever [J]. *Rev Med Interne*, 2023, 44 (11): 602-616.
- [18] Ehlers L, Rolfes E, Lieber M, et al. Treat-to-target strategies for the management of familial Mediterranean Fever in children [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2023, 21 (1): 108.
- [19] Ugurlu S, Ergezen B, Egeli BH, et al. Safety and efficacy of anti-interleukin-1 treatment in 40 patients, followed in a single centre, with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59 (12): 3892-3899.
- [20] Ugurlu S, Hacioglu A, Adibnia Y, et al. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12 (1): 105.
- [21] Abbara S, Grateau G, Ducharme-Bénard S, et al. Association of vasculitis and familial Mediterranean fever [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 763.
- [22] Scarpioni R, Rigante D, Cantarini L, et al. Renal involvement in secondary amyloidosis of Muckle-Wells syndrome: marked improvement of renal function and reduction of proteinuria after therapy with human anti-interleukin-1 β monoclonal antibody canakinumab [J]. *Clin Rheumatol*, 2015,

- 34 (7): 1311-1316.
- [23] Thornton BD, Hoffman HM, Bhat A, et al. Successful treatment of renal amyloidosis due to familial cold autoinflammatory syndrome using an interleukin 1 receptor antagonist [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49 (3): 477-481.
- [24] Neven B, Marvillet I, Terrada C, et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62 (1): 258-267.
- [25] Ebrahimi-Fakhari D, Wahlster L, Mackensen F, et al. Clinical manifestations and longterm followup of a patient with CINCA/NOMID syndrome [J]. *J Rheumatol*, 2010, 37 (10): 2196-2197.
- [26] Rodrigues F, Philit JB, Giurgea I, et al. AA amyloidosis revealing mevalonate kinase deficiency: a report of 20 cases including two new French cases and a comprehensive review of literature [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50 (6): 1370-1373.
- [27] Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: a series of 114 cases from the eurofever registry [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68 (11): 2795-2805.
- [28] Tsimaratos M, Koné-Paut I, Daniel L, et al. Crescentic glomerulonephritis in hyper IgD syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 1999, 13 (2): 132-134.
- [29] Cailliez M, Garaix F, Rousset-Rouvière C, et al. Crescentic glomerulonephritis is part of hyperimmunoglobulinemia D syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21 (12): 1917-1918.
- [30] Siewert R, Ferber J, Horstmann RD, et al. Hereditary periodic fever with systemic amyloidosis: is hyper-IgD syndrome really a benign disease? [J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 48 (3): e41-e45.
- [31] Cody E, Ayoob R, Mitsnefes M. Renal AA amyloidosis as rare presentation of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome in pediatric patient [J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6 (11): 2926-2929.
- [32] Zhao M, Luo Y, Wu D, et al. Clinical and genetic features of Chinese adult patients with tumour necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59 (8): 1969-1974.
- [33] 马明圣, 杨芝, 张彩慧, 等. 多中心肿瘤坏死因子受体相关的周期性综合征 10 例临床分析 [J]. *中华儿科杂志*, 2023, 61 (12): 1098-1102.
- [34] Qian M, Zhou J, Wu J, et al. A rare missense p. C125Y mutation in the TNFRSF1A gene identified in a Chinese family with tumor necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome [J]. *Front Genet*, 2024, 15: 1413641.
- [35] De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (20): 1908-1919.
- [36] Vitale A, Sota J, Obici L, et al. Role of colchicine treatment in tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): real-life data from the AIDA network [J]. *Mediators Inflamm*, 2020: 1936960.
- [37] Rudofsky G, Hoffmann F, Müller K, et al. A nephrotic patient with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, IgA nephropathy and CNS involvement [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21 (4): 1109-1112.
- [38] Akil I, Ozguven A, Canda E, et al. Co-existence of chronic renal failure, renal clear cell carcinoma, and Blau syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25 (5): 977-981.
- [39] Rosé CD, Pans S, Casteels I, et al. Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54 (6): 1008-1016.
- [40] Carmona-Rivera C, Khaznadar SS, Shwin KW, et al. Deficiency of adenosine deaminase 2 triggers adenosine-mediated NETosis and TNF production in patients with DADA2 [J]. *Blood*, 2019, 134 (4): 395-406.
- [41] Insalaco A, Moneta GM, Pardeo M, et al. Variable clinical phenotypes and relation of interferon signature with disease activity in ADA2 deficiency [J]. *J Rheumatol*, 2019, 46 (5): 523-526.
- [42] Batu ED, Karadag O, Taskiran EZ, et al. A case series of adenosine deaminase 2-deficient patients emphasizing treatment and genotype-phenotype correlations [J]. *J Rheumatol*, 2015, 42 (8): 1532-1534.
- [43] Kisla Ekinci RM, Balci S, Bisgin A, et al. Renal amyloidosis in deficiency of adenosine deaminase 2: successful experience with canakinumab [J]. *Pediatrics*, 2018, 142 (5): e20180948.
- [44] Pardinhas C, Santo G, Escada L, et al. A case of deficiency of adenosine deaminase 2: 28 years of diagnostic challenges [J]. *Case Rep Nephrol Dial*, 2021, 11 (3): 340-347.
- [45] Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): updates on the phenotype, genetics, pathogenesis, and treatment [J]. *J Clin Immunol*, 2018, 38 (5): 569-578.

- [46] Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (10): 921-931.
- [47] Lee PY, Davidson BA, Abraham RS, et al. Evaluation and management of deficiency of adenosine deaminase 2; an international consensus statement [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6 (5): e2315894.
- [48] Hashem H, Kumar AR, Müller I, et al. Hematopoietics stem cell transplantation rescues the hematological, immunological, and vascular phenotype in DADA2 [J]. *Blood*, 2017, 130 (24): 2682-2688.
- [49] Staels F, Betrains A, Doubel P, et al. Adult-onset ANCA-associated vasculitis in SAVI: extension of the phenotypic spectrum, case report and review of the literature [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 575219.
- [50] Ma M, Mazumder S, Kwak H, et al. Case report: acute thrombotic microangiopathy in a patient with STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI) [J]. *J Clin Immunol*, 2020, 40 (8): 1111-1115.
- [51] Frémond ML, Hadchouel A, Berteloot L, et al. Overview of STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI) among 21 patients [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9 (2): 803-818. e11.
- [52] Boulisfane-El Khalifi S, Viel S, Lahoche A, et al. COPA syndrome as a cause of lupus nephritis [J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4 (8): 1187-1189.
- [53] Zhang C, Han X, Sun L, et al. Novel loss-of-function mutations in TNFAIP3 gene in patients with lupus nephritis [J]. *Clin Kidney J*, 2022, 15 (11): 2027-2038.
- [54] Volpi S, Angelotti ML, Palazzini G, et al. Lupus nephritis patterns and response to type I interferon in patients with DNASE1L3 mutations: report of three cases [J]. *Am J Kidney Dis*, 2024. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.05.014.

(收稿: 2024-09-04 录用: 2024-09-22)

(本文编辑: 郝恺雯)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《罕见病研究》参考文献的著录要求

本刊参考文献采用顺序编码制著录, 请按照引文先后顺序, 用阿拉伯数字连续编号, 在正文引出处加方括号标注于句尾右上角, 或标注于引文作者的右上角。参考文献引用仅限于作者亲自阅读过的文献, 内部资料、报纸及未公开发表的文章不得作为参考文献引用。文摘等二、三次文献尽量不引用。作者需仔细核对所引文献, 确保内容和格式准确无误。

参考文献著录格式如下:

[期刊] 作者 (3名及3名以内全部著录; 多于3名者仅著录前3名, 后加“等”或“et al”)。题名 [文献类型标志]。刊名, 年, 卷 (期): 起页-止页。

[电子期刊] 作者 (3名及3名以内全部著录; 多于3名者仅著录前3名, 后加“等”或“et al”)。题名 [文献类型标志/文献载体标志]。刊名, 年, 卷 (期): 起页-止页。获取和访问路径。

[专著] 作者。书名 [文献类型标志]。其他责任者 (如翻译者)。版本 (第1版不著录)。出版地: 出版者, 出版年: 引文起页-止页。

[专著中析出文献] 析出文献作者。题名 [文献类型标志] // 专著主要作 (编) 者。专著名。版本 (第1版不著录)。出版地: 出版者, 出版年: 析出文献起页-止页。