

腎絲球指紋狀沈積和紅斑性狼瘡及冷凝球蛋白血症的關係

蘇正芳 曾崧元* 陳漢湘 葉瑞圻 劉娟娟** 林純純** 蘇貴美**

台北馬偕紀念醫院 內科部 腎臟科 *病理科 **檢驗科

聯絡人：蘇正芳

通訊處：104 台北市中山北路二段 92 號 馬偕紀念醫院腎臟科 8-9 信箱

簡略標題：腎絲球指紋狀沈積的分析

PS. 聯絡電話：台北馬偕:25433535 撥 9 請總機 call: 0246

淡水馬偕:28094661 撥 9 請總機 call: 0246

宅(晚): 25638343 傳真：25631621

呼叫器:0943198470, 手機:0937396432

摘要

腎絲球指紋狀沈積(glomerular fingerprint deposits)為一種規律性的同心圓層狀免疫球蛋白沈積。一般發生在紅斑性狼瘡(SLE)的病例上，偶爾發生在冷凝球蛋白血症。本院腎絲球指紋狀沈積的五病例，在可追蹤的其中三例，發現是 SLE 併有混合性冷凝球蛋白血症(mixed cryoglobulinemia)。我們回顧整理了相關文獻和本院病例研究，希望進一步瞭解這些病例，提供正確的臨床評估和治療之用。腎臟切片中有發現腎絲球指紋狀沈積，不論

目前是否診斷為 SLE，具有極大機會在若干年後發展成 SLE，因此其雖非絕對專一、但可為狼瘡腎炎相當專一性的敏感標記。這些病人的腎臟病理，全部有 WHO class IV diffuse proliferative glomerulonephritis，且幾乎均有明顯蛋白尿。狼瘡腎炎活動性越高，越可能併存冷凝球蛋白血症。冷凝球蛋白血症的病人，其腎絲球免疫沈積和冷凝沈澱物(cryoprecipitate)中免疫球蛋白的成分及超微構造，均相同或相似。在 SLE 併冷凝球蛋白血症的病人亦復如是。

因此如在病人的腎臟切片或冷凝沈澱物中找到指紋狀沈積，有極大機會發展成 SLE，應長期追蹤此病人，如又併有腎炎症候群時，早期施予免疫抑制劑的治療，應列入考慮。

關鍵詞：腎絲球指紋狀沈積(glomerular fingerprint deposits)

紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus, SLE)

冷凝球蛋白血症(cryoglobulinemia)

狼瘡腎炎(lupus nephritis)

前言

腎絲球指紋狀沈積(glomerular fingerprint deposits)為腎臟組織於電子顯微鏡下，所出現的有規律性的同心圓層狀免疫球蛋白沈積。因其乍看極似指紋，故稱之“腎絲球指紋狀沈積”(glomerular fingerprint deposits)。它可見於內皮細胞下(subendothelial)、上皮細胞下(subepithelial)或環間膜中(mesangial area)。此種沈積最常在紅斑性狼瘡(SLE)的病人上發現，次為冷

凝球蛋白血症¹⁻³。在本院腎絲球指紋狀沈積的三病例，發現除了 SLE，均併有混合性冷凝球蛋白血症(mixed cryoglobulinemia)。有關腎絲球指紋狀沈積的文獻非常有限，故其在狼瘡腎炎(lupus nephritis)病例的腎臟切片中，發生率亦從 5%⁴、7%⁵ 到 19%⁶ 不等。隨著電子顯微鏡技術的進步，如在三萬倍以上，小心觀察，特有的指紋狀沈積被發現的機率應會更高。此種有趣的沈積，SLE，和冷凝球蛋白血症(cryoglobulinemia)三者間有密切不可分的關係。分點論述如下，並提出本院病例研究作分析討論。

腎絲球指紋狀沈積和紅斑性狼瘡的關係

SLE 的腎絲球腎炎是免疫複合體引致的(immune complex mediated)，這些腎絲球的免疫沈積物，在電子顯微鏡下看其超微構造(ultrastructure)，是由許多微纖維(microfibrils)和微小管(microtubules)組成，至於微纖維和微小管的詳細區分則相當主觀不一而有其困難，亦端視是否由同一顯微鏡檢視者觀察，即使如類澱粉症(amyloid)典型之微纖維，亦可看到類似微小管的 electro-lucent core 橫切面⁷。SLE 的微纖維直徑約在 8~15nm，但亦可能大至 25~40nm，Tojo et al 指出其直徑約略和 immunoglobulin 相當⁶。排列可能是規律的或不規律的，很難和其他纖維性腎絲球病變(fibrillary glomerulopathies)作區分，如 amyloidosis、cryoglobulinemia、diabetic fibrillosis、light chain deposition disease…等⁷。

當這些 microfibrils 排列成同心圓層狀如“fingerprint”，它被認為是診斷 SLE 相當專一性的敏感標記，即使尚無明顯臨床 SLE 症狀或尚未符合 SLE

的 ARA criteria⁸，亦復如是^{2,4-5,9-10}。Alpers et al 分析兩個有腎病症候群 (nephrotic syndrome)但無 SLE 的病例⁴，其腎臟切片有腎絲球指紋狀沈積，分別於兩年和五年後發展成 SLE。Dr. Jacob Churg 亦曾經描述過兩個腎絲球指紋狀沈積的病例⁴，雖在腎臟切片時無 SLE 症狀，但均在數年後發展成 SLE。Lai et al 所報的一病例為 immunotactoid glomerulopathy 併有腎絲球指紋狀沈積¹⁰，認為應是 SLE 和 mixed connective tissue disease 的合併症，或可能是 SLE 異型(a variant of SLE)。故臨床上對有腎絲球指紋狀沈積的病例，須列入長期追蹤是否發展成 SLE，如併有腎炎症候群(nephritic syndrome)時，即應嘗試用 corticosteroid、免疫抑制劑早期治療。

在腎絲球指紋狀沈積病例的病理和蛋白尿分析方面：Alpers et al 所報的 9 例⁴、Grishman et al 所報的 3 例⁵、Tojo et al 所報的 4 例⁶、Kim et al 所報的 1 例⁹、Ben-Bassat et al 所報的 1 例¹¹，總計 18 例，均為 SLE 病人。其病理表現皆為 World health organization (WHO) classification IV diffuse proliferative glomerulonephritis¹²，至於 WHO classification V membranous glomerulonephritis 則或有或無。每例皆有明顯蛋白尿(overt proteinuria)，只有一病例蛋白尿只有 0.02 g/day，且尿液常規檢查完全正常，故 Tojo et al 特別將之提出作病例報告⁶。

有關腎絲球指紋狀沈積是 SLE 的標記，是否有例外的情形呢？目前文獻所及只有二例，Ogihara et al 提出一例 Type I cryoglobulinemia: pure monoclonal IgG kappa cryoglobulin 其腎臟切片有腎絲球指紋狀沈積¹³，但較易鑑別診斷區分，可供和 SLE 鑑別診斷有兩點：一. SLE 病人的

cryoglobulinemia 絕大多數為 Type III，較少數為 Type II¹⁴，未有 Type I 者。

二. Type I monoclonal cryoglobulinemia 通常不引起 proliferative glomerulonephritis。Katsumata et al 報告一例為風溼性關節炎併 immunotactoid glomerulopathy 含有腎絲球指紋狀沈積¹⁵，immunotactoid glomerulopathy 為一種造成 organized glomerular immune deposits 而找不出明顯病因的排他性診斷，Korbet et al 亦指出有 1992 年的文獻誤將冷凝球蛋白血症歸類在 immunotactoid glomerulopathy⁷，故此種病因未明的病理分類是否有續發性疾病的可能，是值得深究的。另 Hamaya et al 提出一例 lobular glomerulonephritis¹⁶，其腎臟切片中有許多 microfilaments 成束排列沈積在 subepithelial space，但其只是在某些部位有局部彎曲一個弧度，並非真的同心圓層狀排列，故作者將之稱為類指紋狀沈積“fingerprint-like”，較容易和 SLE 之典型指紋狀沈積區分。

冷凝球蛋白血症的分類和臨床症狀

冷凝球蛋白(cryoglobulins)為一特殊的免疫球蛋白(immunoglobulins)，在較冷溫度下，具有可逆性沈澱(reversibly precipitate)，或凝集成可逆性的膠狀(gel)物質，但於加溫後，即再度溶解。此現象最早是 Wintrobe 和 Buell 於 1933 年在多發性骨髓瘤(multiple myeloma)病人身上發現的¹⁷。目前冷凝球蛋白血症分類大致如下^{3,7,17-18}：

一. Type I cryoglobulins：由單株免疫球蛋白(monoclonal immunoglobulin)構成，主要由多發性骨髓瘤，Waldenstrom's macroglobulinemia，和一些淋

巴增生疾病 (lymphoproliferative diseases) 引起。一般來說，血清中冷凝球蛋白濃度較高(>5 mg/ml)。

二. Type II cryoglobulins：含兩類以上免疫球蛋白，其中一類為單株 (monoclonal)，大多為單株免疫球蛋白 M (monoclonal IgM with kappa light chain)，另一為多株免疫球蛋白 G (polyclonal IgG)。IgM 通常具風濕性因子活性(rheumatoid factor activity)和作抗原的 IgG (IgG 亦可能作抗體) 結合。近年有很多文獻指出其和 C 型肝炎有密切相關¹⁹⁻²¹，在許多的 Type II 冷凝球蛋白血症病人的冷凝沈澱物(cryoprecipitate)和血漿中，可發現有 HCV RNA 和 polyclonal IgG anti-HCV 的存在。當然一些淋巴增生疾病和自體免疫疾病(autoimmune disorders)亦會引起。一般來說，血清中冷凝球蛋白濃度較低(<1 mg/ml)。

三. Type III cryoglobulins：含兩類以上免疫球蛋白，均為多株(polyclonal)，超過 90%的病例含有 IgM rheumatoid factor 和 IgG。在三類冷凝球蛋白中，Type III 最常見。多由自體免疫疾病(如 SLE)，全身性結締組織疾病(systemic connective tissue diseases)和持續性感染症(persistent infections)引起。一般來說，血清中冷凝球蛋白濃度較低。

對於一般臨床常規檢查，做全血清(whole serum)的免疫球蛋白定量分析、蛋白質電泳和免疫電泳來區分屬於何種型式冷凝球蛋白是足夠的¹⁷(見以下本院病例分析)。冷凝球蛋白血症的臨床症狀主要為^{3,17,18}：60%有血管性紫斑(vascular purpura)、50%有雷諾氏現象肝腫大、35%有關節痛關節炎、20%有腎炎、和肝腫大等。其所引起的腎炎^{3,7,17}，通常為瀰漫或局限增生

性腎絲球腎炎(diffuse or focal proliferative glomerulonephritis)，或 membranoproliferative glomerulonephritis (組織學上和 diffuse proliferative lupus nephritis 是相似的)。超過 80%的病例在有腎炎診斷時即併有補體低下(hypocomplementemia)，特別是補體 4 (C4)明顯降低¹⁴。腎臟病理型態和屬何種 type cryoglobulins 並無相關。

紅斑性狼瘡和冷凝球蛋白血症的關係

SLE 併有冷凝球蛋白血症的發生率從 20%至 80%皆有²²，絕大多數的學者認為冷凝球蛋白血症的發生和 SLE 的疾病活動性(activity)增高有關，有相關的文獻指出¹⁷，紅血球沈降速率值(erythrocyte sedimentation rate)越高、24 小時尿蛋白排泄量愈高、補體(total hemolytic complement, CH50)越低、抗雙股去氧核糖核酸抗體(anti-ds-DNA)越高，則冷凝球蛋白血症出現機率越高。Howard et al 也統計分析了 102 個 SLE 的病人²³，驗其風濕性因子(rheumatoid factor, RF)和冷凝球蛋白來評估腎臟疾病的發生，如偵測的到冷凝球蛋白，具有發展成腎疾病的傾向；反之如偵測的到 RF，發展成腎疾病的傾向則大減。

Perek et al 提出一冷凝球蛋白血症的病例²²，十年後發展成 SLE，而對於冷凝球蛋白血症可能是 SLE 的早期表現作出討論。Brouet et al 提出十例本來起初診斷為原因不明的 essential cryoglobulinemia²⁴，但在二至十年後，淋巴增生疾病和自體免疫疾病陸續發生，才知為續發性的冷凝球蛋白血症。隨著醫學的進步，原本診斷為 essential mixed cryoglobulinemia 的病例，近

年來被發現和 C 型肝炎有密切相關¹⁹⁻²¹，以阿爾發干擾素(interferon- α)治療，會引起絕大多數病患冷凝球蛋白血症及相關症狀的緩解^{21,25}，因此對於冷凝球蛋白血症的病人應作長期追蹤評估是否可能為續發性。

腎絲球指紋狀沈積和冷凝球蛋白血症的關係

生化成份不同的冷凝球蛋白有不同的沈積結晶形狀，其超微構造可能是微纖維(microfibrils)、微小管(microtubules)、環狀(rings, annuli 為橫切面)、球狀中央濃染(globular condensations)、指紋狀…等。Stoebner et al 分析 30 個冷凝球蛋白檢體²⁶，分析其免疫球蛋白組成和冷凝沈澱物的超微構造關係，結果出現指紋狀者有兩例，皆為多株性冷凝沈澱物(polyclonal cryoprecipitate)，其 IgG 組成量明顯大於 IgM，且均為 SLE 病人。

Feiner et al 提出兩例²⁷、Cordonnier et al 提出一例²⁸、Bengtsson et al 提出一例²⁹、Kim et al 提出一例⁹，總計 5 例冷凝球蛋白血症的病例，冷凝沈澱物沈積的超微構造和在腎絲球的免疫沈積超微構造相同，其 IgG、IgM 免疫球蛋白組成亦相似，血液中測量免疫複合體亦增高，所以認為這些腎炎是冷凝球蛋白免疫複合體(immune complex)沈積引致的。

SLE 併冷凝球蛋白血症其冷凝沈澱物沈積的超微構造和在腎絲球的免疫沈積超微構造，不完全一定是指紋狀，亦可能有微纖維(microfibrils)、微小管(microtubules)^{11,26}，故有學者將其併在纖維性腎病變(fibrillary glomerulopathies)作鑑別診斷⁷。Kim et al 和 Ben-Bassat et al 各提出一例^{9,11}，共兩例均為 SLE 併冷凝球蛋白血症，皆有腎絲球指紋狀沈積，而 Kim et al

的病例在其冷凝沈澱物亦有相同的指紋狀沈積⁹，且兩種沈積的 IgG、IgM、IgA 組成相似，冷凝沈澱物含有高量的 anti-DNA (412 units/ml; 正常為小於 15 units/ml)，血液中免疫複合體有 88 μ g/ml，所以認為腎絲球指紋狀沈積即是由冷凝球蛋白免疫複合體沈積引起。Winfield et al 亦指出在 SLE 病人的混合性冷凝球蛋白中發現 DNA 和 anti-DNA 抗體¹⁷，這些免疫複合體引起了狼瘡腎炎的病理變化。

冷凝球蛋白血症的檢體檢測技術

須特別強調的是，驗冷凝球蛋白時，檢體處理的技術非常重要^{3,17,30}，否則易為偽陰性，本院的經驗亦復如是。因脂肪會干擾此試驗，抽血前至少禁食 10-12 小時，並備好已溫至 37°C 的針筒，因 type II 和 type III 冷凝球蛋白比容(cryocrit)可能低至 2% (或<1 mg/ml)，所以至少要抽 20 ml 血液較好觀察，且抽完檢體必須馬上置於 37°C 水浴或保溫箱讓其凝固分離出血清，以避免冷凝球蛋白和血塊凝集在一起而減少，因有些 cryoglobulin 高至 35°C 即開始凝集。離心後的血清須分成兩管置於 4°C 下觀察七天才可判定冷凝球蛋白的有無，如有冷凝球蛋白凝集，須使兩管交互置於 4°C 和 37°C 下觀察，如於 37°C 下溶解，方是冷凝球蛋白，否則可能是纖維(fibrin)。操作技術越標準，收集到的冷凝球蛋白量越多。

本院病例分析討論

一. 材料及方法：本院自 1998 年 1 月 1 日至 1999 年 7 月 30 日止，共計施

行 145 例腎臟病理切片，有 23 例診斷為狼瘡腎炎，這當中除 4 例因檢體不足未做電子顯微鏡檢查，其餘 19 例均依常規施行電子顯微鏡檢查，其中有 5 例為腎絲球指紋狀沈積（圖一），發生率約為 26.3%，另有一例（病例編號 6）先發現有冷凝球蛋白血症，半年後發展成 SLE 症狀，雖拒做腎臟切片，但其冷凝沈澱物於電子顯微鏡下可找到類似指紋狀的沈積，和文獻所述相符，故亦將之併入分析（如表一）。病例 4 於做完腎臟切片後一月，因敗血性休克併多重器官衰竭而死亡，病例 5 於做完腎臟切片後一月，因出國依親而失去門診追蹤，其餘四病例經檢驗均有冷凝球蛋白血症，冷凝球蛋白的收集方法如上所述，經過 4°C 冷凍離心機於離心力 1250 g 3000 rpm 十分鐘純化後，分別將起初的全血清(total whole serum)、上清液(cryosupernatant)、冷凝沈澱物做免疫球蛋白的定量分析，並將冷凝沈澱物溶於 8M urea pH 3.6-3.7 酸性溶液中，加溫至 37°C 溶解，和全血清分別做蛋白質電泳和免疫螢光電泳 (immunofluoroelectrophoresis, 簡稱 IFE) 分析，並將病例 6 的冷凝沈澱物依一般電子顯微鏡固定檢體、切片的流程處理，來研究其超微構造，結果如表二。

二. 結果和討論：

(一).表一：腎絲球指紋狀沈積病例分析

1. 病例 1-5 有腎絲球指紋狀沈積者，WHO 病理分類均屬 IV，且有明顯蛋白尿(1.7-7.9 g/d)，具活性尿沈渣(active urinary sediment)的顯微血尿，但並無明顯氮血症(azotemia)。

2. 除病例 4、5 失去追蹤，無法檢驗其冷凝球蛋白，其餘四病例均 100% 檢測到冷凝球蛋白，對照其疾病活性度，補體 C₃、C₄、CH₅₀ 下降，特別是 C₄ 明顯下降，anti-ds-DNA 上升，明顯蛋白尿，活性尿沈渣，顯示冷凝球蛋白的出現，和狼瘡腎炎的出現，疾病活性度的增高呈正相關。
3. 病例 2 原本不知為 SLE，因腎絲球指紋狀沈積的出現，加速確立了 SLE 的診斷，符合了 SLE 的 ARA criteria⁸ 四項：抗核抗體 ANA 160+、anti-ds-DNA 35.76 IU/ml、狼瘡腎炎、光敏感。
4. 近年有很多文獻指出混合性冷凝球蛋白血症和 C 型肝炎有密切相關¹⁹⁻²¹，故我們亦做這些病例的 C 型肝炎和 B 型肝炎的篩檢，幾乎大都呈陰性反應，顯示其潛在引致疾病均為 SLE。
5. 病例 6 先出現冷凝球蛋白血症、關節痛和皮膚紫斑，於半年後出現 SLE 的症狀和檢驗異常：抗核抗體 ANA 640+ speckled pattern、anti-ds-DNA 4065 IU/ml、腎病變、肋膜積水，顯示冷凝球蛋白血症亦有可能為 SLE 的早期表現。
6. 如文獻所述²³，SLE 的病人如併發腎病變，風濕性因子 RF 偵測到的機會大減，病例 1-3 的確也偵測不到 RF。

(二).表二：冷凝球蛋白血症病例分析

1. 均為混合性多株冷凝球蛋白血症，其免疫球蛋白組成皆 IgG 明顯多於 IgM，至於 IgA 量則不一定，和文獻所述的指紋狀冷凝球蛋白組成相似²⁶。

2. 病例 6 具有最多量的冷凝球蛋白比容 18% (cryocrit)，甚至因過多冷凝球蛋白引起血液黏稠度過高(hyperviscosity)，而影響紅血球的計數檢驗。四例對照之下，可明顯看出病例 6 有最高量的免疫球蛋白組成，IgG 488 mg/dl、IgM 123 mg/dl、IgA 102 mg/dl，而其 anti-ds-DNA 更高達 4065 IU/ml (正常值 < 7.0 IU/ml)，可推測其形成最多的免疫複合體，自然形成最多的冷凝球蛋白比容，故我們可從病人之免疫球蛋白量和 anti-ds-DNA 的值，來推測其冷凝球蛋白的量。我們另外將病例 6 的冷凝沈澱物置於電子顯微鏡下觀察，除了成束排列的微纖維(microfibrils)，亦可發現有片段式弧形束狀排列的微纖維，類似指紋狀沈積(fingerprint-like deposits) (圖二)，和部分文獻所載圖片相似^{9,11,26}，也許冷凝沈澱物經處理後，有時無法保存完整之指紋狀沈積，亦或取樣標本的關係，電子顯微鏡視野下剛好無法看到完整之指紋狀沈積，但 Cordinnier et al 指出不管用何種電子顯微鏡標本固定法²⁸，均不影響其所見冷凝沈澱物超微構造，值得我們再進一步研究。
3. 做全血清和冷凝沈澱物的免疫螢光電泳分析 (IFE, Immunofluoroelectrophoresis)，所得結果均屬 type III 混合性多株冷凝球蛋白血症，並不影響其分類判斷。

結論

綜合上述，可知冷凝球蛋白血症的出現，代表了免疫複合體(immune complex)的出現，也代表了疾病活動性的增高，這些免疫複合體沈積在小

血管壁上和管腔內(含 glomerular capillaries, venules, arterioles)，經由 cell adhesion molecule 的作用，引致 neutrophils 和 monocytes 黏附和穿透血管壁，並釋放溶解酵素(lytic enzyme) 和毒性氧游離基(toxic oxygen radicals) 等，導致小血管炎症狀(small vessel vasculitis)³¹，如皮膚的紫斑(purpura)、小腸血管炎引起腹痛等，亦會增加腎絲球微血管壁的通透性，使免疫複合體廣泛沈積於內皮細胞下(subendothelial)、上皮細胞下(subepithelial)和環間膜中(mesangial area)，如冷凝球蛋白於小血管凝聚濃度高時，引起 monocytes 的聚集吞噬免疫反應致 intracapillary proliferation，這些混合物造成了免疫沈積栓塞(intraluminal thrombi)¹⁸，而這些冷凝球蛋白沈積的超微構造(ultrastructure)，依成份不同，可能是 microfibrils 成束狀排列，可能是球狀中央濃染，亦可能是指紋狀，而能唯一代表 SLE 和其他 fibrillary glomerulopathies 鑑別診斷的較特殊標記即為指紋狀沈積。

截至目前所獲文獻為止，可歸納為以下三點：

1. 腎臟切片中有發現腎絲球指紋狀沈積，不論目前是否診斷為 SLE，具有極大機會在若干年後發展成 SLE，因此其雖非絕對專一、但可為狼瘡腎炎相當專一性的敏感標記。
2. 腎臟切片中有腎絲球指紋狀沈積，全發生在 WHO class IV diffuse proliferative glomerulonephritis，且幾乎均有明顯蛋白尿，狼瘡腎炎活動性(activity)越高，越可能併存冷凝球蛋白血症。
3. 冷凝球蛋白血症的病人，其腎絲球免疫沈積和冷凝沈澱物中免疫球蛋白的成分及超微構造，均相同或相似，在 SLE 併冷凝球蛋白血症的病

人亦復如是。

在臨床應用上，狼瘡腎炎對 SLE 有其特殊治療和預後指標意義，diffuse proliferative glomerulonephritis 的病人如無治療，所有的病人皆會腎衰竭或死亡，即使經過適當治療，五年後亦有 40% 的病人腎衰竭或死亡⁷，因此無法做腎臟切片的病人，如出血傾向、難治性高血壓、呼吸器使用者、老人家或無法配合者，可用非侵襲性的驗血方法檢測冷球蛋白血症的有無，以得知腎疾病的活動性，如在冷凝沈澱物中發現有指紋狀沈積，可預期病人有極大機會發展成 SLE 或為 diffuse proliferative glomerulonephritis，以便提供診斷、治療和預後的參考，如又併有腎炎症候群時，早期施予免疫抑制劑的治療，應列入考慮。

文獻有關腎絲球指紋狀沈積研究的病例並不多，隨著陸續新的腎絲球指紋狀沈積病例不斷被發現，我們將繼續累積更多的病例和證據，來進一步釐清它們彼此之間的關係。

參考文獻

1. Kern WF, Laszik ZG, Nadasdy T, Silva FG, Bane BL, Pitha JV. The nephropathies of systemic lupus erythematosus and other rheumatologic disorders. In: Bordin GM, eds. Atlas of Renal Pathology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999; 78-92.
2. Ponticelli C, Banfi G, Moroni G. Systemic lupus erythematosus (clinical). In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG,

- eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1998; 935-59.
3. Rose BD, Black RM. Hypersensitivity vasculitis. In: Rose BD, Black RM, eds. Clinical Problems in Nephrology. 1st ed. Boston: Little, Brown Co., 1996; 374-9.
 4. Alpers CE, Hopper J Jr, Bernstein MJ, Biava CG. Late development of systemic lupus erythematosus in patients with glomerular “fingerprint” deposits. *Ann Int Med* 1984; 100: 66-8.
 5. Grishman E, Porush JC, Rosen SM, Churg J. Lupus nephritis with organized deposits in the kidneys. *Lab Invest* 1967; 16: 717-25.
 6. Tojo A, Kimura K, Hirata Y, Matsuoka H, Sugimoto T. Silent lupus nephritis with fingerprint deposits. *Int Med* 1993; 32: 323-6.
 7. Korbet SM, Schmartz MM, Lewis EJ. The fibrillary glomerulopathies. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 751-65.
 8. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
 9. Kim YH, Choi YJ, Reiner L. Ultrastructural “fingerprint” in cryoprecipitate and glomerular deposits: A case report of systemic lupus erythematosus. *Hum Pathol* 1981; 12: 86-9.
 10. Lai FM, Lai KN, Li EK, Sung JY, Tam JSL. Immunotactoid glomerulopathy

- with fingerprint immune deposits: A variant of lupus nephritis? *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1989; 415: 181-6.
11. Ben-Bassat M, Boner G, Rosenfeld J, et al. The clinicopathologic feature of cryoglobulinemic nephropathy. *Am J Clin Pathol* 1983; 79: 147-56.
 12. Appel GB, D'Agati V. Lupus nephritis. In: Massry SG, Glassock RJ, eds. *Textbook of Nephrology*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1995; 787-97.
 13. Ogihara T, Saruta T, Saito I, et al. Fingerprint deposits of the kidney in pure monoclonal IgG kappa cryoglobulinemia. *Clin Nephrol* 1979; 12: 186-90.
 14. Del Giacco GS, Locci F, Murru M, Cherchi MC. Cryoglobulinemias and connective tissue diseases. *Ric Clin Lab* 1986; 16: 295-300. (in Italian with English abstract).
 15. Katsumata H, Mizuno M, Yamashita H, et al. A case of rheumatoid arthritis with immunotactoid glomerulopathy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1992; 34: 945-50. (in Japanese with English abstract).
 16. Hamaya K, Doi K. Fingerprint-like straight crystalloid microfilaments in lobular glomerulonephritis. *Acta Pathol Jpn* 1985; 35: 767-73.
 17. Winfield JB. Cryoglobulinemia. *Hum Pathol* 1983; 14: 350-4.
 18. Ponticelli C, D'Amico G. Mixed cryoglobulinemia. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds. *Diseases of the Kidney*. 6th ed. Boston: Little, Brown & Co., 1997; 1879-91.

19. Agnello V, Romain PL. Mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22:1-21.
20. Mazzaro C, Tulissi P, Moretti M, et al. Clinical and virological findings in mixed cryoglobulinemia. *J Intern Med* 1995; 238:153-60.
21. Dumoulin FL, Spengler U, Sauerbruch T. Hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 1063-5.
22. Perek J, Mittelman M, Eisbruch A, Djaldetti M. systemic lupus erythematosus preceded by long-term cryoglobulinemia. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 339-40.
23. Howard TW, Iannini MJ, Burge JJ, Davis JS. Rheumatoid factor, cryoglobulinemia, anti-DNA, and renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 18: 826-30.
24. Brouet J-C, Clauvel J-P, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57:775-88.
25. Akriviadis EA, Xanthakis I, Navrozidou C, Papadopoulos A. Prevalence of cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection and response to treatment with interferon-alpha. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 612-8.
26. Stoebner P, Renversez JC, Groulade J, Vialtel P, Cordonnier D. Ultrastructural study of human IgG and IgG-IgM crystalcryoglobulins. *Am J Clin Pathol* 1979; 71: 404-10.

27. Feiner H, Gallo G. Ultrastructure in glomerulonephritis associated with cryoglobulinemia: A report of six cases and review of the literature. *Am J Pathol* 1977; 88:145-62.
28. Cordinier D, Martin H, Gros Lambert P, Micouin C, Chenais F, Stoebner P. Mixed IgG-IgM cryoglobulinemia with glomerulonephritis. *Am J Med* 1975; 59: 867-72.
29. Bengtsson U, Larsson O, Lindstedt G, Svalander C. Monoclonal IgG cryoglobulinemia with secondary development of glomerulonephritis and nephritic syndrome. *Q J Med* 1975; 44: 491-503.
30. Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia-A study of twenty-nine patients. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. *Am J Med* 1966; 40: 828-36.
31. Jennette JC, Falk RJ. Current concepts in renal pathology: The pathology of vasculitis involving the kidney. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 130-41.

Abstract

Relationship of glomerular fingerprint deposits, SLE and cryoglobulinemia

Cheng-Fang Su Chin-Yuan Tzen* Han-Hsiang Chen Jui-Chi Yeh

Chuan-Chuan Liu** Chun-Chun Lin** Keui-Mei Su**

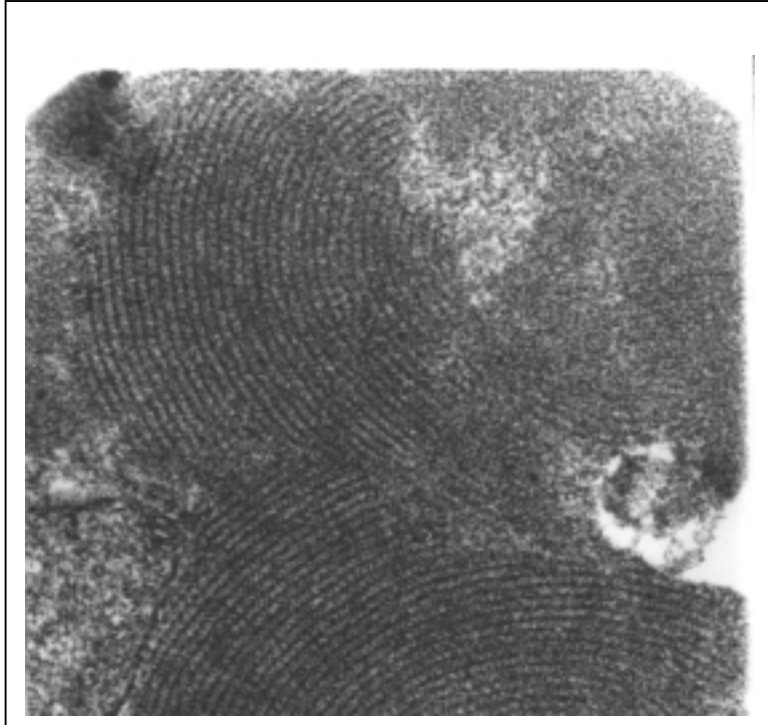
Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, *Pathology,

**Laboratory, Mackay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan

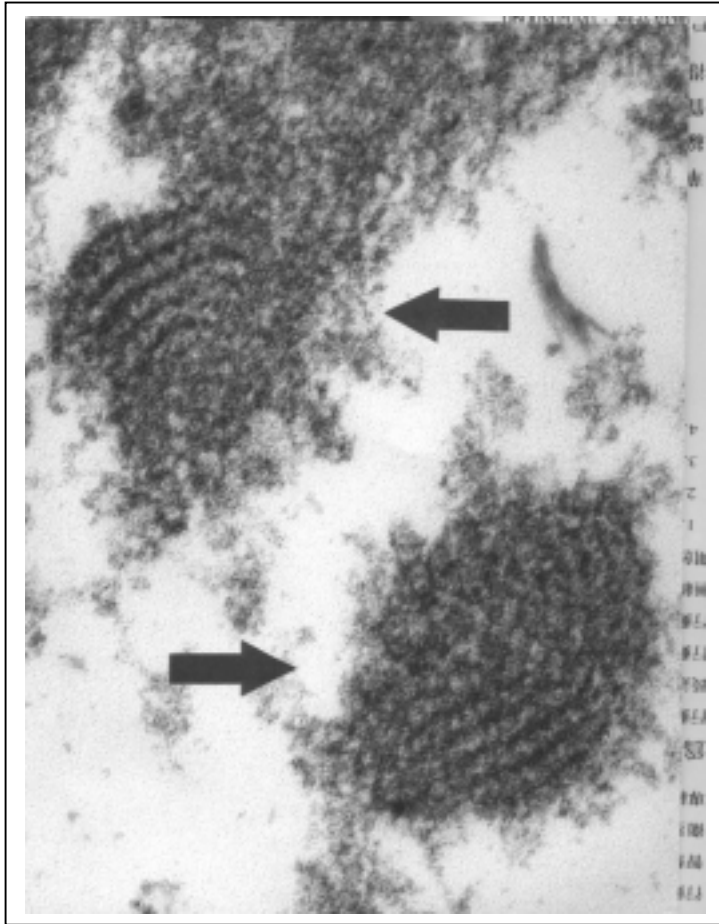
Organized glomerular electron dense deposits with a fingerprint pattern are known in lupus nephritis or occasionally in cryoglobulinemia. We had seen such deposits in renal biopsies from three lupus patients with cryoglobulinemia in our hospital. The biopsy results of previously reported cases and ours all showed WHO class IV diffuse proliferative glomerulonephritis. In addition, mixed cryoglobulinemia is associated with overt proteinuria and high activity of lupus nephritis in nearly all cases. In the patients with cryoglobulinemia, the deposits patterns were observed in the serum cryoprecipitates as well as in the glomerular deposits, and the immunoglobulin composition of cryoprecipitates was identical with that of glomerular deposits. Such a feature is also present in a lupus patient accompanied with cryoglobulinemia.

Glomerular deposits with a fingerprint pattern may be a very sensible marker for lupus erythematosus even when overt clinical features of this disease are lacking. Therefore, those patients showing fingerprint deposits on renal biopsy or cryoprecipitate should be followed for the possible development of systemic lupus erythematosus. If the lesion is accompanied by nephritic

syndrome, an early trial of immunosuppressive therapy may be warranted.



圖一. 病例 1：典型腎絲球指紋狀沈積於上皮細胞下(subepithelial)，呈規律性的同心圓層狀免疫球蛋白沈積，其 electron dense bands 寬度為 8.2 ± 0.4 nm，其相鄰兩 electron dense bands 中心點距離為 18.8 ± 0.5 nm。(放大 X60,000)



圖二. 病例 6：冷凝沈澱物中可見片段式弧形束狀排列的微纖維，類似指紋狀沈積(fingerprint-like deposits)，如圖片箭頭處，其 electron dense bands 寬度為 8.8 ± 0.8 nm，其相鄰兩 electron dense bands 中心點距離為 19.5 ± 1.0 nm。(原始放大 X60,000)

表一：腎絲球指紋狀沈積病例分析

病例編號	年齡/性別	腎臟切片時是否已診斷 SLE	WHO 病理分類	C ₃ , mg/dl	C ₄ , mg/dl	CH ₅₀ , U/ml	Anti-ds-DNA IU/ml	BUN/Cr mg/dl	24 小時尿蛋白量(g)	尿液檢查 RBC/HPF	ALB/g
1	16/男	是	IV+V	28.6	<10	10.6	5.54	15/0.5	1.88	8-15	-
2	18/女	否	IV	75.5	10.5	28.9	35.76	12/0.8	3.43	>100	1
3	41/女	是	IV	24	12	24.1	27.08	48/1.0	7.9	51-100	-
4	56/女	是	IV+V	57	缺	缺	761.50	17/1.3	3.56	16-30	6
5	36/女	是	IV	28	<10	缺	22.94	21/0.7	1.7	51-100	6
6	38/女	拒做腎臟切片	缺	49.8	<10	19.7	4065	缺	2+*	3-7	6

+,陽性; -,陰性; WHO,World Health Organization 表中所列為世界衛生組織狼瘡腎炎的病理分類; C₃,補體

正常值 90-150; C₄補體正常值 17-37; CH₅₀(total hemolytic complement)正常值 32.6-39.8; Anti-ds-DNA,抗雙股去氧核糖核酸抗體, 正常值<7.0; BUN/Cr, Blood urea nitrogen/Creatinine; RBC/HPF, red blood cells/high-power field; ANA, anti-nuclear antibody, speckled pattern; RF, Rheumatoid factor 正常值<20; HBsAg, B 型肝炎表面抗原; Anti-HCV, C 型肝炎抗體。

*未留 24 小時尿蛋白, 以試紙試驗 2+, 約略相當 100 mg/dl。

表二：冷凝球蛋白血症病例分析

病例編號*	分析物組成	IgG, mg/dl	IgM mg/dl	IgA mg/dl	IFE	分類	Cryocrit
1	全血清	483	133	176	IgG+IgM+IgA, mixed polyclonal	Type III	
	上清液	487	127	178			
	冷凝沈澱物	156	61.6	42.2	IgG+IgM+IgA, mixed polyclonal	Type III	5%
2	全血清	571	175	164	IgG+IgM+IgA, mixed polyclonal	Type III	
	上清液	578	167	165			
	冷凝沈澱物	160	69.2	34.6	IgG+IgM+IgA, mixed polyclonal	Type III	6%
3	全血清	578	43.4	264	IgG+IgM+IgA, mixed polyclonal	Type III	
	上清液	588	42.9	257			
	冷凝沈澱物	135	11.1	55.4	IgG+IgM+IgA, mixed polyclonal	Type III	6%
6	全血清	1400	227	317	IgG+IgM+IgA, mixed polyclonal	Type III	
	上清液	1390	214	313			
	冷凝沈澱物	488	123	102	IgG+IgM+IgA, mixed polyclonal	Type III	18%

*病例編號為表一之病例編號; IgG, 免疫球蛋白 G, 正常值 1097-1518; IgM, 免疫球蛋白

M, 正常值 95-188; IgA, 免疫球蛋白 A, 正常值 143-277; IFE,

Immunofluoroelectrophoresis 免疫螢光電泳分析; Cryocrit=冷凝球蛋白比容; 全血清

=total whole serum; 上清液=cryosupernatant; 冷凝沈澱物=cryoprecipitate; SLE=紅斑

性狼瘡。