

儿童 Kimura 病合并系膜增生性肾小球肾炎 1 例及治疗方法归纳

沙玉根, 赵 非, 朱春华, 丁桂霞

(南京医科大学附属南京儿童医院肾脏科, 江苏 南京 210008)

[摘要] 目的:探讨儿童 Kimura 病合并系膜增生性肾小球肾炎(mesangial proliferative glomerulonephritis, MsPGN)的临床表现、诊断与治疗方法。方法:分析南京医科大学附属南京儿童医院肾脏科 2010 年收治的 1 例儿童 Kimura 病合并 MsPGN 的临床和病理资料,并进行文献复习。结果:患儿表现为肾病综合征、颈部及耳后淋巴结肿大、左侧腮腺轻度肿大、嗜酸性粒细胞增多症、高 IgE 血症。淋巴窦内见大量嗜酸性粒细胞浸润、嗜酸性微脓肿形成。肾脏病理为 MsPGN。血清 IgE 在病初及肾病复发时显著增高,在肾病缓解期显著下降。参考相关文献发现 9 例儿童 Kimura 病伴发 MsPGN,均为男性,表现为肾病综合征。治疗方案包括单用糖皮质激素 5 例及联合其他免疫抑制剂治疗,这些免疫抑制剂包括环磷酰胺、他克莫司、苯丁酸氮芥。激素治疗敏感的 7 例,其中 3 例治疗过程中停药后复发。结论:儿童 Kimura 病合并 MsPGN,大部分激素治疗敏感,但停用免疫抑制剂后易复发,如激素耐药或肾病反复需联合其他免疫抑制剂治疗。血清 IgE 的动态改变可能作为判断 Kimura 病肾内活动的早期指标。

[关键词] Kimura 病;肾病综合征;儿童;肾小球肾炎

[中图分类号] R692.3

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)06-895-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20150629

Kimura 病,即嗜酸性淋巴肉芽肿,又称木村病。该病为罕见病,好发于亚裔的中青年男性。儿童累及肾脏者极为少见,容易造成误诊。本文报道了 1 例以肾病综合征收住入院的儿童 Kimura 病,该患儿肾病综合征病初表现为激素耐药,但有部分效应,肾活检病理为系膜增生性肾小球肾炎(mesangial proliferative glomerulonephritis, MsPGN),冲击环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)后表现为激素敏感,但停用免疫抑制剂后复发,目前加用他克莫司(tacrolimus, FK506)半年,尿蛋白持续阴性。复习相关文献,总结 9 例儿童 Kimura 病合并 MsPGN 的临床特点,从而提高该病的诊治水平。

1 病例资料

2010 年 8 月住院确诊为伴有肾病综合征的儿童 Kimura 病 1 例,男,5 岁 8 个月,因“颜面部浮肿 1 周,加重 3 d”入院。既往无过敏性鼻炎、湿疹、哮喘病史,否认疫水接触史。否认肾脏疾病家族史。入院查体:血压 98/68 mmHg,体重 19.5 kg,身高 109.5 cm;神志清楚,精神反应可,呼吸平;双眼睑浮肿,无皮疹;耳后及颌下可触及多枚肿大淋巴结,质韧,无明显压痛,活动度尚可,部分融合;颈软,咽充血,扁桃体 II 度肿大;心肺未及异常,肝脾无肿大,腹部移动性浊音阳性,阴囊水肿,双下肢凹陷性浮肿。辅助检查:血常

规:白细胞总数 $10.79 \times 10^9/L$,中性粒细胞 40.7%,淋巴细胞 35.1%,嗜酸性粒细胞 21%,血红蛋白 143 g/L,血小板 $311.4 \times 10^9/L$,C 反应蛋白 $<8 \text{ mg/L}$;尿蛋白 4+,红细胞镜检阴性;24 h 尿蛋白定量:173 mg/(kg·d);血生化:丙氨酸转氨酶/天门冬氨酸转氨酶 10/26 U/L,血尿素氮 3.9 mmol/L,肌酐 $30.4 \mu\text{mol/L}$,白蛋白 20.6 g/L,胆固醇 10.37 mmol/L;血清补体正常,抗 O 抗体 570 IU/ml,考虑既往链球菌感染;T 淋巴细胞亚群未见异常。乙肝两对半、艾滋病病毒抗体阴性,抗核抗体、抗 dsDNA 抗体及抗中性粒细胞胞浆抗体阴性。血清 IgE 2 000 IU/ml。骨髓细胞形态学:反应性嗜酸性粒细胞增多,血涂片嗜酸性粒细胞比例 25%。颈部 B 超:左侧腮腺轻度肿大,双侧颈部多发低回声。颈部淋巴结活检:送检淋巴结结构尚存,间质血管扩张充血,淋巴窦内见较多嗜酸性粒细胞浸润、嗜酸性微脓肿形成、间质血管及纤维组织增生(图 1)。肾活检病理提示 MsPGN。诊断:①继发性肾病综合征(MsPGN);②Kimura 病。患儿感染控制后复查仍有大量蛋白尿及低蛋白血症,结核菌素试验阴性排除结核感染,遂给予标准剂量强的松(2 mg/kg)口服,治疗 1 周淋巴结回缩,嗜酸性粒细胞降至正常,但口服 8 周尿蛋白持续阳性,表现为激素耐药,加用静脉 CTX 10 mg/(kg·d),连用 2 d,每 2~4 周 1 个疗程。冲击 4 次仍有大量蛋白尿,甲

基强的松龙冲击1次,15 mg/(kg·d),连用3 d后尿蛋白转阴,CTX累积量2.78 g,约139 mg/kg,激素总疗程16周,停药后10周复发,给予激素重新诱导,表现为激素敏感,激素减量过程中尿蛋白再现,更换激素为甲泼尼龙,表现为小剂量激素依赖(甲泼尼龙2 mg qod),随访1年,尿蛋白持续阴性。2014年7月出现大量蛋白尿,甲泼尼龙加量至8 mg qd,血清IgE为1 132 IU/ml,此时外周血嗜酸性粒细胞计数正常,查体无肿大淋巴结,加用他克莫司(1 mg q12 h)后尿蛋白转阴,复查血清IgE下降,外周血嗜酸性粒细胞计数正常。目前激素减量为甲泼尼龙2 mg qod,随访半年,尿蛋白持续阴性(表1)。

同时文献检索1988年以来国内外报道的儿童Kimura病合并MsPGN的病例共计8例,总结共计

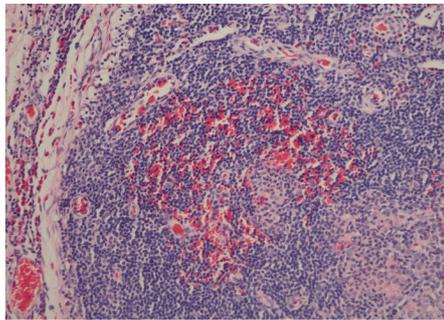


图1 患儿淋巴结活检病理结果(×200)

表1 治疗过程中患儿嗜酸性粒细胞比例、血清IgE及蛋白尿变化情况

日期	嗜酸性粒细胞(%)	血清IgE(IU/ml)	治疗方法	蛋白尿
2011-8-11	21.0	2 000	强的松+CTX	大量蛋白尿
2014-7-10	2.1	1 132	甲泼尼龙	大量蛋白尿
2014-10-13	2.7	339	甲泼尼龙+FK506	阴性

9例患儿的临床特点及治疗方法。9例Kimura病患儿的临床特征见表2,均为亚裔男性,平均发病年龄为(8.55 ± 5.24)岁,平均诊断年龄为(13.8 ± 4.33)岁,平均病程为(5.28 ± 4.55)年。嗜酸性粒细胞百分比超过10%的有6例,7例检测IgE,其中6例存在高IgE血症,1例正常。皮下肿块均位于头颈部,其中4例累及腮腺,5例累及淋巴结。

9例儿童Kimura病合并MsPGN的病理、治疗及预后见表3,9例患儿肾脏病理主要表现为轻度系膜增生,其中1例为轻中度系膜增生,6例行免疫荧光检查,以IgG、IgM及C3沉积多见,可分布在基底膜、毛细血管袢及系膜区,4例行电镜检查均可见足突病变。7例患儿激素治疗敏感,2例激素耐药,其中1例表现为苯丁酸氮芥治疗无效,重复肾活检病理为硬化性肾小球肾炎,进展至终末肾病行腹膜透析治疗;1例CTX冲击治疗无效,持续蛋白尿;激

表2 9例Kimura病患儿的临床特征

病例	性别	分布	发病年龄	诊断年龄	病程	嗜酸性粒细胞(%)	血清IgE(IU/mL)	皮下肿块
1	男	中国	4.5岁	5岁	6个月	21	2 000	耳后、颈部淋巴结
2 ^[1]	男	中国	3岁	17岁	14年	29	436	双侧腮腺、颌下、左腋下
3 ^[2]	男	中国	3岁	14岁	11年	5.6	172	颈部、耳后淋巴结
4 ^[3]	男	中国	2.5岁	8.5岁	6年	75	>1 000	前额部,右耳后、颈部
5 ^[4]	男	中国	16岁	17岁	1年	5	未测	左颌下
6 ^[5]	男	越南	12岁	18岁	6年	9	未测	右颌下淋巴结
7 ^[6]	男	菲律宾	12岁	14岁	2年	11	正常	右侧腮腺区
8 ^[7]	男	泰国	11岁	15岁	4年	37	209.5	左侧腮腺区
9 ^[8]	男	沙特	13岁	16岁	3年	43	390	左侧腮腺

表3 儿童Kimura病合并MsPGN的病理、治疗及预后

病例	血肌酐(μmol/L)	肾脏病理			治疗方案	激素	肾病反复	随访
		系膜增生	免疫荧光	足突病变				
1	30.4	轻度	IgG++(基底膜)C3+++ (系膜区)	微绒毛化	强的松(2 mg/kg)CTX、FK506	敏感	是	3年
2 ^[1]	184	轻度	未提及	未提及	强的松(1 mg/kg)	敏感	否	6个月
3 ^[2]	55.6	轻度	IgG、IgA、IgM+(毛细血管袢)	未提及	强的松	敏感	是	6个月
4 ^[3]	正常	轻度	未提及	未提及	强的松(2 mg/kg)+CTX	敏感	是	12个月
5 ^[4]	161	轻度	C3+(基底膜)	中度融合	强的松(60 mg/d)	敏感	未随访	未随访
6 ^[5]	61.8	轻中度	IgG、C3、C1q、IgM、IgA 阳性(毛细血管袢)	广泛融合	强的松(60 mg/d)+CHL	耐药	终末肾	5年
7 ^[6]	53	轻度	IgG、C3弱阳性(系膜区)	未提及	强的松(1 mg/kg)	敏感	否	3个月
8 ^[7]	20	轻度	未提及	未提及	强的松(60 mg qd)+CTX	耐药	持续蛋白尿	12个月
9 ^[8]	79.5	轻度	IgM+(系膜区)	局部融合	强的松(60 mg/d)	敏感	否	2年

素敏感者 1 例未随访;3 例存在肾病综合征蛋白尿反复,1 例冲击 CTX 后随访 1 年,肾病无反复。病例 1 冲击 CTX 后实现激素停药,但 2 个月后复发,加用他克莫司缓解;肾病无反复者 3 例,仅病例 9 随访 2 年,另外 2 例随访期限较短;3 例就诊时存在肾功能异常,但激素治疗敏感,尿蛋白转阴,肾功能恢复。

2 讨论

1948 年,日本学者 Kimura 对嗜酸性淋巴肉芽肿的临床表现进行了详细描述,并命名为 Kimura 病。Kimura 病好发于男性。1988~2009 年,国内共报道儿童患者 29 例,中国儿童男女比例为 28:1^[9]。该病的主要临床表现为皮下软组织肿块、嗜酸性粒细胞增多症、高 IgE 血症。软组织肿块多见于头颈部,主要表现为淋巴结及腮腺肿大。淋巴结活检具有特征性表现:淋巴滤泡形成及大量嗜酸性粒细胞浸润,可形成嗜酸性微脓肿,可伴有纤维化和血管增生。

Kimura 病的病因及发病机制尚不清楚,T 细胞免疫功能紊乱及 IgE 介导的 I 型变态反应,可能参与了 Kimura 病的发生。Kimura 病的肾脏累及率较高,有 12%~16% 的患者表现为蛋白尿,主要表现为肾病综合征。Liu 等^[2]发现嗜酸性粒细胞可在肾内浸润,IgE 表达上调并形成免疫复合物在肾小球基底膜沉积,进而导致肾小球滤过膜通透性增加,形成蛋白尿^[10]。但 Kimura 病合并肾损害,嗜酸性粒细胞也可无肾内浸润的表现。该病例患儿肾间质仅见灶性单核细胞浸润,电镜未见电子致密物沉积,因此 IgE 介导的免疫复合物的形成可能并未参与本例患儿肾病综合征的发生。金玲等^[3]报道 CD4⁺T 淋巴细胞比例降低,可能参与了该病的发生,但本例患儿发病时细胞免疫未见明显异常,故其发病机制仍需进一步研究。Kimura 病合并肾损害,早期报道成人肾脏病理多为膜性肾病。Liu 等^[2]报道 Kimura 合并肾损害的肾脏病理以 MsPGN 多见。文献检索同期(1988~2014) 儿童 Kimura 病合并肾病综合征的病例数约 20 例,行肾活检的 11 例,其中表现为 MsPGN 的 8 例,因此 MsPGN 是儿童 Kimura 病肾损害的主要病理类型。MsPGN 是多种肾脏疾病的基本病理过程,是导致肾小球硬化的主要原因之一。CD4⁺T 细胞的长期缺失能够有效减轻系膜增生和肾纤维化的发生,提示其在系膜增生及基质沉积中起重要作用。9 例患儿的肾脏病理中免疫荧光 IgG、C3、C1q、IgM、IgA 均可有沉积,沉积部位以系膜区多

见,也可出现在毛细血管袢及基底膜,但有 C1q 沉积者少见,且表现为“满堂亮”者预后较差。本研究 9 例患儿中 4 例肾脏病理行电镜检查并发现存在足细胞病变,可见 Kimura 病合并的 MsPGN 还应重视电镜检查,关注足细胞病变,为联合应用免疫抑制剂提供病理依据。

既往认为应用糖皮质激素治疗 Kimura 病是有效的,但停用激素后极易复发。本例加用激素后 1 周淋巴结即回缩,嗜酸性粒细胞计数恢复正常,停用激素 2 月余后肾病综合征复发,但复发时外周血嗜酸性粒细胞正常,未及肿大的淋巴结,可见对于复发患儿,肾脏病变可早于外周血改变。病初患儿的 IgE 水平显著增高,疾病缓解期显著下降,但肾病综合征复发时再次显著增高,而外周血嗜酸性粒细胞未见异常,因此血清 IgE 可能作为肾病复发的一个血清学指标。该病例复发,激素重新诱导,表现为激素依赖,激素剂型更改为甲泼尼龙后尿蛋白转阴,并逐渐减为小剂量维持 1 年(甲泼尼龙 2~4 mg qod)。因此对于 Kimura 病复发的病例,为减少复发,激素减量的过程中,可参照肾病综合征的“拖尾疗法”或更换激素剂型^[11]。对于肾病综合征频反复的患儿,需要加用免疫抑制剂,CTX 可能有效,但停药后仍有可能复发,此类患儿静脉应用长春新碱也可以使肾病综合征获得缓解^[12],本研究中 9 例患儿中有 2 例表现为激素耐药,其中病例 6 加用苯丁酸氮芥无效,重复肾活检 2 次,持续蛋白尿,最终发展至终末肾行腹膜透析治疗^[5]。另外 1 例 CTX 冲击治疗无效^[7]。因此对于激素耐药的患儿应早期加用合适且有效的免疫抑制剂。原发性肾病综合征激素耐药者,钙调神经磷酸酶抑制剂为首选治疗方案。Kimura 病继发肾病综合征激素治疗敏感者,应用环孢素治疗可减少疾病复发。因此,如果患儿表现为激素耐药,为减轻蛋白尿,延缓病理进展,可考虑选用环孢素 A 或他克莫司^[13]。

儿童 Kimura 病合并 MsPGN,大部分激素治疗敏感,但停用免疫抑制剂后易复发,如激素耐药或肾病反复需联合其他免疫抑制剂治疗。本例患儿临床表现为肾病综合征、嗜酸性粒细胞增多症、颈部淋巴结肿大,结合淋巴结活检病理及高 IgE 血症, Kimura 病诊断明确。肾活检病理为 MsPGN,经糖皮质激素联合 CTX 冲击治疗,肾病综合征可获得缓解,但停药后复发,目前加用他克莫司随访半年,尿蛋白持续阴性。该患儿的长期预后仍有待进一步随访观察。

[参考文献]

- [1] 曾斌,李惠群. 肾病综合征并腮腺肿块[J]. 中华肾脏病杂志,1996,12(2):124-125
- [2] Liu C,Hu W,Chen H,et al. Clinical and pathological study of Kimura's disease with renal involvement [J]. J Nephrol,2008,21(4):517-525
- [3] 金玲,张永红,石慧文. 儿童嗜酸性淋巴肉芽肿的临床特点与治疗[J]. 实用儿科临床杂志,2006,21(21):1489-1490
- [4] 刘佳,潘满时,吴育红. 嗜酸性淋巴肉芽肿合并肾病综合征一例[J]. 江苏医药,2001,27(4):305
- [5] Rajpot DK,Pahl M,Clark J. Nephrotic syndrome associated with Kimura's disease[J]. Pediatr Nephrol,2000,14(6):486-488
- [6] Whelan TV,Maher JF,Kragel P,et al. Nephrotic syndrome associated with Kimura's disease [J]. Am J Kidney Dis,1988,11(4):353-356
- [7] Chartapisak W,Opastirakul S. Steroid-resistant nephrotic syndrome associated with Kimura's disease[J]. Am J Nephrol,2002,22(4):381-384
- [8] Qunibi WY,Al-Sibai MB,Akhtar M. Mesangio-proliferative glomerulonephritis associated with Kimura's disease [J]. Clin Nephrol,1988,30(2):111-114
- [9] Xu X,Fu J,Fang Y,et al. Kimura disease in children: a case report and a summary of the literature in Chinese [J]. J Pediatr Hematol Oncol,2011,33(4):306-311
- [10] Fouda MA,Gheith O,Refaie A,et al. Kimura disease: a case report and review of the literature with a new management protocol [J]. Int J Nephrol,2011,2010:673908
- [11] 成学琴,鲍华英. 儿童原发性肾病综合征不同种类糖皮质激素治疗的临床研究[J]. 临床儿科杂志,2013,31(2):159-161
- [12] Connell YA,Powell HR,Chany F,et al. Vincristine treatment of nephrotic syndrome complicated by Kimura disease[J]. Pediatr Nephrol,2005,20(4):516-518
- [13] Soeria-Atmadja S,Oskarsson T,Celci G,et al. Maintenance of remission with cyclosporine in paediatric patients with Kimura's disease-two case reports[J]. Acta Paediatr,2011,100(10):e186-189

[收稿时间] 2015-01-19

(上接第 890 页)

- [6] Pareek G,Armenakas NA,Panagopoulos G,et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy success based on body mass index and Hounsfield units[J]. Urology,2005,65(1):33-36
- [7] 李强,陈红其,刘奎,等. 输尿管镜钬激光与体外冲击波治疗直径较大的输尿管结石疗效比较[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2011,31(11):1683-1685
- [8] Yoshida S,Hayashi T,Ikeda J,et al. Role of volume and attenuation value histogram of urinary stone on non-contrast helical computed tomography as predictor of fragility by extracorporeal shock wave lithotripsy[J]. Urology,2006,68(1):33-37
- [9] Pathaka S,Lavina V,Vijay R,et al. Radiological determination of stone density and skin-to-stone distance - Can it predict the success of extracorporeal shock wave lithotripsy? [J]. Bri J Med Surg Urol,2009,2(1):180-184
- [10] Verze P,Imbimbo C. Extracorporeal shockwave lithotripsy vs ureteroscopy as first-line therapy for patients with single, distal ureteric stones: a prospective randomized study [J]. BJU Int,2010,106(11):1748-1752
- [11] 张鹏,吴充,张辉见,等. 应用人工神经网络预测 ESWL 单次治疗肾结石的成功率[J]. 临床泌尿外科杂志,2012,27(11):803-806
- [12] Choi JW,Song PH,Kim HT. Predictive factors of the outcome of extracorporeal shockwave lithotripsy for ureteral stones[J]. Korean J Urol,2012,53(6):424-430
- [13] Jacobs BL,Smadone MC,Smaldone AM,et al. Effect of skin-to-stone distance on shockwave lithotripsy success [J]. J Endourol,2008,22(10):1623-1625
- [14] Park BH,Choi H,Kim JB,et al. Analyzing the effect of distance from skin to stone by computed tomography scan on the extracorporeal shock wave lithotripsy stone-free rate of renal stones[J]. Korean J Urol,2012,53(1):40-43
- [15] Abdelaziz H,Elabiad Y,Aderrouj I,et al. The usefulness of stone density and patient stoutness in predicting extracorporeal shockwave efficiency: Results in African ethnic group[J]. Can Urol Assoc J,2014,8(7-8):567-569

[收稿日期] 2015-02-11