

Kimura 病伴肾病综合征 2 例临床分析并文献回顾

赵自霞, 张蓓茹, 白瑜, 吴岩, 宋轻雷

中国医科大学附属盛京医院肾脏内科, 辽宁 沈阳 110001

摘要: **目的** 探讨 Kimura 病合并肾脏损害的临床特点, 结合文献复习以期提高对该病的诊治水平。**方法** 对 2015 年 5 月和 2014 年 8 月分别收治的 2 例合并肾脏损害的 Kimura 病患者的临床资料进行分析, 检索 Pubmed、中国知网数据库检索 2000 年以来成人 Kimura 病合并肾损害的病例报道, 进行文献回顾。**结果** 2 例均为男性, 31 岁(例 1)和 17 岁(例 2), 均以“肾病综合征”初诊, 例 1 合并淋巴结肿大, 例 2 合并左腮腺区肿物。例 1 肾脏病理示肾小球微小病变, 用肾上腺糖皮质激素(激素)治疗后病情控制, 随访 42 个月无复发; 例 2 肾脏病理示新月体性肾炎, 用激素联合吗替麦考酚酯, 病情改善, 但药物减量中出现病情反复。检索结果, 2000 年至 2018 年 11 月, 国内外已报道 Kimura 病合并肾脏损害病例共 16 例。**结论** Kimura 病合并肾脏损害罕见, 多发于年轻男性, 大部首发症状为皮下肿物, 系膜增生性肾小球肾炎为最常见病理类型, 大多患者应用激素治疗, 病情可获缓解。Kimura 病易复发, 合并肾脏损害也可复发。

关键词: Kimura 病; 嗜酸性淋巴肉芽肿; 肾病综合征; 皮下肿物; 复发

中图分类号: R 597 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)07-0940-06

Kimura's disease complicated with nephrotic syndrome: a clinical analysis of 2 cases and literature review

ZHAO Zi-xia, ZHANG Bei-ru, BAI Yu, WU Yan, SONG Qing-lei

Department of Nephrology, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China

Corresponding author: ZHANG Bei-ru, E-mail: zhangbr@sj-hospital.org

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of Kimura's disease complicated with renal lesions, summarize the experiences of diagnosis and treatment and review the literature in order to improve the understanding of the diagnosis and treatment of Kimura's disease. **Methods** The clinical data of 2 patients with Kimura's disease complicated with kidney damage admitted in May 2015 and August 2014 were analyzed. The case reports of adult Kimura's disease with kidney damage were retrieved from databases of Pubmed and CNKI since 2000, and the literature was reviewed. **Results** Two cases of male were 31 and 17 years old, respectively, and were early diagnosed as "nephrotic syndrome". There were enlarged lymph nodes in case 1 and mass in the left parotid gland in case 2. Case 1 presented with minor glomerular abnormalities, which were controlled after adrenocortical hormone(hormone) treatment, and no recurrence was found during 42 months follow-up. Case 2 showed crescentic glomerulonephritis, which was improved by prednisone combining with mycophenolate mofetil(MMF), but recurrence occurred in drug reduction. According to the search, from 2000 to November 2018, 16 cases of Kimura's disease with kidney damage have been reported at home and abroad. **Conclusions** Kimura's disease with renal lesions is rare, mostly occurring in young men. Subcutaneous masses are the common first symptoms. Mesangial proliferative glomerulonephritis is the most common pathological type. Most patients can be relieved by hormone therapy. Kimura's disease or complicated with kidney damage is easy to recur.

Key words: Kimura's disease; Eosinophilic lymphogranuloma; Nephrotic syndrome; Subcutaneous masses; Recurrence.

Kimura 病, 又名木村病, 为临床罕见病例, 临床表现各异, 经常被误诊、漏诊, 而肾脏是少见受累器官之一。本文报告 2 例在我院以肾病综合征为主要临

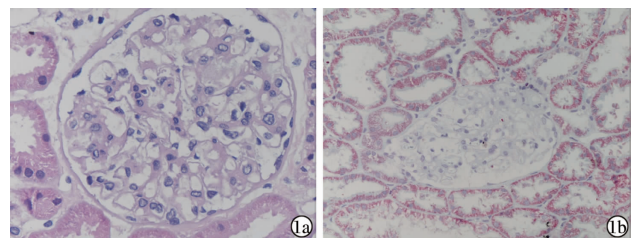
床表现的病例, 并系统回顾文献报道的 Kimura 病合并肾病患者的临床特点、治疗及预后, 以期能够更好地认识和诊治 Kimura 病。

1 临床资料

1.1 例 1 男性患者,31 岁,汉族。因“眼睑水肿 6 d、下肢水肿 5 d”于 2015 年 5 月以“肾病综合征”入院。既往史:淋巴结反应性增生 15 年,5 年前右耳后淋巴结曾于外院行病理活检提示反应性增生,荨麻疹 5 年。查体:体温 36.5 °C,血压 124/84 mm Hg,神清语明,双侧耳后淋巴结肿大,颈部可触及鸡蛋大小包块,Ⅱ度硬,活动度可,无触痛,眼睑水肿。心肺查体未见异常。全腹软,无压痛、反跳痛及肌紧张,肝脾未触及,移动性浊音阴性,双下肢轻度凹陷性水肿。血常规:白细胞 $7.6 \times 10^9/L$;中性粒细胞 31.4%,嗜酸性粒细胞 36.0% (绝对值 $2.73 \times 10^9/L$),血红蛋白 132 g/L,血小板 $134 \times 10^9/L$;尿常规:尿蛋白++++;3 次 24 h 尿蛋白定量分别为 9.19、10.83、11.34 g/d;肝功能:白蛋白 14.3 g/L,转氨酶及胆红素正常;肾功能:肌酐 150 $\mu\text{mol/L}$,尿素氮 12 mmol/L,尿酸为 529 $\mu\text{mol/L}$;肝炎病毒、抗链球菌溶血素(ASO)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、免疫球蛋白(Ig) G、IgA、IgM、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)、抗核抗体系列、甲状腺功能系列等指标均正常;总 IgE 2790.54 IU/ml;过敏原未查到。肺 CT:双肺散在少许慢性炎症,双肺背侧胸膜略增厚。颈部超声:双侧颈部均可见多个肿大淋巴结,形态偏圆,周边呈低回声,中心呈高回声,彩色多普勒超声(CDFI)可检出血流信号,右侧颈部皮下软组织内可见 3.2 cm × 1.2 cm 包块,边界模糊,内呈不均质中低混合回声。泌尿系彩超:右肾大小约 10.6 cm × 4.1 cm,左肾大小约 11.0 cm × 5.2 cm,肾实质回声增强。甲状腺彩超未见明显异常。鼻窦 CT:双侧上颌窦、筛窦、左侧额窦炎,左侧下鼻甲下方局限性软组织略增厚,双侧下鼻甲肥大。腮腺磁共振:双侧腮腺、颌下腺增大,信号不均,可见多发低信号条状影;双侧腮腺下方可见结节影,提示应注意 Kimura 病;双侧翼突肌群 FS 高信号。骨髓穿刺结果回报:(1)嗜酸性粒细胞增多

症;(2)未找到明显异常细胞。将两年前(2013 年 3 月 20 日)外院淋巴结病理片携至我院病理科会诊:(双侧耳后)淋巴结淋巴组织增生,伴大量嗜酸性粒浸润,考虑 Kimura 病。入院后完善肾活检,病理回报提示 PAS 染色可见 35 个肾小球,小球改变较轻,部分小球见节段性轻度系膜增生,可见脏层上皮肿胀。肾小管上皮细胞浊肿变性,小灶性小管萎缩,灶性间质水肿。间质未见炎细胞浸润,未见嗜酸性粒细胞。免疫荧光:免疫球蛋白(Ig) G(-), IgA(-), IgM(-),补体(C)₃(-),纤维蛋白原(-)、C1q(-)、乙肝表面抗原(-),乙肝核心抗原(-)。病理诊断:肾小球微小病变,见图 1。结合临床,考虑 Kimura 病合并肾病综合征,给予甲基强的松龙(甲强龙) 40 mg/d,10 d 后患者颈部包块及淋巴结明显减小,复查血常规:白细胞 $12.7 \times 10^9/L$,中性粒细胞 77.8%,嗜酸性粒细胞 0.3% (绝对值 $0.04 \times 10^9/L$),血红蛋白 140 g/L,血小板 $177 \times 10^9/L$;生化指标:白蛋白 15.1 g/L,尿素 8.76 mmol/L,肌酐 85.3 $\mu\text{mol/L}$,尿酸 381 $\mu\text{mol/L}$,总 IgE 2 882.22 IU/ml。出院后强的松 60 mg/d,规律随访及减量,随访情况见表 1,目前患者已停用激素 31 个月,病情无复发。

1.2 例 2 男性患者,17 岁,因“发现左腮腺区肿物 4 年”于 2014 年 8 月入住口腔科。入院 4 年前偶然发现左侧耳前部指甲盖大小肿物,诉局部瘙痒,肿物渐进性生长,现鸽子蛋大小,门诊以“左腮腺肿物”为



注:1a:肾小球改变较轻,可见脏层上皮肿胀(HE 染色,×400); 1b:肾小管上皮细胞浊肿变性,小灶性小管萎缩,灶性间质水肿(Masson 染色,×200)。

图 1 例 1 肾脏病理图

表 1 例 1 随访情况

指标	15/6/5 ^a	15/6/15 ^a	15/6/23 ^a	15/7/8 ^a	15/9/16 ^a	15/11/4 ^a	16/3/3 ^a
强的松剂量(mg/d)	40.0	60.0	60.0	60.0	30.0	20.0	1.2
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	150.0	85.3	74.3	76.5	82.7	89.0	82.7
尿素(mmol/L)	12.0	8.8	5.8	7.8	6.9	6.9	8.5
白蛋白(g/L)	14.3	15.1	24.1	37.0	43.9	45.0	47.3
24 h 尿蛋白定量(g/d)	11.3			0.7	0.4		
尿蛋白	++++	++++	++	+	+	-	-
总 IgE(IU/ml)	2573.2	2882.2					
嗜酸性粒细胞绝对值($\times 10^9/L$)	2.26	0.04	0.07	0.09	0.10	0.14	0.24

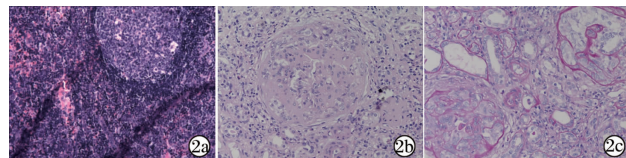
注:a 表示年/月/日。

诊断收入。入院当日发生抽搐,化验血肌酐 958.3 $\mu\text{mol/L}$ 转入肾脏内科。追问病史:患者入院 12 年前诊断为肾病综合征,未行肾活检明确肾脏病理,口服强的松 50 mg/d,治疗 20 d 后尿蛋白转阴,激素逐渐减量至停用;入院 5 年前肾病综合征复发,再次口服强的松 50 mg/d,逐渐减量至停用,但尿蛋白持续波动于 ++ ~ +++;入院 3 年前发现血肌酐升高(具体不详),入院前 3 个月和 1 个月前检测肌酐分别为 300、600 $\mu\text{mol/L}$,自行口服中药治疗。查体:体温 36.7 $^{\circ}\text{C}$,血压 110/70 mm Hg;贫血貌,左侧腮腺区及左颈部可触及鹅蛋大小肿物,质软,界限不清,皮肤表面色温正常,心肺查体无异常,腹软无压痛,肝脾肋下未触及,双下肢对称性凹陷性水肿。入院后血常规:白细胞 $10.3 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞 57.8%,嗜酸性粒细胞 12.1% (绝对值 $1.25 \times 10^9/\text{L}$),血红蛋白 74 g/L;血小板 $230 \times 10^9/\text{L}$;生化指标:总蛋白 35.4 g/L;白蛋白 14.6 g/L,转氨酶及胆红素正常,尿素氮 37.56 mmol/L,肌酐为 964.4 $\mu\text{mol/L}$,尿酸为 600 $\mu\text{mol/L}$;尿蛋白++++;3 次 24 h 尿蛋白定量分别为 14.18、17.90、13.72 g/d;抗核抗体系列、ASO、CRP、RF、IgG、IgA、IgM、C3、C4 正常;腮腺彩超示左侧腮腺约 4.6 cm \times 2.4 cm \times 1.7 cm,腺体回声粗糙,CDFI 血运显示略增加,左侧腮腺区可见数个肿大淋巴结,较大者约 1.0 cm \times 0.7 cm,周边呈低回声,中心呈高回声;左侧耳后及耳下可见数个肿大淋巴结,较大者约 1.5 cm \times 0.9 cm,周边呈低回声,中心呈高回声。泌尿系彩超示双肾位置正常,左肾约 9.4 cm \times 4.0 cm,右肾约 9.2 cm \times 3.3 cm,形态规整,皮髓质界限清晰。肺 CT 示左侧胸腔少许积液,左肺下叶慢性炎性索条。肌电图未见神经源性损害。入院后全麻下行左腮腺肿物切除术,术后病理(图 2a):组织结构部分存在,见增生淋巴滤泡,可见生发中心及套区,间质局灶见较多嗜酸粒细胞,小血管增生。免疫组化结果:CD20(滤泡+),CD21(示 FDC 网,部分不规则),CD3(滤泡间+),Ki-67(生发中心局灶+),CD30(散在+),CD1a(局灶+),Langerin(局灶+),S-100(散在+),考虑 Kimura 病。考虑患者肾功能减退进展较快,给予行肾穿刺活检,病理回报 PAS 染色见 27 个肾小球,其中 4 个小球全球硬化,其余小球呈中-重度系膜细胞增生及系膜基质增多,可见内皮细胞肿胀,毛细血管腔狭窄,管壁增厚,可见局灶性节段性硬化及球囊粘连,脏层及壁层上皮肿胀,7 个小球见细胞性新月体,3 个小球见细胞纤维性新月体,4 个小球见纤维性新月体,3 个小球见小的细胞性新月体,可见毛细血管襻皱缩、塌陷,球囊壁增厚、分层。肾小管

上皮细胞浊肿变形及空泡变性,灶性小管萎缩,多灶性小管扩张、上皮低平,小管腔内可见结晶产物,灶性间质纤维化,大片状间质水肿,大片状炎细胞浸润,为单核细胞及淋巴细胞,并见少量嗜酸细胞及中性粒细胞。小动脉壁增厚。免疫荧光:IgG(++),IgM(+),C3(++),颗粒状沉积在毛细血管壁及系膜区;IgA(-);C3(+)颗粒状沉积在毛细血管壁及系膜区;F(-);C1q(-)。病理诊断:新月体性肾小球肾炎(图 2b、2c)。给予甲强龙 250 mg/d,3 d 后改为强的松 40 mg/d 联合吗替麦考酚酯(MMF)0.5 g,q12 h 控制病情,并维持血液透析,随诊过程见表 2。2015 年 8 月,患者强的松减量至 10 mg/d,继续联合 MMF 0.25 g,q12 h,24 h 尿量 1 500 ml,24 h 尿蛋白定量 1.84 g/d,复查血肌酐下降至 510 $\mu\text{mol/L}$,血清白蛋白 43 g/L。2015 年 9 月患者再次出现耳后肿物,24 h 尿蛋白定量增多至 6.44 g/d,次月血肌酐升高至 1 166.7 $\mu\text{mol/L}$,白蛋白 25 g/L,再次将强的松加量至 50 mg/d,病情得到缓解,耳后肿物消失,嗜酸性粒细胞下降至正常,血清白蛋白较前升高,血肌酐较前下降,但目前仍需维持性血液透析每周 2 次。

2 文献回顾

同时在 Pubmed、中国知网数据库检索 2000 年以来国内外所有成人 Kimura 病合并肾损害的病例报道共 14 篇^[1-14] 16 例,总结这 16 例患者的临床特点、治疗及预后(表 3)。16 例患者 13 例(81.2%)为男性,3 例为女性,年龄(34.7 \pm 17.0)岁,均为亚裔。其中 10 例(62.5%)首发症状为皮下肿物,另 4 例首发症状为肾病综合征,2 例同时发现肾病综合征和皮下肿物。10 例行肾穿刺活检病例中,系膜增生性肾小球肾炎 4 例,其他包括微小病变 2 例,局灶节段硬化性肾小球肾炎 2 例,膜性肾病 2 例。本文报道的例 1 为微小病变,例 2 为新月体性肾炎且为首次报道。上述文献中 14 例(87.5%)患者应用激素治疗(其中 1 例为激素联合免疫抑制剂治疗),1 例单纯免疫抑制剂治疗,1 例单纯雷公藤治疗,病情均得到一定程度缓解。但因随访时间短,未报道有复发。



注:2a:腮腺病理示组织结构部分存在,见增生淋巴滤泡,可见生发中心及套区,间质局灶见较多嗜酸粒细胞,小血管增生(HE 染色, $\times 100$);2b:肾脏病理示中-重度细胞增生及新月体形成(HE 染色, $\times 200$);2c:肾脏病理示多个细胞性新月体(PAS 染色, $\times 200$)。

图 2 例 2 腮腺和肾脏病理图

表 2 例 2 随访情况

指标	14/8/26 ^a	14/9/30 ^a	14/10/28 ^a	14/12/26 ^a	15/8/1 ^a	15/9/26 ^a	15/11/7 ^a	15/12/5 ^a	15/12/12 ^a	16/1/23 ^a	16/3/5 ^a
强的松 (mg/d)	40.0	40.0	35.0	30.0	10.0	40.0	30.0	25.0	25.0	20.0	15.0
MMF (g/12 h)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
肌酐 (μmol/L)	964.4	766.0	827.6	670.4	510.0	1160.7	760.0	670.0	744.2	730.8	748.0
尿素氮 (mmol/L)	37.6	25.6	32.9	36.7	34.7	24.4	37.0	36.7	49.9	48.8	29.2
白蛋白 (g/L)	14.6	21.6	24.6	39.0	43.0	25.0	36.0			45.0	43.0
24 h 尿蛋白定量 (g/d)	14.2	13.7		3.4	1.8	6.4					
总 IgE (IU/ml)	251.0										
嗜酸粒细胞绝对值 (×10 ⁹ /L)	1.25	0.06	0.03			0.49		0.09	0.02	0.08	0.25

注：^a 表示年/月/日。

表 3 文献中 16 例临床资料总结

序号	年龄 (岁)	性别	首发症状	首发症状与 肾病间隔时间	肾脏病理类型	肾脏病理嗜 酸细胞浸润	治疗\药物	用药后 随访时间	临床转归
1 ^[1]	18	男	双颌下淋 巴结肿大	不详	轻微病变	未提及	甲强龙	3 个月	尿蛋白转阴
2 ^[2]	45	男	右上臂肿物	10 年	未做病理		强的松	4 个月	肿物消失,尿蛋白转阴
3 ^[3]	47	男	肾病综合征	同时	中度系膜增生性 肾小球肾炎	未提及	强的松 + 雷公 藤多苷	1 周	肌酐降至 268 μmol/L, 白蛋白 20 g/L, 嗜酸 粒细胞正常; 淋巴结肿大消失
4 ^[3]	52	女	耳后淋巴 结肿大	1 年半	未做病理		雷公藤多苷	1 年	尿蛋白转阴, 未复发
5 ^[4]	36	男	肾病综合征	14 年	未做病理		强的松	1 周	皮下肿物缩小, 水肿减轻
6 ^[5]	23	男	颈部、腹股沟 淋巴结肿大	9 个月	肾小球系膜增生性 病变	是	强的松 + 雷公 藤多苷	2 个月	10 d 后肿大淋巴结消失, 2 月后 24 h 尿蛋白 0.98 g/d, 白蛋白 40 g/L, 嗜酸性粒细胞正常
7 ^[6]	37	男	额部及右胸 部包块	13 年	未做病理		强的松	1 个月	颈部包块缩小, 嗜酸粒细胞正常, 尿蛋白转阴
8 ^[7]	19	男	肾病综合征	11 年	局灶节段硬化性 肾小球肾炎	未提及	强的松	1 个月	皮下包块缩小, 维持透析
9 ^[7]	35	女	上肢关节 疼痛	7 年	肾小球轻度系膜 增生病变	未提及	强的松		颈部腋窝淋巴结缩小, 尿蛋白减少
10 ^[8]	34	女	左颌下包块	20 年	未做病理		强的松	2 周	颈部腋窝淋巴结缩小
11 ^[9]	43	男	右上臂、右 面部包块	28 年	肾小球弥漫增殖 伴膜性病变	是	强的松	1 个月	嗜酸粒细胞正常, 白蛋白 22.2 g/L, 24 h 尿蛋 白 4.14 g/d
12 ^[10]	49	男	双下肢浮肿	14 年	系膜增生硬化性 肾小球肾炎	少量	强的松	2 周	肿大包块消失
13 ^[11]	23	男	双下肢浮肿	同时	局灶节段性肾小 球硬化症	无	美卓乐	2 个月	嗜酸性粒细胞正常, 尿蛋白转阴, 未复发
14 ^[12]	22	男	右齿龈肿物	12 年	膜性肾病	是	强的松	2 个月	尿蛋白转阴, 齿龈肿物消失
15 ^[13]	37	男	全身多发皮疹、 肾病综合征	3 年后左耳 后结节	微小病变性肾小 球肾炎	未提及	强的松	4 个月	尿蛋白减少, 结节消失, 未复发
16 ^[14]	36	男	颜面、双下 肢浮肿	14 年后左颈 部肿物	未做病理		强的松	2 个月	尿蛋白转阴, 肿物消失

3 讨论

Kimura 病是一种罕见疾病, 病因不明, 呈良性慢性炎症性病变, 主要特点是头颈部无痛性皮下包块伴局部淋巴结肿大、嗜酸性粒细胞增多及血清 IgE 水平升高, 又名嗜酸性淋巴肉芽肿 (eosinophilic hyperplastic lympho granuloma)。1937 年我国学者金显宅首次报道为“嗜酸细胞增生性淋巴肉芽肿”^[15]。1948 年日本学者 Kimura 再次报道, 并进行了系统描述分析, 故名 Kimura 病。其发病率特别低, 多见于亚洲人群, 平均发病年龄 32 岁, 青年男性多见, 男女发病比例 (3.5 ~ 6.0): 1^[16]。本文系统复习文献报道的 16 例

Kimura 病合并肾脏受累患者也均为亚裔, 平均年龄 34.7 岁, 男女比例 4: 1, 与之相仿。而我科确诊的 2 例患者均为年轻男性, 也体现了其发病人群特点。

Kimura 病主要临床表现, 也常为首发症状的, 是头颈部的无痛性皮下结节或类肿瘤样物, 可为单发或多发、聚集或分散, 大小不等, 可伴有皮肤痛痒, 也可见周围脂肪组织萎缩, 常见累及部位有唾液腺、腮腺, 伴有颌面部、颈部、眶周、四肢、腹股沟等部位浅表淋巴结肿大, 仅有少数患者可以伴有其他脏器受累, 包括心脏、肺脏等, 而其中以肾脏受累相对常见^[16]。复习文献的 16 例 Kimura 病合并肾脏受累患者中, 所有患者都有皮下肿物或者淋巴结肿大, 其中 4 例患者以

肾病综合征起病,本文例 2 与之相似,例 2 患者肾病综合征出现早于左腮腺区肿物 8 年,由此推测 Kimura 病肾脏受累虽然更常见是迟于皮下肿物或淋巴结肿大,但也可早于其他临床表现,需要在临床中给予重视。

该病通常进展缓慢,早期症状常不典型,本文查阅到的 16 例中有 12 例患者是起病 1 年后被确诊,其中 9 例甚至起病 10 年被确诊,本文例 1、例 2 均是在起病 15 年、12 年后确诊,说明该病确实很容易被漏诊或误诊。提醒我们对于发现头颈部皮下肿物或淋巴结肿大或肾病综合征的患者,一定要注意实验室检查是否存在外周血嗜酸性粒细胞明显升高及 IgE 升高,必要时尽可能获得活检标本,进行病理诊断。到目前为止,病理检查仍然是 Kimura 病确诊及鉴别诊断的主要手段,而本文 2 例患者的最终确诊同样依靠淋巴结及腮腺肿物的病理检查。

尽管有一些研究针对 Kimura 病的发病机制进行了初步的探讨,但到目前为止,其发病机制尚不明确,多数学者认为该病可能与异常自身免疫反应、过敏反应等有关。有研究表明, Kimura 病淋巴结生发中心可见嗜酸性粒细胞浸润及 IgE 大量沉积,推测该病可能与诱发超敏反应有关,而变态反应过程中所释放的细胞因子 IL-3、IL-5 等可参与调节嗜酸性粒细胞的生成,并抑制嗜酸性粒细胞的凋亡,同时导致淋巴结改变等^[17]。 Kimura 病病理学表现为标志性反应滤泡增生,淋巴滤泡周围包绕大量嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和肥大细胞,可形成嗜酸性微脓肿,也可看到纤维和血管增生。淋巴结活检显示标志性淋巴滤泡增生和生发中心扩大,本文 2 例淋巴结或腮腺病理均符合 Kimura 病的病理特点。

文献回顾中发现,12% ~ 16% Kimura 病患者出现肾脏受累,主要表现为蛋白尿,多数为肾病综合征^[18],可同时伴有肾功能不全。而本文文献回顾的 16 例成人 Kimura 病合并肾损害患者均表现为肾病综合征,较少合并血尿,其中 7 例合并肾功能不全,与有关报道^[1]相符合,也提示在临床中以蛋白尿为主要表现的年轻患者要注意除外该病的可能。肾脏病理类型主要有膜性肾病、微小病变、系膜增生性肾小球病变、IgM 肾病、IgA 肾病、局灶节段性肾小球硬化等^[2]。本文文献回顾的 16 例患者中 10 例行肾脏病理检查,其中 5 例成人肾脏病理以系膜增生性肾小球病变为主,与儿童相似,但其他类型,尤其是微小病变也是常见的病理类型。但到目前为止,尚无 Kimura 病合并新月体性肾小球肾炎的报道。本文例 2 肾脏病理类型为新月体性肾小球肾炎,为初次报道。该患

者在治疗过程中随着皮下肿物消失,肾病综合征及肾功能都有一定程度改善,而药物减量后随着嗜酸性粒细胞的增多和淋巴结的再次肿大,患者同时出现蛋白尿增多及肾功能恶化,提示其肾脏的病变与 Kimura 病密切相关,因此推测新月体性肾小球肾炎也是 Kimura 病肾损害的病理类型之一。根据既往的临床报道,普遍认为 Kimura 病合并肾损害的病理相对轻微,大多数患者对治疗反应良好,可以获得缓解,但是该病例提示,少数患者的肾脏受累病理改变严重,如文献^[1-13]患者临床预后并不理想。

目前 Kimura 病合并肾损害的病因亦不明确,有学者推测这可能与变态反应过程中释放的 IL-5 等细胞因子增加了肾小球基底膜通透性有关^[3]。在本文文献回顾的 10 例行肾活检的病例中,4 例肾脏病理提示可见少量嗜酸性粒细胞浸润,其他并未提及是否存在此现象,本文报道的 2 例,仅 1 例可见少量嗜酸性粒细胞浸润,另 1 例未见,可见嗜酸性粒细胞浸润并不是 Kimura 病合并肾损害肾脏病理的特异性改变,这与在淋巴结组织中所见的典型改变不同,提示 Kimura 病合并肾损害的机制可能与嗜酸性粒细胞浸润无直接关系,这与华西医院肾内科段睿等^[7]的研究相一致。

关于 Kimura 病的治疗,由于病例散发,无大量样本分析,目前尚无规范的治疗方法。参考国内外文献,普遍认为对于单发、部位易切除的病变,主张手术治疗。但对于复发、肿物边界不清或合并肾脏等器官损害的患者,药物治疗很关键,可辅助局部小剂量的放射治疗。常用药物主要包括糖皮质激素、免疫抑制剂及单克隆抗体等。糖皮质激素是治疗该病的一线药物,但是其他的药物包括雷公藤多苷^[3,5]、环孢素^[19]、他克莫司^[20]、来氟米特^[21]、单克隆抗体^[22]等也被证明有一定疗效。本文例 1,结合患者的病理结果以及目前的治疗策略,我们选择了糖皮质激素单药治疗,与原发性微小病变的肾病综合征患者一样,其对激素治疗反应良好,短时间内获得了完全缓解。到目前为止尚无使用 MMF 治疗 Kimura 病合并肾病综合征的报道。本文例 2 患者肾脏病理为新月体性肾小球肾炎,我们选择应用激素联合 MMF 治疗,患者的病情获得改善,显示 MMF 在治疗 Kimura 病中也具有一定疗效,也为多种药物联合治疗 Kimura 病提供了思路。

目前较多研究提示 Kimura 病容易复发。Deng 等^[23]对 40 例 Kimura 病患者进行了 7 ~ 169 个月的随访,有 11 例复发,提示复发率很高,可发生于短期内也可长达数年。也有文献报道 Kimura 合并肾脏受

累的患者同样会出现肾病的复发^[18]。本文文献回顾的 16 例患者中未提示有复发,可能与随访时间较短或报道的偏倚有关。本文例 1 到目前为止在激素减量至停药的时间段内尚无复发,我们将继续跟踪观察。但例 2 在疗程中随药物的减量出现病情的反复,支持 Kimura 病易复发的特点。提示应通过更多的临床研究确定药物治疗的维持时间,探讨采取何种措施可减少疾病的复发。但是关于复发问题相关研究较少,Deng 等^[23]研究显示 Ki-67 表达是影响 Kimura 病复发的独立因素,作为一种细胞增殖的抗原,Ki-67 高表达提示组织更具有侵袭力、增生更活跃。本文例 2 患者出现复发,其腮腺病理示 Ki-67 生发中心局灶阳性,也支持这一观点,但其具体机制仍需进一步阐明。

综上所述,Kimura 病合并肾脏损害罕见,多发于年轻男性,大部首发症状为皮下肿物,系膜增生性肾小球肾炎为最常见病理类型,大多患者应用激素治疗病情可获缓解。Kimura 病易复发,合并的肾脏损害也可复发。

参考文献

[1] 孙颖,王松岚,王海涛,等. Kimura 病伴发肾病综合征 1 例报告[J]. 北京医学,2011,33(2):180-181.

[2] Gong Y, Gu JY, Labh S, et al. Kimura disease accompanied with nephrotic syndrome in a 45-year-old male[J]. Diagn Pathol, 2015, 10: 43.

[3] 郑华,孙艺,纪镇华,等. Kimura 病伴肾病综合征二例[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2011,5(20):6181-6182.

[4] 黄桃源,杨文林,徐亚丽. 伴肾病综合征的木村病 1 例[J]. 中国皮肤性病杂志,2013,27(6):609-610,612.

[5] 肖鑫武,施毅,宋勇. 伴有肾病综合征的木村病一例[J]. 中华内科杂志,2004,43(2):145-146.

[6] 朱迎伟,毛毅敏,娄源杰,等. 并发肺、心、肾等多脏器损害的木村病一例并文献复习[J]. 中国全科医学,2012,15(1):93-94.

[7] 段睿,何朝霞,胡章学. 木村病伴肾损伤二例[J]. 华西医学,2015,30(6):1192-1194.

[8] 李舍予,尹耕,臧海珍,等. 木村病合并肾病综合征 1 例[J]. 现代预防医学,2010,37(7):封3.

[9] 孟金铃,吴杰,刘述文,等. 木村病合并肾病综合征一例[J]. 中华肾病研究电子杂志,2014,3(1):45-47.

[10] 厉春萍,陈汉松,杨政,等. 木村病肾损害一例[J]. 新医学,

2012,43(10):752-753.

[11] Zhu SL, Wei PF, Chen JH, et al. Diagnosis and treatment of a patient with Kimura's disease associated with nephrotic syndrome and lymphadenopathy of the epitrochlear nodes[J]. BMC Nephrol, 2015, 16:10.

[12] Okura T, Miyoshi K, Irita J, et al. Kimura's disease associated with membranous nephropathy with IgG4 and phospholipase A2 receptor-positive staining of the glomerular basement membrane[J]. Intern Med, 2014, 53(13):1435-1440.

[13] 王韞宏,尹洪芳. Kimura 病、血管淋巴样增生伴嗜酸性粒细胞增多症和肾损伤发生于同一病例[J]. 北京大学学报(医学版), 2008,40(4):405-407.

[14] 李奕铮,廖蕴华. 木村病相关性肾病综合征 1 例[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(21):126-127.

[15] Shu DL, Ran W, Guo B, et al. Tacrolimus on Kimura's disease: a case report[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2014, 117(2):e74-e78.

[16] Chen H, Thompson LD, Aguilera NS, et al. Kimura disease: a clinicopathologic study of 21 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2004, 28(4): 505-513.

[17] Natov SN, Strom JA, Ucci A. Relapsing nephrotic syndrome in a patient with Kimura's disease and IgA glomerulonephritis[J]. Nephrol Dial Transplant, 1998, 13(9):2358-2363.

[18] 师明阳,李冰. 木村病及其肾损害临床研究进展[J]. 哈尔滨医科大学学报,2015,49(2):177-180.

[19] Kaneko K, Aoki M, Hattori S, et al. Successful treatment of Kimura's disease with cyclosporine[J]. J Am Acad Dermatol, 1999, 41(5 Pt 2):893-894.

[20] Naranjo-Gómez M, Climent N, Cos J, et al. Tacrolimus treatment of plasmacytoid dendritic cells inhibits dinucleotide (CpG)-induced tumour necrosis factor- α secretion[J]. Immunology, 2006, 119(4):488-498.

[21] 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.

[22] Ghosn S, Bahhady R, Mahfouz R, et al. Concomitant occurrence of kimura disease and mycosis fungoides in a Lebanese woman: significance and response to rituximab[J]. Am J Dermatopathol, 2009, 31(8):814-818.

[23] Deng WY, Ye SB, Luo RZ, et al. Notch-1 and Ki-67 receptor as predictors for the recurrence and prognosis of Kimura's disease[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(5):2402-2410.

收稿日期:2018-11-03 修回日期:2018-12-25 编辑:石嘉莹