

- [20] 张桂元. 性别分化研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1996, 12(2): 110-113.
- [21] 姜明子. *SRY* 基因的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(5): 119-120.
- [22] OREKHOVA A S, RUBTSOV P M. *DAX1*--unusual member of nuclear receptors superfamily with diverse functions [J]. *Molekuliarnaia biologii*, 2015, 49(1): 75-88.
- [23] 韩蓓, 王秀敏, 顾学范. SF-1 和 *DAX1* 在发育内分泌学的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2002, 22(1): 43-45.
- [24] 郑俊杰, 伍学焱, 聂敏, 等. *DAX1* 基因突变所致先天性肾上腺发育不良患者下丘脑-垂体-睾丸轴功能分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(15): 1183-1187.
- [25] ZANARIA E, MUSCATELLI F, BARDONI B, et al. A novel and unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily is responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenital [J]. *Nature*, 1994, 372(6507): 635-641.
- [26] KAWABE K, SHIKAYAMA T, TSUBOI H, et al. *DAX1* as one of the target genes of Ad4BP/SF-1 [J]. *Molecular endocrinology*, 1999, 13(8): 1267-1284.
- [27] DOMENICE S, LATRONICO A C, BRITO V N, et al. Adrenocorticotropin-dependent precocious puberty of testicular origin in a boy with X-linked adrenal hypoplasia congenita due to a novel mutation in the *DAX1* gene [J]. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2001, 86(9): 4068-4071.
- [28] YESTE D, GONZÁLEZ-NIÑO C, NANCLARES G P, et al. ACTH-dependent precocious pseudopuberty in an infant with *DAX1* gene mutation [J]. *European journal of pediatrics*, 2009, 168(1): 65-69.
- [29] ARGENTE J, OZISIK G, POZO J, et al. A novel single base deletion at codon 434 (1301delT) of the *DAX1* gene associated with prepubertal testis enlargement [J]. *Molecular genetics and metabolism*, 2003, 78(1): 79-81.
- [30] AHMAD I, PATERSON W F, LIN L, et al. A novel missense mutation in *DAX1* with an unusual presentation of X-linked adrenal hypoplasia congenital [J]. *Hormone research*, 2007, 68(1): 32-37.
- [31] NAGEL S A, HARTMANN M F, RIEPE F G, et al. Gonadotropin- and adrenocorticotrophic hormone- independent precocious puberty of gonadal origin in a patient with adrenal hypoplasia congenita due to *DAX1* gene mutation--a case report and review of the literature; implications for the pathomechanism [J]. *Hormone research in paediatrics*, 2019, 91(5): 336-345.
- [32] LANDAU Z, HANUKOGLU A, SACK J, et al. Clinical and genetic heterogeneity of congenital adrenal hypoplasia due to *NROB1* gene mutations [J]. *Clinical endocrinology*, 2010, 72(4): 448-454.
- [33] 章昌敏. 丹梔逍遥胶囊联合醋酸亮丙瑞林治疗儿童中枢性早熟疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(12): 1104-1106.
- [34] BERNARD P, LUDBROOK L, QUEIPO G, et al. A familial missense mutation in the hinge region of *DAX1* associated with late-onset AHC in a prepubertal female [J]. *Molecular genetics & metabolism*, 2006, 88(3): 272-279.
- [35] 朱岷. 先天性肾上腺增生症 21-羟化酶缺乏症的诊断治疗 [J]. 儿科药理学杂志, 2011, 17(6): 6-8.
- [36] KENNY F M, PREEYASOMBAT C, MIGEON C J. Cortisol production rate II normal infants, children, and adults [J]. *Pediatrics*, 1966, 37(1): 34-42.
- [37] LINDER B L, ESTEBAN N V, YERGEY A L, et al. Cortisol production rate in childhood and adolescence [J]. *Journal of pediatrics*, 1990, 117(6): 892-896.
- [38] BORNSTEIN S R, ALLOLIO B, ARLT W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2016, 101(2): 364-389.
- [39] 巩纯秀. 肾上腺危象处理[J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(6): 425-428.
- [40] 陈晓红. 肾上腺皮质功能不全与代谢危象及猝死[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(7): 555-559.
- [41] FRAPSACE C, RAVEL C, LEGENDRE M, et al. Birth after TESE-ICSI in a man with hypogonadotropic hypogonadism and congenital adrenal hypoplasia linked to a *DAX1* (*NROB1*) mutation [J]. *Human reproduction*, 2011, 26(3): 724-728.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2021-03-20 修回日期:2021-05-07)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.09.015

• 经验交流与病例报道 •

以肾病综合征起病的儿童木村病 1 例

贾实磊, 张欢, 李薇玢, 倪芬芬, 陈冉冉, 李成荣, 高晓洁 (深圳市儿童医院, 广东深圳 518026)

[中图分类号] R725.9

[文献标识码] B

[文章编号] 1672-108X(2023)09-0061-03

木村病 (Kimura's disease, KD) 又称嗜酸粒细胞增多性淋巴肉芽肿, 1937 年由中国金显宅首先报道并命名为“嗜酸粒细胞增生性淋巴肉芽肿”, 1948 年因日本

Kimura 等对其进一步报道, 目前国际上常采用“Kimura's disease”, 即木村病^[1]。KD 是一种罕见且病因不明的以淋巴结及软组织和唾液腺损害为主的慢性进行性炎性

作者简介: 贾实磊 (1982.05-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事儿童肾脏疾病研究, E-mail: shileijia2010@163.com。

通信作者: 高晓洁 (1966.05-), 女, 博士, 主任医师, 主要从事儿童肾脏疾病研究, E-mail: gxj0824@hotmail.com。

疾病,临床常以头颈部皮下软组织肿块伴淋巴结受累为主要表现,可伴唾液腺侵犯、外周血嗜酸粒细胞增多和血 IgE 水平升高,部分 KD 可伴发肾损害^[2]。KD 发生率目前呈升高趋势,地域性明显,多见于亚洲男性青年,高峰年龄 20~40 岁^[2]。关于儿童 KD 报道较少。广东深圳市儿童医院肾脏科收治 1 例以肾病综合征为首发症状的 KD 患儿,分析其临床特征、实验室指标、治疗等,并复习相关文献,以提高儿科医师对儿童 KD 的认识,避免漏诊及误诊。

1 病例资料

患儿,男,11 岁 10 个月,2019 年 4 月 8 日因“反复浮肿 1 月余”入住我院肾脏科,眼睑及双下肢凹陷性浮肿。查尿常规尿蛋白“+++”。入院查体:神志清楚,精神可,无皮疹。右侧颈部可触及 1 cm×1 cm 大小淋巴结,无触痛、质韧,活动度可;咽无充血。肺部、心脏正常。腹软,双下肢凹陷性浮肿。神经系统查体阴性。血常规:WBC $10.1 \times 10^9/L$,嗜酸粒细胞绝对值 $2.1 \times 10^9/L$,嗜酸粒细胞百分比 10.2%。血生化:血肌酐 $38.9 \mu\text{mol/L}$,血白蛋白 15.0 g/L ,血总胆固醇 17.44 mmol/L ,血清 IgE 3603 IU/mL ,24 小时尿蛋白定量 4500 mg 。有大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症、水肿,确诊为肾病综合征。因肾病发病年龄偏大,立即完善肾脏活检,病理显示小球病变轻微,电镜结果肾小球基底膜无明显增厚,足突弥漫融合,有微绒毛变,未见电子致密物沉积,提示微小病变性肾病,见图 1。外周血辅助性 Th1/Th2 细胞因子检测显示,IL-4 为 8.65 pg/mL (参考值 $0 \sim 4.19 \text{ pg/mL}$)、IL-10 为 10.22 pg/mL (参考值 $0 \sim 5.61 \text{ pg/mL}$)水平明显升高。颈部超声:右侧颈部淋巴结炎性肿大。给予足量激素泼尼松 20 mg 治疗,每日 3 次(总量 60 mg),7 d 后尿蛋白转阴,患儿顺利出院。当时颈部淋巴结肿大未给予特殊处理。出院后规律门诊随访,足量泼尼松口服 5 周后进入巩固维持阶段,改为 60 mg/40 mg 交替口服,移行减量。2020 年 1 月泼尼松减至 20 mg 隔日口服时,颈部淋巴结较前明显肿大,约 $3 \text{ cm} \times 2 \text{ cm}$,有触痛。外涂莫匹罗星软膏、鱼石脂软膏无好转,尿蛋白“+++”,伴有全身浮肿,肾病复发,加量泼尼松为 20 mg,每日口服,7 d 后(2020 年 1 月 20 日)尿蛋白转阴,颈部淋巴结缩小。1 年内(2020 年 8 月 10 日至 2021 年 8 月 10 日)淋巴结反复肿大伴随肾病复发 3 次。结合 IgE 水平明显偏高,为排除 KD,2021 年 10 月 22 日行外科手术颈部淋巴结活检:活检组织呈灰白色,质地稍韧,体积约 $1.3 \text{ cm} \times 1.0 \text{ cm} \times 0.5 \text{ cm}$,局灶可见包膜;淋巴结结构部分破坏,淋巴滤泡萎缩,副皮质区扩张,可见纤维血管组织增生及大量嗜酸粒细胞浸润,伴嗜酸性脓肿形成,病变累及周围脂肪组织(图 2),符合 KD 典型病理改变,考虑 KD。免疫表型:肾脏标本免疫荧光未见免疫复合物沉积。淋巴

结免疫组化:CD68(组织细胞+)、S-100(散在+)、Langerin(局灶+)、ALK(-)、CD123(灶性+)、CD20(滤泡+为主)、CD21(滤泡树突+)、CD3(T 淋巴细胞+)、CD30(个别弱+)、PAX-5(B 淋巴细胞+)。手术切除后给予小剂量激素(泼尼松 2.5 mg 隔日顿服),未复发,2022 年 1 月顺利停用泼尼松。

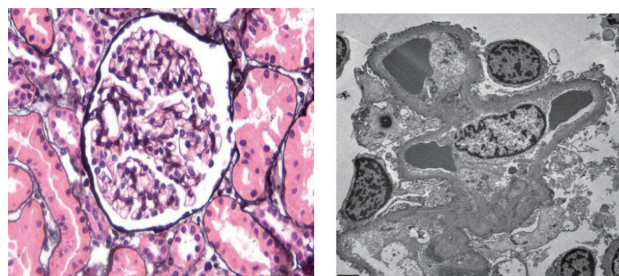


图 1 肾脏组织病理

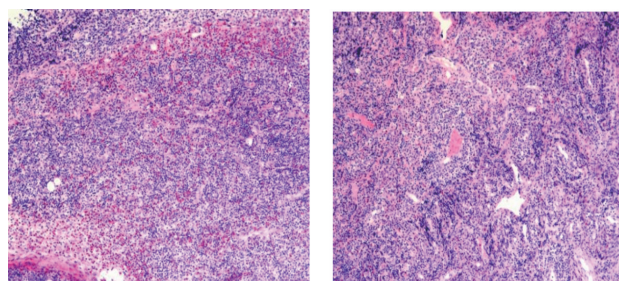


图 2 淋巴结病理

2 讨论

KD 是一种罕见的慢性炎症性疾病,发病机制尚不完全明确,部分就诊患者伴有过敏性疾病(如支气管哮喘、过敏性鼻炎或湿疹等),提示 KD 与过敏变态反应性疾病可能存在关联^[1-3]。文献^[4-5]报道 I 型超敏反应和 T 细胞异常参与 KD 发病机制。T 细胞在嗜酸粒细胞增多的发展过程中具有重要调节作用,Th1/Th2 可导致嗜酸粒细胞和 IgE 过量产生,可能是 KD 发生的重要原因。患者外周血粒细胞巨噬细胞刺激因子、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、可溶性 IL-2 受体(SIL-2R)、IL-4、IL-5、IL-10 和 IL-13 水平可明显升高,血浆 IgE 水平也明显升高。本例患儿外周血嗜酸粒细胞水平升高,血浆 IgE 水平明显升高,外周血辅助性 Th1/Th2 细胞因子检测显示 IL-4、IL-10 水平升高,均提示 Th1/Th2 细胞免疫调节失衡可能是 KD 及其肾脏损伤的共同机制。国外学者^[5-6]认为 IgE 介导的 I 型变态反应及淋巴细胞 CD4^+ T 免疫调节失衡共同参与了 KD 肾脏损害,嗜酸粒细胞及 IgE 水平过度升高使机体处于高敏状态,Th2 细胞功能紊乱,多种炎症细胞因子释放进一步增加肾脏血管及肾小球基底膜通透性,从而产生大量蛋白尿、水肿等肾病综合征症状。本例患儿以反复浮肿就诊,诊断肾病综合征,外周血嗜酸粒细胞水平高,血浆 IgE 水平明显升高,当时伴有颈部淋巴结肿大,但临床医师未给予重视,1 年内淋巴结

反复肿大与肾病复发 3 次同步,后引起临床医师重视,病程 2 年 6 个月后外科手术颈部淋巴结活检,病理符合 KD 典型病理改变。

目前儿童 KD 多为个案报道,尚未见 KD 发病率的报道。KD 好发于亚洲中青年男性,男女比例 5:1~14:1,在儿童 KD 中更高(28:1),中位年龄 12 岁^[3-4]。本例患儿发病时 11 岁 10 个月,符合儿童 KD 特定的好发年龄。KD 起病缓慢、病程长,常因无明显症状而被忽视。KD 患儿往往以头颈部皮下软组织肿块就诊,肿块深浅不一,常涉及皮下组织,主要累及头颈部区域及唾液腺等,可侵犯眶周(包括眼睑、结膜和泪腺等)、头皮、鼻旁窦,甚至会厌、鼓膜等组织,四肢、腹股沟淋巴结较罕见,肿块多无触痛,界限不清,与周围组织粘连,大小不一,可融合成团块,部分病例仅侵犯淋巴结^[7-8]。本例患儿未见软组织肿块,仅侵犯淋巴结,临床无湿疹及蚊虫叮咬过敏性皮炎表现。KD 患者大多不伴有发热、咳嗽等呼吸道症状。文献^[8-9]报道 12%~16% 的 KD 患者可伴有蛋白尿,其中 70% 表现为肾病综合征。少数 KD 患者因全身水肿或肾脏疾病首次就诊,临床医师体检发现肿块或淋巴结肿大,经病理检查确诊。本例患儿为以肾病综合征起病的儿童 KD,1 年内淋巴结反复肿大与肾病复发 3 次同步。KD 在儿童中的发生率较低,起病隐匿,需活检方能确诊,儿科医师应引起重视。临床鉴别诊断包括嗜酸粒细胞增多症、腺体良性或恶性病变、霍奇金淋巴瘤、腺体慢性炎症性疾病和自身免疫性疾病如干燥综合征等。根据 KD 慢性病程、特征性嗜酸粒细胞比例及 IgE 水平升高,结合活检病理,诊断及鉴别诊断并不困难。因此,组织病理是诊断 KD 金标准,表现为病灶区有大量淋巴细胞聚集,淋巴滤泡增生活跃,淋巴结生发中心嗜伊红均质物沉积,大量嗜酸粒细胞浸润,易形成嗜酸粒细胞性脓肿。本例患儿淋巴结组织病理活检示淋巴结结构部分破坏,淋巴滤泡萎缩,副皮质区扩张,可见纤维血管组织增生及大量嗜酸粒细胞浸润,伴嗜酸性脓肿形成,病变累及周围脂肪组织。张小鸽等^[9]报道儿童 KD 肾脏病理类型表现丰富,主要包括微小病变、膜性肾病、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。肾脏损害的肾脏病理无特异性表现,并非诊断 KD 必备条件。

目前 KD 尚无统一诊疗方案。对于单发、肿块小、部位宜切除病变,主张手术治疗。KD 肿块具有浸润性、无包膜及边界不清等特点,成人患者单纯手术切除肿块复发率可高达 62%。成人 KD 采用手术切除联合局部小剂量可有效治疗 KD 且复发率较低,疗效良好,但对于放射治疗儿童尚无临床资料。KD 合并肾病综合征患者首选全身应用激素治疗,对于复发或激素耐药患者需采用激素联合免疫抑制剂治疗^[10]。常用免疫抑制剂包括环磷酰胺、吗替麦考酚酯、环孢素、他克莫司等。从本例患儿

诊疗和随访结果来看,患儿以肾病综合征起病,激素敏感,但随着激素减量(泼尼松 20 mg 隔日顿服),1 年内淋巴结反复肿大伴随肾病复发 3 次。外科手术切除病变组织,病变组织淋巴结边缘整齐,无浸润。手术切除后给予小剂量激素(泼尼松 2.5 mg,隔日顿服),未复发,2022 年 1 月顺利停用泼尼松。KD 合并肾病综合征切除组织包块是否对肾脏有益,需获取更大样本量及更多循证医学资料进一步验证。

综上所述,KD 是一种少见的慢性炎症性疾病,属于罕见病,有待进一步阐明其发病机制,临床观察大部分预后良好,但易复发,亦有严重病例的可能,临床应加强对 KD 患者门诊随访。儿童 KD 可以大量蛋白尿、浮肿等肾病综合征为首发症状就诊,对伴有淋巴结肿大或(和)头颈部无痛性软组织肿块、外周血嗜酸粒细胞增多及血清 IgE 增高三联征患者,无论有无肾脏损害,临床医师都应考虑 KD 的可能,完善病变区组织活检是确诊的必要条件。手术切除效果良好,对其受累组织肾脏是否获益,需进一步积累临床病例进行验证。

参考文献:

- [1] 李卓,肖娟,马明圣,等. 儿童木村病 5 例报告并文献复习[J]. 北京医学, 2018, 40(7): 641-644.
- [2] 黄子元,陈波,尤小寒,等. 木村病合并肾病综合征临床病理特点和转归分析—2 例并文献复习[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(2): 140-143.
- [3] 吕海丽,王振霖,张名霞,等. 木村病的临床诊断与治疗[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2015, 21(1): 43-45.
- [4] SARANAM P K, GAJENDRAN A, DINAKARAN N, et al. Oropharyngeal Kimura's disease: a diagnostic dilemma and therapeutic challenge [J]. BMJ Case Rep, 2020, 13(10): e236366.
- [5] EREN R, COMERT E, MANSUROGLU I, et al. Kimura disease associated with minimal change disease [J]. Turk J Haematol, 2021, 38(2): 165-166.
- [6] KHANAL P, SHRESTHA A. Kimura's disease: a rare cause of unilateral tonsillar enlargement [J]. Case Rep Otolaryngol, 2021, 7: 8815317. doi: 10.1155/2021/8815317.
- [7] AUDELAN T, JAMART C, HERON E, et al. Kimura's disease involving the lacrimal gland: case report [J]. J Fr Ophtalmol, 2021, 44(7): e423-e427.
- [8] SATO R, BANDO N, GTOT T, et al. Kimura disease presenting with buccal mass: a case report and literature review [J]. Head Neck Pathol, 2021, 15(2): 657-662.
- [9] 张小鸽,李志娟,陈国强,等. 儿童木村病合并肾病综合征 3 例分析并文献复习[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(8): 615-618.
- [10] HO J, WALTER S, HARVEY R J. Eosinophilic chronic rhinosinusitis and concurrent Kimura's disease treated with mepolizumab [J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(1): e232627.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2022-01-22 修回日期:2022-03-31)