

A Child with Kimura's Disease Had Multiple Lymph Nodes Enlargement as the Initial Sign: A Case Report and Literature Review

Tianwen Quan¹, Aiqin Song²

¹The Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: qtw289432976@163.com

Received: May 28th, 2020; accepted: Jun. 12th, 2020; published: Jun. 19th, 2020

Abstract

Objective: To analyze the clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of a child with Mucun disease and kidney damage in a hospital affiliated to Qingdao University, aiming to provide some experience in the diagnosis and treatment of children's Mucun disease. **Methods:** Retrospective analysis of a 5-year-old boy in our hospital showed clinical manifestations of elbow and axillary lymphadenopathy. Laboratory tests showed a significant increase in eosinophils and immunoglobulin IgE. According to the pathological section of the lymph nodes, the diagnosis was Mucun disease. After treatment for 2 weeks with prednisone acetate, the swollen lymph nodes completely resolved. During the prednisone reduction, the patient developed a recurrence of Mucun disease and switched to cyclosporin A for follow-up in the following 1 year. During the period, the symptoms gradually improved significantly. **Conclusion:** Treatment for Kimura disease includes surgical removal of subcutaneous masses and medication. Although glucocorticoids are the drug of choice for drug therapy, immunosuppressive agents such as cyclosporin A may be the preferred alternative in children with glucocorticoid insensitivity or intolerance.

Keywords

Kimura's Disease, Child, Eosinophilic Lymphogranuloma, Lymph Node, Lymph Nodes, Cyclosporin A

儿童木村病合并肾脏损害病例报告并文献复习

全天文¹, 宋爱琴²

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 山东 青岛

Email: qtw289432976@163.com

收稿日期: 2020年5月28日; 录用日期: 2020年6月12日; 发布日期: 2020年6月19日

摘要

目的: 研究分析青岛大学附属医院1例儿童木村病合并肾脏损害的临床特征, 诊断, 治疗及预后, 旨在对儿童木村病的诊疗提供一定的经验。方法: 回顾性分析我院一名5岁男孩临床表现为肘部和腋窝淋巴结肿大, 实验室检查表现为嗜酸性粒细胞和免疫球蛋白IgE显著增加, 根据淋巴结病理切片, 诊断为木村病。治疗起初用醋酸泼尼松治疗2周后, 肿大的淋巴结完全消退, 在泼尼松减量过程中, 该患儿出现木村病复发, 改用环孢菌素A, 在随后的1年随访期间, 症状逐渐显著改善。结论: 针对木村病的治疗包括手术切除皮下肿块和药物治疗。尽管糖皮质激素是药物治疗的首选药物, 但在糖皮质激素不敏感或不耐受的儿童中, 免疫抑制剂如环孢菌素A可能是首选的替代药物。

关键词

木村病, 儿童, 嗜酸性粒细胞性淋巴肉芽肿, 淋巴结, 环孢菌素A

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

木村病(kimura's disease, KD)又称嗜酸性粒细胞性淋巴肉芽肿, 是一种病因不明的罕见慢性炎症性疾病, 主要发生在年轻和中年亚洲男性[1]。自1937年以来, 全球仅有400多例报道, 儿童患者罕见, 仅有个例报道[2]。该病的主要病理改变是炎性细胞浸润和血管病变[3], 并于1948年以Kimura的名字命名[4]。本报告详细介绍了一例我院2016年收治的一名最初表现多发性淋巴结肿大患儿的病例报告, 并回顾了该病的文献。

2. 临床资料

2.1. 一般资料

患儿男, 5岁, 2016年12月因“右腋窝和肘部大量肿块4个月”就诊于我院(青岛大学附属医院)。体格检查见右侧腋窝3 cm × 2 cm的肿块, 无肿胀和疼痛, 触摸柔软。B超发现数枚肿大的淋巴结, 范围从0.8 cm × 1.0 cm到1.5 cm × 0.8 cm, 有明显的皮层和髓质边界, 位于右耳和右腋窝区域。右上臂有一个2.8 cm × 1.5 cm低回声结节, 具有明显的边界和不规则的形状。手术切除后, 送检病理检查, 肿块含有不同的细胞成分, 包括小的成熟淋巴细胞, 原始和不成熟的淋巴细胞, 以及少量嗜中性粒细胞, 嗜酸性粒细胞和内皮细胞。诊断为慢性反应性淋巴结炎。在9个月后(2017年9月), 患者在手术切口部位出现新的肿块, 表现为瘙痒, 多发性皮疹和局部皮肤色素沉着增厚(见图1(C)), 再次入住我院。体格检查见0.5 cm × 0.5 cm的肿块位于手术切口发生的肘窝右侧, 双侧腹股沟处还有两个肿块(见图1(A)~(B))。复查患儿病理切片发现多个淋巴滤泡, 具有不同的生发中心, 淋巴滤泡和滤泡间区域的嗜酸性粒细胞浸润, 以及滤泡间区和血管周围的嗜酸性脓肿, 纤维组织和血管增生(见图2(A)~(D)), 该患者被诊断为木村氏病。

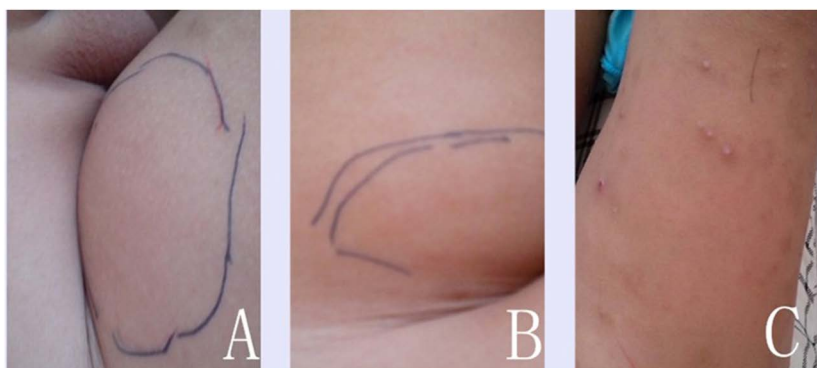


Figure 1. Enlarged lymph nodes and atopic changes. Panel. (A) Right groin lymph nodes, 3.8 cm × 1.3 cm; (B) Left groin lymph nodes, 3.5 cm × 1.1 cm; (C) Multiple skin rashes and localized skin thickening with pigmentation on the right thigh area.

图 1. 淋巴结肿大和特异性改变。(A) 右腹股沟淋巴结, 3.8 厘米 × 1.3 厘米; (B) 左腹股沟淋巴结, 3.5 厘米 × 1.1 厘米; (C) 多发性皮疹和局部皮肤增厚, 右侧大腿区域有色素沉着

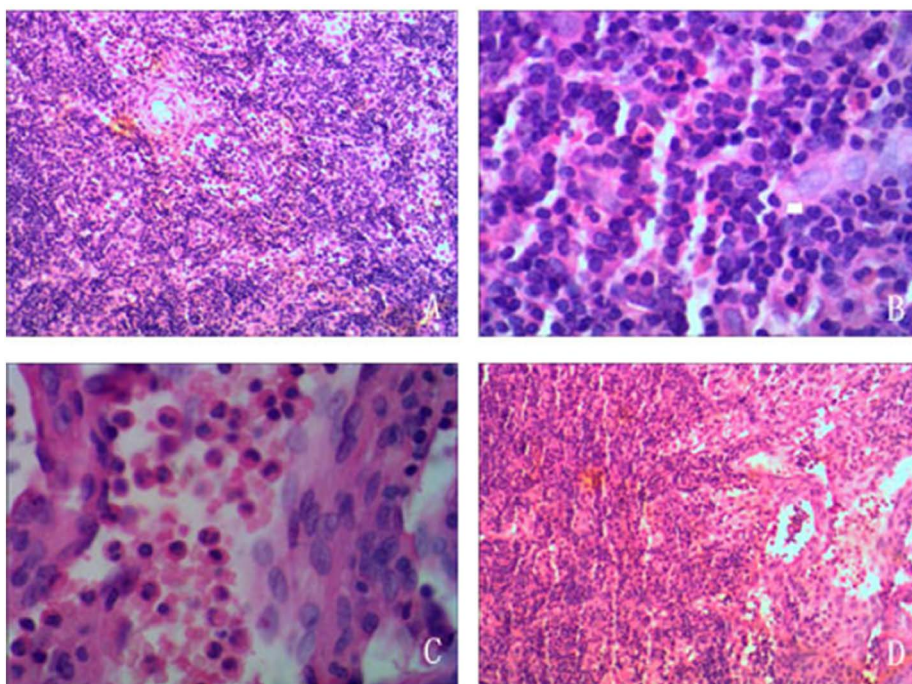


Figure 2. The pathological finding in lymph nodes. (A) Lymphoid follicle hyperplasia and visible eosinophil infiltration and hyperplasia of the blood vessels were observed (H & E stain, ×100); (B) Eosinophil infiltrates (H & E stain, ×400); (C) The dissolved follicles and eosinophilic microabscesses (H & E stain, ×400); (D) Follicle peripheral visible fibrous tissue and blood vessels (H & E stain, ×100)

图 2. 淋巴结中的病理发现。(A) 观察到淋巴滤泡增生和可见的嗜酸性粒细胞浸润和血管增生(H & E 染色, ×100); (B) 嗜酸性粒细胞浸润(H & E 染色, ×400); (C) 溶解的卵泡和嗜酸性微粒(H & E 染色, ×400); (D) 卵泡外周可见纤维组织和血管(H & E 染色, ×100)

2.2. 辅助检查

血细胞计数显示, 白细胞计数(WBC)为 $9.61 \times 10^9/L$, 嗜酸性粒细胞计数为 39.8% ($3.82 \times 10^9/L$), 远高于正常范围($0.05 \sim 0.5 \times 10^9/L$)。其他实验室检测包括免疫球蛋白 IgE 浓度 2450 IU/mL(正常 < 200 IU/mL), 尿蛋白定性检测中的尿蛋白+, 24 小时尿蛋白定量 20 mg/kg/天, EBV-DNA 定量为 4.5 AU/mL(正常 < 2 AU/mL)和 EBV 核抗原 IgG > 46.12 AU/mL(正常 < 2 AU/ml)。调节性淋巴细胞亚群分析显示, 总

T 细胞(CD3 +) 80.26% (正常 61.1%~77%), T 辅助/诱导细胞亚群(CD3+ CD4+) 62.14% (正常 31.5%~41.6%), 活化 B 细胞 25% (正常 3.0%~11.7%)。血生化, 粪便, 肺炎支原体抗体, 结核分枝杆菌 T-SPOT, 变应原, 胸部 CT 以及腹部 B 超检查没有阳性结果。

2.3. 治疗及转归

患儿以 2 mg/kg/dPO 的初始剂量接受醋酸泼尼松治疗, 一周后, 患儿症状改善, 并继续以相同的治疗方式直至出院。在每周随访期间, 泼尼松的剂量逐渐减少。治疗 3 个月后, 肿块消失, 肿大的淋巴结变小, 嗜酸性粒细胞减少至 $0.34 \times 10^9/L$ (6.8%), 免疫球蛋白 IgE 水平降至 578 IU/mL。然而, 患儿出现糖皮质激素有关的副作用如青光眼和高血压, 随后醋酸泼尼松剂量减少至 2.5 mg/d 同时加用卡托普利 (12.5 mg, bid, PO) 用于控制高血压。三个月后, 颈部和腋窝淋巴结肿大, 皮疹再次出现, 患儿被诊断为木村氏病复发, 给予环孢菌素 A (杭州中美华东制药有限公司, 中国杭州), 初始剂量为 4 mg/kg/d。为了预防环孢菌素 A 的副作用, 环孢素 A 血药浓度控制在 150~200 ng/mL 之间。经过一个月的治疗后, 增大的淋巴结和皮疹消失, 尿蛋白转阴。在 1 年多的随访期间, 患儿没有再次复发, 与环孢素 A 相关的副作用没有出现, 末次(2018 年 12 月)复查时肝功没有异常, 尿素氮及肌酐在正常范围内。

3. 讨论

木村病是以长期存在并表现为反复无痛性的头颈部皮下软组织肿物为主要表现的一种罕见的, 临床少见的慢性炎症性疾病, 以淋巴结、软组织及唾液腺损害为主的慢性免疫性疾病[3] [5]。尽管人们普遍认为免疫系统在其发病机制中起重要作用[6], 但木村病的病因尚不清楚。大多数木村病患者外周血嗜酸性粒细胞, 肥大细胞和 Th2 细胞增加, 免疫球蛋白 IgE, IL-4, IL-5, IL-6 和 IL-13 升高[7]。由于木村病主要发生在亚洲人后裔, 所以这些人可能存在一致的致病基因。Yang [8]对木村病患者的穿孔素基因编码区进行测序分析发现, 木村病患者有穿孔素基因突变, 但确切机制尚不清楚。其他原因如肿瘤, 昆虫叮咬, 寄生虫和感染[9] [10]也有报道。在这种情况下, 患者表现为荨麻疹, 外周血嗜酸粒细胞增多, 血清免疫球蛋白 IGE 显著增加, 淋巴细胞亚群中 T 辅助细胞和活化 B 细胞增加, 表明患者可能有 I 型过敏反应。

木村病很罕见, 主要发生在男性与女性比例为 3.5:1-11:1 的亚洲人中, 年龄在 20 至 50 岁之间的患者占有所有病例的 70%, 患有木村病的儿童非常罕见。从 2001 年到 2011 年, 在中国[11]报告了 49 例木村病, 只有 4 例年龄小于 14 岁。病变多发生在头颈部淋巴结和/或皮下软组织, 尤其是耳后和腮腺和下颌下腺区域。腮腺区占 60.5%, 其次是眼眶, 颧骨, 下颌, 下颌和上臂区域[12]。偶尔也报道了鼻背, 肱骨, 纵隔, 肺, 肠系膜和足跟区的发现[13] [14]。表现为无痛性肿块, 活动度可, 边界不清, 与周围组织粘连。一些患有木村病的患者局部皮肤粗糙, 有增厚, 脱屑, 色素沉着, 皮疹, 瘙痒, 如本例所示。全身症状包括发热, 哮喘, 荨麻疹, 其他过敏反应和血管炎, 如雷诺现象和嗜酸性粒细胞性脂膜炎。文献报道的其他症状包括过敏反应, 如支气管哮喘, 过敏性鼻炎和特应性皮炎。所有这些发现都表明木村病可能与特应性过敏有关。

与木村病相关的肾脏损害并不少见, 约 12%~16%患有肾脏损害, 其中 59%~78%患有肾病综合征, 肾损害的病理改变包括微小病变型肾小球肾炎, 系膜增生型肾小球肾炎和膜性肾病, 一些以肾脏损害为首发症状的患者易被误诊为肾脏疾病[15]。Liu [16]报道了 8 例肾病综合征的木村氏病, 其中 5 例尿蛋白水平与皮下结节的大小呈正相关, 提示木村病可能是肾病综合征的危险因素。在 Konishi [17]报道的一例木村病中, 免疫球蛋白 IgE 水平升高, 同时在组织活检中肾脏 IgE, IgG 沉积明显, 这表明木村病可能导致肾脏损伤。当肾功能损害早于皮损发生时, 可能会发生误诊和不恰当的治疗。本报告中患儿 24 小时蛋白质水平达到 20 mg/kg, 尽管不符合肾脏损害的标准(150 mg/24 小时), 但潜在的肾损伤可能性很高。逐渐增加的免疫球蛋白 IgE 水平和皮下结节也需要密切关注肾功能, 以防止发生不可逆的肾损害。

木村病的诊断主要基于受影响组织的病理结果和实验室检查。外周血中嗜酸性粒细胞的绝对值和百分比升高, 免疫球蛋白 IgE 显著增加, 血清 TNF- α , IL-4 和 IL-5 水平的升高。影像学检查, 即 CT, MRI 等对于木村病的诊断不是特异性的, 而是提供病变或肿块的位置和大小及其与周围组织的关系。组织病理学改变包括淋巴结中具有反应性生发中心的滤泡增生, 增生性小血管, 病变部位的成熟嗜酸性粒细胞浸润, 偶尔形成嗜酸性微小脓肿。

木村病发病率低, 病因不明, 发病机制尚不明确, 临床表现不典型, 易被误诊。目前的治疗包括手术, 糖皮质激素, 化疗和放疗。对于局部病变, 手术治疗是首选, 但大多数肿块难以完全切除, 这使得术后复发的可能性很高。该患儿首次被误诊, 手术切除肿块后, 未用药时出现复发。Hong [18]报道 21 例接受手术的木村氏病患者中, 有 5 例在随访期间复发, 但随访期间放疗联合手术无复发。糖皮质激素是治疗木村病最常用的药物, 并且可以显著减少局部淋巴结病变。但是其副作用限制了其长期使用。在这种情况下, 该患儿在治疗三个月后出现了青光眼和高血压, 减少糖皮质激素后导致复发。环孢素 A, 霉酚酸酯和他克莫司作为免疫抑制剂主要用于肾脏受累的患者, Shao [19]在木村病合并 IgA 肾病的患者中报道, 用霉酚酸酯和厄贝沙坦治疗一个月后肾功能保持稳定。该患儿在第一次复发后, 应用糖皮质激素出现激素相关副作用, 减量后出现第二次复发, 应用环孢素 A (4 mg/kg/d)后可以达到良好的疗效。放疗也是一种治疗方法, 推荐剂量为 26~30 Gy, 在一些回顾性分析发现, 小剂量的放疗联合手术后可以提高治愈率[20] [21] [22]。然而, 放疗对儿童的生长发育有不可逆的不良影响[23] [24]。

大多数木村病患者预后良好, 但有报道称, 一名木村病患者出现弥漫性大 B 细胞淋巴瘤[25]。EB 病毒(EBV)被认为是与某些恶性肿瘤发展密切相关的病毒。EBV 感染本身并不是肿瘤的指导原因, 但它它可以诱导癌基因, 抑癌基因和免疫功能缺陷的异常表达, 这可能随后引发和促进 EBV 相关肿瘤的发生[26], EBV 阳性的木村病患者预后差于 EBV 阴性的患者。在患者对糖皮质激素不敏感或不耐受或患有肾功能损害的患者中, 预后通常较差, Rajpoot [5]报道, 一名呈现糖皮质激素和细胞毒类药物治疗不敏感的肾病综合症的亚洲男孩在治疗 5 年后发展为木村氏病并进展至终末期。Shao [18]报道, 1 例未经系统治疗的木村病患者 6 年后出现 IgA 肾病。

4. 结论

如果患儿临床表现为头部和颈部出现肿块或淋巴结肿大, 为单纯多发性淋巴结肿大而无明确原因证实与其外周血嗜酸性粒细胞增高或免疫球蛋白 IgE 水平显著升高相关, 则应将木村氏病列入鉴别诊断。手术切除, 糖皮质激素或免疫抑制剂单独或联合应用可作为儿童患者的治疗。对于对糖皮质激素不敏感或不耐受的儿童, 可选择免疫抑制剂如环孢素 A 可以获得持续和令人满意的结果。

同意书

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Hu, T., Shi, X.D. and Liu, R. (2010) A Case Report of Clinical Diagnosis and Treatment about Kimura's Disease and Literature Review. *Chinese Journal of Hematology* **31**, 492-494.
- [2] Malik, A.S., Boyko, O., Atkar, N. and Young, W.F. (2001) A Comparative Study of MR Imaging Profile of Titanium Pedicle Screws. *Acta Radiologica*, **42**, 291-293. <https://doi.org/10.1080/028418501127346846>
- [3] Heo, W., Jun, H.J., Kang, D.K., Min, H.K., Hwang, Y.H., Kim, J.Y. and Nam, K.H. (2017) Acute Limb Ischemia and Coronary Artery Disease in a Case of Kimura's Disease. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, **50**, 114-118.
- [4] Hobeika, C.M., Mohammed, T.L., Johnson, G.L. and Hansen, K. (2005) Kimura's Disease: Case Report and Review of the Literature. *Journal of Thoracic Imaging*, **20**, 298-300. <https://doi.org/10.1097/01.rti.0000181522.10263.c5>

- [5] Rajpoot, D.K., Pahl, M. and Clark, J. (2000) Nephrotic Syndrome Associated with Kimura Disease. *Pediatric Nephrology*, **14**, 486-488. <https://doi.org/10.1007/s004670050799>
- [6] Lu, H.J., Tsai, J.D., Sheu, J.C., Tzen, C.Y., Tsai, T.C., Lin, C.C. and Huang, F.Y. (2003) Kimura Disease in a Patient with Renal Allograft Failure Secondary to Chronic Rejection. *Pediatric Nephrology*, **18**, 1069-1072. <https://doi.org/10.1007/s00467-003-1206-1>
- [7] Ohtsuka, Y., Shimizu, T., Fujii, T., Sato, T., Saito, M., Nagata, S., Takahashi, H. and Yamashiro, Y. (2004) Pranlukast Regulates Tumour Growth by Attenuating IL-4 Production in Kimura Disease. *European Journal of Pediatrics*, **163**, 416-417. <https://doi.org/10.1007/s00431-004-1441-x>
- [8] 杨丽云, 丁琪, 赵怡雯, 任素梅, 达万明, 朱平, 张振文. 木村病与穿孔素基因突变的研究[J]. 武警医学, 2010, 21(1): 51-54.
- [9] Pitak-Arnop, P., Bellefqih, S., Chaine, A., Dhanuthai, K., Bertrand, J.C. and Bertolus, C. (2010) Head and Neck Lesions of Kimura's Disease: Exclusion of Human Herpesvirus-8 and Epstein-Barr Virus by *in Situ* Hybridisation and Polymerase Chain Reaction. An Immunohistochemical Study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, **38**, 266-270. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2009.08.001>
- [10] Cecen, E., Kacar-Doger, F. and Etensel, B. (2010) An Extremely Rare Cause of Generalized Lymphadenopathy in Children: Kimura's Disease. *The Turkish Journal of Pediatrics*, **52**, 534-537.
- [11] Zhuang, W., Xia, R. and Li, J. (2014) The Literature Analysis of Kimura's Disease. *Journal of Bengbu Medical College*, **39**, 184-186.
- [12] Maleki, D., Sayyah, A., Rahimi-Rad, M.H. and Gholami, N. (2010) Kimura's Disease with Eosinophilic Panniculitis--Treated with Cyclosporine: A Case Report. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, **6**, Article No.: 5. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-5>
- [13] Choi, W.J., Hur, J., Ko, J.Y., Yeo, K.Y., Kim, J.S. and Yu, H.J. (2010) An Unusual Clinical Presentation of Kimura's Disease Occurring on the Buttock of a Five-Year-Old Boy. *Annals of Dermatology*, **22**, 57-60. <https://doi.org/10.5021/ad.2010.22.1.57>
- [14] Koh, H., Kamiishi, N., Chiyotani, A., Takahashi, H., Sudo, A., Masuda, Y., Shinden, S., Tajima, A., Kimura, Y. and Kimura, T. (2012) Eosinophilic Lung Disease Complicated by Kimura's Disease: A Case Report and Literature Review. *Internal Medicine*, **51**, 3163-3167. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.8600>
- [15] Nikumbh, R.D., Jagtap, M., Sunil, V. and Desai, S.R. (2013) Kimura Disease: An Uncommon Cause of Generalised Lymphadenopathy. *Journal of Medical Research and Practice*, **2**, 93-95.
- [16] Liu, C., Hu, W., Chen, H., Tang, Z., Zeng, C., Liu, Z. and Li, L. (2008) Clinical and Pathological Study of Kimura's Disease with Renal Involvement. *Journal of Nephrology*, **21**, 517-525.
- [17] Konishi, N., Tamura, T., Kawai, C. and Shirai, T. (1981) IgE Associated Nephropathy in a Patient with Subcutaneous Eosinophilic Lymphoid Granuloma (Kimura's Disease). *Virchows Archiv A*, **392**, 127-134. <https://doi.org/10.1007/BF00430815>
- [18] Hong, C., Lester, T.D.R., et al. (2004) Kimura's Disease: A Clinic Pathologic Study of 21 Case. *The American Journal of Surgical Pathology*, **28**, 505-506. <https://doi.org/10.1097/0000478-200404000-00010>
- [19] Shao, L., He, Q. and Wang, H. (2013) Kimura's Disease with IgA Nephropathy: A Case Report. *Zhejiang Medicine*, **35**, 1947-1949.
- [20] Chitapanarux, I., Ya-In, C., Kittichest, R., Kamnerdsupaphon, P., Lorvidhaya, V., Sukthomya, V., Sittitrai, P. and Pattarasakulchai, T. (2007) Radiotherapy in Kimura's Disease: A Report of Eight Cases. *Journal of the Medical Association of Thailand*, **90**, 1001-1005.
- [21] Arshad, A.R. (2003) Kimura's Disease of Parotid Gland Presenting as Solitary Parotid Swelling. *Head & Neck*, **25**, 754-757. <https://doi.org/10.1002/hed.10283>
- [22] Takeishi, M., Makino, Y., Nishioka, H., Miyawaki, T. and Kurihara, K. (2007) Kimura Disease: Diagnostic Imaging Findings and Surgical treatment. *Journal of Craniofacial Surgery*, **18**, 1062-1067. <https://doi.org/10.1097/scs.0b013e3180f61249>
- [23] Green, D.M. (2003) Late Effects of Treatment for Cancer during Childhood and Adolescence. *Current Problems in Cancer*, **27**, 127-142. [https://doi.org/10.1016/S0147-0272\(03\)00028-X](https://doi.org/10.1016/S0147-0272(03)00028-X)
- [24] Wang, Y., Gao, J. and Dong, K. (2006) Application Trend and Evaluation of Radiation Therapy on Pediatric Malignant Solid Tumor. *Chinese Journal of Pediatric Surgery*, **27**, 217-219.
- [25] Chen, X.Y., Cai, J.F., Pan, H.H. and Zhen, Q.K. (2005) One Case of Kimura's Disease Patient Developed Diffuse Non-Hodgkin's Lymphoma. *Chinese Journal of Hematology*, **26**, 615.
- [26] Gao, J. and Yuan, L.X. (2013) The Research Progress of EBV Associated Diseases. *Journal of China Pediatric Blood and Cancer*, **18**, 193-197.