

19例以头颈部肿块为主要表现的木村病的临床诊治

曾其伟¹, 陈君怡¹, 盛明¹, 周恩¹, 朱涛¹, 欧阳欢², 刘斌¹

(1. 湖南师范大学附属第一医院 湖南省人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 长沙 410005; 2. 南华大学附属南华医院 耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 衡阳 421002)

摘要: **目的** 探讨分析木村病(KD)的临床特征及诊治经过,为临床诊疗提供参考。**方法** 回顾性分析了湖南省人民医院、南华大学附属南华医院 2006 年 1 月—2024 年 6 月收治的 19 例经病理检查诊断为 KD 患者的病史、实验室检查、影像学检查、治疗方案以及预后,并通过 Pubmed 查阅相关文献了解 KD 研究的最新进展。19 例患者临床表现为头颈部肿块,部分患者合并其他部位肿块,包括腋窝淋巴结、锁骨下淋巴结、腹股沟淋巴结以及上臂肿块。外周血嗜酸性粒细胞比例或计数增高 13 例;19 例患者行超声检查,表现为边界清楚的低回声或无回声肿块;18 例患者行 CT 检查,表现为均匀低密度肿块,边界清,呈均匀轻、中度强化。18 例患者行手术治疗,1 例患者行糖皮质激素+环磷酰胺治疗。**结果** 术后患者均经病理确诊,病理组织学表现为大量嗜酸性粒细胞浸润、嗜酸性微脓肿形成、淋巴滤泡增生、滤泡间区扩大以及滤泡溶解。随访 1~10 年,19 例患者中 6 例在原切口部位存在肿块复发(31.6%),其中 5 例予以再次手术治疗,均得到控制,其中 1 例患者辅以放疗,总剂量 30 Gy,随访 3 年未复发;1 例患者糖皮质激素+环磷酰胺治疗 2 周后肿块消退,停药 5 个月后复发,予以手术治疗后随访 4 年未复发。所有患者均未因复发而死亡。**结论** 木村病是一种外周血嗜酸性粒细胞升高、血清免疫球蛋白 E(IgE)升高的辅助型 T 细胞 2(Th2)型炎症疾病,表现为无痛性肿块,以头颈部最为常见。治疗方案以手术治疗为主,KD 具有术后易复发的特性,术后辅以放疗可减少复发。复发患者可予以糖皮质激素及免疫治疗。针对 Th2 型炎症细胞因子的生物制剂可能为 KD 的治疗带来突破。

关键词: 木村病;Th2 型炎症;嗜酸性粒细胞增生性淋巴肉芽肿;诊断;治疗
中图分类号: R762

Clinical diagnosis and treatment of Kimura's disease mainly presenting with head and neck masses: A report of 19 cases

ZENG Qiwei¹, CHEN Junyi¹, SHENG Ming¹, ZHOU En¹, ZHU Tao¹, OU Yanghuan², LIU Bin¹

(1. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Hunan Provincial People's Hospital, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, China; 2. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Nanhua Hospital Affiliated to University of South China, Hengyang 421002, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical characteristics of Kimura's disease (KD), and to explore the effective measures for the diagnosis and treatment of the disease. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the medical history, laboratory tests, imaging examinations, treatment plans and prognosis of 19 patients, who were diagnosed by KD by pathological examination. The 19 patients were admitted to Nanhua Hospital Affiliated to University of South China from January 2006 to June 2024. Relevant literatures were reviewed through Pubmed to understand the latest progress in KD research. The clinical manifestations of 19 patients were head and neck masses. Some patients have masses in other parts of the body, including axillary lymph node, subclavian lymph node, inguinal lymph node and upper arm mass. The proportion or count of eosinophils in peripheral blood increased in 13 cases. Ultrasound examinations were performed on 19 patients, showing a low-echo or anechoic mass with clear boundaries. CT examinations were performed in 18 patients, presenting a uniform low-density mass with clear boundaries and uniform mild to moderate enhancement. Eighteen of the 19

第一作者简介:曾其伟,男,在读硕士研究生,住院医师。陈君怡,女,在读硕士研究生,住院医师。曾其伟与陈君怡对本文有同等贡献,为共同第一作者。
通信作者简介:刘斌,男,博士,主任医师。

patients underwent surgical treatment, and one of the 19 patients received glucocorticoid + cyclophosphamide treatment.

Results All patients were pathologically diagnosed after the operation. Histopathological features were massive eosinophil infiltration, eosinophilic micro-abscess formation, lymphoid follicle hyperplasia, enlargement of interfollicular area, and follicular lyses. Nineteen patients were followed up for 1 to 10 years. There were 6 cases of the 19 patients (31.6%) with tumor recurrence at the original incision site. Five cases of the tumor recurrence were treated with reoperation, all of whom were controlled. One case of the reoperation received adjuvant radiotherapy with a total dose of 30 Gy, who was no recurrence after a follow-up of 3 years. One patient's mass subsided after 2 weeks of treatment with glucocorticoids and cyclophosphamide. The mass recurred 5 months after drug withdrawal. Then the patient underwent a surgical treatment without recurrence during a 4-year follow-up. None of the patients died due to recurrence. **Conclusions** KD is a T helper 2 cell (Th2) type inflammatory disease characterized by increased peripheral blood eosinophils and elevated serum immunoglobulin E (IgE) levels, presenting as painless masses, most commonly in the head and neck region. The treatment mainly involves surgical intervention, but KD has a tendency to recur postoperatively; adjuvant radiotherapy can help reduce recurrence. In patients with recurrence, corticosteroids and immunotherapy may be administered. Biologics targeting Th2 type inflammatory cytokines may offer breakthroughs in the treatment of KD.

Keywords: Kimura's disease; Th2 type inflammation; Eosinophilic hyperplastic lymphogranuloma; Diagnosis; Treatment

木村病 (Kimura's disease, KD) 由金显宅和司徒展于 1937 年首先在中国报道,他们描述了 7 例被称为“嗜酸性增生性淋巴肉芽肿”的病例^[1]。后于 1948 年,日本学者木村 (Kimura) 首次详细地阐述了 KD 的临床及病理特点而命名^[2]。KD 好发于亚洲地区男性,欧美地区白色人种^[3]及非洲裔^[4]偶有病例报道。男女发病比例约为 3:1^[5], 该病发病率较低,目前以个案报道为主,暂无发病率的大规模统计。治疗方案以手术治疗为主,但术后易复发。对于复发的病例,有学者采用糖皮质激素或放疗,另外免疫治疗如 Mepolizumab^[6]、Duplimuab、Omalizumab^[7]均报道具有一定的疗效。然而 KD 临床表现缺少特异性,暂无统一的治疗方案,我们回顾分析了 19 例 KD 患者的临床资料,以提高对该疾病的认识,为临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析湖南省人民医院、南华大学附属南华医院 2006 年 1 月—2024 年 6 月经病理检查诊断为 KD 的 19 例患者的病史、实验室检查、影像学检查、病理资料,治疗方案及预后。本组患者中男 14 例,发病年龄 11~67 岁,平均年龄 40 岁;女 5 例,发病年龄 16~58 岁,平均年龄 34 岁。病程 1 个月至 50 年,超 10 年者 3 例。本组患者以头颈部多发肿块 (63.2%, 12/19) 为最常见的临床表现,双侧腮腺区肿块 4 例,腮腺及颌下腺均受累 4 例,腮腺区及

耳后区均受累 1 例,右侧颈部同时累及双侧上臂、腹股沟 1 例,左侧腮腺同时累及锁骨下淋巴结、腹股沟淋巴结 1 例,右侧腮腺同时累及腋窝淋巴结 1 例;单发肿块 (36.8%, 7/19) 表现为累及腮腺 2 例,耳后 4 例,颌下腺 1 例。肿块表面皮肤伴有瘙痒及色素沉着 5 例,伴有肾病综合征 2 例,合并哮喘 2 例。

1.2 实验室检查

外周血嗜酸性粒细胞计数及比率升高 13 例,分别为 $(0.79 \sim 26.10) \times 10^9/L$ 和 5.1%~54.5%。外周血嗜酸性粒细胞计数及比率正常 6 例。3 例患者行血清免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 检查,均有不同程度升高 (340~6 530 IU/mL)。

1.3 影像学特点

所有患者均行多普勒超声检查,表现为边界清楚的低回声或无回声肿块。18 例行 CT 检查,表现为均匀低密度肿块,边界清,呈均匀轻、中度强化,CT 值为 25~35 Hu。详见图 1~3。

1.4 治疗方法

18 例患者行手术治疗,术中发现肿瘤质地韧,边界不清,与周围组织有粘连。单发肿块扩大切除,可获得阴性切缘,部分多发肿块患者无法获得阴性切缘。1 例患者使用泼尼松 40 mg 口服,每日 1 次;环磷酰胺 0.2 g 口服,隔日 1 次,治疗 2 周后停药,5 个月后原部位复发,予以手术治疗。

2 结果

所有患者术后均病理确诊,表现为大量的嗜酸

性粒细胞浸润和嗜酸性微脓肿形成,淋巴滤泡增生、滤泡间区扩大,嗜酸性粒细胞浸润累及淋巴滤泡形成“虫蚀”样表现亦称滤泡溶解。详见图 4~6。

19 例患者均获得电话随访,随访时间 1~10 年。术后复发 6 例(31.6%)。予以再次手术治疗 5 例,均得到控制,其中 1 例患者予以放疗,总剂量 30 Gy,随诊 3 年未复发;1 例患者使用糖皮质激素+环磷酰胺治疗,用药 2 周后肿块消失,停药 5 个月原部位复发,予以手术治疗后随访 4 年,未复发。所有患者均未因复发而死亡。

3 讨论

KD 是一种易复发的辅助型 T 细胞 2(T helper 2 cell,Th2)型炎症疾病,以外周血嗜酸性粒细胞升高、血清 IgE 升高为特征,常表现为头颈部多发无痛性肿块,全身不同的部位及不同组织的发病均有报道^[8-10]。KD 有明显的区域特点,多发生于中国、日本等东南亚地区,其中以 20~50 岁发病率最高,约占 70%,中位发病年龄 30 岁^[5]。本组患者男女比例为 2.8:1,与文献报道相近。因 KD 以大量嗜酸性粒细胞浸润,血清 IgE 升高为特征,目前多数学者认为 KD 与 2 型炎症关系密切,之前的研究中也证明 KD 患者中 Th2、白细胞介素(interleukin, IL)-4 及 IL-5 升高^[11-13]。

KD 主要表现为无痛性头颈部软组织多发肿块,多位于颌面部,常见于耳周、腮腺、颌下等处。常伴全身多处淋巴结肿大,多见于头颈、腹股沟等区域淋巴结。肿块特点为边界不清,质中,无压痛及自发

性疼痛,早期质地较软,有特征性揉面感,但随病程延长逐渐变硬。肿块增长缓慢,表面皮肤可有色素沉着,可伴有皮疹及瘙痒,研究认为瘙痒的症状可能与嗜酸性粒细胞直接浸润神经末梢或释放神经营养因子、神经肽和细胞毒性颗粒蛋白有关^[14-15]。

KD 的影像学检查 B 超、CT 等无特异性表现^[16],但可为手术医生提供术前评估,了解肿物与周围重要血管及神经的关系,对于减少术后并发症具有重要意义。病理检查表现为大量的嗜酸性粒细胞浸润和嗜酸性微脓肿形成、淋巴滤泡增生、滤泡间区扩大以及嗜酸性粒细胞浸润累及淋巴滤泡形成“虫蚀”样表现亦称滤泡溶解,与之前学者报道的病理特征基本相符^[17]。实验室检查表现为外周血象中嗜酸性粒细胞比例和计数升高,伴有血清 IgE 升高。本组患者中外周血嗜酸性粒细胞计数及比率正常 6 例(31.6%,6/19),但所有的患者病理检查提示大量嗜酸性粒细胞浸润。局部嗜酸性粒细胞的增多可能由于嗜酸性粒细胞的凋亡减缓、产生增多以及趋化因子的存在。在之前的研究中表明 KD 发病过程中存在嗜酸性粒细胞趋化因子的作用^[18],也有学者报道 KD 患者中粒细胞巨噬细胞集落刺激因子和肿瘤坏死因子增多,可促进嗜酸性粒细胞活化^[19]。另外 IL-5 也可促进嗜酸性粒细胞的分化、活化和募集^[20]。目前 KD 嗜酸性粒细胞浸润机制暂不明确,有待进一步研究。

KD 确诊依赖病理检查,当出现原因不明的无痛性肿块,伴有淋巴结肿大,表面皮肤有色素沉着伴瘙痒,同时合并外周嗜酸性粒细胞升高、血清 IgE 升高、激素治疗可缩小肿块时,应考虑本病可能,另外

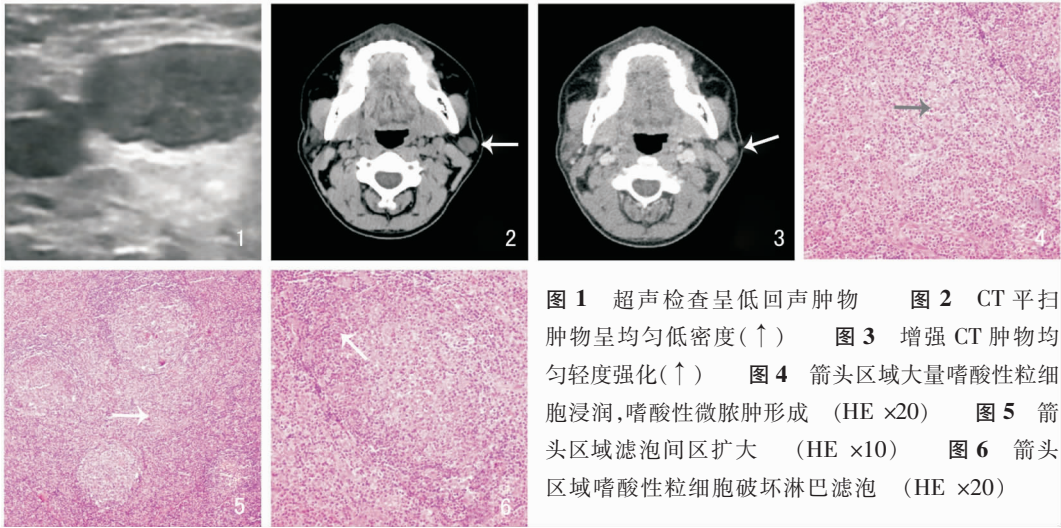


图 1 超声检查呈低回声肿物 图 2 CT 平扫肿物呈均匀低密度(↑) 图 3 增强 CT 肿物均匀轻度强化(↑) 图 4 箭头区域大量嗜酸性粒细胞浸润,嗜酸性微脓肿形成 (HE ×20) 图 5 箭头区域滤泡间区扩大 (HE ×10) 图 6 箭头区域嗜酸性粒细胞破坏淋巴滤泡 (HE ×20)

IL-4 及 IL-5 可能为诊断提供参考。KD 的临床症状不典型,易与其他颈部肿块性疾病混淆,诊断时应与血管淋巴样增生伴嗜酸性粒细胞增多症(vascular lymphoid hyperplasia with eosinophilia, ALHE)、IgG4 相关疾病、Castleman 病、嗜酸性肉芽肿、Mikulicz's disease、淋巴瘤等疾病相鉴别。KD 过去被一些学者认为与 ALHE 为同一疾病的不同过程^[21],然而随着对 ALHE 及 KD 研究的深入,表明 ALHE 病理特征之一是有上皮样血管内皮增生,从毛细血管到肌样血管呈现血管瘤样增生,内皮细胞向管腔内生长,呈指状突出,阻塞管腔,可以通过病理学检查与 KD 鉴别^[22]。另外 KD 易与 IgG4 相关疾病混淆,IgG4 相关疾病可累及全身多个组织和器官,临床表现多变。病理学检查:其最常见的病理表现是大量 IgG4 浆细胞浸润,席纹状纤维化和电镜下性质不明的电子致密物沉积(electron-dense deposits, EDDs),实验室检查:血清 IgG4 水平升高为特征,外周血嗜酸性粒细胞及 IgE 也可升高^[23-24],二者的临床表现及实验室检查多有重合,需依赖病理检查鉴别。

KD 目前的主要治疗方案为手术治疗^[25]。Ye 等^[26]回顾分析了 58 例 KD 患者,分别行手术 32 例、手术+放疗 24 例以及单纯放疗 2 例,治疗后随访 1~10 年,复发率分别为 37.5%、8.3%、100.0%。提示单纯放疗患者易复发,手术后辅以放疗可有效减少 KD 的复发。另外 Chen 等^[27]对于 KD 治疗方案及预后的一项 Meta 分析中表明:对于肿瘤大小>3 cm、肿块存在时间>5 年、外周血中嗜酸性粒细胞百分比>20%、血清 IgE 水平>10 000 IU/mL 的患者,建议采用手术切除加术后局部低剂量放疗(20~40 Gy),可以降低复发率并获得更好的治疗效果。对于 KD 而言,单纯手术治疗后的复发不可避免,复发率高达 37.5%^[26]。本组患者 6 例复发,复发率(31.6%)与之前报道文献相近。定制个性化的治疗方案可使 KD 患者获益,对于肿块<3 cm、存在时间<5 年、外周血嗜酸性粒细胞百分比<20%、外周血 IgE<10 000 IU/mL、肿块位于体表、易获得阴性切缘的 KD 患者,推荐行单纯手术治疗。而那些无法获得阴性切缘的肿块、或肿块毗邻重要神经及血管时,激素治疗及免疫治疗也是一个很好的替代选择。目前针对 Th2 型炎症的生物制剂如 Mepolizumab、Duplimuab、Omalizumab,已用于治疗 KD。根据目前报道,已有 4 例 KD 患者使用 Omalizumab 后随访 4 个月,肿块消失无复发。使用 Duplimuab 2 例以及手术+Duplimuab 1 例,随访 6~12 个月,肿块消失无

复发。Mepolizumab 治疗 2 例以及 Mepolizumab+手术治疗 1 例,随访 3~30 个月,肿块消失无复发^[28]。然而 Jain 等^[29]报道了 1 例难治性哮喘患者使用 Mepolizumab 单抗治疗 7 个月后,患者哮喘获得缓解,但同时确诊了 KD,考虑抗药物抗体诱发的免疫反应,或是 KD 存在 Th2 型炎症以外的致病机制。由于针对 KD 的生物制剂以个案报道为主,缺乏临床随机对照研究,疗效有待商榷,目前在国内以及国际均未被批准用于治疗 KD^[6-7],希望在未来能在开展多中心临床随机对照试验研究后用于治疗 KD。

综上所述,KD 是一种易复发的 Th2 型炎症疾病,以外周血嗜酸性粒细胞升高、血清 IgE 升高为特征,常表现为头颈部多发无痛性肿块。影像学检查无特异性表现,目前病理诊断为金标准,主要的治疗方案为手术治疗,手术+放疗可减少术后复发,复发患者可予以糖皮质激素及免疫治疗,定制个性化的治疗方案可使患者获益。针对 Th2 型炎症细胞因子的生物制剂可能为未来 KD 的治疗带来突破性进展。

参考文献:

- [1] Kim HT, Szeto C. Eosinophilic hyperplastic lymphogranuloma, comparison with Mikulicz's disease[J]. Chin Med J, 1973, 23(5): 699-700.
- [2] Kimura T, Yoshimura S, Ishikawa E. On the unusual granulation combined with hyperplastic changes of lymphatic tissues[J]. Trans Soc Pathol Jpn, 1948, 37(6): 179-180.
- [3] Müller-Richter UD, Moralis A, Reuther T, et al. Kimura's disease in a white man[J]. Head Neck, 2011, 33(1): 138-140.
- [4] Born LJ, Turney K, Germanas J. Kimura disease: Unusual presentation in an African American male[J]. JAAD Case Rep, 2024, 49: 11-13.
- [5] Rao K, Kumar S. Kimura's disease—a rare cause of head and neck swelling[J]. Int J Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 3(4): 200-204.
- [6] Ho J, Walter S, Harvey RJ. Eosinophilic chronic rhinosinusitis and concurrent Kimura's disease treated with mepolizumab[J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(1): e232627.
- [7] Ao S, Huang G, Tang X, et al. Anti-immunoglobulin E provides an additional therapy to conventional steroids for Kimura's disease[J]. J Dermatol, 2024, 51(4): 602-606.
- [8] Misra D, Kiran AS, Dora A, et al. Kimura's Disease in temporal bone: a case report[J]. Ind J Otolaryngol Head Neck Surg, 2024, 76(3): 2793-2797.
- [9] Li W. Kimura's disease in soft palate with clinical and histopathological presentation: A case report[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(12): 3842-3848.

[10] Bi S, Gu J, Hu C. Kimura's disease mimicking thoracic spine dumbbell neurogenic tumor: a case report and literature review [J]. BMC Surg, 2020, 20(1): 209.

[11] Ohta N, Fukase S, Suzuki Y, et al. Increase of Th2 and Tc1 cells in patients with Kimura's disease [J]. Auris Nasus Larynx, 2011, 38(1): 77–82.

[12] Katagiri K, Itami S, Hatano Y, et al. In vivo expression of IL-4, IL-5, IL-13 and IFN-gamma mRNAs in peripheral blood mononuclear cells and effect of cyclosporin A in a patient with Kimura's disease[J]. Br J Dermatol, 1997, 137(6): 972–977.

[13] Enokihara H, Koike T, Arimura H, et al. IL-5 mRNA expression in blood lymphocytes from patients with Kimura's disease and parasite infection[J]. Am J Hematol, 1994, 47(2): 69–73.

[14] Ständer S, Raap U, Weisshaar E, et al. Pathogenesis of pruritus [J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2011, 9(6): 456–463.

[15] Ständer S, Luger TA. Itch in atopic dermatitis - pathophysiology and treatment[J]. Acta Dermatovenereol Croat, 2010, 18(4): 289–296.

[16] Ahuja AT, Loke TK, Mok CO, et al. Ultrasound of Kimura's disease[J]. Clin Radiol, 1995, 50(3): 170–173.

[17] Day AT, Abreo F, Hoajsoe KD, et al. Treatment of Kimura's disease: A therapeutic enigma[J]. Otolaryngology, 1994, 112(2): 333–337.

[18] Isoda M. Eosinophil chemotactic factor in tumour tissue from a patient with Kimura's disease[J]. Br J Dermatol, 1988, 118(5): 599–603.

[19] Wu X, Wang A, Zhang S, et al. Multiomic landscape of immune pathogenesis in Kimura's disease[J]. iScience, 2023, 26(4): 106559.

[20] Andrea M, Susanna B, Francesca N, et al. The emerging role of type 2 inflammation in asthma[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2021, 17(1): 63–71.

[21] Kuo TT, Shih LY, Chan HL. Kimura's disease. Involvement of regional lymph nodes and distinction from angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia[J]. Am J Surg Pathol, 1988, 12(11): 843–854.

[22] Seregard S. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia should not be confused with Kimura's disease [J]. Acta Ophthalmol Scand, 2010, 79(1): 91–93.

[23] Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis[J]. Kidney Int, 2010, 78(10): 1016–1023.

[24] Kim IY, Eun YH, Jeong H, et al. Clinical characteristics and outcomes of 61 patients with chronic periaortitis including IgG4-related and non-IgG4-related cases[J]. Int J Rheum Dis, 2017, 20(11): 1751–1762.

[25] Guoliang Z, Xumao L, Guangbin S, et al. Clinical analysis of Kimura's disease in 24 cases from China[J]. BMC Surg, 2020, 20(1): 1.

[26] Ye P, Ma DQ, Yu GY, et al. Comparison of the efficacy of different treatment modalities for Kimura's disease [J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2017, 46(3): 350–354.

[27] Chen CL, Jung IF, Ting YC, et al. Treatment algorithm for Kimura's disease: A systematic review and meta-analysis of treatment modalities and prognostic predictors[J]. Int J Surg, 2022, (pre-publish): 106591.

[28] Ao S, Huang G, Tang X, et al. Anti-immunoglobulin E provides an additional therapy to conventional steroids for Kimura's disease[J]. J Dermatol, 2024, 51(4): 602–606.

[29] Jain H, Kumar A, Singh V, et al. Paradoxical development of Kimura's disease in a patient treated with mepolizumab for bronchial asthma[J]. BMJ Case Rep, 2024, 17(7): e259311.

(收稿日期:2024–11–05)

本文引用格式:曾其伟,陈君怡,盛明,等. 19 例以头颈部肿块为主要表现的木村病的临床诊治[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2025, 31(4): 90–94. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007–1520. 202524450

Cite this article as:ZENG Qiwei, CHEN Junyi, SHENG Ming, et al. Clinical diagnosis and treatment of Kimura's disease mainly presenting with head and neck masses; A report of 19 cases[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2025, 31(4): 90–94. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007–1520. 202524450