

托法替布成功治疗复发性木村病 1 例并文献回顾

董思坦¹ 史冬梅^{2*}

1. 济宁医学院临床医学院 山东济宁 272067

2. 济宁市第一人民医院总院区皮肤科 / 医学真菌实验室 山东济宁 272000

摘要:目的: 报道 1 例托法替布治疗成功的复发性木村病患者, 分析总结国内外木村病患者的临床特点及最新治疗进展。方法: 搜集 Pubmed、中国知网数据库中临床资料完整的木村病患者及本文报道患者共 222 例, 回顾性分析患者的临床资料。结果: 222 例患者中亚洲患者 210 人 (95%), 非亚洲患者 12 人 (5%)。其中 180 人 (81%) 为男性, 52 (19%) 为女性, 在不同种族中男女比例无差异 ($p=0.595$)。40~59 岁为发病高峰。患病部位及肿物大小在种族之间无差异 ($P > 0.05$)。非亚洲患者存在瘙痒症状的患者 (67%) 多于亚洲患者 (23%) ($p=0.04$)。92.8% 患者嗜酸性粒细胞百分比升高, 82.9% 患者血清免疫球蛋白水平升高。单一治疗方式治疗患者 68% 出现复发, 多方式联合治疗患者 27% 复发。结论: 木村病主要发生于中年亚洲男性, 常伴随瘙痒, 表现为渐进性增大的无痛性皮下肿物, 多伴有嗜酸性粒细胞增多及血清 IgE 升高, 部分患者伴有 IgG4 升高。主要依靠病理组织学检查诊断以确诊, 治疗应以多种方式联合治疗为佳, 手术联合放疗效果优于手术联合药物治疗; 免疫抑制剂、生物制剂、小分子靶向药、光动力疗法等可尝试应用于难治性、复发性患者的治疗。

关键词: 木村病; 嗜酸性粒细胞增生性淋巴肉芽肿; 托法替布

1. 引言

木村病 (Kimura's disease, KD) 又称嗜酸性粒细胞增生性淋巴肉芽肿 (Eosinophilic hyperplastic lymphogranuloma, ELG), 是一种起源于真皮、皮下组织和淋巴结, 以血管病变和细胞浸润为主要病理变化的慢性进行性炎症性疾病。本病较罕见, 临床表现无特异性, 易漏诊和误诊。本文报道 1 例复发性 KD 详细临床资料, 并对既往国内外报道的 221 例患者及本例患者的临床资料进行分析、总结, 并探讨可能的机制、最新治疗进展等, 以期为木村病的临床和基础机制研究提供方向, 并加深临床医生对本病的认识。

2. 资料与方法

2.1 病例资料

患者, 男, 41 岁, 因“左腮腺区肿物 13 年, 术后切除 3 年”于 2021 年 5 月就诊于我院。患者 13 年 (2008 年) 前无明显诱因左侧腮腺区出现“黄豆粒”大小无痛肿物, 伴瘙痒, 逐渐增大, 左侧颌下及耳后淋巴结肿大, 未经诊治, 因肿物持续存在不能消退, 3 年前 (2018 年 5 月) 于我院口腔科行肿物切除术 (图 1)。术后病理检查示: 真皮及皮下组织淋巴结组织增生, 淋巴滤泡形成, 内含生发中心、嗜伊红染料物质沉积及大量嗜酸性粒细胞浸润, 形成嗜酸性微脓肿;

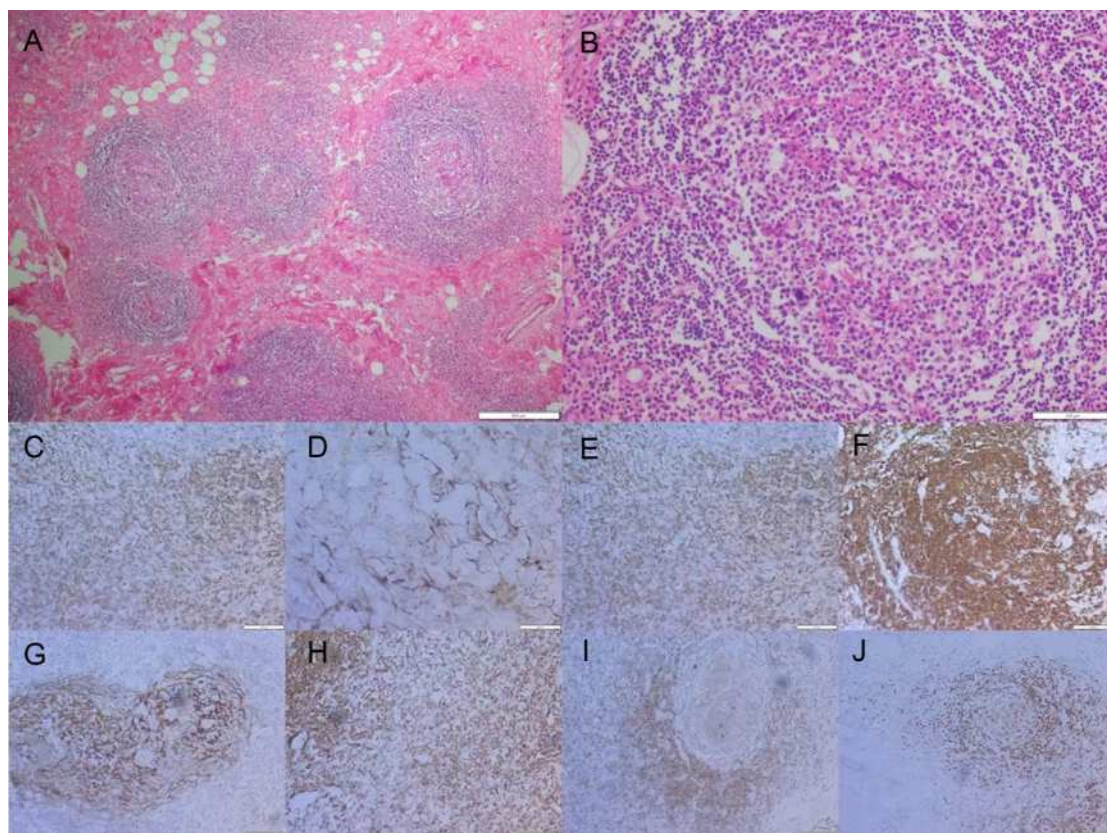
微小血管增生、组织纤维化 (图 2)。肿瘤细胞免疫组化染色病理结果示: CD3 (T 细胞区 +)、CD20 (B 细胞区 +)、CD21 (B 细胞区 +)、CD79a (B 细胞区 +)、PAX-5 (B 细胞区 +)、CD10 (生发中心 +)、CD15 (+)、CD30 (-) 和 CD45 (+) (图 2)。病理结合临床诊断为: 嗜酸性粒细胞增生性淋巴肉芽肿。术后立即行放射治疗, 剂量为每次 2Gy, 每天 1 次, 连续照射 15 天, 患者自觉好转, 未再就诊。1 月前 (2021 年 5 月) 患者自觉原皮损处皮肤肿胀, 伴剧烈瘙痒, 影响睡眠。无发热、乏力、消瘦等全身症状。患者本次发病前, 无明显外伤史, 无家族遗传病及传染病史。

系统查体: 全身体表淋巴结未触及肿大, 心肺腹部检查无异常。皮肤科专科查体: 左侧耳前区可见暗色斑及陈旧性瘢痕, 皮下未触及明显异常 (图 1D)。

辅助检查: 嗜酸粒细胞比率 15.500% (参考值 0.4~8.0%), 嗜酸性粒细胞计数 $1.31 \times 10^9/L$ (参考值 $0.05\text{--}0.5 \times 10^9/L$), 嗜碱性粒细胞 $0.08 \times 10^9/L$ (参考值 $0\text{--}0.06 \times 10^9/L$), 血清总 IgE 水平 1658.0 IU/ml (参考值 $< 100\text{ IU/ml}$)。尿常规、大便常规、肝肾功能及凝血功能未见异常。



图 1 患者临床照片及诊疗流程



A、B: 组织病理学图片 (A: HE × 40, B: HE × 100) C–J 组织免疫化学染色: C: CD3(+), D: CD10(+), E: CD15(+), F: CD20(+), G: CD21(+), H: CD45(+), I: CD79a(+), J: PAX-5(+)(× 100)。

图 2 患者皮肤肿物组织病理学及免疫组织化学染色图片

临床资料结合病理诊断：嗜酸性粒细胞增生性淋巴肉芽肿术后复发。

治疗：给予口服泼尼松片 40mg/d 口服，每 2 周减量 5mg/d，左西替利嗪 5mg qn，葡萄糖酸锌钙 10ml tid。6 周后，患者仍瘙痒剧烈，加用口服环孢素 50mg bid。口服环孢素 1

月后患者出头痛、血压升高，停用环孢素和泼尼松，改用托法替布片 5mg 每日 2 次。口服托法替布 3 个月后，Pruritus-NRS 瘙痒评分由治疗前 10 分降为 2 分，颜色明显变暗，恢复良好。目前患者随访 24 个月未复发。（诊疗过程见图 1）

2.2 文献检索及病例筛选

于2023年10月1日以“Kimura/木村病”为关键词在Pubmed、中国知网等数据库中进行文献检索,对其无法下载及统计的文献、不能追溯具体病例信息的文献予以剔除,符合条件者共221例。对国内外文献报道的病例及本例KD患者共222例的人口统计学信息、皮损临床特征、相关疾病、病理特点、治疗等情况进行登记并统计分析。所有数据采用IBM SPSS Statistics version 26.0软件(IBM Corp., Armonk, NY, USA)进行分析。

3. 结果

3.1 临床特征

在222例患者中亚洲患者210人(95%),非亚洲患者12人(5%)。其中180人(81%)为男性,52(19%)为女性。亚洲患者男女比例为4.24:1,非亚洲患者男女比例5:1,在不同种族中男女比例无差异($p=0.595$)。与之前发表的大多数队相似,KD在我们的队列中更常见于亚洲男性,男女比例为3.46:1。诊断时的男性平均年龄为 37.3 ± 17.4 岁,女性为 44.9 ± 18.2 岁,40~59岁为发病高峰。亚洲患者从症状出现到诊断的平均(IQR)时间为26(78)个月显著长于非亚洲患者为10(21)个月($p=0.014$)。多数患者表现为无痛性增大的皮下肿块,79%的亚洲患者和83%非亚洲患者肿物位于头颈部,累及部位除常见的耳周、腮腺、眶周、颈部、腹股沟、肘部、淋巴结等外,还应注意口咽部、椎旁、阴囊等罕见部位。患病部位及肿物大小在种族之间无差异($P > 0.05$)。非亚洲患者存在瘙痒症状的患者(67%)多于亚洲患者(23%)($p=0.04$)。52例KD患者中13例伴随肾损害,包括肾炎、肾病综合征、肾小球硬化等;14例伴随特异性疾;8例伴随自身免疫性疾;此外4例患者合并淋巴瘤,3例患者伴随嗜酸性粒细胞相关性疾,2例患者合并肝损害,此外还有患者合并恶性肿瘤、代谢性疾病、动脉炎等。

3.2 实验室检查

在42例全血细胞分析患者中,嗜酸性粒细胞百分比增多39例(92.8%),中位数值为21%(范围0.5%~74.7%)。41例患者中34例(82.9%)血清免疫球蛋白E(IgE)水平升高,中位值为1180 U/L(范围31~39232 U/L)。10例患者中4例血清免疫球蛋白G4(IgG4)升高,中位值为1040mg/dL(范围121~3490 mg/dL)。

3.3 病理学检查

组织病理学检查的材料来自诊断活检或手术切除标本。所有病例镜检均表现为淋巴细胞增生,生发中心反应性,大量嗜酸性粒细胞浸润。部分病例可见形态良好的淋巴滤泡。生发中心坏死、蛋白沉积、生发中心血管化和硬化区也可见。

3.4 治疗与预后

目前KD的治疗方式包括手术切除、药物治疗、放射治疗,我们对比了单一治疗方式和多种方式联合治疗的复发率。单一治疗方式治疗患者共159人,75人中有51人(68%)出现复发,平均复发时间为18.2月(范围1~96月);多方式联合治疗患者共63人,52人中有14例(27%)复发。多方式联合治疗的效果明显由于单一方式治疗($p=0.000$)。

4. 讨论

木村病是一种罕见的免疫介导的炎症性疾病。于1937年由金显宅首次报道,并于1948年被Kimura等详细阐述后被广泛认识^[1]。KD好发于20~40岁中青年,男性多见,男女比例3.5~7:1,亚洲东部多见^[2]。

4.1 木村病发病机制

木村病病因及发病机制尚不明确,目前推测可能与微生物感染、炎症、内分泌失调、自身免疫性疾病和过敏等有关。由于KD的外周血嗜酸性粒细胞(Eosinophil, EOS)计数及比例增高、IgE水平升高,所以多数学者认为其由病毒、细菌、真菌(特别是白色念珠菌)或寄生虫感染引起的全身免疫反应引发[3, 4]。这些因素触发改变了Th2细胞的免疫调节, Th2细胞增殖,导致细胞因子过量产生,包括GM-CSF、TNF- α 、IL-4、IL-5等,触发淋巴滤泡的产生、高IgE及EOS^[5]。但本文统计40%患者血清IgE水平及EOS计数升高无平行性,其中29%的患者IgE水平升高但EOS计数正常,可能是因为此类患者IgE是通过Th2非依赖途径产生,故应在辅助检查的基础上结合临床表现及病理学特点等,综合诊断木村病。KD的发病性别比例有着明显的特征,一些作者推测性激素和基因可能在KD的男性优势中起重要作用^[6]。ARPC1B是ARP2/3复合体组装和维护的关键因素,它参与了肌动蛋白从现有的丝中分支,有学者研究认为ARPC1B双等位基因突变可能与KD的发生有关^[4]。有些患者的头颈部局灶性病损伴有头颈部的局部性炎症,这些炎症可能与KD有一定的因果关系^[7]。

4.2 木村病临床表现转归

木村病多表现为进行性、无痛性头颈部皮下肿物,肿物质地较韧,大小不等,常累及唾液腺、耳周、区域淋巴结,在眼睑、泪腺、眶周、颊部、腋窝、腹股沟、前臂、纵隔、臀部、阴囊等部位也偶有发生[8,9]。病变处可有色素沉着、皮肤表面粗糙并伴随瘙痒。可伴随局部淋巴结肿大,有些患者可仅表现为局部淋巴结肿大。KD常累及肾脏,肾脏受累的症状有时出现于皮肤病变之前,常表现为肾病综合征、肾炎。少见伴随疾病有湿疹,支气管哮喘,荨麻疹,强直性脊柱炎,溃疡性结肠炎,血管炎,嗜酸性心肌炎,嗜酸性脂膜炎,分泌性中耳炎,自身免疫性溶血、易栓症、网状青斑等[8,10-14],这提示KD可能与系统性Th2免疫应答激活有关。KD多呈慢性良性病程,迄今为止尚未有恶性转化的报道,值得关注的是肿物持续生长能力及其导致的面部畸形。

4.3 木村病诊断及鉴别诊断

该病的临床诊断较困难,主要依靠术中切除病变组织做病理学检查和免疫组化检查。细针吸取细胞学检查对于鉴别和监测复发的病变有一定意义,但由于取材量少,存在误诊或不能确诊的可能^[4]。典型的组织病理学特征主要表现为:淋巴结组织增生,淋巴滤泡形成,内含生发中心;大量嗜酸性粒细胞浸润,形成嗜酸性微脓肿;微小血管增生、组织纤维化。累及腺体者,滤泡萎缩,腺体破坏,间质组织内浸润淋巴细胞及大量嗜酸性粒细胞。组织细胞多有CD3、CD20和CD21阳性表达,通常提示病变良性,对该病的诊断具有重要价值。CD30可与霍奇金淋巴瘤鉴别^[15],Notch-1和Ki-67增值指数可以提示KD的复发和预后^[16]。由于该病皮损缺乏特异性,应根据临床皮损形态结合组织病理及免疫组化进行鉴别诊断。

KD与血管淋巴样增生伴嗜酸性粒细胞增多症(Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia, ALHE)的病理特点与KD有许多相似之处,故病理最易误诊。但,ALHE好发于西方中年女性,临床表现以头颈部小丘疹或结节为主,外周血中嗜酸性粒细胞和IgE基本正常,组织病理学主要表现为大量厚壁血管结节状增生、血管周围炎细胞浸润、几乎没有淋巴滤泡及嗜酸性微脓肿形成、少有纤维化^[17]。另外,应注意极少数患者同时合并KD与ALHE的情况^[18]。

既往有KD被误诊为淋巴结炎[19,20]、淋巴瘤^[21]、恶性肿瘤(肺癌、恶性骨肿瘤、乳腺癌等)[22-24]等,均可

行组织病理学检查予以鉴别。对于无痛性肿块伴有局部淋巴结肿大者,应与恶性肿瘤及各种皮肤肿瘤相鉴别;对于仅有淋巴结受累者,应注意与淋巴瘤、淋巴结炎相鉴别;对于罕见部位的KD应注意与相关部位疾病鉴别诊断,如阴囊部位木村病应与腹股沟疝等相鉴别^[9]。

4.4 木村病的治疗

木村病较为罕见,治疗后复发率高达62%^[25],目前尚无统一的首选治疗方案,治疗原则主要为防止复发、减少并发症、保持美容和功能。目前据文献报道木村病的主要治疗方式有手术切除、局部或系统性糖皮质激素治疗、放射治疗、细胞毒性药物治疗、抗IgE抗体生物治疗、光动力治疗及联合治疗等。其中手术切除为目前最常用治疗方式^[26],适用于单发及难以确诊的患者,但如果病变范围过大,手术可能会导致面部畸形,且单用手术治疗易出现复发。糖皮质激素治疗KD有效但复发率高,有助于治疗伴发肾脏损害的患者,因副作用较多应以长期、小剂量维持治疗为主^[27]。但由于KD可能与某些微生物感染有关,因此要仔细查找病因,排除禁忌症后使用糖皮质激素。手术联合放疗的患者复发率低于单纯放疗,所以为降低复发率可考虑手术联合放疗,但放疗有皮肤损伤及癌变风险,头颈部放疗可能影响儿童的脑部发育,对低年龄的木村病患者不建议放疗治疗[28,29]。最新进展认为,手术治疗加术后放疗优于手术治疗加术后口服糖皮质激素治疗^[21]。此外既往有报道应用他克莫司^[30]、沙利度胺、羟氯喹、雷公藤等治疗并取得一定的疗效。

环孢素可抑制T细胞的增殖和免疫反应,从而抑制肿瘤的生长;治疗后复发患者加用环孢素可有效控制肿物生长,但是在大部分病例中一旦停药,病变也容易复发^[31]。由于Th2通路可能参与了KD的发病机制,这提供了使用托法替布治疗KD的理论基础,既往报道1例使用托法替布治疗特应性皮炎合并腹股沟处木村病,治疗3月后肿物完全消退、血清总IgE水平降至正常,治疗1年期间肿物未复发^[32]。由此我们推测针对Th2通路的生物制剂如度普利尤等,在木村病尤其伴有嗜酸性细胞升高、血清IgE升高的患者的治疗可能发挥作用。未来,检测木村病患者的T细胞优势亚群及相关细胞因子以可指导选择合适的生物制剂进行KD的治疗^[30]。值得注意的是,光动力疗法对于控制KD的进展也有良好的效果^[33]。

参考文献

- [1] 孙国臣, 刘峰, 孙彦等. 37例木村病临床分析. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志. 2018. 32(10): 782-786.
- [2] Gupta A, Shareef M, Lade H, Ponnusamy SR, Mahajan A. Kimura's Disease: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019. 71(Suppl 1): 855-859.
- [3] Biradar A, Patil AV, Kotennavar MS, Venkatachalaiah M. Kimura's Disease: A Case Report. *Indian J Surg*. 2013. 75(Suppl 1): 430-1.
- [4] Chen A, Cui B, Li Y, Zhang Q, Yuan M, Liu Y. Kimura's disease and ankylosing spondylitis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020. 99(34): e21629.
- [5] Lam AC, Au Yeung RK, Lau VW. A rare disease in an atypical location—Kimura's Disease of the upper extremity. *Skeletal Radiol*. 2015. 44(12): 1833-7.
- [6] Zhang G, Li X, Sun G, Cao Y, Gao N, Qi W. Clinical analysis of Kimura's disease in 24 cases from China. *BMC Surg*. 2020. 20(1): 1.
- [7] Sousa CP, Fonseca E, Viamonte B, Lobo JC, Madureira A. Kimura's disease: a rare cause of facial mass in a caucasian male patient. *BJR Case Rep*. 2020. 6(4): 20200099.
- [8] 王喜中, 王智明. 木村病的临床研究进展. *现代肿瘤医学*. 2019. 27(16): 2973-2976.
- [9] 吴汤娜, 刘秉彦, 符圣欣. 阴囊内木村病超声表现1例. *中国超声医学杂志*. 2018. 34(07): 654.
- [10] 李卓, 肖娟, 马明圣, 宋红梅, 魏珉. 儿童木村病5例报告并文献复习. *北京医学*. 2018. 40(07): 641-644.
- [11] 李艳菊, 刘洋, 王飞清等. 木村病合并自身免疫性溶血性贫血1例报道. *重庆医学*. 2018. 47(35): 4563-4564.
- [12] Sherpa M, Lamichaney R, Roy AD. Kimura's disease: A diagnostic challenge experienced with cytology of postauricular swelling with histopathological relevance. *J Cytol*. 2016. 33(4): 232-235.
- [13] 彭丽倩, 田歆, 刘玉梅, 李振洁, 朱慧兰. 网状青斑伴木村病1例并文献复习. *中国皮肤性病学杂志*. 2021. 35(01): 76-78.
- [14] 陶媛, 程淑琴, 谢碧霞, 谢伟成. 木村病伴易栓症1例病例报道. *热带医学杂志*. 2018. 18(09): 1260-1262+1264.
- [15] 林楠, 高宁, 蔡菁华, 许曼君, 陈艳, 何巍. 木村病17例临床病理分析. *实用口腔医学杂志*. 2020. 36(03): 497-500.
- [16] 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. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014. 7(5): 2402-10.
- [17] Bastos JT, Rocha C, Silva P, Freitas B, Cassia FF, Avelleira J. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia versus Kimura's disease: a case report and a clinical and histopathological comparison. *An Bras Dermatol*. 2017. 92(3): 392-394.
- [18] Marka A, Cowdrey M, Carter JB, Lansigan F, Yan S, LeBlanc RE. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia and Kimura disease overlap, with evidence of diffuse visceral involvement. *J Cutan Pathol*. 2019. 46(2): 138-142.
- [19] Li X, Wang J, Li H, Zhang M. Misdiagnosed recurrent multiple Kimura's disease: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2019. 10(3): 352-356.
- [20] 魏艳荣. 木村病误诊为淋巴结炎. *临床误诊误治*. 2009. 22(10): 23.
- [21] 丁修明, 许飞虎. 被误诊为淋巴瘤的木村病1例及文献复习. *徐州医科大学学报*. 2020. 40(02): 150-152.
- [22] 孙曦, 白莉, 高杰. 木村病伴纵隔淋巴结肿大被误诊为肺癌1例并文献复习(英文). *解放军医学杂志*. 2012. 37(06): 632-637.
- [23] 薛梅, 李静, 周纯武. 腋窝木村病伴同侧乳腺纤维腺瘤MR误诊为乳腺癌转移一例. *磁共振成像*. 2012. 3(02): 157-158.
- [24] 邱全河, 向阳, 蒋静. 木村病误诊为恶性骨肿瘤一例报告. *中国骨肿瘤骨病*. 2010. 9(04): 373-374.
- [25] Hosaka N, Minato T, Yoshida S, et al. Kimura's disease with unusual eosinophilic epithelioid granulomatous reaction: a finding possibly related to eosinophil apoptosis. *Hum Pathol*. 2002. 33(5): 561-4.
- [26] Kapoor NS, O'Neill JP, Katabi N, Wong RJ, Shah JP. Kimura disease: diagnostic challenges and clinical management. *Am J Otolaryngol*. 2012. 33(2): 259-62.

- [27] 张小鸽, 李志娟, 陈国强, 黄惠梅, 包瑛. 儿童木村病合并肾病综合征 3 例分析并文献复习. 中国实用儿科杂志. 2017. 32(08): 615–618.
- [28] Chen QL, Dwa S, Gong ZC, et al. Kimura's disease: risk factors of recurrence and prognosis. *Int J Clin Exp Med*. 2015. 8(11): 21414–20.
- [29] 王树伦. 木村病治疗进展情况及其影响因素分析. 2020.
- [30] Jouve T, Rostaing L, Malvezzi P. New formulations of tacrolimus and prevention of acute and chronic rejections in adult kidney-transplant recipients. *Expert Opin Drug Saf*. 2017. 16(7): 845–855.
- [31] Maleki D, Sayyah A, Rahimi-Rad MH, Gholami N. Kimura's disease with eosinophilic panniculitis--treated with cyclosporine: a case report. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010. 6(1): 5.
- [32] Pan é s J, Gisbert JP. Efficacy of tofacitinib treatment in ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2019. 42(6): 403–412.
- [33] Abbas S, Jerjes W, Upile T, Vincent A, Hopper C. Treatment of Kimura disease with photodynamic therapy: a case study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2012. 9(1): 83–6.