

原文題目(出處)：	Kimura's Disease of the Parotid Region:Report of 2 Cases and Review of the Literature(JOMS)
原文作者姓名：	Jean-Paul Meningaud
通訊作者學校：	Pitie-Salpetriere Hospital , Paris
報告者姓名(組別)：	Int F組 魏明偉
報告日期：	96/09/07

內文：

簡介

Kimura's disease是一個罕見的慢性發炎現象,病因不明

Clinically

常見於頭頸部的單顆或是多發性的突起

-典型發生位置:耳前,額頭,頭皮區

-其他位置: 眼睛四周,上肢

在軟組織方面常見lymphadenopathy,或者伴隨著大唾液腺的腫大

Race

常見於亞洲人

on-Asian有零星的case report

南印度洋附近島嶼沒有病例

2 case in this report

馬達加斯加島 毛裡求斯的兩位病人有著hypereosinophilia的現象

所以我們應該注意,就算是非亞洲族群的病人出現與 hypereosinophilia有關的頭頸部皮下腫脹,要考慮到Kimura's disease的可能性(當然還有很多實驗室檢查來排除neoplasm的可能性)

CASE 1

一位住在馬達加斯加的29歲男no

past medical history

發現右邊耳前有一個慢慢腫大的

腫脹物範圍牽涉到zygomatic 與

temporal areas,長達3個月

不過頸部的淋巴結沒特殊發現

PE

otherwise unremarkable

Laboratory results

明顯的週邊嗜伊紅性白血球增多

現象.(而且沒有任何過敏或是寄生蟲感染現象也沒有服用任何藥物治療)

而且病人沒有任何內臟受傷或是感染的現象,這讓異常的週邊嗜伊紅性白血球增高難以找到正確的診斷去解釋

CT scan



FIGURE 1. Photograph of the patient case 1 who presented with a 3-month history of progressive swelling of the right preauricular regions involving the right zygomatic and temporal areas.

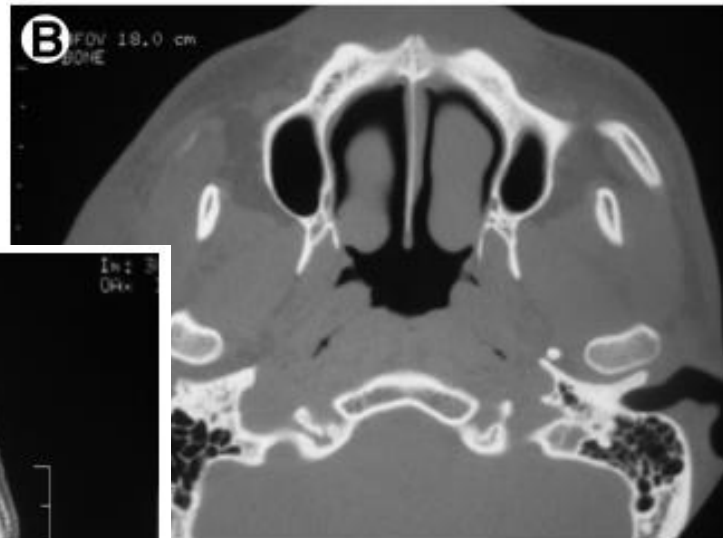
從CT可以發現一個皮下腫脹位置延伸佔據腮腺與咬肌附近區域不過沒有骨性的侵犯
不過從CT無法確定是否緣起於腮腺

MRI

從MRI T1或是T2 weight都可以發現病灶低密度是非均質的,侵犯到皮下脂肪組織
邊緣是ill-defined而且與因為擠壓而變形位移的腮腺沒有明顯的分界

咬肌沒有明顯被侵犯的證據

後來患者以rhytidectomy (皺紋切除術) 在保留顏面神經的狀態下移除這個mass



nd B, Axial CT scan of case 1 showing an expansive, ageneously hypodense mass occupying the right eric region and extending posteriorly toward the post-mandilar ramus. No bony involvement was evident.



FIGURE 3. MRI of case 1 showing ill-defined inhomogeneous hypointense lesions located in the subcutaneous tissue of parotidomasseteric region without a clear plane of cleavage between the mass and the adjacent parotid gland appearing displaced and compressed. No evidence of the invasion of masseter muscle and underlying bone can be seen.

Pathological study

可以發現類似淋巴腺的 follicular hyperplasia 環繞著結締組織。有些濾泡充滿嗜伊紅性蛋白質物質；有些正處於濾泡溶解狀態。濾泡內浸潤了 plasma cell 與 eosinophilic cells 而形成散佈的 eosinophilic microabscesses 伴隨著 granulomatous inflammation.

大量的薄壁血管形成一小叢一小叢的；他們的 lining epi 缺乏上皮樣 (epithelioid) 或是空泡狀 (vacuolated) 的表皮細胞

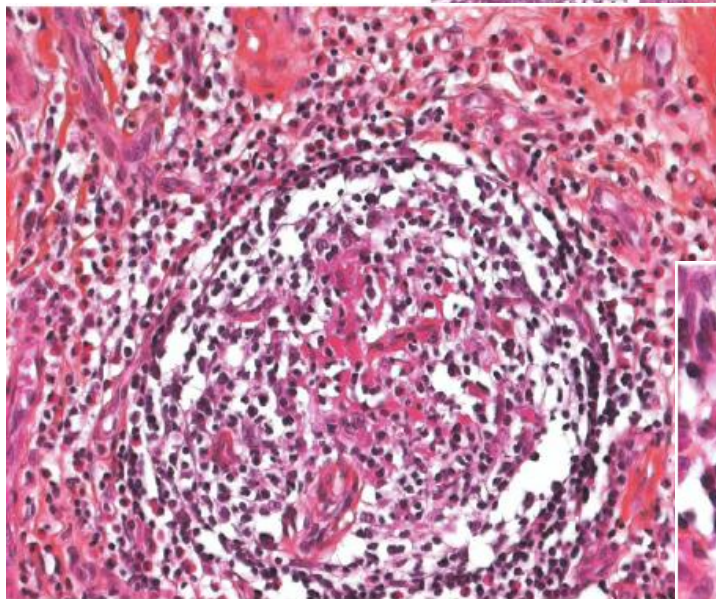
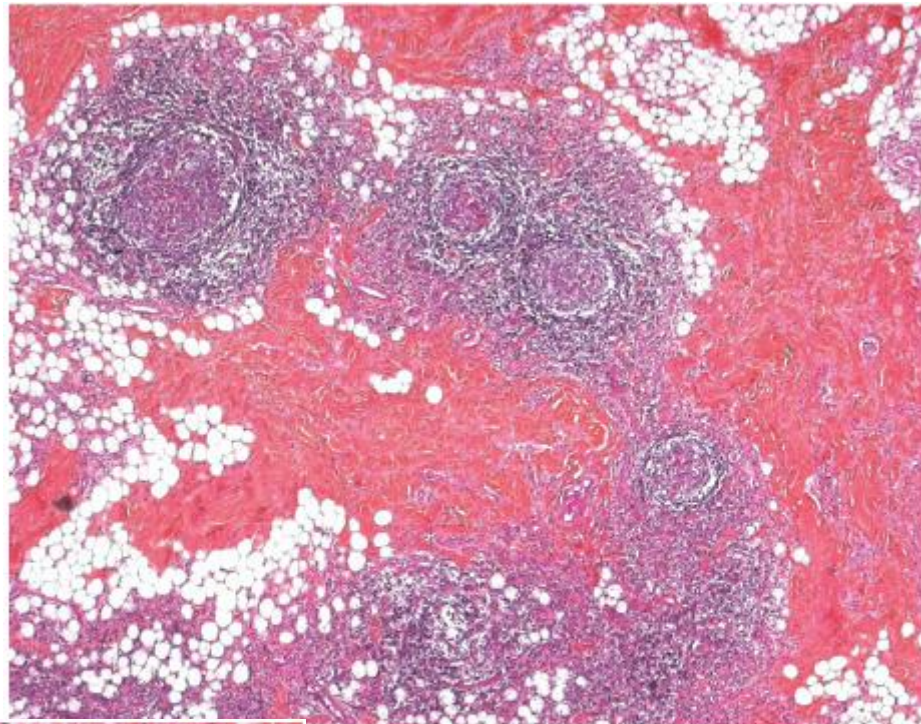


FIGURE 5. Photomicrograph of case 1 showing germinal centers with lack of distinctive large epithelioid endothelial cells and vascular proliferation. The interfollicular infiltration was rich in plasma cells and eosinophils forming eosinophilic microabscesses. (Hematoxylin-eosin stain; magnification X200.)

在組織切片裡找不到 Reed-Sternberg cells, atypical lymphocytes, or Langerhans cells

Special stains

periodic acid-Schiff, Giemsa, and Brown and Brenn failed to show any infectious agents 都沒也特殊發現

因此最後診斷是 KD. 病人在術後一年 f/u 沒有復發現像

Photomicrograph of case 1 showing lymph node-like active follicular hyperplasia and granulomatous inflammation with normal fatty tissue. (Hematoxylin-eosin stain; magnification X25.)

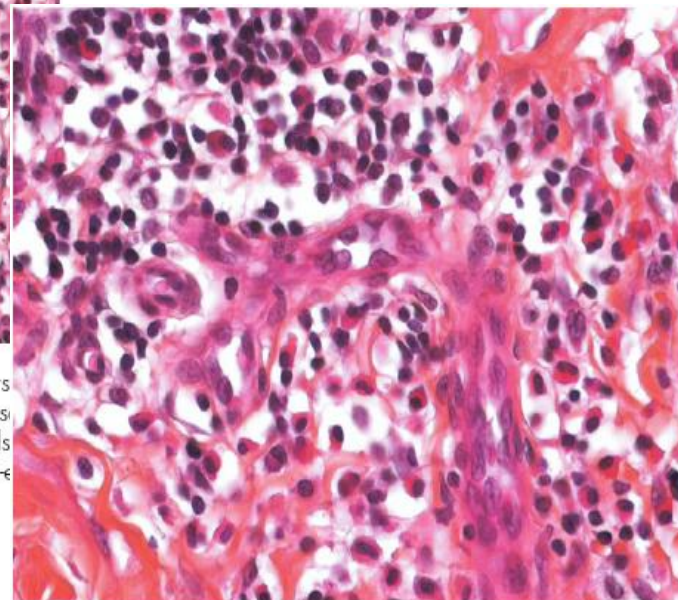


FIGURE 6. Photomicrograph of case 1 showing numerous and prominent thin-walled vessels with lack of epithelioid or vacuolated endothelial cells. There was no atypia in the lymphoid cell population. (Hematoxylin-eosin stain; magnification X400.)

CASE 2

25歲男性 毛裡求斯

1991年的時候在右邊腮腺發現一個慢慢腫大的,質地柔軟有移動性的腫脹物長達18個月

病人除了嗜伊紅性白血球增多沒有其他的medical history

左邊脊柱, 左邊suprahyoid, 左邊suboccipital,以及left axillary, 到右邊舌下的淋巴結有腫大現象

CTscan 發現一個邊界明顯的8.5X3.5 cm起源與腮腺的團狀物

病人在另一間醫院接受表層腮腺切除手術,不過術後顏面神經的後遺症困擾著病人

Histologic examination可以發現淋巴與血管增生伴隨著嗜伊紅性浸潤,因而診斷為Kimura's disease

1999年,在CT檢查的時候又發現KD在右邊耳前區域復發伴隨淋巴腫大現象

爲了避免進一步的神經傷害,這次的手術是以口內去approach,術後病理診斷也確認這是KD

術後一切良好直到2004年的時候病人在左邊retromolar區域發現一個4公分大小的腫脹 .

CT scan與MRI檢查發現左下葉的腮腺增生伴隨著淋巴的增生

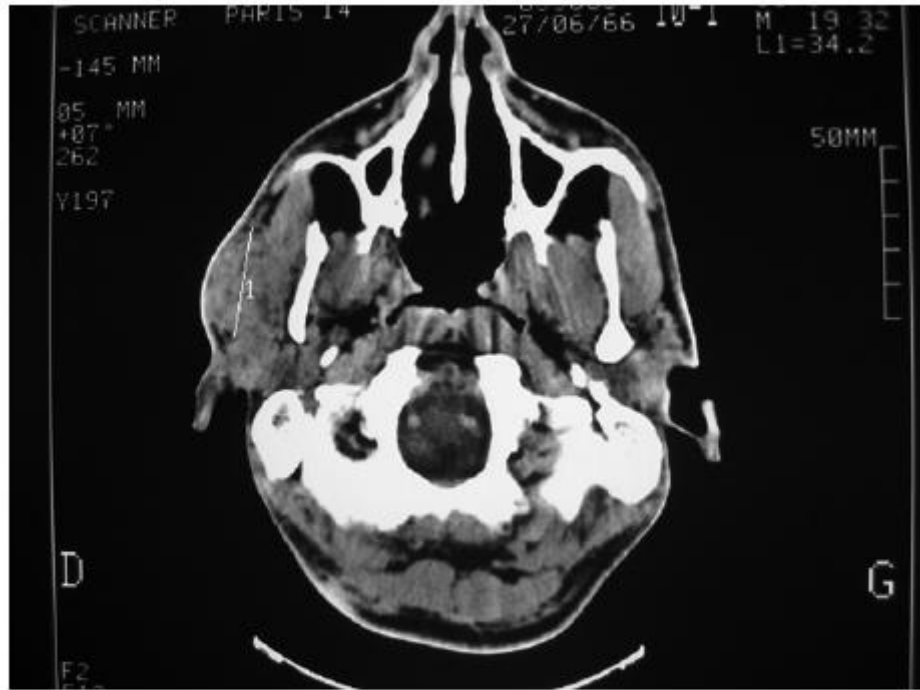


FIGURE 7. CT scan of case 2 showing a recurrent mass as a right preauricular lymphadenopathy. The patient, subsequently, underwent the excision via an intraoral approach as the second operation.

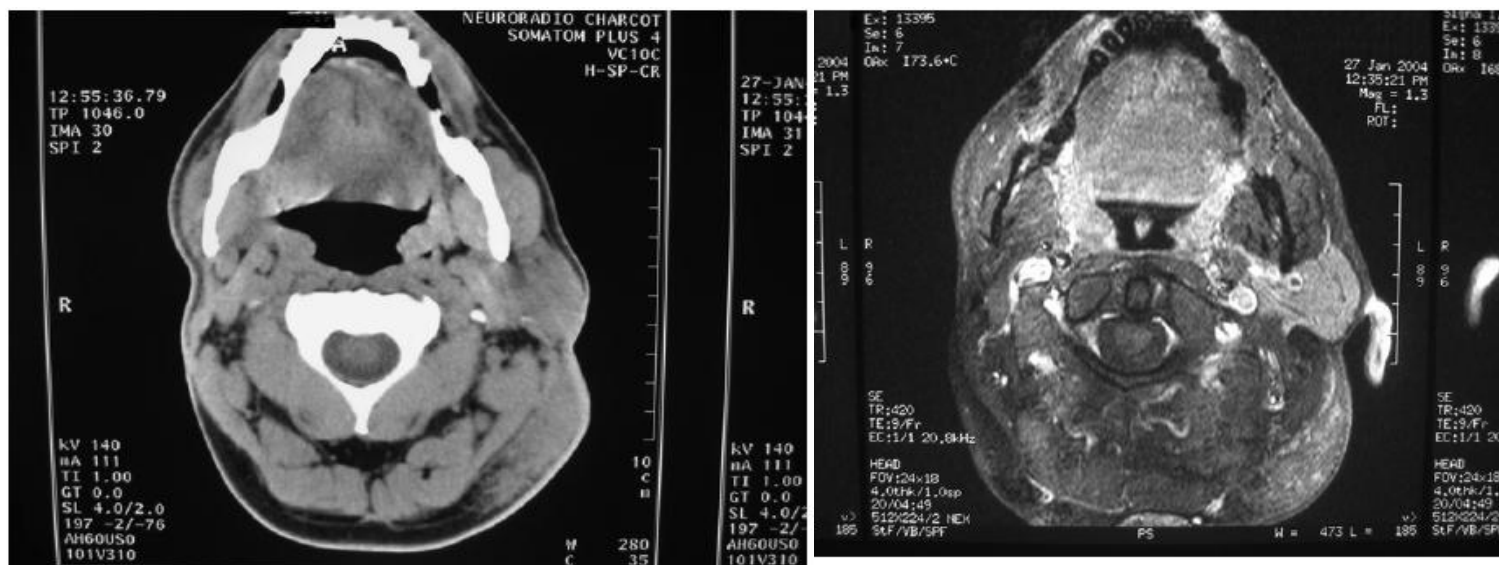


FIGURE 8. CT scan of case 2 before the third operation shows a lesion in the region of the left parotid.

FIGURE 9. MRI of case 2 before the third operation revealed hyperintensity of the inferior pole of the left parotid gland consistent with angiolymphoid hyperplasia.

於是採取口內retromplar area approach的方式移除腮線下葉的方式消除病灶區。

組織學上可以發現切下的組織充滿淋巴增生由結締組織區隔成一個個濾泡狀。有些濾泡充滿嗜伊紅性蛋白質物質；有些正處於濾泡溶解狀態濾泡內浸潤了plasma cell與eosinophilic cells 而形成散佈的eosinophilic microabscesses 因而診斷為 KD。最後這次手術術後一年追蹤沒有復發,也沒有腎臟併發症。

Discussion

KD是一種罕見的發炎性疾病,侵犯頭頸部的皮下組織,常常伴隨淋巴發炎或是唾液腺的腫大現象.雖然在早先Kimura的報告就已經明白闡述了他的特性,臨床上卻還是容易與angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (ALHE) 搞混

許多同義字常常讓使用者對於這兩種疾病更加混淆. 然而KD與ALHE是截然不同的,兒必須以臨床或是病理判斷來區分. 如表Table 1.

Table 1. THE COMPARISON BETWEEN KD AND ALHE

	Kimura's Disease	ALHE
Gender	Predominantly male	Predominantly female
Ethnic group	Predominantly Asian	Asian and non-Asian
Localization	Deep, subcutaneous	Superficial, dermal
Clinical presentation	Nodule	Papule
Lymphadenopathy	Frequent	Rare
Salivary gland involvement	Frequent	Rare
Hypereosinophilia	Frequent	Rare
Serum Ig E	Elevated	Normal
Predominant cellular component	Lymphoid infiltrate	Vascular hyperplasia
Feature of endothelial cells	Flat	Epithelioid and/or vacuolized

KD 常見於年輕到中年的亞洲男性。

Meningaud et al. Kimura's Disease of the Parotid Region. J Oral Maxillofac Surg 2007.

非亞洲的case也慢慢被發表,本報告更發表了在南印度洋附近島嶼的case兩例.可能與該區域住民帶有部份亞洲血統有關,因次普遍認為KD與遺傳有強烈關係

他與免疫的量的致病機轉還在爭議中. 不過,因為他與免疫的強烈關聯性,似乎可以把他歸納為一種免疫反應疾病,而非腫瘤

致病的白血球,種類繁多,且各有其各自的理論擁護者,包含 mast cells - Wong KT, Shamsol S Aoki M, Kawana S eosinophils - Lee CT, Huang CC, Lam KK, et al macrophages -Saita N, Goto E, Yamamoto T, et al Hosaka N, Minato T, Yoshida S, et al

最近更有報告指出CD4(+) T-helper 2 (Th2) cells,10,22 的過度反應產生的細胞激素(cytokines) -->granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, tumor necrosis factor-a ,interleukin (IL)-4, IL-5, eotaxin, ANTES,對於IgE的調控能力與促進嗜伊紅性的集結,可能對於整個致病機轉扮演重要角色,而且,複製性的T細胞族群可能與疾病的發展與之後的復發有密切關係.25

有些過敏原更認為與整個免疫反應的起始有關,例如Candida albicans, Epstein-Barr virus, and human herpes virus

Kd在臨床上的表徵很像是發生在頭頸部或是上肢的腫瘤,而他與ALHE不同在於,ALHE多半是獨立或是叢聚的紅色丘疹,斑狀物,或是表皮黏膜的病灶,而KD往往是在皮下較深層的塊狀物.

兩種疾病都可能導致眼睛脫垂,眼瞼腫脹,眼睛肌肉的移動障礙,或是眼睛週邊器官的功能障礙.但是相對起來KD造成眼睛週邊的影響比ALHE來的常見.

非亞洲族群的KD case report裡,有提到高加索人常發生在耳前的皮下病灶或是發生在頸部淋巴結,大多半隨著週邊的嗜伊紅性白血球上升現象.淋巴結與腮腺則是常常擴及的器官,而看起來很像是惡性腫瘤的徵狀.有趣的是,先前許多的報告都沒有發現雙側性發生的現象,除了本報告裡的2個case復發在對側.

造成口外肌群的腫脹, juvenile 顳動脈炎temporal arteritis,以及冠狀動脈疾病的相關性,都是KD可能造成的一些週邊性的影響,甚至KD影響到咽喉的case可能造成睡眠中呼吸暫停的問題.

許多KD的病人常常伴隨發生過敏,腎臟疾病,哮喘,慢性蕁麻疹 chronic urticaria,瘙癢症pruritis,鼻炎rhinitis,,表皮性嗜伊紅血管炎cutaneous eosinophilic vasculitis,脫發alopecia areata

KD與其他皮膚性疾病共存的case已經被發表,例如苔蘚類澱粉症lichen amyloidosis.研究者認為KD造成的發炎過程會造成basal layer的傷害進而造成其他皮膚疾病的發生.而且KD也與腎臟疾病有高度相關,少數罹患KD的孩童伴隨著腎臟疾病或甚至需要透析治療的case也已經被發表.

這種與腎臟疾病高度相關的現象被歸因於與過度活躍的嗜伊紅性球破壞性的傷害息息相關,或是心臟患有纖維化心內膜炎,嗜伊紅性心肌炎的患者,血液循環裡的微小栓塞.第二種可能成因與免疫過敏反應導致免疫複合物質沈積在腎絲球有關.

多核的嗜伊紅性球的影響也會因為其他介質或是細胞激素的活躍而被刺激(例如先前提到的Th2的影響).在腎臟病末期需要透析治療的病人,KD的發炎過程更可能導致難以治癒的反覆高血壓或是缺血問題,類固醇抗性的腎臟病,腎臟功能不足

幸運的是,本篇case report裡面的兩個case都沒有出現腎臟疾病的徵兆,然而他們還是必須要去作詳細的身體檢查,特別是腎臟功能的檢驗.

CT與MRI對於軟組織病變的檢驗有著戲劇性的進步,超音波US也很有幫助.CT對於KD可以發現其對於骨頭沒有侵犯性,在沒有contrast enhancement之下,KD看起來是一個均質而稀疏的腫塊.而在MRI之下可以發現KD影像上的不均勻低密度與其他軟組織腫瘤是截然不同的,雖然有的時候在 T1- and T2-weighted下會呈現高密度的影像.而且再打入contrast media之後會明顯的顯現出非均質的特性.可能與不同程度的纖維化或血管增生有關係.

在超音波下KD顯現的是well or ill-defined的重複性毛樣模糊狀影像. In addition, 在灰階超音波掃描底下,結節區看起來呈現均質的正常回音影像.結節狀的病灶區則呈現均質影像.而在都卜勒超音波可以清楚的看見結節內血管增生形成門(hilar)狀的圖形可以.而與軟組織類似的,腮腺處的病灶區呈現low-resistance的多血管增生現象.

注意到第一個case,KD侵犯的深度必須與其器官起源的瘤質物體區分而建立明確的平面.需要注意的鑑別診斷疾病有

脂肪瘤(lipoma),

橫紋肌瘤(rhabdomyoma)

神經瘤(neurilemmoma), or schwannoma, 還有淋巴增生性的或是肉芽腫的病灶,像是Mikulicz's disease (sialolymphadenitis) or Castelman's disease.

皮下的增生或是良性腫瘤也應該列入鑑別診斷的疾病裡面, 例如前面提到的

ALHE,桿菌性血管瘤bacillary angiomatosis,鼻竇之血管內乳突狀內皮增生intra vascular papillary endothelial hyperplasia,Kaposi's sarcoma, pseudo-Kaposi's sarcoma, 與變異性的血管瘤.

第二個case的症狀有頰下,下顎,頸部淋巴結腫大,還有腮線的腫大,使的KD看起來很像是惡性腫瘤. 所以KD還要與有淋巴發炎徵狀的一些皮下軟組織腫瘤作鑑別診斷,像是Hodgkin's lymphoma,

皮膚病的dermopathic lymphoma,parotid tumor with nodal metastasis,

而Mikulicz's disease or Castelman's disease也再度納入這個分類的鑑別診斷之中.

在腮線疾病方面,Langerhans cell histiocytosis還有唾液腺的腫瘤也要與KD作鑑別診斷

以excisional biopsy的方式同時可以達到切除病灶區域與鏡檢的功能.顯微靜下KD呈現明顯的淋巴增生與germinal center,伴隨些許的濾泡溶解,與ALHE不同.而且KD缺乏上皮樣的內皮細胞,取而代之的是血管過度增生造成的postcapillary venules薄壁血管叢.伴隨著發炎細胞浸潤形成eosinophilic microabscesses.

在結節處的檢體, 很容易發現florid germinal centers, vascularized germinal centers, increased paracortical post-capillary venules, eosinophilic infiltration, and fibrosis. Warthin-Finkeldey polykaryocytes在淋巴與巨噬細胞標記都呈現(+)

Fine needle aspiration cytology 可以看到在多型性淋巴球的背景襯托之下,發現混合嗜嗜伊紅性球, 結締組織碎片,上皮樣內皮細胞, 以及些許polykaryocytes (Warthin-Finkeldey-type giant cells)的圖騰

因此細胞檢驗可以是一個有用的輔助性檢查項目檢驗KD

治療的選擇很廣泛,可能以保守的保留功能性不切除或是整個excision拿掉都有可能.有症狀的病人可以輔以類固醇療法或是放射線治療. Kd是良性的但是卻有可能難以根治,所以多種了療法都有人採納來治療KD,每一種都有其療效的限制或是不理想的併發症.

oral corticosteroids,7,32,41

oral retinoids,45

oral pentoxifylline,46

cyclosporine,34,47,48

surgical excision,3

radiotherapy,26,41,49

laser therapy.33

大體來說預後良好,但是多發性的復發卻是可能發生的. 沒有KD會走想惡性化的證據,部份case甚至會自己痊癒. 與我們的case像似的,很多報告都採用完全移除 伴隨/或不用 高劑量類固醇的方式來治癒有完整邊界的KD. 雖然有很高的復發率,而且浸潤性的病灶也很難做到完整的切除,但是一般來說,做好excision之後,如果還有復發,採用類固醇或是放射線治療都可以達到不錯的效果. 所以,就另一方面來說,許多內科醫師支持以藥物療法(例如類固醇), 一些免疫試劑,例如pranlukast或suplatast tosilate已經被研究以可能的免疫治療機轉控制Th2 cell製造IL-4,來支持steroid tapering療法

因為目的是做用在Th2 cells, 所以對類固醇有抗性的KD mass也可能併用cyclosporine, interferon-alpha, and oral pentoxifylline輔助治療.如果藥物治療效果

不如預期或是產生了抗藥性,那接下來就要考慮更大範圍的radical excision.

尼古丁是一種有效應用於,因為淋巴球引起的皮膚疾病之用藥(疾病例如 pyoderma gangrenosum and orogenital ulcerations caused by Behçet's disease)歸因於他對於像KD這種疾病的嗜伊紅性有很強的滲透力. 將來需要更多的量床試驗來證實,這種藥物可以直接使用,或是只能當作手術之外的輔助性治療方式之一.

在投與類固醇藥物之後,大部分因為KD造成的腎臟疾病都能得到控制.但是在對類固醇有抗性的case我們還是不得不把整個KD mass犧牲掉,在因為KD而接受腎臟移植的case必須要密切的觀察,and KD involve因為不只是慢性的器官排斥問題, KD造成Th2的不正常免疫反應可能導致secondary的移植失敗.

KD是一個好發在頭頸部皮下的罕見的發炎性腫脹疾病. 以亞洲人種居多.然而他也會非亞洲籍病人身上發生同樣的臨床病理表徵. 本報告提到的兩個case告訴我們KD不只是限定在特定區域的疾病, KD 有著切確的臨床表徵,但是病因至今卻還是捉摸不清. 組織學上的特徵如

eosinophil microabscesses
angioproliferation

是我們分辨它的重要依據.

手術並視情況併用高劑量類固醇治療仍然有著復發的風險,所以術後的病人還是要追蹤很長的一段時間

1. No pain swelling with displacement of adjacent soft tissue, but no bony destruction
2. Might have lymphoid tissue and major slivary gland involvement
2. KD在Microscope底下之特徵何者為非
 1. Follicular hyperplasia
 2. Eosinophil microabscess
 3. Germinal center with Reed-Sternberg cells
 4. angioproliferation

題號	
1	KD 臨床特徵何者為非 (A) Predominant in Asian race,male under 10 y/o (B) Prefer in head and neck region. with/without lymphadenopathy (C) No pain swelling with displacement of adjacent soft tissue, but no bony destruction (D) Might have lymphoid tissue and major slivary gland involvement
答案 (A)	出處：Kimura's Disease of the Parotid Region:Report of 2 Cases and Review of the Literature(JOMS)
題號	題目
2	KD在Microscope底下之特徵何者為非 (A) Follicular hyperplasia (B) Eosinophil microabscess (C) Germinal center with Reed-Sternberg cells (D) angioproliferation
答案	出處：Kimura's Disease of the Parotid Region:Report of 2 Cases and

(C)	Review of the Literature(JOMS)
-----	--------------------------------