

БОЛЕЗНЬ КИМУРЫ (описание редкого наблюдения)

**А.А. Никитин, И.А. Казанцева, Н.З. Спиридонова, Ю.В. Горбачева, В.А. Стучилов,
В.П. Лапшин, Е.А. Степанова**

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Описано верифицированное редкое для Европы заболевание – болезнь Кимуры с классическими лучевыми и гистологическими признаками, упорным течением и устойчивостью к применявшимся методам лечения.

Ключевые слова: болезнь Кимуры, клиника, морфология.

KIMURA'S DISEASE (description of a rare observation)

A.A. Nikitin, I.A. Kazantseva, N.Z. Spiridonova, Yu.V. Gorbachova, V.A. Stuchilov, V.P. Lapshin, E.A. Stepanova

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

The authors describe a 74-year-old patient with a verified, rare for Europe Kimura's disease, its classic radiographic and histological appearance, persistent course, and resistance to the treatment methods.

Key words: Kimura's disease, clinical picture, morphology.

Болезнь Кимуры – редкое заболевание, представляющее собой опухолеподобный реактивный лимфо- и ангиопролиферативный процесс неясной этиологии, сопровождающийся увеличением уровня IgE в сыворотке крови. Эозинофилия в крови и наличие эозинофилов в воспалительном инфильтрате позволяют предположить, что болезнь может быть проявлением гиперчувствительности замедленного типа. Имеются данные о важной роли увеличения CD4+Th2-лимфоцитов и Th2-цитокинов в патогенезе этого заболевания, однако его этиология и патогенез до сих пор остаются неизвестными.

Первое упоминание об этой болезни относится к 1937 г., когда китайские врачи H.T. Kimm и C. Szeto описали 7 случаев под названием «гиперпластическая эозинофильная гранулема» [2]. Однако свое название болезнь Кимуры получила по имени одного из авторов часто цитируемого исследования, опубликованного в Японии в 1948 г. [7], в котором был описан «необычный гранулематоз, сочетающийся с гиперпластическими изменениями в лимфоидной ткани и эозинофилией».

Болезнь Кимуры является эндемичной патологией с относительно высокой заболеваемостью в некоторых странах Азиатско-Тихоокеанского региона

(Япония, Китай, Индонезия и др.). Болеют чаще молодые мужчины (средний возраст 32 года, соотношение «мужчины:женщины» – 6:1). Заболевание редко наблюдается у европейцев [10], однако случаи его возникновения на территории бывшего СССР были описаны в отечественной научной литературе [1, 2].

Для болезни Кимуры характерно поражение мягких тканей в области головы и шеи, лимфатических узлов и слюнных желез с развитием плохо отграниченных плотных инфильтратов размерами от 1 до 20 см. Кожа над ними обычно не изменена, иногда наблюдается гиперпигментация. Часто поражаются мягкие ткани околоушной области, орбиты, века и паховой области с вовлечением регионарных лимфатических узлов и слюнных желез (особенно подчелюстной). Инфильтраты в полости рта, околоносовых пазухах и подмышечной ямке наблюдаются редко. Имеются сведения о том, что в отличие от слезных, поражение слюнных желез реже обнаруживается у пациентов-неазиатов. Основной проблемой является медленно прогрессирующий рост очагов и обезображивающий вид элементов, особенно локализующихся в области лица.

Другой характерный для заболевания симптом – эозинофилия и увеличение IgE в сыворотке крови.

Относительное количество эозинофилов в крови может достигать 10-20% и сочетаться с лейкоцитозом. Обнаружено, что при болезни Кимуры это количество коррелирует с размерами инфильтратов и эффективностью проводимой терапии [9].

Ведущую роль в диагностике заболевания играет морфологическое исследование. При гистологическом исследовании тканей, удаленных из зоны поражения, выявляются реактивная фолликулярная гиперплазия с формированием центров размножения, окруженных большим количеством эозинофилов, лимфоцитов и тучных клеток, фиброз и пролиферация эндотелия с новообразованием кровеносных сосудов, выстланных «пухлыми» эпителиоподобными эндотелиальными клетками. В биоптатах регионарных лимфатических узлов определяется фолликулярная гиперплазия и увеличение зародышевых центров с отложением в них IgE в виде гиалиновых масс; характерна выраженная эозинофильная инфильтрация центров размножения, паракортикальной зоны и мозгового вещества с образованием эозинофильных микроабсцессов. Могут встречаться многоядерные клетки типа Уортина–Финкелдея.

Дифференциальный диагноз болезни Кимуры включает в себя лимфому, метастазы опухоли в лимфатические узлы, эозинофильную гранулему, болезнь Микулича, саркому Капоши, саркоидоз. Необходимо также дифференцировать заболевание с ангиолимфоидной гиперплазией с эозинофилией (ALHE). Это заболевание чаще встречается у женщин среднего возраста и проявляется поверхностными хорошо отграниченными инфильтратами, при гистологическом исследовании которых преобладает ангиогенез с эпителиоподобным эндотелием, причем образование лимфоидных фолликулов и эозинофильных абсцессов, как правило, не определяется. Уровень IgE в сыворотке крови при ALHE, в отличие от болезни Кимуры, нормальный [8].

Варианты лечения болезни Кимуры включают в себя хирургическое удаление инфильтрата, кортикостероидную терапию и радиотерапию. Имеются данные о том, что радиотерапия (20-45 Грей) является более эффективным методом по сравнению с остальными [5]. Продолжается поиск новых способов лечения: применение цитостатиков (циклоспорин 5 мг/кг в день), которые воздействуют на Th2-лимфоциты [3], винкристина [6], стероидов с лазерной терапией и блокаторами лейкотриеновых рецепторов, препаратов ретиноидной кислоты [4].

Болезнь Кимуры имеет доброкачественное течение, случаев перехода в злокачественные новообразования не зафиксировано. Так, например, A.R. Arshad описал 8 случаев этого заболевания в отделении пластической хирургии у мужчин в возрасте от 18 до 46 лет с хорошим прогнозом после хирургического лечения на фоне кортикостероидной терапии (наблюдения длились от 1 года до 20 лет). M.D. Nyrop (1994)

сообщил о доброкачественном течении болезни на протяжении 12 лет после хирургического лечения у мужчины с впервые выявленным заболеванием в возрасте 25 лет.

Приводим собственное наблюдение.

Пациентка 74 лет 29.05.2012 г. обратилась в отделение челюстно-лицевой хирургии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского по поводу глубоких опухолевидных инфильтратов в области мягких тканей лица, параорбитальной области и шеи. Наблюдались функциональные нарушения зрения и слуха, косметические дефекты. Диагноз направившего учреждения – хронический сиалоаденит (рис. 1).



Рис. 1. Внешний вид пациентки

Считает себя больной с июня 2011 г., когда впервые отметила наличие новообразования в околоушной области слева. По месту жительства был поставлен диагноз «аденома левой околоушной слюнной железы» и в плановом порядке выполнена паротидэктомия. Несмотря на проведенное хирургическое лечение, опухолевидное образование продолжало расти.

22.02.2012 г. больная была госпитализирована в ОГШГУЗ МООД, где выполнена повторная биопсия с последующим иммуногистохимическим исследованием. Гистологическое заключение: фрагменты тканей с множественными полями некроза причудливой формы, окруженные валом эпителиоидных клеток. Некрозы отделяют их от обширных инфильтратов, состоящих преимущественно из сегментоядерных лейкоцитов. Процесс трактовался как деструктивное гнойное воспаление.

Локальный статус при поступлении: конфигурация лица значительно изменена за счет бугристого опухолевидного образования в левой околоушно-жевательной области. В области проекции околоушной слюнной железы имеются дополнительные узлы общими размерами 7×8 см (рис. 2).

Кожные покровы синюшного цвета, с телеангиоэктазиями, спаяны с образованием, собираются в складку только по периферии – в щечной и шейной областях. В основании (в области шеи) образование подвижное, в верхней части его консистенция более плотная по сравнению с нижней, границы нечеткие. В верхнемедиальной части преддужной области имеется дефект кожи размером 1×2 см с влажным



Рис. 2. Локальный статус пациентки, вид околоушно-жевательной области

некротом и тенденцией к формированию раневого канала. Левая ушная раковина увеличена в размерах, плотная в окружности наружного резко суженного слухового прохода. Слух слева отсутствует. Веки отечны. В параорбитальной области в верхненаружном отделе пальпируется плотноэластичное образование, спаянное с мягкими тканями орбиты, наблюдается гипотальзм. Увеличены лимфатические узлы: передние шейные, подчелюстные, заушные, подмышечные и паховые. Узлы плотные, малоподвижные.

Дифференциальная диагностика – с ангиолимфоидной гиперплазией с эозинофилией, лимфомой Ходжкина, хроническим миелоидным лейкозом, метастазами злокачественной опухоли, актиномикозом, дерматофибромой, туберкулезом, глистной инвазией. Данные клинко-лабораторных методов исследования: при поступлении в общем анализе крови эозинофильные лейкоциты составляли 73%, в дальнейшем их количество увеличилось до 83%, лейкоциты – $34,0 \times 10^9/\text{л}$. Показатели биохимического анализа крови, общего анализа мочи – в пределах нормы. При электрофорезе белков сыворотки крови выявлено возросшее содержание сывороточных IgA – 434,9 МЕ/мл (при норме 70-350), общего сывороточного IgE – более 400 МЕ/мл (при нормальном диапазоне до 100).

При КТ-исследовании шеи в височной, подбородочной и паротидной областях слева, на фоне выраженной

инфильтрации клетчатки, визуализируются множественные подкожные узловатые образования, неоднородно накапливающие контрастный препарат после внутривенного контрастного усиления. Отмечается двусторонняя шейная лимфаденопатия с активным гомогенным накоплением лимфатическими узлами контрастного препарата. С обеих сторон определяются интраорбитальные образования (рис. 3).

КТ-картина может соответствовать болезни Кимуры, необходимо проводить дифференциальную диагностику с лимфомой и метастатическим процессом, что маловероятно с учетом отсутствия гистологического и иммуногистохимического подтверждений. КТ органов грудной клетки и брюшной полости: в легочных полях с обеих сторон визуализируются очаги уплотнения легочной ткани, расцененные как проявление основного заболевания. Очаговых и объемных образований паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства не отмечено (рис. 4). Определяется правосторонняя паховая лимфаденопатия с активным и гомогенным накоплением увеличенными лимфатическими узлами контрастного препарата (рис. 5). При бронхоскопии диагностирован катаральный эндобронхит I степени активности.

УЗИ брюшной полости: хронический калькулезный холецистит. Диффузные изменения поджелудочной железы.

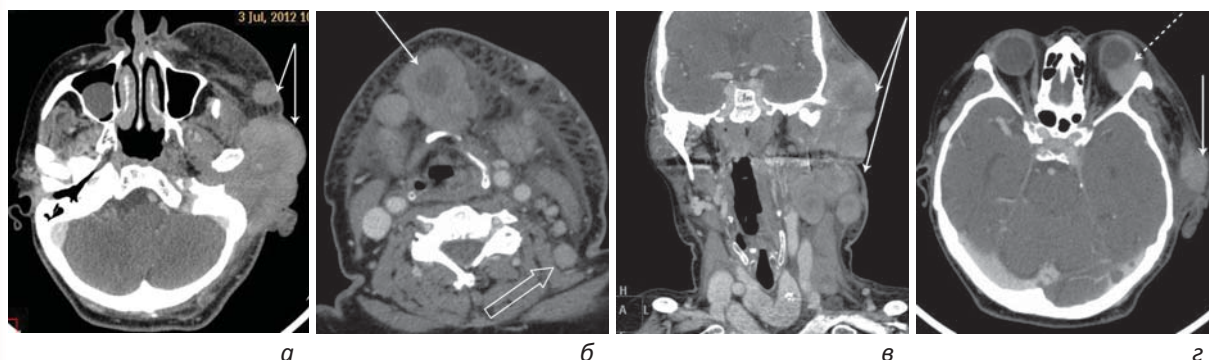


Рис. 3. Компьютерная томография, постконтрастное исследование: а, б, г – аксиальные сканы; в – фронтальная реформация. Множественные подкожные узловатые образования (тонкие стрелки), увеличенные лимфатические узлы гомогенной плотности (толстая стрелка), образование в левой орбите – проекция слезной железы (пунктирная стрелка)

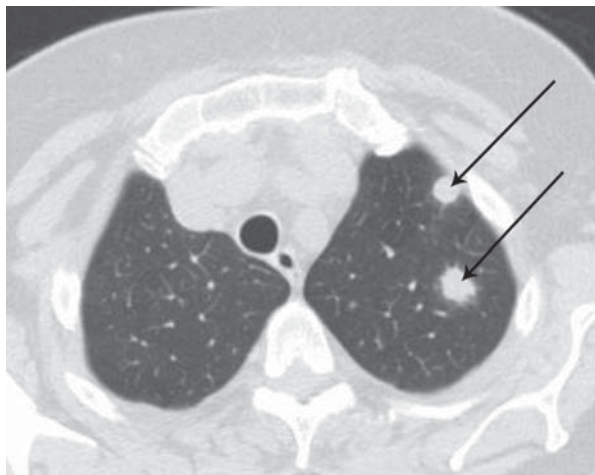


Рис. 4. КТ легких, аксиальный скан, легочное окно: эозинофильные инфильтраты в легочной ткани (стрелки)

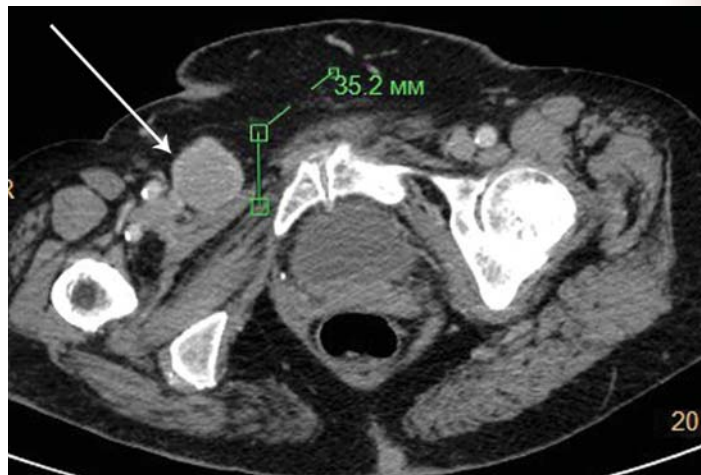


Рис. 5. КТ таза, постконтрастное исследование, аксиальный скан, абдоминальное окно: увеличенный паховый лимфатический узел, гомогенно накапливающий контрастный препарат (стрелка)

Результаты патоморфологического исследования препаратов с готовых парафиновых блоков и дальнейшего иммуногистохимического анализа: в готовых гистологических препаратах в ткани слюнной железы определяется плотный воспалительный инфильтрат, представленный эозинофильными лейкоцитами, лимфоцитами, плазматическими клетками с образованием лимфоидных фолликулов со светлыми зародышевыми центрами. Имеются очаги некроза со скоплением эозинофильных лейкоцитов – «эозинофильные абсцессы», в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов определяются эозинофильные преципитаты; выявлена атрофия ацинусов слюнной железы, в строме – очаговый склероз, пролиферация мелких сосудов с морфологией посткапиллярных венул (рис. 6).

Заключение: патоморфологические изменения более всего соответствуют болезни Кимуры, однако следует провести дифференциальный диагноз с ангиолимфоидной гиперплазией с эозинофилией и эозинофильным вариантом хронического миелолейкоза.

Готовые гистологические препараты были консультированы в Гематологическом научном центре РАМН, где рекомендовано проведение трепанобиопсии и молекулярно-генетических исследований для исключения хронического миелоидного лейкоза с эозинофилией и хронического эозинофильного лейкоза. Результаты исследования трепанобиоптата: клеточность миелоидной ткани повышена за счет гиперплазии клеток гранулоцитарного ростка и составляет от 50 до 65%. Представлены все три ростка кроветворения. Отмечается подавление эритроидного ростка, умеренное количество неравномерно распределенных мегакариоцитов, клетки гранулоцитарного ростка – на разных стадиях созревания, преобладают гранулоциты с эозинофильной цитоплазмой. Результаты молекулярно-генетического исследования: мутации генов PDGFRA, PDGFRB и FGFR1 не обнаружены.

Таким образом, на основании данных клинических, инструментальных, лабораторных, морфологических и молекулярно-генетических методов исследования был верифицирован диагноз болезни Кимуры.

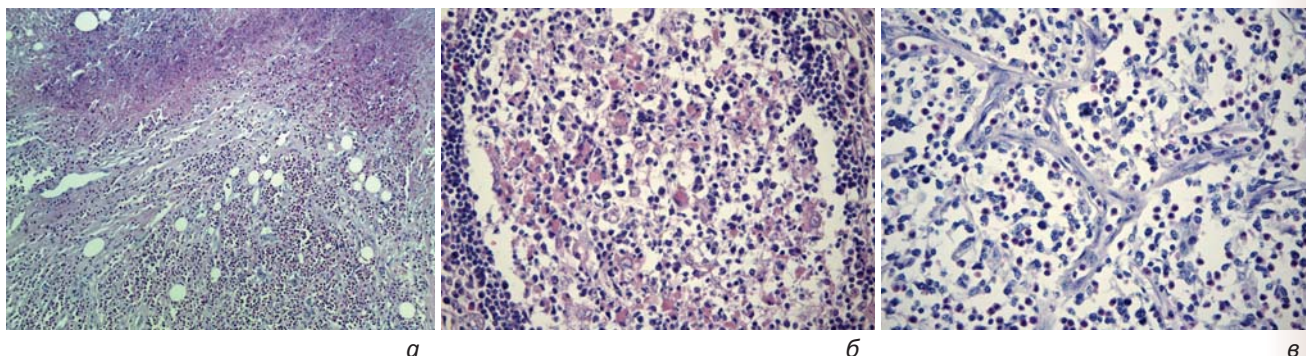


Рис. 6. Гистологический препарат ткани слюнной железы: а – выраженная эозинофильноклеточная инфильтрация и «эозинофильные абсцессы», $\times 100$; б – лимфоидный фолликул с эозинофильными преципитатами в светлом зародышевом центре, $\times 400$; в – пролиферация мелких сосудов и лимфоплазматическая инфильтрация с наличием большого количества эозинофильных лейкоцитов, $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином.

Больная получала антибактериальную, противовоспалительную, десенсибилизирующую, глюкокортикоидную системную и местную терапию, квантовую гемотерапию. Был рассмотрен вопрос о назначении терапии цитостатиками, однако вследствие иммуносупрессии у больной и риска дальнейших осложнений мы сочли нецелесообразным данный метод лечения. На фоне проводимой терапии отмечалась стабилизация состояния: прекратилось увеличение узловых инфильтратов в мягких тканях околоушно-жевательной области и в области орбиты, уменьшилась плотность и толщина инфильтрата, раневой дефект в преддверной области очистился от некротических масс и началась его эпителизация. Количество эозинофильных лейкоцитов снизилось до 38%, к моменту выписки они составили $14,30 \times 10^9/\text{л}$. Больная была выписана под динамическое наблюдение челюстно-лицевого хирурга по месту жительства с рекомендацией продолжить системную кортикостероидную терапию с последующим постепенным снижением дозы преднизолона.

В заключение необходимо отметить, что болезнь Кимуры является редким заболеванием, особенно на территории России, а в практике нашего учреждения это первое наблюдение. Однако с учетом миграции и роста числа лиц азиатского происхождения можно прогнозировать рост встречаемости этого заболевания в повседневной практике врача. Особенностью данного наблюдения является женский пол, пожилой возраст пациентки и ее принадлежность к европейской расе, а также упорное течение болезни и низкая эффективность применяемой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каламкарян А.А., Персина И.С. Болезнь Кимура (ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией) // Вестн. дерматол. венерол. 1986. №9. С.4-6.
2. Панкратов В.Г., Панкратов О.В., Чудаков О.П. и др. Случай ангиолимфоидной гиперплазии с эозинофилией (болезнь Кимуры) // Мед. новости. 2010. №12. С.72-75.
3. Birol A., Bozdogan O., Keles H. et al. Kimura's disease in Caucasian male treated with cyclosporine // Int. J. Dermatol. 2005. V.44. P.1059-1060.
4. Boulanger E., Gachot B., Verkarre V. All-trans-retinoic acid in the treatment of Kimura's disease // Am. J. Hematol. 2002. V.71. P.66.
5. Chang A.R., Kim K., Kim H.J. et al. Outcomes of Kimura's disease after radiotherapy or nonradiotherapeutic treatment modalities // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. V.65. P.1233-1239.
6. Connelly A., Powell H.R., Chan Y.F. et al. Vincristine treatment of nephrotic syndrome complicated by Kimura disease // Pediatr. Nephrol. 2005. V.205. P.16-18.
7. Kimura T., Yoshimura S., Ishikawa E. On the unusual granulation combined with hyperplastic changes of lymphatic tissues // Trans. Soc. Pathol. Jpn. 1948. V.37. P.170-180.
8. Li T.J., Kitano M. Oriental Kimura's disease and its relation to angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (ALHE) // South Pacific Study. 1997. V.17. P.287-300.
9. Masayuki S., Ayako K., Shinishi N. Hematological analysis of Kimura's disease for optimal treatment // Otolaryng. Head. Neck. Surg. 2005. V.132. P.159-160.
10. Sun Q.-F., Xu D.-Z., Pan S.-H. et al. Kimura disease: review of the literature // Intern. Med. J. 2008. V.38. P.668-674.