

Doença de Kimura: um desafio diagnóstico e terapêutico

Kimura's disease: a diagnostic and therapeutic challenge

RENATO DA SILVA FREITAS¹, ANDRÉ RICARDO DALL'OGGIO TOLAZZI², ANILEDA LUCIA SANTOS², GILVANI AZOR DE OLIVEIRA E CRUZ³, NIVALDO ALONSO⁴

RESUMO

A doença de Kimura consiste numa doença inflamatória crônica rara e de etiologia desconhecida. Incide mais frequentemente em homens jovens e de origem asiática, embora tenham sido descritos casos isolados dessa doença em pessoas de origem não-asiática. Apesar dos achados clínicos bastante variados, a tríade mais comumente encontrada é massa(s) subcutânea(s) ou adenopatia cervical unilateral, importante eosinofilia periférica e tecidual, associada a níveis séricos elevados de IgE. Além da dificuldade diagnóstica, tendo em vista sua raridade, bem como os inúmeros diagnósticos diferenciais, a doença de Kimura é, também, de difícil controle clínico, com opções terapêuticas pouco eficazes. No presente trabalho, relatamos um caso típico de doença de Kimura em um jovem de origem asiática, bem como discutimos, com dados de literatura, as dificuldades diagnósticas e terapêuticas dessa doença.

Descritores: Transtornos linfoproliferativos. Eosinófilos/patologia. Linfonodos/patologia.

SUMMARY

The Kimura's disease is a rare chronic inflammatory disorder with no know etiology. It is observed more frequently in young men of Asian descent, although isolated cases have been described in no-Asians. In spite of the diverse clinical signals, the triad more commonly found it is subcutaneous mass or unilateral cervical adenopathy, important peripheral blood eosinophilia, associated to high serical levels of IgE. Besides the difficult diagnosis, considering its rarity, as well as the countless differential diagnosis, Kimura's disease is, also, of difficult clinical control, with little effective therapeutical options. In this report, the authors present a typical case of Kimura's disease in a young man of Asian descent, as well as they discuss the diagnostic and therapeutic difficulties related to this disease.

Descriptors: Lymphoproliferative disorders. Eosinophils/pathology. Lymph nodes/pathology.

1. Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia Plástica da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

2. Cirurgião Plástico do Serviço de Cirurgia Plástica e Reparadora da UFPR.

3. Coordenador da Disciplina e Chefe do Serviço de Cirurgia Plástica e Reparadora da UFPR.

4. Livre Docente e Coordenador da Unidade de Cirurgia Craniomaxilofacial do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Correspondência: Renato da Silva Freitas

Disciplina de Cirurgia Plástica e Reparadora – Hospital de Clínicas – UFPR
Rua General Carneiro, 181 - 9º andar, sala 903 - Curitiba – PR –
CEP 80060-100

E-mail: dr.renato.freitas@gmail.com

INTRODUÇÃO

A doença de Kimura foi primeiramente descrita por Kim e Szeto¹, em 1937. Somente em 1948, no entanto, Kimura et al.² publicaram de maneira detalhada os achados dessa doença, descrevendo-a como “granulação incomum associada a alterações hiperplásicas do tecido linfático”. Frequentemente citada como “linfogranuloma hiperplásico eosinofílico”, a doença de Kimura consiste em doença inflamatória crônica rara e de etiologia desconhecida. Incide mais frequentemente em homens jovens e de origem asiática, embora tenham sido descritos casos isolados dessa doença em pessoas de origem não-asiática³⁻⁵. Apesar dos achados clínicos bastante variados, a tríade mais comumente encontrada é massa(s) subcutânea(s) ou adenopatia cervical unilateral, importante eosinofilia periférica e tecidual, associada a níveis séricos elevados de IgE⁶. Além da dificuldade diagnóstica, tendo em vista sua raridade, bem como os inúmeros diagnósticos diferenciais, a doença de Kimura é, também, de difícil controle clínico, com opções terapêuticas atualmente disponíveis pouco eficazes. No presente trabalho, relatamos o caso de um paciente do sexo masculino, de origem oriental, apresentando tumoração retroauricular bilateral, cujo diagnóstico foi compatível com doença de Kimura.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, de 35 anos de idade, de origem oriental, foi encaminhado ao nosso serviço por massa retroauricular crônica, bilateral e de difícil controle clínico. O paciente apresentava desde os 15 anos de idade tumoração em região mastóidea bilateral,

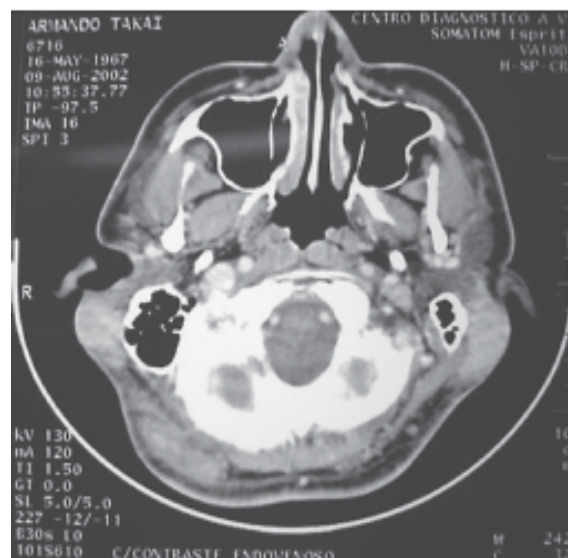
indolor, de consistência fibro-elástica, pouco móvel, de crescimento progressivo (principalmente nos últimos dois anos), e de limites pouco definidos, medindo aproximadamente 5 x 4cm, sendo discretamente maior à direita (Figura 1). A análise laboratorial demonstrou importante eosinofilia sérica (18%) e IgE sérica total bastante elevada (acima de 2.000 UI/ml), com velocidade de hemossedimentação normal (2mm/h), VDRL e parasitológico de fezes negativo. Avaliação ultrassonográfica e tomográfica foi realizada, demonstrando massas nodulares retroauriculares de limites imprecisos, infiltrando tecido celular subcutâneo, sem acometimento de estruturas profundas do crânio, face ou pescoço (Figura 2). Procedeu-se, então, à biópsia da lesão, a qual foi compatível com doença de Kimura. Na avaliação histológica, evidenciou-se tecido celular subcutâneo infiltrado por múltiplos agregados linfóides hiperplásicos, com centros germinativos proeminentes, apresentando material eosinofílico no seu interior, por vezes tendendo a formar microabscessos. Vascularização aumentada e acentuada eosinofilia na região paracortical também foram observadas.

O paciente foi encaminhado ao nosso grupo após vários tratamentos medicamentosos anteriores sem sucesso. Referiu ter feito uso crônico de corticóide, com redução transitória das lesões e aumento das mesmas à parada da medicação. Apresentava como efeito colateral pequena área de alopecia areata em couro cabeludo. Em acompanhamento conjunto com a clínica dermatológica, foi interrompido o uso de prednisona e iniciado pentoxifilina na dosagem de 1.200 mg/dia, o que resultou em discreta melhora volumétrica das lesões. Quatro meses após, associada à pentoxifilina, iniciou-se infiltração de corticóide intralesional – triancinolona 10mg por lesão – em intervalos de quatro semanas,

Figura 1 – Visão pré-operatória da tumoração retroauricular bilateral.



Figura 2 – Corte axial tomográfico demonstrando a massa retroauricular expansiva e de limites mal definidos.



também com pouca melhora clínica. Posteriormente, tentou-se associação de sulfona e pentoxifilina, porém o paciente interrompeu o uso de ambos devido ao edema de face logo após início das medicações. Em virtude do recrudescimento volumétrico das lesões com a interrupção das medicações pelo paciente, foi retomado uso da pentoxifilina na mesma posologia prévia. Nesta fase, as tumorações retroauriculares tinham praticamente o mesmo volume e características anteriores ao tratamento medicamentoso, bem como a eosinofilia sérica permanecia elevada (11%).

O paciente foi, então, submetido à ressecção cirúrgica da tumoração linfogranulomatosa direita. No intra-operatório, a lesão mostrava-se de aspecto fibroelástico e com limites pouco definidos, sem cápsula ou pseudocápsula delimitando a tumoração (Figuras 3 a 5). Apesar da dificuldade técnica em definir os limites da ressecção, o procedimento transcorreu sem complicações e com boa evolução pós-operatória. Nenhuma droga anteriormente usada foi prescrita até o segundo mês de seguimento pós-operatório, quando então foi reiniciada pentoxifilina 1.200 mg/dia ao evidenciarmos pequeno aumento da lesão no lado operado. O espécime media 5,0 x 3,0 x 2,7 cm e sua avaliação microscópica foi condizente com os achados da doença de Kimura.

DISCUSSÃO

Relatada inicialmente por Kim e Szeto¹, em 1937, esta doença inflamatória somente foi descrita em detalhes em 1948 por Kimura et al.². Rara e de etiologia até então desconhecida, a doença de Kimura consiste em alteração linfogranulomatosa crônica, que afeta com maior frequência homens (6:1) de origem asiática, especialmente chineses e japoneses^{3,6,7}. Embora possam acometer todas as faixas etárias (3 a 71 anos), a doença incide mais comumente na segunda e terceira décadas de vida^{8,9}. Casos isolados da doença de Kimura em não-orientais têm sido relatados na literatura, porém representam pequena parte da maior prevalência étnica³⁻⁵. Sua apresentação clínica mais comum é formada pela tríade composta por adenopatia ou massa subcutânea cervical unilateral, eosinofilia e IgE séricas elevadas⁶. Quadros clínicos bastante variados, no entanto, são encontrados com relativa frequência, o que dificulta bastante o diagnóstico precoce dessa doença. Além disso, o grande número de diagnósticos diferenciais relacionados ao aumento de volume cervical, incluindo as doenças neoplásicas, tornam o diagnóstico da doença de Kimura ainda mais desafiador.

Algumas hipóteses têm sido propostas a fim de explicar a patogênese da doença de Kimura. Alguns autores têm sugerido causas alérgicas (parasita, vírus, fungo ou toxinas), trauma e reações autoimunes¹⁰⁻¹². Estudos imunohistoquímicos em pacientes com doença de Kimura têm demonstrado uma hiperproliferação e ativação de linfócitos CD4, associado ao aumento do nível de citocinas eosinofílicas (IL-4, IL-5, IL-13, fator de necrose tumoral – α e fatores estimulantes de colônias de macrófagos), o que poderia justificar os níveis séricos elevados de eosinófilos e IgE^{13,14}. O agente ou fator

Figura 3 – Intra-operatório da região retroauricular direita, demonstrando a massa tumoral.

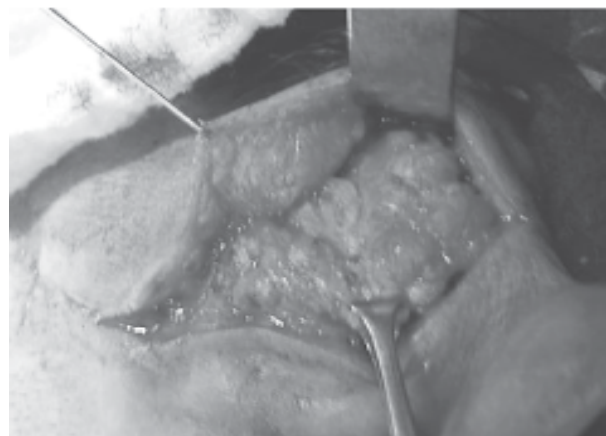


Figura 4 – Espécime cirúrgico.

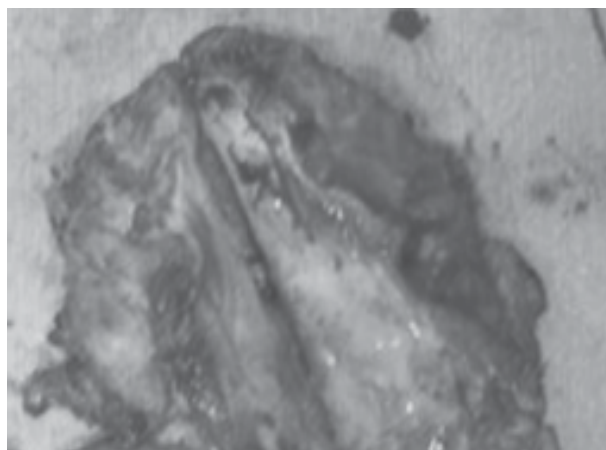
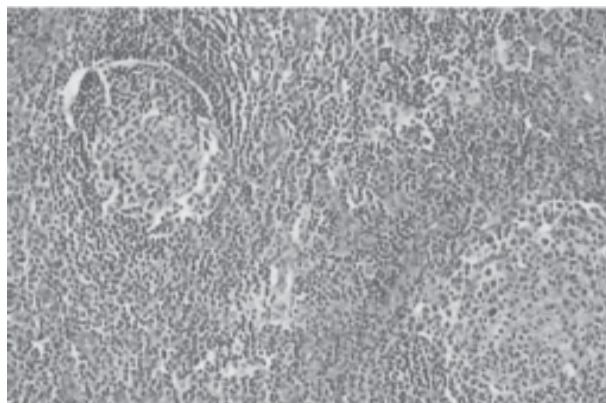


Figura 5 – Estudo histopatológico demonstrando tecido celular subcutâneo infiltrado por múltiplos agregados linfóides hiperplásicos, com centros germinativos proeminentes, apresentando material eosinofílico no seu interior, vascularização aumentada e acentuada eosinofilia na região paracortical.



causal de toda essa reação inflamatória, entretanto, ainda não é conhecido.

O quadro clínico da doença de Kimura é geralmente de início insidioso, indolor e benigno. Normalmente é localizada, sendo incomum a presença de sintomas sistêmicos^{15,16}. A maioria dos casos apresenta envolvimento da cabeça e pescoço (76%), especialmente região infra-auricular e retroauricular. O acometimento da região orbitária, pálpebras, palato e faringe tem sido descrito, bem como dos membros superiores, axila e região inguinal^{7,17,18}. As lesões isoladas, em geral, infiltram o tecido celular subcutâneo profundo, freqüentemente acometendo linfonodos (32-100%) e glândulas salivares, particularmente a glândula parótida e submandibular^{19,20}. Pode apresentar variadas formas de envolvimento renal, sendo a síndrome nefrótica a mais freqüente, com proteinúria ocorrendo em 12% a 16% dos pacientes²¹. Exceto pelo fato de apresentar lesões bilaterais, o que é menos comum, nosso caso é um exemplo típico (tríade clássica) de doença de Kimura sem envolvimento renal.

A avaliação laboratorial tipicamente demonstra eosinofilia de sangue periférico, podendo variar de 10% a 70%. Concentrações séricas elevadas de IgE (800 a 35.000 UI/ml) também são observadas^{8,9,22}. O diagnóstico por imagem da doença de Kimura é difícil, visto que os achados tomográficos e de ressonância magnética são pouco característicos e bastante variáveis. O aumento linfonodal e infiltração do tecido celular subcutâneo são sinais radiológicos comuns a vários outros processos patológicos. Além disso, diferenças na densidade radiológica são devidas ao variado grau de fibrose e vascularização presentes nas lesões^{22,23}. Na análise histológica, geralmente encontram-se três componentes: celular, fibrocolágeno e vascular^{24,25}. O primeiro é composto por um denso infiltrado de eosinófilos, associado à hiperplasia folicular de células linfóides e plasmáticas, podendo-se encontrar microabscessos eosinofílicos com necrose central. Estudos com imunoperoxidase demonstraram distribuição reticular de IgE nos centros germinativos²⁴. O componente vascular é formado por uma rede de vênulas pós-capilares, com células endoteliais apresentando poucas atipias e vacuolizações. Portanto, a investigação clínico-laboratorial aliada à biópsia da lesão constituem a principal estratégia diagnóstica para a doença de Kimura.

Os inúmeros diagnósticos diferenciais da doença de Kimura são principalmente representados pelos processos neoplásicos e reativos. Nesta lista são incluídos: linfoma de Hodgkin, linfoma angioimunoblástico de células T, neoplasias de glândulas salivares, histiocitose de células de Langerhans, hiperplasia folicular "florida", doença de Castleman, linfadenopatia dermatopática, hiperplasia angiolímfóide com eosinofilia (ALHE), granulomatose alérgica de Churg e Strauss, linfadenopatia reativa ao uso de drogas e linfadenites parasitárias⁷. Dentre os diagnósticos diferenciais, a ALHE tem sido mais freqüentemente confundida com a doença de Kimura, especialmente na literatura ocidental^{26,27}. Isso se deve ao fato de ambas apresentarem algumas características clínicas e patológicas semelhantes, como aumento de tecidos moles, principalmente na cabeça e pescoço, com curso clínico indolente e prolongado. Histologicamente, as lesões apresentam

infiltrados eosinofílicos e proliferações vasculares²⁷. Não obstante, certas semelhanças estejam presentes, a ALHE não demonstra predileção racial e tem maior prevalência em mulheres. Os pacientes apresentam lesões pápulo-nodulares pequenas, superficiais e eritematosas, por vezes pruriginosas e sangrantes. Raramente evidencia-se linfadenopatia regional, eosinofilia periférica e IgE sérica elevada²⁸. À avaliação microscópica, evidencia-se maior proliferação vascular na ALHE, formando agregados ou lóbulos compostos por células endoteliais, com alterações epitelióides ou histiocitóides, freqüentemente demonstrando atipia celular e vacuolização²⁹.

O tratamento dessa doença, tal qual o seu diagnóstico, é bastante problemático⁹. A ressecção cirúrgica é a melhor opção terapêutica e pode ser curativa. Contudo, tendo em vista a dificuldade técnica de ressecção total da lesão devido ao seu caráter difuso e infiltrativo, o índice de recorrência não é baixo. Lesões recorrentes iniciais e localizadas, como observado no caso descrito, podem ser reexcisadas⁶. Outras opções terapêuticas incluem radioterapia, corticóides sistêmicos, agentes citotóxicos, ciclosporina e pentoxifilina^{9,30,31}. Em virtude das características benignas da doença e por acometer mais freqüentemente adultos jovens, muitos especialistas são relutantes ao emprego da radioterapia. Ela pode ser benéfica em casos de lesões maiores e refratárias ao tratamento clínico e cirúrgico³¹. Os tratamentos medicamentosos, de forma geral, têm respostas limitadas e transitórias, com altos índices de recorrência após parada do uso, bem como efeitos adversos relevantes. No presente caso, o paciente já apresentava seqüela (alopécia areata) relacionada ao uso crônico de corticóides. Estes são melhores indicados em casos associados à síndrome nefrótica ou com recorrências freqüentes.

A literatura e o presente caso descrito ilustram bem as dificuldades encontradas no diagnóstico e tratamento da doença de Kimura. Por conseguinte, com o intuito de minimizar a utilização de métodos propedêutico-diagnósticos desnecessários, bem como esquemas terapêuticos ineficazes e por vezes deletérios, pretendemos alertar clínicos, patologistas e cirurgiões quanto a essa infreqüente causa de tumoração cervical, crônica e benigna, encontrada predominantemente em descendentes de orientais.

REFERÊNCIAS

1. Kim HT, Szeto C. Eosinophilic hyperplastic lymphogranuloma, comparison with Mikulicz's disease. *Chin Med J*. 1937;23:699-700.
2. Kimura T, Yoshimura S, Ishikawa E. On the unusual granulation combined with hyperplastic changes of lymphatic tissue. *Trans Soc Pathol Jpn*. 1948;37:179-80.
3. Chusid MJ, Rock AL, Sty JR, Oechler HW, Beste DJ. Kimura's disease: an unusual cause of cervical tumor. *Arch Dis Child*. 1997;77(2):153-4.
4. Daaleman TP, Woodroof J. Kimura's disease presenting as subcutaneous facial plaque in an African American. *Cutis*. 2000;66(3):201-4.
5. Jaber K. Kimura's disease in an Arab female. *Histopathology*. 1996;29(1):76-8.
6. Armstrong WB, Allison G, Pena F, Kim JK. Kimura's disease: two case reports and a literature review. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;107(12):1066-71.

7. Chen H, Thompson LD, Aguilera NS, Abbondanzo SL. Kimura disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(4):505-13.
8. Takagi K, Harada T, Ishikawa E. Kimura's disease (eosinophilic lymphofolliculoid granuloma). *Nippon Rinsho.* 1993;51(3):785-8.
9. Day TA, Abreo F, Hoajsoe DK, Aarstad RF, Stucker FJ. Treatment of Kimura's disease: a therapeutic enigma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;112(2):333-7.
10. Jang KA, Ahn SJ, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK, et al. Polymerase chain reaction (PCR) for human herpesvirus 8 and heteroduplex PCR for clonality assessment in angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia and Kimura's disease. *J Cutan Pathol.* 2001;28(7):363-7.
11. Mitsui M, Ogino S, Ochi K, Ohashi T. Three cases of eosinophilic lymphofolliculoid granuloma of the soft tissue originating from the parotid gland. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1996;522:130-2.
12. Nagore E, Llorca J, Sánchez-Motilla JM, Ledesma E, Fortea JM, Aliaga A. Detection of Epstein-Barr virus DNA in a patient with Kimura's disease. *Int J Dermatol.* 2000;39(8):618-20.
13. Tabata H, Ishikawa O, Ohnishi K, Ishikawa H. Kimura's disease with marked proliferation of HLA-DR+ CD4+ T cells in the skin, lymph node, and peripheral blood. *Dermatology.* 1992;184(2):145-8.
14. Tsukadaira A, Kitano K, Okubo Y. A case of pathophysiologic study in Kimura's disease: measurement of cytokines and surface analysis of eosinophils. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81(5 pt 1):423-7.
15. Khoo BP, Chan R. Kimura's disease: 2 case reports and a literature review. *Cutis.* 2002;70(1):57-61.
16. Teraki Y, Katsuta M, Shiohara T. Lichen amyloidosis associated with Kimura's disease: successful treatment with cyclosporine. *Dermatology.* 2002;204(2):133-5.
17. Chan JK, Hui PK, Ng CS, Yuen NW, Kung IT, Gwi E. Epithelioid haemangioma (angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia) and Kimura's disease in Chinese. *Histopathology.* 1989;15(6):557-74.
18. Li TJ, Chen XM, Wang SZ, Fan MW, Semba I, Kitano M. Kimura's disease: a clinicopathologic study of 54 Chinese patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;82(5):549-55.
19. Kuo TT, Shih LY, Chan HL. Kimura's disease. Involvement of regional lymph nodes and distinction from angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Am J Surg Pathol.* 1988;12(11):843-54.
20. Tham KT, Leung PC, Saw D, Gwi E. Kimura's disease with salivary gland involvement. *Br J Surg.* 1981;68(7):495-7.
21. Atar S, Oberman AS, Ben-Izhak O, Flatau E. Recurrent nephritic syndrome associated with Kimura's disease in a young non-Oriental male. *Nephron.* 1994;68(2):259-61.
22. Kase Y, Ikeda T, Yamane M, Ichimura K, Inuma Y. Kimura's disease: report of 4 cases with a review of 130 reported cases. *Otolaryngol Head Neck Surg [Tokyo].* 1990;63:413-8.
23. Takahashi S, Ueda J, Furukawa T, Tsuda M, Nishimura M, Orita H, et al. Kimura disease: CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17(2):382-5.
24. Motoi M, Wahid S, Horie Y, Akagi T. Kimura's disease: clinical, histological, and immunohistochemical studies. *Acta Med Okayama.* 1992;46(6):449-55.
25. Chun SI, Ji HG. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: clinical and histopathologic differences. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(6 pt 1):954-8.
26. Reed RJ, Terazakis N. Subcutaneous angioblastic lymphoid hyperplasia with eosinophilia (Kimura's disease). *Cancer.* 1972;29(2):489-97.
27. Suster S. Nodal angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Am J Clin Pathol.* 1987;88(2):236-9.
28. Don DM, Ishiyama A, Johnstone AK, Fu YS, Abemayor E. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia and vascular tumors of the head and neck. *Am J Otolaryngol.* 1996;17(4):240-5.
29. Googe PB, Harris NL, Mihm Jr. MC. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: two distinct histopathological entities. *J Cutan Pathol.* 1987;14(5):263-71.
30. Hongcharu W, Baldassano M, Taylor CR. Kimura's disease with oral ulcers: response to pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(5 pt 2):905-7.
31. Kim GE, Kim WC, Yang WI, Kim SK, Oh WY, Suh HS, et al. Radiation treatment in patients with recurrent Kimura's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38(3):607-12.

Trabalho realizado pelo Serviço de Cirurgia Plástica e Reparadora do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR.

Artigo recebido: 22/10/2007

Artigo aceito: 1/12/2007