

· 论 著 ·

免疫球蛋白 E 在 Kimura 病诊疗评估中的意义

黄南¹, 程熠², 王迪³, 祁姗姗^{4△}

(华中科技大学同济医学院附属同济医院: 1. 过敏反应科; 2. 肿瘤科; 3. 血液内科, 武汉 430030; 4. 湖北省武汉市中西医结合医院呼吸内科 430030)

摘要:目的 评估免疫球蛋白 E 在 Kimura 病的早期诊断与治疗评估中的意义。方法 回顾性分析 2005—2013 年确诊为 Kimura 病的 27 例患者的一般资料、临床表现、影像学检查、病理学检查及预后, 并分析免疫球蛋白 E 检测的特点和意义。结果 27 例患者总免疫球蛋白 E 水平均显著升高, 但特异性免疫球蛋白 E 水平并无明显升高。经治疗好转后, 患者总免疫球蛋白 E 水平较治疗前明显下降。结论 对于慢性软组织肿胀患者进行免疫球蛋白 E 的总体计数及特异性免疫球蛋白 E 筛查可能有利于 Kimura 病的早期诊断和临床疗效判定。

关键词: Kimura 病; 总免疫球蛋白 E; 特异性免疫球蛋白 E

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.17.011 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)17-2526-03

Significance of immunoglobulin E in evaluation of diagnosis and treatment of Kimura disease

HUANG Nan¹, CHENG Yi², WANG Di³, QI Shanshan^{4△}

(1. Department of Allergy; 2. Department of Oncology; 3. Department of Hematology, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China; 4. Department of Respiratory Medicine, Wuhan Municipal Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430030, China)

Abstract: **Objective** To assess the significance of immunoglobulin E in early diagnosis and management evaluation of Kimura disease. **Methods** The general data, clinical manifestations, imaging examination, pathological examination and prognosis in 27 patients with Kimura disease during 2005—2013 were retrospectively analyzed. And the features and significance of immunoglobulin E detection were analyzed. **Results** The total immunoglobulin level was significantly increased in all 27 cases, but the specific immunoglobulin E level had no obvious increase. The total immunoglobulin E level after treatment was decreased compared with before treatment. **Conclusion** In the patients with chronic soft tissue swelling, the total immunoglobulin E counting and specific immunoglobulin E screening can be conducive to the early diagnosis and curative effect evaluation of Kimura disease.

Key words: Kimura disease; total immunoglobulin E; specific immunoglobulin E

Kimura 病又称嗜酸性淋巴肉芽肿, 是一种罕见的病因不明的慢性炎症性疾病, 主要以局部(头颈为主)无痛性肿块合并全身嗜酸性粒细胞及血清免疫球蛋白 E(IgE)升高为特征^[1]。该病的临床病例绝大多数呈现良性病程, 但仍有少数患者累及其他脏器, 造成不可逆损伤^[2]。Kimura 病因其临床表现特异性差, 极易造成误诊, 主要通过血清学及影像学检查筛查可疑病例, 而最终确诊需要病理学鉴定^[3]。目前对于 Kimura 病的早期诊断仍缺乏可靠依据及可行办法, 本研究回顾分析 2005—2013 年确诊的 27 例 Kimura 病患者资料, 并提取患者血清进行总免疫球蛋白 E(TIgE)和特异性免疫球蛋白 E(sIgE)检测, 以评估 IgE 在 Kimura 病的诊断及治疗中的意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用计算机病案管理系统检索 2005—2013 年入院并最终通过组织病理学检查确诊为 Kimura 病的患者 27 例, 男 21 例, 女 6 例; 发病年龄 18~55 岁, 中位年龄 37 岁。所有病例选自华中科技大学同济医学院附属同济医院(简称同济医院)过敏反应科、肿瘤科、耳鼻咽喉头颈外科及血液内科。患者病程 6 个月至 15 年, 其中 3 例患者病程超过 10 年并有反复发作病史。同时在同济医院过敏反应科收集 40 例患过敏性疾病并且 IgE 阳性的患者进行对比分析。

1.2 主要仪器 采用赛默飞公司 UNICAP250 过敏原体外检

测仪进行 TIgE 和 sIgE 检测。

1.3 方法 回顾性分析 27 例患者一般资料、临床表现、影像学检查、病理学检查及治疗预后。同时提取患者初次住院治疗时和 Kimura 病缓解期血清进行 TIgE 及 sIgE 检测[吸入性过敏原筛查(phadiatop)、食物性过敏原筛查(fox5)], 并分析 IgE 检测结果的特点和意义。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析, 正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 偏态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann Whitney *U* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特点 患者中 20 例初始发病部位为头颈部, 其他发病部位包括腹股沟 4 例, 四肢 2 例, 内脏 1 例; 其中 8 例有多发病灶, 19 例为单一病灶; 受累组织为淋巴结 9 例, 腺体 16 例, 软组织 2 例。所有患者病灶部位无压痛, 均曾采取外科切除治疗, 其中 5 例复发; 有 4 例患者有其他脏器并发症(累及肾脏或血管系统); 18 例患者预后良好。

2.2 化验检查特点 27 例患者血常规中嗜酸性粒细胞均升高, 为 $(0.59 \sim 21.60) \times 10^9/L$, 血生化检测均未见明显肝肾损伤, 尿常规中 3 例出现蛋白尿, 红细胞沉降率升高 1 例, 所有患者寄生虫全套检测均为阴性。

2.3 辅助检查特点 27 例患者均行 B 超及 CT 检查。B 超提

示局部低回声或无回声区,边界清晰 13 例,边界不清晰 14 例。CT 平扫均提示软组织密度影,其中 5 例进行 CT 增强扫描提示局部病灶为高密度影,且边界较清晰。

2.4 病理学特点 27 例患者中 19 例曾进行细胞学穿刺,提示为反应性增生性淋巴性炎症或局部炎症性增生(腺体、软组织)。所有患者最终均行手术治疗,术后病理学特点均符合 Kimura 病的诊断标准。

2.5 疾病诊断中 IgE 检测结果特点 确诊患者中,14 例患者在门诊初诊时已进行 IgE 检测,13 例患者为治疗前再次采血进行 IgE 检测。同时,随机抽调同济医院 40 例 IgE 阳性过敏人群的 IgE 检测结果,与 Kimura 病患者的检测结果进行分析对比。结果提示,27 例 Kimura 患者 TIgE 水平为 1 197~

5 000 IU/mL,均明显升高(正常值<100 IU/mL),过敏性疾病人群 TIgE 水平为 279~5 000 IU/mL, Kimura 病患者 TIgE 水平明显高于过敏疾病患者($P<0.05$)。Kimura 病患者 sIgE(phadiatop,fx5)水平并无明显升高。过敏性疾病人群 sIgE 与 TIgE 同时升高者较多,两组间进行 Mann Whitney U 检验,phadiatop 和 fx5 在两组病例间差异均有统计学意义($P<0.05$),过敏性疾病人群 sIgE 水平明显高于 Kimura 病患者。见表 1。

2.6 疾病治疗中 IgE 检测结果特点 27 例患者经手术治疗后,辅以激素治疗和放疗,病情稳定 3 个月以上,复查 sIgE(phadiatop,fx5)水平,差异无统计学意义($P>0.05$)。TIgE 水平较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 Kimura 病患者与过敏性疾病人群 IgE 检测值比较

项目	n	TIgE($\bar{x}\pm s$, IU/mL)	phadiatop[M(P_{25} , P_{75}), IU/mL]	fx5[M(P_{25} , P_{75}), IU/mL]
Kimura 病患者	27	2 426.48±875.59	0.12(0.03,0.31)	0.03(0.01,0.09)
过敏疾病人群	40	1 254.33±407.83	100.00(91.75,100.0)	0.33(0.02,1.295)
t 或 U		3.684	39.50	309.5
P		<0.05	<0.05	<0.05

表 2 Kimura 病患者治疗前后 IgE 检测值比较

时间	n	TIgE($\bar{x}\pm s$, IU/mL)	phadiatop[M(P_{25} , P_{75}), IU/mL]	fx5[M(P_{25} , P_{75}), IU/mL]
治疗前	27	2 426.48±875.59	0.12(0.03,0.31)	0.03(0.01,0.09)
治疗后	27	1 234.15±436.34	0.06(0.01,0.35)	0.02(0.01,0.09)
t 或 U		3.597	336.5	314.5
P		<0.05	0.629	0.390

3 讨论

Kimura 病在 1937 年由我国学者金显宅等^[4]首次报道。1948 年日本学者木村哲二对本病进行了系统描述^[5],迄今为止,其仍为一种罕见的慢性炎症性疾病,临床极易误诊。此病好发于头颈部,主要累及皮下组织、淋巴结和部分腺体,四肢及某些脏器也可受累,出现临床并发症时多累及肾脏及小血管^[6]。

自首次报道此病至今,全球报道病例数不过数百例,多发于东南亚地区,西方国家仅有少数报道。男女比例约为(4.0~7.0):1,发病多见于中青年^[7]。该病病因未明,大多数学者认为与感染、过敏、肿瘤和自身免疫异常有关。发病期间嗜酸性粒细胞及 IgE 水平明显升高,其相关细胞因子[包括白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-13、RANTES、肿瘤坏死因子- α 、集落刺激因子]水平明显升高^[1-8]。Kimura 病临床表现为慢性皮下肿块,无典型症状特点,以往曾将血管淋巴样增生伴嗜酸性粒细胞增多症与之混淆,目前已证实二者为完全不同类别疾病。同时还需要与各种瘤样病变鉴别,包括圆柱瘤、嗜酸性肉芽肿、淋巴瘤、唾液腺肿瘤及其他恶性肿瘤等。目前多数患者经影像学检查(B超、CT 或 MRI)后多考虑肿瘤类病变,并给予手术治疗,术后活检具有诊断意义^[9]。自确诊该病后,少数患者手术治疗即可根治^[10],但多数患者需要联合放疗^[11]、激素、免疫抑制剂^[12]或抗过敏治疗等辅助治疗以减少复发和再燃,光疗^[13]和中药^[14]治疗也有一定疗效。

因 Kimura 病的临床特异性差,极易误诊或漏诊,对于该

病的临床早期筛查方法目前仍在不断研究中。本研究从 Kimura 病嗜酸性粒细胞及 IgE 升高的典型特征分析,考虑该类疾病可能为 I 型变态反应性疾病或其他疾病继发嗜酸性粒细胞及 IgE 相关性细胞因子增殖所导致的慢性炎症性疾病^[15]。本研究对研究对象进行 TIgE 检测,而 sIgE 则检测 phadiatop(包括 70%吸入性致敏原)、fx5(包括常见食物性致敏原)^[16]。结果发现,所有患者 TIgE 水平均明显升高(正常值<100 IU/mL),sIgE(正常值<0.35 IU/mL)均为阴性结果或较低水平。因健康人群 IgE 水平均在参考标准以下,无须与 Kimura 病相互鉴别,故无须设置空白对照组,而与之对比的过敏性疾病则多数为 IgE 升高的患者,且可查找到相应的 sIgE 升高源头(过敏原),即可从中得到相应的病因分析。本研究纳入的过敏性疾病患者 TIgE 水平及 sIgE 水平均有不同程度升高,而 Kimura 病患者则仅 TIgE 水平升高。因此,可推测 Kimura 病患者的嗜酸性粒细胞增殖及 IgE 水平升高并非常见过敏原所导致,可能是由感染及慢性自身免疫性抗原形成的慢性刺激,导致了患者的高敏状态,使得相关因子升高。本研究中所有确诊的 Kimura 病患者均为 TIgE 水平升高,且高于过敏体质人群,而常见过敏原 sIgE 水平无明显变化。因此,对于慢性皮下肿物患者,进行 IgE 的总体计数及特异性筛查有利于早期诊断 Kimura 病。经过早期筛查的患者再进行影像学及病理学检测可达到最终确诊目的。其病理特点为真皮或皮下结节样病变,多以增生性淋巴组织为主,多数可见淋巴滤泡形成,有较活跃的生发中心,血管周围及滤泡旁可见大量嗜酸性粒细胞浸润。同时, Kimura 病免疫表型上符合增生性淋巴组织的表现,但生发中心的嗜伊红色沉积物多为 IgE^[9]。

此外,通过手术治疗辅以激素及放疗的 Kimura 病患者,再次进行 TIgE 和 sIgE 检测可见,特征性升高的 TIgE 水平明显降低,与病情严重程度平行。本研究 27 例患者中,经治疗后 TIgE 水平较低者病情控制效果更佳。而经使用激素及放疗后, TIgE 水平下降明显。国内外研究均以临床症状及体征作为疗效和预后判断标准,较少对 IgE 特征和临床缓解情况进行比较,因此本研究结论可以为该病临床疗效(下转第 2530 页)

者生存质量。但是本研究尚有一定缺陷,一方面由于大部分患者均已出院,有些患者资料信息是通过电话随访患者或者家属得到,无法收集到原始数据;另一方面食管和肠道病例数太少,尚需进一步收集病例进行研究。

参考文献

- [1] Chen H, Chiang L, Lu Yao, et al. An 11-year and 10-month-old girl with purpura and chest pain[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2014, 47(5): 438-440.
- [2] Yildirim-Poyraz N, Ozdemir E, Basturk A, et al. PET/CT findings in a case with FDG-avid disseminated lacrimal gland MALToma with sequential development of large B-cell lymphoma and gastric MALToma[J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(2): 141-145.
- [3] Qian YM, Seely J, Hakim S, et al. Breast MALToma[J]. *Breast J*, 2014, 20(5): 551-552.
- [4] Maninderpal G, Amir H, Azad A, et al. Imaging findings of a primary bladder maltoma[J]. *Br J Radiol*, 2011, 84(15): e186-e190.
- [5] Agrawal R, Agrawal A. Imaging features in a rare case of MALTOMA of the thyroid[J]. *Clin Nucl Med*, 2010, 35(8): 620-621.
- [6] 白洁, 范宗宪, 姜晓丹, 等. 鼻腔 MALT 淋巴瘤 1 例[J]. *黑龙江医药科学*, 2013, 36(4): 73.
- [7] 岳冰, 谢建兰. 肺原发性黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 23 例临床病理分析[J]. *病理学杂志*, 2015, 22(5): 264-267.
- [8] Psyrris A, Papageorgiou S, Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnosis and management [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(12): 1992-1999.
- [9] Zulo A, Hassan C, Andriani A, et al. Primary low-grade and high grade gastric MALT-lymphoma presentation: a systematic review[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(5):

340-344.

- [10] Choi YJ, Lee DH, Kim JY, et al. Low grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: clinico pathological factors associated with Helicobacter pylori eradication and tumor regression[J]. *Clin Endosc*, 2011, 44(2): 101-108.
- [11] Fischbach W. Gastric MALT lymphoma-update on diagnosis and treatment [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28(6): 1069-1077.
- [12] 石新兰, 李振强, 崔铁莉, 等. 8 例胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的临床病理分析[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(7): 1006-1008.
- [13] Nishikawa K, Nakamura M, Takahashi S, et al. Increased apoptosis and angiogenesis in gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphoma by Helicobacter heilmannii infection in C57/BL6 mice [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2007, 50(2): 268-272.
- [14] Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Gastric low-grade mucosal-associated lymphoid tissue-lymphoma: Helicobacter pylori and beyond [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2010, 16(4): 181-186.
- [15] Ghimire P, Wu Y, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(6): 697-707.
- [16] Kiesewetter B, Müllauer L, Streubel B, et al. Primary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the liver: clinical, molecular, and microbiological aspects [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(11): 1817-1818.
- [17] Kuo H, Weng H, Chen H, et al. Establishment of a novel MALT lymphoma cell line, ma-1, from a patient with t(14, 18)(q32, q21)-positive Helicobacter pylori-independent gastric MALT lymphoma [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2011, 50(11): 908-921.

(收稿日期: 2017-03-04 修回日期: 2017-05-11)

(上接第 2527 页)

判定和药物调整提供思路。但是,目前对 TIgE 中具体升高亚类的分类研究尚无明显进展,因此,对引起 Kimura 病的确切因子仍需深入研究。

参考文献

- [1] Hosoki K, Hirayama M, Kephart M, et al. Elevated numbers of cells producing interleukin-5 and interleukin-10 in a boy with Kimura disease [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 158(Suppl 1): S70-S74.
- [2] 刘胜文, 黄露露, 张振纲, 等. Kimura 病 33 例临床分析 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 25(7): 297-300.
- [3] Park SW, Kim HJ, Sung KJ, et al. Kimura disease: CT and MRI imaging findings [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33(4): 784-788.
- [4] 金显宅, 张天泽. 嗜伊红细胞性增生性淋巴肉芽肿的进一步观察 [J]. *中华外科杂志*, 1957, 11(5): 877-884.
- [5] 金成勋, 赵雪, 刘悦, 等. Kimura 病 11 例并文献复习 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2016, 30(6): 63-66.
- [6] 杨珂. 木村病的临床研究进展 [J]. *辽宁医学院学报*, 2012, 33(2): 179-181.

- [7] 黄建林. 木村病 [J]. *新医学*, 2010, 41(7): 421-423.
- [8] 李海如, 郑健, 陈亚明, 等. 木村病患者血清 TNF- α 、GM-CSF 的变化 [J]. *中华全科医学*, 2011, 9(6): 849-850.
- [9] 孙屏, 张熔熔, 蔡颖, 等. Kimura 病临床病理学观察 [J]. *江苏医药*, 2011, 37(4): 459-461.
- [10] 张英军, 侯如蓉. 嗜酸性淋巴肉芽肿的临床特点和治疗 [J]. *中国现代医生*, 2012, 50(1): 132-133.
- [11] 俞飒, 姚文丽, 楼志平. 10 例头颈部嗜酸性淋巴肉芽肿的临床诊疗分析 [J]. *口腔医学*, 2011, 31(6): 381-382.
- [12] Fouda MA, Gheith O, Refaie A, et al. Kimura disease: a case report and review of the literature with a new management protocol [J]. *Int J Nephrol*, 2011, 20(10): e673908.
- [13] Abbas S, Jerjes W, Upile T, et al. Treatment of kimura disease with photodynamic therapy: a case study [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2012, 9(1): 83-86.
- [14] 苏克雷雷, 张露, 周迎晨, 等. 中西医结合治疗 1 例 Kimura 病报道 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2011, 12(8): 736-737.
- [15] Sun QF, Xu DZ, Pan SH, et al. Kimura disease: review of the literature [J]. *Intern Med J*, 2008, 38(8): 665-668.

(收稿日期: 2017-03-02 修回日期: 2017-05-09)