

· 临床研究 ·

中老年 Kimura 病患者临床特点分析

张雪晗¹, 焦洋^{2*}, 黄晓明², 曾学军²

(中国医学科学院北京协和医院: ¹ 保健医疗部, ² 全科医学科(普通内科), 北京 100730)

【摘要】目的 评估和比较中老年 Kimura 病患者与青年患者的临床特点, 以期提高对此病的认识。**方法** 回顾性分析 1980 年 1 月至 2020 年 12 月于中国医学科学院北京协和医院经病理确诊的 Kimura 病患者的临床资料, 按照年龄不同分为中老年组(≥ 45 岁)和青年组(18~44 岁)。比较 2 组患者流行病学特点、临床表现、实验室检查、诊治及转归情况。采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。根据数据类型, 分别采用 t 检验、Mann-Whitney U 检验或 χ^2 检验进行组间比较。**结果** 本研究共纳入 Kimura 病患者 52 例, 其中中老年组(≥ 45 岁)20 例(38.5%), 青年组(18~44 岁)32 例(61.5%)。中老年组 Kimura 病患者肿物直径 5.0 (4.0, 6.3) cm, 明显高于青年组的 3.0 (2.0, 4.0) cm, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 出现皮肤瘙痒和皮肤色素沉着的比例分别为 70.0% (14/20) 和 35.0% (7/20), 高于青年组[40.6% (13/32) 和 3.1% (1/32)], 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。2 组之间在性别比例、出现症状到确诊时间、并发症、多部位受累、涎腺受累、血嗜酸性粒细胞数量、血清总免疫球蛋白 E 水平、病理活检部位选取、治疗方式及预后, 差异均无统计学意义。**结论** 中老年 Kimura 病患者并非罕见, 其临床特征与青年患者差别不明显。但中老年患者肿物更大, 且出现皮肤瘙痒和色素沉着更常见。

【关键词】 Kimura 病; 临床特征; 年龄; 中老年

【中图分类号】 R5

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.03.036

Clinical characteristics of middle-aged and elderly patients with Kimura disease

ZHANG Xue-Han¹, JIAO Yang^{2*}, HUANG Xiao-Ming², ZENG Xue-Jun²

(¹ Department of Health Care, ² Department of General Practice (General Internal Medicine), Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】Objective To evaluate and compare the clinical characteristics of middle-aged and elderly Kimura disease patients with young patients, so as to enhance better understanding of the disease. **Methods** The clinical data of the patients with pathologically confirmed Kimura disease in Peking Union Medical College Hospital from January 1980 to December 2020 were collected. The patients were divided into middle-aged and elderly group (≥ 45 years old) and young group (18–44 years old). The epidemiological characteristics, clinical manifestations, results of laboratory examinations, diagnosis, treatment and outcomes of these patients were analyzed retrospectively, and the differences between them were compared. SPSS statistics 22.0 was used for data analysis. According to the different data types, student's t test, Mann-Whitney U test or χ^2 -square test was adopted for comparison between groups. **Results** A total of 52 patients with Kimura disease were included in this study, including 20 cases (38.46%) in the middle-aged and elderly group and 32 cases (61.54%) in the young group. The middle-aged and elderly group had significantly larger tumor size [5.0 (4.0, 6.3) vs 3.0 (2.0, 4.0) cm] and higher proportions of skin itching [70.0% (14/20) vs 40.6% (13/32)] and skin pigmentation [35.0% (7/20) vs 3.1% (1/32)] than the young group (all $P < 0.05$). There were no statistical differences between the 2 groups in gender ratio, time from symptom onset to diagnosis, complications, multi-site involvement, salivary gland involvement, blood eosinophil count, and IgE level, biopsy sites, treatment options and prognosis. **Conclusion** The prevalence of Kimura disease is not rare in the middle-aged and elderly people. Their clinical characteristics does not differ from those of young patients. But larger tumor mass, skin itching and pigmentation are more common in the middle-aged and elderly patients.

【Key words】 Kimura disease; clinical characteristics; age; middle-aged and elderly

This work was supported by National Major Science and Technology Projects of China (2020YFC0841300), and China Medical Board Open Competition Program (20–384).

Corresponding author: JIAO Yang, E-mail: peterpumch@163.com

收稿日期: 2021–06–07; 接受日期: 2021–09–17

基金项目: 科技部公共安全风险防控与应急技术装备(2020YFC0841300); 美国中华医学基金会公开竞标项目(CMB-OC)(20–384)

通信作者: 焦洋, E-mail: peterpumch@163.com

Kimura 病(Kimura disease, KD), 又名嗜酸性淋巴肉芽肿, 是一种少见的慢性淋巴增殖性炎症性疾病^[1,2]。最早在 1937 年由我国学者以“嗜酸性粒细胞增生性淋巴肉芽肿”为名报道^[3]。1948 年日本学者 Kimura 等报道了相关病例后, 国际上多以“Kimura disease”命名此病^[4]。Kimura 病主要表现为头颈部结节及肿物, 常伴有局部淋巴结肿大和唾液腺受累。Kimura 病患者最具特征性的检查结果是外周血嗜酸性粒细胞增高和总免疫球蛋白 E (total immunoglobulin E, TIgE) 水平增高^[5,6]。Kimura 病发病有明显的地域性, 常见于中国、日本及东南亚人群。本病相对罕见, 主要见于青年男性, 男女患病率比例为 (3.5~6):1, 患病高峰年龄在 20~40 岁^[5,6]。中老年患者相关临床观察报道较为少见^[7]。Kimura 病诊断主要依靠病理学检查, 典型的病理特点包括淋巴生发中心增生、大量嗜酸性粒细胞浸润和毛细血管后小静脉增生^[1,2]。但是这些病理特征并非 Kimura 病所特有, 一些恶性疾病, 如霍奇金病和 T 细胞淋巴瘤, 也会有类似的病理表现^[8]。且 Kimura 病发病率低, 中老年患者临床更为罕见, 当中老年人群出现头颈部肿物时, 更易被怀疑为恶性肿瘤。临床医师的不识别可能会导致诊断困难或误诊为恶性疾病, 因此, 了解中老年 Kimura 病的临床特征对诊断仍十分重要。

1 对象与方法

1.1 研究对象

通过中国医学科学院北京协和医院电子病历查询系统, 检索出 1980 年 1 月至 2020 年 12 月于中国医学科学院北京协和医院经病理确诊的年龄 ≥ 45 岁的 Kimura 病患者共 20 例, 并选择同期年龄在 18~44 岁 Kimura 病患者 32 例。纳入患者需有详细病史、完整体格检查及实验室检查资料。

1.2 方法

收集患者病历资料, 回顾患者临床信息。包括患者人口学资料: 性别、年龄及 Kimura 病家族史; 临床表现: 症状及部位; 实验室检查: 血白细胞 (white blood cell, WBC)、嗜酸性粒细胞绝对值 (eosinophil, EOS)、嗜酸性粒细胞百分比、TIgE、肝功能、肾功能、血沉及超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP); 病理结果 (检查标本来自于病变活检或手术切除); 治疗及预后。根据患者年龄, 分为中老年组 (≥ 45 岁) 和青年组 (18~44 岁)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 非正态分布的计量资料, 用中位数 (四分位数间距) $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 采用 Mann-Whitney U 检

验。计数资料用例数 (百分率) 表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床特征比较

本研究共纳入 Kimura 病患者 52 例, 其中中老年组 20 例 (38.5%), 青年组 32 例 (61.5%)。男性 45 例, 女性 7 例; 年龄 18~69 岁, 平均 (39.9 $\pm$ 13.1) 岁。中老年组和青年组的男女比例分别为 9:1 和 5.4:1, 差异无统计学意义。出现症状到确诊时间为 30 (12, 120) 个月, 中老年组和青年组患者确诊时间分别为 60 (24, 114) 和 24 (12, 130) 个月, 差异无统计学意义。

20 例中老年患者均表现为局部包块, 质韧, 均无压迫症状; 肿物为多发性和单发, 2 组差异无统计学意义。中老年组患者出现皮肤瘙痒和皮肤色素沉着均多于青年组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。其余指标比较, 差异均无统计学意义 (表 1)。

记录肿块直径患者 47 例, 肿块直径大小 1.0~12.0 [4.0 (2.5, 5.0)] cm。中老年组肿块直径为 5.0 (4.0, 6.3) cm, 大于青年组的 3.0 (2.0, 4.0) cm, 差异有统计学意义 ($P = 0.007$)。中老年组患者和青年组患者在腮腺受累 [45.0% (9/20) 和 40.6% (13/32)]、颌下腺受累 [5.0% (1/20) 和 9.4% (3/32)]、泪腺受累 [5.0% (1/20) 和 3.1% (1/32)]、头颈部受累 [90.0% (18/20) 和 75.0% (24/32)] 和淋巴结受累 [70.0% (14/20) 和 71.9% (23/32)] 方面比较, 差异均无统计学意义。

2.2 2 组患者实验室检查和病理检查指标比较

2 组患者血嗜酸性粒细胞百分比和绝对值比较, 差异均无统计学意义; 2 组对于病理活检部位选取, 差异无统计学意义 (表 2)。

本研究检测血清 TIgE 患者 20 例, TIgE 水平为 41~5 000 U/L, 中位 1 393 (377, 3 561) U/L, 增高患者 19 例 (95.0%)。青年患者 ($n = 13$) 和中老年患者 ($n = 7$) 血清 TIgE 分别 961 (279, 2 515) 和 4195 (622, 5 000) U/ml, 差异无统计学意义。

20 例中老年患者检测肝功能均正常。2 例中老年患者检测了血清 IgG4, 均在正常范围。20 例中老年患者中有 18 例进行了尿液检查, 仅有 1 例 (1/18, 5.6%) 并发肾病综合征, 与青年组 (4/28, 14.3%) 无显著差异。

2.3 2 组患者治疗及预后情况比较

中老年患者和青年患者在治疗选择上, 差异无统计学意义。随访中 28 例失访, 13 例 (25.0%) 在 1~13 [8.5 (1.5, 12.0)] 年出现复发。中老年患者组和青年组复发率分别为 20.0% (4/20) 和 28.1% (9/32), 差异无统计学意义 (表 3)。

表 1 2 组患者临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics between two groups

Item	Total (n=52)	Young group (n=32)	Middle-aged and elderly group (n=20)	P value
Male[n (%)]	45(86.5)	27(84.4)	18(90.0)	0.694
Time of diagnosis[months, $M(Q_1, Q_3)$]	30(12, 120)	24(12, 120)	60(24, 114)	0.399
Skin lesion[n (%)]				
None	27(51.9)	19(59.4)	8(40.0)	0.255
Itching	27(51.9)	13(40.6)	14(70.0)	0.039
Pigmentation	8(15.4)	1(3.1)	7(35.0)	0.003
Rough skin	3(5.8)	1(3.1)	2(10.0)	0.551
Parotid gland	22(42.3)	13(40.6)	9(45.0)	0.780
Submandibular gland	4(7.7)	3(9.4)	1(5.0)	1.000
Lacrimal gland	2(3.8)	1(3.1)	1(5.0)	1.000
Thromboembolism[n (%)]	5(9.6)	3(9.4)	2(10.0)	1.000
Affected site[n (%)]				0.347
Single	14(26.9)	7(21.9)	7(35.0)	
Multiple	38(73.1)	25(78.1)	13(65.0)	
Head and neck involvement[n (%)]	42(80.8)	24(75.0)	18(90.0)	0.283
Lymph node involvement[n (%)]	37(71.2)	23(71.9)	14(70.0)	1.000

表 2 2 组患者检查结果和病理检查部位比较

Table 2 Comparison of examination results and biopsy site between two groups

Item	Total (n=52)	Young group (n=32)	Middle-aged and elderly group (n=20)	P value
Eosinophil[$\times 10^9/L$, $M(Q_1, Q_3)$]	1.77(0.88, 254)	1.60(0.80, 2.71)	2.04(1.01, 2.31)	0.763
Percentage of eosinophils[% , $M(Q_1, Q_3)$]	20.5(11.8, 30.3)	19.1(11.8, 29.8)	22.9(12.9, 31.3)	0.413
Biopsy site[n (%)]				0.840
Subcutaneous mass	19(36.5)	12(37.5)	7(35.0)	
Gland	16(30.8)	9(28.1)	7(35.0)	
Lymph node	16(30.8)	10(31.2)	6(30.0)	
Subcutaneous mass+lymph node	1(1.9)	1(3.1)	0(0.0)	

表 3 中老年患者与青年患者的治疗和预后比较

Table 3 Comparison of treatment and prognosis between middle-aged and elderly patients and young patients

Item	Total (n=52)	Young group (n=32)	Middle-aged and elderly group (n=20)	P value
Initial treatment				0.617
Surgery	17(32.7)	12(37.5)	5(25.0)	
Glucocorticoid	20(38.5)	11(34.4)	9(45.0)	
Surgery+radiotherapy	15(28.8)	9(28.1)	6(30.0)	
Recurrence				0.756
Yes	13(25.0)	9(28.1)	4(20.0)	
No	11(21.2)	6(18.8)	5(25.0)	
No information	28(53.8)	17(53.1)	11(55.0)	

3 讨 论

本研究显示 Kimura 病在中老年人群并不少见, 占同期住院患者的 1/3 以上。中老年患者肿物最大直径明显大于青年患者, 且更易出现皮肤瘙痒和肿物局部的色素沉着。中老年患者和青年患者在并发症、多部位受累、涎腺受累、血嗜酸性粒细胞数量和 IgE 水平均无显著差别。

本研究结果显示中老年人群 Kimura 病患者中仍以男性为主, 与青年人群无显著差别, 此结果有别于既往研究结果^[7]。这可能是因为本组研究对象

为单中心的中国人群, 而 Kakehi 等^[7]的研究为总结文献报道的病例, 除亚洲外, 还包括欧洲、美洲及非洲的病例。近年来性别对于过敏性疾病的患病率和发病机制的影响有相关报道^[9], 但是具体机制仍不明确, 有待进一步探讨。同时本研究结果显示中老年 Kimura 病患者仍以头颈部受累为主, 占 90.0% (18/20), 还可累及全身多系统。Kimura 病可伴发肾病综合征或蛋白尿, 既往文献报道约 10%~15% Kimura 病患者伴有蛋白尿^[10,11]。本组中老年患者中仅有 1 例(5.6%) 出现肾病综合征, 低于既往文献报道^[10,11]。而在本组的青年 Kimura 病患者中, 肾脏受累比例为 14.3%(5/28), 由于样本量较小, 2 组之间未发现明确统计差异。目前尚未有 Kimura 病肾脏受累和年龄关系的文献报道。中老年 Kimura 病患者是否确实不易出现肾脏受累, 尚未有结论, 可能需要扩大样本量进一步研究随访。

Kimura 病常累及涎腺, 最常见为腮腺^[2,5,6]。本组中老年患者累及涎腺的比例与青年组无差异。既往有文献报道 Kimura 病患者可同时出现双侧唾液腺肿大^[6,12], 本组病例中有 4 例出现双侧腮腺肿大。由于未对所有患者的涎腺行活检或手术切除, 实际涎腺受累的比例可能会更高。Kimura 病患者常累及涎腺的原因至今尚不明确。Tham 等^[12]研究发现

所有涎腺病变均伴有周围结缔组织病变,而结缔组织受累程度重于涎腺,远离淋巴结一侧的腺体结构往往在组织学上是正常的。这些结果提示涎腺病变可能是来自于周围淋巴结病变的延伸。

中老年患者出现头颈部肿物,临床医师首先需要与肿瘤性疾病,如淋巴瘤、Castleman 病及鼻咽癌等相鉴别。Kimura 病诊断主要依靠病理学检查,故在临床中如何获取病理尤为重要,特别是对于多部位受累的患者。针吸活检或是取材组织过小在诊断 Kimura 病中作用有限,最好行手术切除足够多的病变组织。因为 Kimura 病病理特征不是非常特异,至少部分可在其他肿瘤性疾病或发展阶段可见。此外,小块活检组织可能不能反映小叶结构或者肿物的整体组织特征。近年来,随着 IgG4 相关疾病皮肤受累的病例报道增多,有学者观察到皮肤受累的 IgG4 相关疾病和 Kimura 病在临床表现和病理特征上有一些相似性^[13]。IgG4 相关疾病皮肤受累的患者发病中位年龄 63 岁,以男性多见,多出现头颈部皮肤结节,伴有淋巴浸润,也可有全身多系统受累^[1]。故在中老年 Kimura 患者中,特别需要与 IgG4 相关疾病相鉴别。中老年患者亟需鉴别诊断,导致从出现症状到确诊的时间较青年人要长,Kakehi 等^[7]研究显示随着年龄增长,确诊时间明显延长。本研究结果也显示,中老年患者确诊中位时间为 60 个月,而青年患者为 24 个月,这可能与年轻患者对于容貌要求的心理因素相关;且中老年患者肿物直径明显大于青年患者,且皮肤症状发生率高于青年患者,可能也与青年患者诊断时间短相关。

本结果显示,临床医师对于青年和中老年 Kimura 病患者的治疗选择及预后均无显著差别。目前对于 Kimura 病的最佳治疗方案仍未有定论,不同治疗方案各有优缺点^[2,8]。对于单个皮下肿物且没有系统症状的患者,手术切除病灶是首选。肿物体积大的患者手术完全切除很困难,术后复发率较高,对于不完全切除或复发的病例,可以选择手术联合放疗。对于手术不可切除、多病灶或有内脏器官受累的患者,可考虑选择免疫抑制或免疫调节药物,包括口服糖皮质激素、环磷酰胺、硫唑嘌呤或干扰素 α 、沙利度胺等。但当药物减量或停用后,该病又易复发。近研究发现有吸烟史、系统性疾病、仅手术治疗和手术后口服激素的患者复发率高^[14]。白细胞介素 21 和磷酸化的细胞外信号控制激酶 1/2 在 Kimura 患者被激活,磷酸化的细胞外信号控制激酶 1/2 高表达提示疾病复发率低^[15]。本研究仅选自一家研究中心,且为回顾性研究,患者失访率较高,故未能得到患者死亡率及是否发生恶变等结果。

综上, Kimura 病在中老年并不罕见。中老年 Kimura 病患者的临床特征与青年患者差别不大,仍以头颈部肿物为主要表现,伴有血嗜酸性粒细胞增多和 IgE 升高。只是中老年患者肿物更大,且出现皮肤瘙痒和色素沉着更常见。

【参考文献】

- [1] Kottler D, Barete S, Quereux G, *et al.* Retrospective multicentric study of 25 Kimura disease patients: emphasis on therapeutics and shared features with cutaneous IgG4-related disease[J]. *Dermatology*, 2015, 231(4): 367-377. DOI: 10.1159/000439346.
- [2] 胡祖, 伍骥, 吴迪, 等. Kimura 病 1 例报道并 81 例文献复习[J]. *中国骨与关节杂志*, 2015, 4(9): 681-686. DOI: 10.3969/j.issn.2095-252X.2015.09.007.
- [3] Hu T, Wu J, Wu D, *et al.* Kimura disease: a case report and 81 cases literature review[J]. *Chin J Bone Jt*, 2015, 4(9): 681-686. DOI: 10.3969/j.issn.2095-252X.2015.09.007.
- [4] Kim HT, Szeto C. Eosinophilic hyperplastic lymphogranuloma, comparison with Mikulicz's disease[J]. *Proc Chin Med Soc*, 1937, 1:329.
- [5] Kimura T, Yoshimura S, Ishikawa E. On the unusual granulation combined with hyperplastic changes of lymphatic tissues[J]. *Trans Soc Pathol Jpn*, 1948, 37:179-180.
- [6] Sun QF, Xu DZ, Pan SH, *et al.* Kimura disease: review of the literature[J]. *Intern Med J*, 2008, 38(8): 668-672. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2008.01711.x.
- [7] Chen H, Thompson LD, Aguilera NS, *et al.* Kimura disease: a clinicopathologic study of 21 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(4): 505-513. DOI: 10.1097/00000478-200404000-00010.
- [8] Kakehi E, Kotani K, Otsuka Y, *et al.* Kimura's disease: effects of age on clinical presentation[J]. *QJM*, 2020, 113(5): 336-345. DOI: 10.1093/qjmed/hcz312.
- [9] Zhang X, Jiao Y. The clinical pathological characteristics of Kimura disease in Chinese patients[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(12): 3661-3667. DOI: 10.1007/s10067-019-04752-6.
- [10] Sivoux V, Curt F, Oryszczyn MP, *et al.* Role of gender and hormone-related events on IgE, atopy, and eosinophils in the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(3): 491-498. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.05.027.
- [11] Ren S, Li XY, Wang F, *et al.* Nephrotic syndrome associated with Kimura's disease: a case report and literature review[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 316. DOI: 10.1186/s12882-018-1123-y.
- [12] Matsuo T, Tanaka T, Kinomura M. Nephrotic syndrome during the tapering of oral steroids after pathological diagnosis of Kimura disease from a lacrimal gland mass: case report and review of 10 Japanese patients[J]. *J Clin Exp Hematop*, 2017, 57(3): 147-152. DOI: 10.3960/jslrt.17028.
- [13] Tham KT, Leung PC, Saw D, *et al.* Kimura's disease with salivary gland involvement[J]. *Br J Surg*, 1981, 68(7): 495-497. DOI: 10.1002/bjs.1800680718.
- [14] vHattori T, Miyanaga T, Tago O, *et al.* Isolated cutaneous manifestation of IgG4-related disease[J]. *J Clin Pathol*, 2012, 65(9): 815-818. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-200749.
- [15] Chen QL, Li CX, Shao B, *et al.* Expression of the interleukin-21 and phosphorylated extracellular signal regulated kinase 1/2 in Kimura disease[J]. *J Clin Pathol*, 2017, 70(8): 684-689. DOI: 10.1136/jclinpath-2016-204096.
- [16] Chen QL, Dwa S, Gong Z, *et al.* Kimura's disease: risk factors of recurrence and prognosis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11): 21414-21420.