



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.021

· 继续教育园地 ·

IgG4 相关性内分泌疾病的研究进展

张兰 邓敏 范小云

[摘要] IgG4 相关性疾病(IgG4-RD)是一种由免疫介导的慢性纤维化炎症疾病,典型的病理特点是多器官、系统 IgG4⁺浆细胞浸润,伴席纹状纤维化和(或)闭塞性静脉炎。其发病机制尚不清楚。IgG4-RD 可累及内分泌系统,如 IgG4 相关性甲状腺炎和垂体炎。鉴于目前临床对 IgG4 相关性内分泌疾病的认知缺乏,本文对这一领域的相关研究进行简要概述。

[关键词] IgG4 相关性疾病; IgG4 相关性甲状腺疾病; IgG4 相关性垂体炎

[中图分类号] R58 **[文献标识码]** A

IgG4 相关性疾病(IgG4-RD)是一种由免疫介导的多系统、多器官的慢性炎症性疾病,常表现为受累器官 IgG4⁺浆细胞浸润、纤维化和闭塞性静脉炎,常伴有血清 IgG4 水平升高(≥ 135 mg/dl)^[1-2],临床表现多样、无特异性,糖皮质激素治疗效果较好。IgG4 相关内分泌疾病较为罕见,目前相关研究较少,尚无统一的诊断标准及治疗方案。本文结合已有研究,介绍 IgG4-RD 在内分泌各腺体中相关临床表现和诊治情况,以期提高临床医生对此类疾病的认识。

一、IgG4-RD

IgG4-RD 的报道可追溯到上世纪 90 年代末,2003 年首次观察到 IgG4-RD 患者的全身特征,引入 IgG4-RD 概念,随后许多国家开展了相关的临床研究,2010 年 IgG4-RD 正式被命名,但其病因和发病机制尚不清楚,目前研究认为与在易感基因调控下,环境、感染或过敏等因素触发免疫紊乱,以及 Annexin A11^[3]和 galactin-3^[4]等抗原驱动的免疫反应有关。IgG4-RD 的流行病学资料较少,该病全世界散发,亚洲报道病例数较多,估计日本 IgG4-RD 发病率为 0.28~1.08/10 万人^[5]。IgG4-RD 可累及多器官、多系统,目前已知可达 40 多处。其临床表现取决于疾病累及的器官、所处阶段和持续时间。2012 年 Umehara 等^[6]提出了 IgG4-RD 的诊断标准:(1)器官感染(以弥漫性或肿瘤性肿大的形式)或器官紊乱的特征性症状;(2)血清 IgG4 水平升高(> 135 mg/dl);(3)组织病理学检查中观察到淋巴浆细胞浸润和纤维化:每高倍镜下 IgG4⁺细胞浸润 > 10 个,IgG4⁺/IgG⁺细胞比值 $> 40\%$;同时满足上述 3 条可确诊,满足(1)+(3)为可疑,满足(1)+(2)为怀疑。需要注意的是,不同受累器官应该有不同 IgG4 阳性浆细胞计数标准。糖皮质激素是目前治疗 IgG4-RD 的一线药物,Masaki 等^[7]建议应用泼尼松龙 0.6 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,每 2 周逐渐减少 10%,维持 10 mg/d 至少 3 个月,再根据患者具体病情确定个体化后续维持剂量。硫唑嘌呤、霉酚酸酯和甲氨

蝶呤常用作备选药物和(或)糖皮质激素治疗后的维持治疗^[8]。对于复发或难治性 IgG4-RD,也可考虑采用生物化合物(利妥昔单抗)或生长抑制剂(他莫昔芬)治疗。

二、IgG4 相关内分泌疾病

IgG4-RD 可累及多器官、多系统,内分泌系统也被逐渐报道,但较为罕见^[9],甲状腺受累报道相对较多^[10],但也仅占 IgG4-RD 病例的 4%~6%,而垂体受累则仅占 1.5%。此类疾病与 IgG4-RD 诊断标准相似,但目前没有明确提出每高倍镜下甲状腺组织的 IgG4 阳性淋巴细胞细胞计数标准,IgG4 水平升高也可能发生在其他疾病中,如慢性炎症状态、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等,同时病理组织难以获得,且获得的组织病理结构和免疫组化检查结果也可能与其他类型病变无显著差异,使得 IgG4 相关内分泌疾病的诊断较为困难。在治疗方面,此类疾病与 IgG4-RD 相似,但在治疗中需要评估,尽量做到个体化治疗,如 IgG4 相关甲状腺疾病主要以调整和尽早恢复甲状腺激素水平为主,某些 IgG4 相关垂体炎使用小剂量糖皮质激素也可发挥很好的临床疗效^[11]。

1. IgG4 相关性甲状腺疾病

IgG4 相关性甲状腺疾病是近年来发现的一种新疾病,于 2011 年首次被提出,其分型包括里德尔甲状腺炎(RT)、IgG4 相关性桥本甲状腺炎(IgG4-RHT)、纤维变性桥本甲状腺炎(FVHT)及 IgG4 水平升高的 Graves 病^[12]。目前各类型疾病的流行病学和发病机制均不清楚,缺乏明确诊断标准。总结各类型疾病特点见表 1^[13-15]。

RT 也被称为侵袭性纤维性甲状腺炎,可出现甲状腺外纤维化,如腹膜后纤维化、胰腺纤维化、纵隔纤维化、眼眶假瘤、硬化性胆管炎等,常被认为与“多灶性纤维硬化”有关。对于 RT 存在甲状腺功能减退的患者,主要使用糖皮质激素联合左旋甲状腺素治疗,FVHT 主要补充左旋甲状腺素以维持甲状腺功能正常,目前尚无临床证据证明糖皮质激素在 FVHT 治疗中的疗效^[16],因此二者需要鉴别。主要鉴别点在于 RT 存在甲状腺外的纤维化和闭塞性静脉炎,无典型的 Hürthle 细胞化生。FVHT 的抗甲状腺抗体明显升高,甲状腺呈弥漫性纤维化,且病变局

基金项目:重庆市南岸区科技计划项目

作者单位:400060 重庆市职业病防治院内分泌代谢科

通讯作者:范小云,E-mail:hengqing100@163.com

表 1 IgG4 相关甲状腺疾病临床特点

疾病类型	发病率	临床表现	甲状腺功能	病理特点	其他器官受累	甲状腺超声特点	抗甲状腺抗体	治疗方案
RT	占整个人群 1.06/10 万 ^[13]	颈部压迫症状;部分手足抽筋;甲状腺肿大,硬度高,活动度差,无压痛	少部分缓慢发展为甲状腺功能减退	甲状腺及其周围组织的大量纤维化 ^[9]	有	低回声,血流信号减少	多升高	糖皮质激素,免疫抑制剂等;甲减时补充优甲乐
IgG4-RHT	尚不明确	颈部压迫症状;甲状腺增大	迅速出现甲状腺功能减退	滤泡间纤维化伴淋巴浆浸润和滤泡细胞变性	无	弥漫性低回声	升高	优甲乐维持正常甲状腺功能
FVHT	尚不明确	颈部压迫症状;甲状腺在短期内明显增大,质硬,活动度差	明显的甲状腺功能减退	甲状腺实质纤维化,伴大量淋巴细胞浸润,但病变均仅局限于甲状腺组织内	无	低回声,血流信号增加	明显升高	优甲乐维持正常甲状腺功能
IgG4 水平升高的 Graves 病	尚不明确;占 Graves 病 6.0 ~ 11.1% 之间,年龄偏大,男性居多	容易发展为 Graves 眼病 ^[14]	甲状腺功能亢进	淋巴浆细胞浸润伴间质纤维化和 Hürthle 细胞改变 ^[15]	无	弥漫性低回声	少见	抗甲状腺药物

限在甲状腺内^[17]。据此推测 FVHT 可能是 IgG4-RHT 的一种亚型,尽管目前还没有明确的组织学标准来区分它们。

部分 Graves 病患者伴有血清 IgG4 水平升高,但目前报道较少且多为男性,组织学依据不足。此类疾病容易发展为 Graves 眼病^[14],对抗甲状腺药物非常敏感,抗甲状腺治疗后容易出现甲状腺功能减退,不需要使用糖皮质激素。

对于耐药和具有侵袭性的甲状腺疾病,需要警惕 IgG4 相关的甲状腺疾病,并且应对所有这些患者进行免疫组化检查以评估 IgG4⁺/IgG^[18]。在临床环境中对其进行正确的识别,对于进一步了解其发病机制、病程及治疗具有重要意义。

2. IgG4 相关性垂体炎

垂体是 IgG4-RD 罕见的受累器官, IgG4 相关性垂体炎 (IgG4-RH) 仅占全身 IgG4-RD 病例的 1.5%。2004 年, van der Vliet 等^[19] 报告了首例 IgG4-RH, 为 66 岁女性,除唾液腺、胰腺和腹腔存在炎症假瘤外,CT 发现蝶鞍肿块,出现继发性甲状腺功能减退。垂体活检是诊断 IgG4-RH 的金标准,但其为侵入性检查方法,为了避免经蝶窦手术引发的并发症,2011 年 Leporati 等^[20] 提出了 IgG4-RH 替代诊断标准: (1) 垂体单核细胞浸润,淋巴细胞和浆细胞增多,每高倍镜视野下可见 10 个以上的 IgG4 阳性细胞; (2) 在垂体 MRI 中可见蝶鞍肿块和(或)垂体柄增粗,其他组织活检提示自身免疫性疾病,伴有 IgG4 阳性细胞浸润; (3) 血清中 IgG4 水平升高 (>140 mg/dl),糖皮质激素治疗后蝶鞍肿块缩小,症状改善。Bernreuther 等^[21] 回顾分析了 29 例最初被诊断为原发性垂体炎(淋巴细胞性垂体炎、肉芽肿性垂体炎和未明确诊断的垂体炎)的患者,根据组织学和免疫组化分析结果,12 例(41.4%) 可以重新归类为 IgG4-RH。可见 IgG4-RH 的病理结构和免疫组化检查结果可能与其他类型垂体炎无显著差异,容易误诊。

目前 IgG4-RH 相关研究多以病例报道为主,回顾有关 IgG4-RH 临床特点的相关综述^[20,22-25], 可以看出不同性别患者呈现出一些差异:男性发病率更高,年龄更大,血清 IgG4 水平更高,合并的受累器官更多;而女性则以孤立性垂体炎更多见。男性和女性在组织病理学特征和血浆细胞计数方面尚无法比

较^[26],对糖皮质激素的反应相当。据此推测, IgG4-RH 可能包括两种不同形式:一种发生于中老年男性,主要是作为系统性 IgG4-RD 的一部分,具有高 IgG4 血清水平和其他器官的参与;另一种发生于年轻女性,可能为仅存在于垂体的一种自身免疫性疾病。Koide 等^[27] 报道,1 例女性分娩后不久出现 IgG4-RH,接受泼尼松龙治疗后垂体肿胀明显缓解,垂体功能恢复,提示年轻女性垂体炎患者需要高度警惕 IgG4-RH。

IgG4-RH 尚缺乏全面的流行病学、临床、血清学、组织病理学及免疫组化分析。IgG4-RH 的诊断需谨慎,在没有进行垂体组织活检时,建议只有在出现其他表现时[如其他器官受累和(或)血清 IgG4 升高时],才可作出结论性诊断。此外,垂体炎和肥厚性硬脑膜炎是 IgG4-RD 颅内受累的两个主要表现,当患者出现硬脑膜炎或因糖皮质激素剂量减少而复发时,也应考虑诊断 IgG4-RH^[28]。

3. IgG4 相关性胰腺炎

IgG4 相关性胰腺炎又称为 1 型自身免疫性胰腺炎 (AIP), 发病年龄多超过 60 岁,男性发病率约为女性的 3 倍,组织病理学特征包括大量浆细胞和淋巴细胞浸润、胰周组织纤维化和部分胰腺内外呈闭塞性静脉炎表现。IgG4 > 140 mg/dl 在 1 型 AIP 中具有很高的敏感性和特异性,目前 IgG4 > 2 倍的正常值 (>280 mg/dl) 已被用作国际共识诊断标准 (ICDC) 的 1 级标准^[29]。1 型 AIP 常表现为无痛性梗阻性黄疸,78% 的 1 型 AIP 合并糖尿病,糖尿病可以发生在 AIP 之前 (33%)、同时 (52%) 或在糖皮质激素治疗之后 (14%)^[30],当胰腺占位继发糖尿病或既往糖尿病加重时应该考虑此病。Yamada 等^[31] 描述了 1 例 79 岁的女性 1 型 AIP 患者,糖尿病是其唯一表现,经糖皮质激素治疗 1 个月后,其血糖水平控制平稳,且并未使用降糖药物。可见, AIP 相关的高血糖症状可能在使用糖皮质激素后完全消失。

4. IgG4 相关的其他内分泌腺疾病

与 IgG4 相关的肾上腺病变极为罕见,据报道其存在两种形式,一种是 IgG4 相关的肾上腺钙化纤维肿瘤^[32],病理表现为组织严重的纤维化、局灶性钙化,只有稀疏的淋巴浆细胞浸润;

另一种是 IgG4 相关的肾上腺炎性假瘤^[33],病理检查见有大量的 IgG4 阳性淋巴细胞,而没有典型的纤维钙化灶,这可能是肾上腺钙化纤维瘤的前驱病变。目前报道的病例均为意外发现,无任何临床症状,肾上腺皮质激素正常,未记录血清 IgG4 水平,采用手术切除治疗,无糖皮质激素治疗数据。因此存在于肾上腺的无功能肿块需要警惕 IgG4 相关的肾上腺病变,可能存在除手术以外的治疗方法。

虽然与 IgG4 相关的甲状旁腺病变目前尚无研究报道,早期报道 RT 可出现低钙血症,可能与甲状旁腺参与了纤维炎症有关^[34]。有研究报道 IgG4-RD 患者出现明显高钙血症^[35],甲状旁腺素水平升高,但^{99m}Tc-MIBI 显像及甲状腺超声检查未发现原发性甲状旁腺功能亢进,经糖皮质激素治疗后甲状旁腺激素和血清钙水平逐渐恢复正常,表明高钙血症可能与 IgG4-RD 有关。

三、小结

IgG4-RD 涉及多个系统病变,内分泌腺病变相当罕见。甲状腺和垂体疾病在 IgG4 相关内分泌疾病中所占比例最高,但其诊断仍存在困难。目前仍无足够可靠的研究评估 IgG4-RD 与内分泌疾病之间的联系,但对于甲状腺肿大伴或不伴甲状腺功能减退、垂体占位伴或不伴垂体功能低下及胰腺占位继发糖尿病或既往糖尿病加重均需考虑 IgG4-RD 的可能。

参考文献

- [1] Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease [J]. N Engl J Med, 2012, 366(6): 539-551.
- [2] 张霞, 张文. IgG4 相关性疾病概述 [J]. 临床内科杂志, 2019, 36(4): 217-220.
- [3] Hubers LM, Vos H, Schuurman AR, et al. Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease [J]. Gut, 2018, 67(4): 728-735.
- [4] Perugino CA, AlSalem SB, Mattoo H, et al. Identification of galectin-3 as an autoantigen in patients with IgG4-related disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143(2): 736-745. e6.
- [5] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4-RD): general concept and details [J]. Mod Rheumatol, 2012, 22(1): 1-14.
- [6] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011 [J]. Mod Rheumatol, 2012, 22(1): 21-30.
- [7] Masaki Y, Shimizu H, Sato Nakamura T, et al. IgG4-related disease: diagnostic methods and therapeutic strategies in Japan [J]. J Clin Exp Hematop, 2014, 54(2): 95-101.
- [8] Perugino CA, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Emerging treatment models in rheumatology: IgG4-related disease: insights into human immunology and targeted therapies [J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(9): 1722-1732.
- [9] Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients [J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(9): 2466-2475.
- [10] 余洋, 高莹. 与 IgG4 相关的甲状腺疾病的研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2019, 36(4): 228-231.
- [11] Harano Y, Honda K, Akiyama Y, et al. A case of IgG4-related hypophysitis presented with hypopituitarism and diabetes insipidus [J]. Clin Med Insights Case Rep, 2015, 8: 23-26.
- [12] Kottahachchi D, Topliss DJ. Immunoglobulin G4-related thyroid diseases [J]. Eur Thyroid J, 2016, 5(4): 231-239.
- [13] Watanabe T, Maruyama M, Ito T, et al. Clinical features of a new disease concept, IgG4-related thyroiditis [J]. Scand J Rheumatol, 2013,

42(4): 325-330.

- [14] Yu SH, Kang JG, Kim CS, et al. Clinical implications of immunoglobulin G4 to graves' ophthalmopathy [J]. Thyroid, 2017, 27(9): 1185-1193.
- [15] Nakasone Y, Oguchi K, Sato Y, et al. Rapid conversion of autoimmune hypophysitis to an empty sella with immediate lowering of the serum IgG4 level. Case Report [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2015, 36(2): 112-114.
- [16] Dutta D, Ahuja A, Selvan C. Immunoglobulin G4 related thyroid disorders: diagnostic challenges and clinical outcomes [J]. Endokrynol Pol, 2016, 67(5): 520-524.
- [17] Hennessey JV. Clinical review: Riedel's thyroiditis; a clinical review [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(10): 3031-3041.
- [18] Rotondi M, Carbone A, Coperchini F, et al. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: IgG4-related thyroid autoimmune disease [J]. Eur J Endocrinol, 2019, 180(5): R175-R183.
- [19] van der Vliet HJ, Perenboom RM. Multiple pseudotumors in IgG4-associated multifocal systemic fibrosis [J]. Ann Intern Med, 2004, 141(11): 896-897.
- [20] Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, et al. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): 1971-1980.
- [21] Iseda I, Hida K, Tone A, et al. Prednisolone markedly reduced serum IgG4 levels along with the improvement of pituitary mass and anterior pituitary function in a patient with IgG4-related infundibulo-hypophysitis [J]. Endocr J, 2014, 61(2): 195-203.
- [22] Decker L, Crawford AM, Lorenzo G, et al. IgG4-related hypophysitis: case report and literature review [J]. Cureus, 2016, 8(12): e907.
- [23] Shikuma J, Kan K, Ito R, et al. Critical review of IgG4-related hypophysitis [J]. Pituitary, 2017, 20(2): 282-291.
- [24] Li Y, Gao H, Li Z, et al. Clinical characteristics of 76 patients with IgG4-related hypophysitis: A systematic literature review [J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019: 538264.
- [25] Bernreuther C, Illies C, Flitsch J, et al. IgG4-related hypophysitis is highly prevalent among cases of histologically confirmed hypophysitis [J]. Brain Pathol, 2017, 27(6): 839-845.
- [26] Uccella S, Amaglio C, Brouland JP, et al. Disease heterogeneity in IgG4-related hypophysitis: report of two histopathologically proven cases and review of the literature [J]. Virchows Arch, 2019, 475(3): 373-381.
- [27] Koide H, Shiga A, Komai E, et al. Prednisolone-responsive postpartum IgG4-related hypophysitis [J]. Intern Med, 2018, 57(3): 367-375.
- [28] Ngaosuan K, Trongwongsa T, Shuangshoti S. Clinical course of IgG4-related hypophysitis presenting with focal seizure and relapsing lymphocytic hypophysitis [J]. BMC Endocr Disord, 2015, 15: 64.
- [29] Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the international association of pancreatology [J]. Pancreas, 2011, 40(3): 352-358.
- [30] Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, et al. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2013 II. extrapancreatic lesions, differential diagnosis [J]. J Gastroenterol, 2014, 49(5): 765-784.
- [31] Yamada T, Hiraoka E, Miyazaki T, et al. Diabetes as first manifestation of autoimmune pancreatitis [J]. Am J Med Sci, 2017, 353(5): 498-499.
- [32] Wu T, Zhu P, Duan X, et al. Calcifying fibrous pseudotumor of the adrenal gland: a rare case report [J]. Mol Clin Oncol, 2016, 5(3): 252-254.
- [33] Saeger W, Lohe B, Engels CL, et al. IgG4-associated adrenalitis—a case report [J]. Endocr Pathol, 2018, 29(3): 294-298.
- [34] Chopra D, Wool MS, Crosson A, et al. Riedel's struma associated with subacute thyroiditis, hypothyroidism, and hypoparathyroidism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1978, 46(6): 869-871.
- [35] Hasegawa S, Mine S, Hagiwara S. IgG4-related disease combined with autoimmune hemolytic anemia and steroid-responsive transient hypercalcemia [J]. Clin Med Insights Case Rep, 2015, 8: 51-55.

(收稿日期: 2020-03-18)

(本文编辑: 张一冰)