



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.021

· 病例报告 ·

IgG4 相关疾病一例

黄慧 吴冰

[关键词] IgG4 相关疾病; 消化系统; 甲状腺; 泪腺; 唾液腺; 糖皮质激素

[中图分类号] R576

[文献标识码] B

患者,男,56岁,2018年8月20日因全面体检于我科就诊,未诉不适,体格检查无特殊。既往有肾囊肿、右肩关节慢性骨损伤病史,否认高血压、糖尿病病史,否认药物、食物过敏史。入院实验室检查结果:WBC 计数 $4.57 \times 10^9/L$ ($3.97 \sim 9.15 \times 10^9/L$, 括号内为正常参考值范围,以下相同),中性粒细胞百分比 73.9% ($50.0\% \sim 70.0\%$),嗜酸粒细胞百分比 2.8% ($0.5\% \sim 5.0\%$),淋巴细胞百分比 19% ($20\% \sim 40\%$),免疫球蛋白 (IgG) 533 mg/dl ($751 \sim 1560$ mg/dl),补体 C3 73.8 mg/dl ($79 \sim 152$ mg/dl),血清脂肪酶 45 U/L ($1 \sim 60$ U/L)。腹部 MRI 检查提示胰腺体积缩小,实质内未见明显异常信号影。胃镜检查提示:萎缩性胃炎伴糜烂,十二指肠球炎。肠镜检查提示:回肠末端溃疡、盲肠炎性改变。病理检查提示:回肠末端慢性炎症,淋巴组织增生;盲肠慢性活动性炎,伴大量嗜酸粒细胞浸润。诊断考虑:胃炎、十二指肠球炎、结肠溃疡。给予埃索美拉唑、麦滋林等治疗 14 天后复查胃镜提示无明显好转。2018 年 10 月 19 日因劳累、少量饮酒出现阵发性上腹部胀痛,就诊于外院,查血、尿淀粉酶正常,腹部超声未见明显异常。结合同年 8 月的胃、肠镜检查结果,考虑为“胃肠炎”,给予雷贝拉唑、伊托必利、复方阿嗪米特肠溶片及胃苏颗粒治疗 10 余天后,症状无明显缓解。于 2018 年 11 月 1 日因间断性上腹部胀痛 2 周于我科就诊,以空腹痛、夜间痛为著,凌晨 2 时左右出现疼痛,进食后略有缓解。无发热、黄疸、恶心、呕吐、腹泻、肌痛、乏力等。入院体格检查:T $36.5^\circ C$, R 18 次/分, P 80 次/分, Bp 120/70 mmHg。剑突下轻压痛,无反跳痛、肌紧张。心肺体格检查未见异常。实验室检查结果:WBC 计数 $5.41 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 80.0%,嗜酸粒细胞百分比 1.5%,淋巴细胞百分比 13.1%,IgG 533 mg/dl,空腹血糖 6.86 mmol/L ($3.89 \sim 6.11$ mmol/L),糖化血红蛋白 6.5% ($4.0\% \sim 6.0\%$),血清脂肪酶 209 U/L,糖类抗原 (CA) 199 55.9 U/ml ($0 \sim 37.0$ U/ml),IgG4 205 mg/dl (<135 mg/dl),血、尿淀粉酶正常。腹部 MRI 检查提示:胰腺略增粗,边缘不光整,实质内信号欠均匀,T1WI 像信号减低,T2WI 及 DWI 像信号增高,胰周脂肪间隙清晰,未见明显渗出信号影(图 1A),符合自身免疫性胰腺炎表现。诊断考虑:IgG4 相关疾病自身免疫性胰腺炎 (IgG4-AIP)。2018 年 11 月 6 日开始

给予糖皮质激素治疗:强的松 40 mg 口服,每日 1 次。经糖皮质激素治疗后患者临床症状迅速缓解,复查 MRI 提示胰腺肿胀逐渐好转,CA-199 正常,随后强的松每周减量 10 mg 至每日 20 mg 后,每两周减量 5 mg 至 2019 年 1 月 20 日 5 mg 口服每日 1 次后,患者要求停用糖皮质激素。2019 年 3 月复查 WBC 计数 $3.94 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 64.6%,嗜酸粒细胞百分比 5.1%,淋巴细胞百分比 22.8%,空腹血糖 5.64 mmol/L,糖化血红蛋白 6.2%,IgG 530 mg/dl,补体 C3 72.7 mg/dl,血清脂肪酶 130 U/L,CA199 9.1 U/ml,IgG4 84 mg/dl。复查腹部 MRI 提示胰腺实质内未见明显异常信号影。2019 年 10 月随访时自诉眼干、口干、乏力不适,遂收住院治疗。入院实验室检查结果:WBC 计数 $4.14 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 70.2%,嗜酸粒细胞百分比 3.8%,淋巴细胞百分比 20.0%,IgG 557 mg/dl,空腹血糖 5.88 mmol/L,糖化血红蛋白 5.7%,血清脂肪酶 20 U/L,CA199 7.6 U/ml,IgG4 197 mg/dl;甲状腺功能、抗甲状腺过氧化物酶抗体、促甲状腺素受体抗体均正常。腹部 MRI 检查示胰腺尾部体积缩小,边缘欠光整,实质内未见明显异常信号影,胰周脂肪间隙清晰,未见明显渗出信号影(图 1B)。胃、肠镜检查结果未见异常。甲状腺超声检查示:左侧叶结节 $1.0\text{ cm} \times 0.8\text{ cm}$,

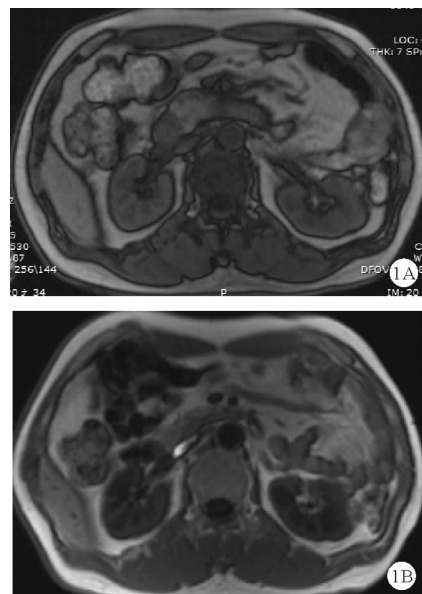


图 1 患者腹部 MRI 检查

(A:2018 年 11 月 4 日;B:2019 年 10 月 13 日)

作者单位:730050 兰州,解放军联勤保障部队第 940 医院干部病房

通讯作者:吴冰,E-mail:wb1124@sina.com

为新发病变。眼科检查提示:干眼症。唾液腺核医学显像检查提示:腮腺、颌下腺分泌减少。唇腺活检提示:涎腺组织、间质纤维、脂肪组织增生,局灶较多淋巴单核细胞浸润,导管囊状扩张,IgG4(+)。诊断为 IgG4 相关疾病(IgG4-RD),再次给予糖皮质激素治疗后,口干、眼干症状迅速缓解,甲状腺形态正常。此后随访未再复发。

讨 论

IgG4-RD 是一种自身免疫介导的炎症纤维化疾病,可造成器官肿大、组织破坏甚至器官功能衰竭^[1]。2003 年 Kamisawa 等^[2]首次描述了 IgG4-RD 在胰腺和胰腺外器官中的病理表现,并将该类疾病命名为 IgG4-RD。目前认为 IgG4-RD 的发病机制主要是辅助性 T 细胞 2(Th2)和调节性 T 细胞(Treg)介导的免疫反应异常及过敏反应,包括相关的各种细胞因子^[3-4]。2011 年 Umehara 等^[5]制定了 IgG4-RD 的综合诊断标准:(1)1 个或多个器官弥漫/局部肿胀或团块;(2)血清 IgG4 > 135 mg/dl;(3)组织病理学表现为淋巴细胞和浆细胞浸润及纤维化;IgG4 阳性浆细胞浸润,IgG4 阳性与 IgG 阳性细胞比例 > 40%,且 IgG4 阳性浆细胞超过 10 个/高倍视野。确诊:(1)+(2)+(3);很可能诊断:(1)+(3);可能诊断:(1)+(2);不太可能诊断:(1)。当患者以某一器官受累表现为主时,如果满足该器官的特异性诊断标准,亦可明确诊断 IgG4-RD。2015 年第一个 IgG4-RD 国际专家共识意见^[6]推荐诊断必须进行全面的、系统的病史采集、体格检查,同时组织活检对除外其他类似疾病具有重要意义。该共识明确了对所有有症状的活动性 IgG4-RD 患者均需要进行治疗,糖皮质激素是首选。对多器官受累、血清 IgG4 水平明显升高、累及近端胆管或既往曾有复发的患者,在诱导治疗达到临床缓解后,建议进行 2~3 年的维持治疗。维持治疗可以选用小剂量糖皮质激素、免疫抑制剂或利妥昔单抗。

回顾本例患者,病程较长,多个器官非同时出现病变,先后出现胃肠道、胰腺、甲状腺、泪腺、唾液腺等器官病变,极易诊断为消化内科、胰腺外科、内分泌科等各个专科疾病。患者首次就诊无明显临床症状,临床资料提示中性粒细胞升高、补体 C3 降低,腹部 MRI 检查提示胰腺体积缩小,胃镜检查提示萎缩性胃炎伴糜烂,十二指肠球炎,肠镜检查提示回肠末端溃疡、盲肠炎性改变,病理检查提示淋巴组织增生、大量嗜酸粒细胞浸润。虽给予抑酸、保护胃黏膜等治疗 2 周,但胃镜结果提示病变无明显改善,确诊 IgG4-RD 给予糖皮质激素治疗后再次复查胃、肠镜提示病变痊愈,也说明 IgG4-RD 少部分患者可合并炎症性肠病^[7]。IgG4-RD 需与嗜酸细胞性胃肠炎相鉴别:本例患者无过敏史,无胃肠道症状和体征,外周血嗜酸粒细胞不高,不支持嗜酸细胞性胃肠炎诊断。有研究表明低补体血症或存在免疫复合物和 IgE 或嗜酸性粒细胞增高也可能出现于 IgG4-RD 患者中^[8]。本例患者 2 个月后再以腹痛就诊,临床资料提示中性粒细胞、CA199、血糖、血清脂肪酶、IgG4 水平均升高,腹部 MRI 检查提示胰腺肿胀。有时 IgG4-AIP 与胰腺癌鉴别困难,部分胰腺癌患者也可伴有血清 IgG4 水平升高。Van Heerde 等^[9]提出 CA199 < 74 U/ml 且 IgG4 > 100 mg/dl 可用于鉴别 IgG4-AIP 与胰腺癌,敏感度为 94%,特异度为 100%。本例患者 CA199、IgG4 水平均升高,糖皮质激素治疗后腹痛症状迅速缓解,10 天

后复查胰腺 MRI 提示胰腺肿胀程度减轻,CA199 水平正常,胰腺未见肿块、胰管扩张,后期多次复查胰腺形态恢复正常,可除外胰腺癌诊断。糖皮质激素治疗 2 个月后停用,9 个月后又出现甲状腺、泪腺及唾液腺病变,IgG4 水平再次升高,再次给予糖皮质激素治疗后,临床症状缓解,IgG4 水平下降,提示过早停用糖皮质激素可出现 IgG4-RD 的复发,复发可在胰腺外器官,因此需糖皮质激素维持治疗,减少复发。IgG4-RD 需与 Graves 病、干燥综合征等疾病相鉴别,血清 IgG4 水平升高与唇腺活检结合诊断的特异度提高,提示必要的组织活检为疾病的诊断及鉴别提供了依据。

IgG4-RD 的发病率约为 0.28~1.08/100 000^[10],目前已发现其可累及 40 余种器官^[11],主要累及的器官和系统包括胰腺、胆管、肝脏、唾液腺、肺、乳腺、淋巴结、皮肤和中枢神经系统等。IgG4-RD 临床表现具有非特异性且多样化,糖皮质激素治疗 2 周左右可以观察到疗效,表现为受累器官肿胀减轻(临床、影像学评估),血清 IgG4 水平下降^[12]。小剂量糖皮质激素的维持治疗可减少复发。如果将血清学检查、影像学检查及病理学特点和治疗反应等综合评估,可提高诊断价值。本例患者每次就诊均进行了系统的检查,各项指标对比清晰,临床资料较全面,对了解疾病的发展变化提供了依据。

参 考 文 献

- [1] 季兰岚,张卓莉. 2015 年 IgG4 相关疾病诊断及治疗国际专家共识推荐意见解读[J]. 中国实用内科杂志,2017,37(4):301-302.
- [2] Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease[J]. J Gastroenterol, 2003, 38(10):982-984.
- [3] Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease[J]. Curr Opin Rheumatol, 2011, 23(1):114-118.
- [4] Tanaka A, Moriyama M, Nakashima H, et al. Th2 and regulatory immune reactions contribute to IgG4 production and the initiation of Mikulicz disease[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(1):254-263.
- [5] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease(IgG4-RD), 2011[J]. Modern Rheumatology, 2012, 101(1):795.
- [6] Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus-Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(7):1688-1699.
- [7] Tsen A, Alishahi Y, Rosenkranz L. Autoimmune pancreatitis and inflammatory bowel disease; an updated review[J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51(3):208-214.
- [8] Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal[J]. J Gastroenterol, 2006, 41(7):626-631.
- [9] Van Heerde MJ, Buijs J, Hansen BE, et al. Serum level of CA19-9 increases ability of IgG4 test to distinguish patients with autoimmune pancreatitis from those with pancreatic carcinoma[J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(6):1322-1329.
- [10] Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, et al. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009[J]. Int J Rheumatol, 2012, 2012:358371.
- [11] Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, et al. The clinical spectrum of IgG4-Related Disease[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(12):1203-1210.
- [12] Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease[J]. Lancet, 2015, 385(9976):1460-1471.

(收稿日期:2020-12-07)

(本文编辑:周三凤)