

## · 病例报告 ·

## 以糖尿病为首发表现的自身免疫性胰腺炎 1 例并文献复习

张霄旦 杜弢 李万根

**Autoimmune pancreatitis with the first clinical manifestation of diabetes mellitus: a case report and****literature review** Zhang Xiaodan, Du Tao, Li Wangen. Department of Endocrinology, The Second Affiliated

Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China

Corresponding author: Li Wangen, Email: liwg660@126.com

自身免疫性胰腺炎(AIP)是一类与自身免疫相关的特殊类型的慢性胰腺炎。AIP的发病率较低,既往相关的报道较少。近年来,随着临床对其认识的加深,病例报道有所增多。广州医科大学附属第二医院内分泌科收治1例以糖尿病为主要首发表现的AIP患者,现报道如下。

### 1 病例介绍

患者男性,65岁,因“多尿、多饮、消瘦1月余”于2012年3月于广州医科大学附属第二医院内分泌科门诊就诊。患者1个多月前无明显诱因出现多尿、多饮、消瘦,体重下降约7 kg,伴进餐后上腹隐痛,可自行缓解,无恶心、呕吐,无黄染,无腹泻、便血等。既往有饮酒史10年。否认近亲中有糖尿病患者。拟“糖尿病”收入院诊治。入院查体:体温36.5℃,脉搏109次/min,呼吸20次/min,血压151/82 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);神清,自主体位;全身皮肤无黄染,全身浅表淋巴结未扪及肿大,甲状腺未及肿大;心肺查体(-);腹平软,无压痛及反跳痛。实验室检查:尿常规:葡萄糖++++,酮体-;生化检查:空腹血糖19.9 mmol/L,餐后2 h血糖19.0 mmol/L,空腹C肽2.5 μg/L,餐后2 h C肽4.1 μg/L,β-羟丁酸0.25 mmol/L,HbA1c 9.9%,谷氨酸脱羧酶(-);肿瘤标志物:CA19-9 251(0~37) U/ml,CA125 86(0~35) U/ml,CEA、AFP、A72-4、A50均正常;免疫球蛋白:IgG 21.2(8.0~16.0) g/L,IgG4 10.30 g/L(0.03~2.01) g/L,IgA 5.6(0.7~3.3) g/L,IgM 0.48(0.50~2.20) g/L;自身抗体:ANA胞质+++,ASMA+++,AMA-,LKM-,StrAb-;转氨酶、肌酐、电解质、心肌酶、血脂水平均正常;多次查血、尿淀粉酶均正常。腹部B超提示:胰头部可见实性低回声团块,大小2.6 cm×3.4 cm,形态不规则,周围管系受压。腹部CT平

扫+增强检查示:胰头增大,内见不均匀略低密度影,增强扫描不均匀强化,大小约3.9 cm×2.7 cm,胰前、后间隙清楚,余胰腺未见密度影。超声胃镜示:胰头部肿物,肿物旁未探及肿大淋巴结,内镜于胃窦部探及胰腺体尾部,未见低回声肿物占位。PET/CT示:胰腺体积弥漫性增大,形态僵硬,呈腊肠样改变,胰头、胰体和胰尾最大横径分别为:3.7、2.8和3.6 cm,密度稍欠均匀,增强后明显强化,胰头局部强化不均匀,胰腺体积弥漫性增大,代谢增高。

结合患者腹痛症状、免疫学指标的变化和影像学上的胰腺弥漫性改变,临床拟诊为AIP。与患者及其家属沟通后,启动糖皮质激素治疗。治疗方案主要为:“甲泼尼龙片8 mg tid”口服,同时给予基础胰岛素及3餐餐时胰岛素皮下注射控制血糖。治疗开始后第3天,患者腹痛即消失。出院后继续予甲泼尼龙片治疗,逐渐减量,半年后停用;胰岛素方案改为预混胰岛素,每天2次,半年后改为“二甲双胍0.25 g tid”口服。26个月前行胰腺CT示:与之前对比,胰腺体积较前明显缩小,强化降低,未见钙化,胰管轻度扩张,胰腺内见小片状低密度影,胰前、后间隙清楚。复查HbA1c 6.7%。结合糖皮质激素治疗效果,该患者最终临床确诊为AIP。

### 2 讨论

2.1 分型及流行病学 AIP的特征性表现包含以下3个方面:(1)临床上多表现为梗阻性黄疸。(2)病理上表现为淋巴浆细胞聚集及纤维化改变。(3)治疗上表现为对糖皮质激素敏感。2010年国际胰腺学会颁布的AIP诊断标准国际共识(ICDC)根据组织病理学特征,将其分为两种类型:1型与2型<sup>[1]</sup>。1型AIP又称为淋巴浆细胞硬化性胰腺炎(LPSP),2型AIP又称为特发性导管中心性慢性胰腺炎(IDCPC)。后续的研究发现,尽管1型AIP与2型AIP有一些共同的临床特征,但两者在病理学、临床表现、流行病学等方面都存在很大差异。因此,近期有学者建议将1型AIP仍命名为AIP,而将

2 型 AIP 命名为 IDCP, 以此更好地区分两种不同的疾病<sup>[2]</sup>。1 型 AIP 属于 IgG4 相关疾病 (IgG4-RD), 是 IgG4-RD 的胰腺表现。既往临床上确诊的 AIP 病例多数为 1 型 AIP, 目前对 1 型 AIP 的研究也更深入。本文的讨论也将着重在 1 型 AIP (以下简称 AIP)。根据国外报道, AIP 的发病率很低, 大约在 1/100 000 以下, 约占同期慢性胰腺炎的 2%~10%。我国报道的这一占比约为 3.6%~9.7%, 与国外数据接近<sup>[3]</sup>。与其余常见的自身免疫性疾病不同, 本病多见于男性, 男、女的发病比大约为 3:1。起病年龄一般较大, 平均年龄超过 60 岁。本例患者为 65 岁男性, 符合该流行病学特征。与美国与欧洲相比, 亚洲人群中的病例报道较多<sup>[4]</sup>。

**2.2 临床表现** AIP 可累及胰腺及胰腺外的组织, 其临床表现多样, 包括胰腺表现及胰腺外表现。梗阻性黄疸、腹痛及体重减轻是最常见的临床症状。梗阻性黄疸多为轻、中度, 也可为重度, 可呈进行性或间歇性。部分患者出现非特异性的轻度上腹痛或上腹不适, 可向背部放射<sup>[3]</sup>。本例患者未出现黄疸, 而是以多尿、多饮、体重减轻等糖尿病的特征性表现为主, 伴有上腹隐痛, 因而被收入内分泌科诊治。事实上, 除胰腺外分泌功能受损外, AIP 患者也可出现胰腺内分泌功能减退。流行病学调查显示, 42%~78% 的 AIP 患者合并糖尿病<sup>[5]</sup>。胰腺外的损害可累计全身多个系统和部位, 包括胆道、泪腺、唾液腺、腹膜后、肾脏、甲状腺、前列腺、中枢神经系统等。硬化性胆管炎、硬化性涎腺炎、腹膜后纤维化是 AIP 典型的胰腺外表现<sup>[6]</sup>。IgG4-RD 还可以引起其他内分泌腺的病变, 如甲状腺炎、垂体炎等。本例患者的胰腺外表现不明显。

### 2.3 实验室检查及影像学表现

**2.3.1 实验室检查** 约 2/3~4/5 的 AIP 患者可出现血浆 IgG4 的升高, 超过正常值上限 2 倍具有较强的临床意义。本例患者的血浆 IgG4 水平升高超过正常值上限接近 5 倍, 支持 AIP 诊断。然而需要注意的是, 少部分 AIP 患者的血浆 IgG4 水平可不升高<sup>[7]</sup>。IgG4 水平轻、中度的升高尚可见于其他多种疾病, 如胰腺癌、胆管癌、原发性硬化性胆管炎等<sup>[2]</sup>。因此临床上需要加以鉴别。

研究表明, 近 40% AIP 患者的抗核抗体及类风湿因子阳性。同时, AIP 患者可合并有多种自身抗体阳性, 如乳铁蛋白抗体、泛素连接酶抗体、II 型碳酸酐酶抗体、IV 型碳酸酐酶抗体、胰蛋白酶原抗体、胰蛋白酶抑制物抗体等。本例患者也有多个自身抗体阳性。不过, 这些自身抗体在 1 型糖尿病、慢性酒精性胰腺炎、胰腺癌、慢性胆管炎、干燥综合征患者甚至少数健康人群中也可检测出, 至今尚未发现一

种 AIP 特异性的自身抗体<sup>[8]</sup>。最新的研究已发现数种在 AIP 及胰腺导管腺癌中差异性表达的自身抗体<sup>[9]</sup>。提示今后可能将这些抗体组合用于 AIP 与其他疾病尤其是胰腺恶性肿瘤的鉴别。

AIP 患者还可出现肝脏及胆道的损伤, 常表现为转氨酶、碱性磷酸酶及胆红素的升高。研究表明, 相较于胰腺导管腺癌患者, AIP 患者血浆明胶酶水平升高, 这或许可成为鉴别的重要的无创性方法<sup>[10]</sup>。部分 AIP 患者可出现血清脂肪酶升高, 多为轻度, 少数患者可出现血淀粉酶一过性升高。当胰腺内分泌功能受损时, 可出现血糖升高。部分 AIP 患者可出现肿瘤标志物如 CA19-9 的轻、中度升高, 少数甚至可出现 CA19-9 水平的明显升高<sup>[11]</sup>。临床上对于这些患者, 尤其需要加强 AIP 与胰腺恶性肿瘤的鉴别。

**2.3.2 影像学** 影像学表现是诊断 AIP 的重要依据。常用的检查方法包括腹部超声、增强 CT/MRI、超声内镜、内镜下逆行胰胆管造影、正电子发射断层成像等。

AIP 的 CT 及 MRI 表现多样, 可表现为弥漫性胰腺增大 (11%~56%), 局灶性或类似肿块的增大 (28%~59%)、无增大或正常的胰腺外观 (少数, 9%~16%)、弥漫性与局灶性增大并存。MRI 表现为 T1 低信号, T2 相对高信号。增强扫描时, CT 与 MRI 均提示早期低强化 (动脉期或实质期), 延迟期高强化 (门静脉期或延迟期)。12%~40% 的 AIP 患者可出现“包膜”征或“边缘”征 ("capsule" or "rim" sign), 即肿大的胰腺实质边缘的线状或带状结构, CT 上呈低密度, MRI T2 相呈低信号。

内镜下逆行胰胆管造影可显示主胰管的不规则狭窄, 这是 AIP 的典型表现。此外, 主胰管及胰导管还可呈现为弥漫性或节段性的狭窄。累及胆管者可出现胆总管及肝外胆管的不规则狭窄。与 CT 及 MRI 类似, 超声内镜可发现胰腺的形态学改变, 表现为伴有回声改变的弥漫性肿大 (香肠样外观) 或局灶性的低回声肿块, 主胰管管壁呈现高回声。

AIP 在 PET 检查中表现为胰腺弥漫性或局灶性高代谢。PET 还可显示出其他器官的累及 (如硬化性胆管炎、涎腺炎、淋巴结病变等), 有助于 AIP 患者胰外病变的评估。短程激素治疗后, 胰腺及胰外病灶的代谢可明显降低, 提示病情的好转<sup>[12-13]</sup>。

**2.4 诊断及鉴别诊断** 自 2002 年起, 日本、韩国、美国等多个国家及国际组织相继发布了多个临床指南及诊断标准。其中, ICDC 被认为是灵敏度及特异性最高的诊断标准。这些诊断标准大多包括了几个重要的项目, 如影像学 (胰腺实质影像、胰胆管影像); 胰腺外损害; 血清学改变; 胰腺组织病理; 对糖皮质激素治疗的反应等<sup>[13-14]</sup>。胰腺癌是 AIP 首要

的鉴别诊断,因两者的治疗方案及预后截然不同。对于一些不典型的病例,当根据临床表现、影像学等检查结果,两者的鉴别比较困难时,可通过病理活检加以鉴别。

**2.5 治疗及预后** 糖皮质激素是 AIP 最主要的治疗药物。目前仍缺乏国际公认的激素治疗剂量与疗程。常用的起始剂量为 0.6~1.0 mg/kg,持续 2~4 周后逐渐减量。日本胰腺协会推荐维持疗法,即在 AIP 病情缓解后,仍以小剂量泼尼松(2.5~10 mg/d)维持治疗 1~3 年。该方案被大多数亚洲国家所采纳。而欧洲及北美地区则更倾向于在缓解后完全终止激素治疗<sup>[2]</sup>。

糖皮质激素治疗对于患者血糖的影响尚缺乏统一的结论。AIP 患者可继发血糖升高,而激素在缓解 AIP 病情之余,本身可造成糖代谢紊乱。因此,激素对 AIP 患者血糖的影响是多相的。本病例中患者起初使用皮下胰岛素控制血糖,后可逐渐过渡至二甲双胍口服降糖治疗,HbA1c 较前明显下降,表明激素的应用并未进一步加重患者糖尿病病情<sup>[15]</sup>。

在激素治疗过程中,须观察患者的症状缓解情况,定期复查胰腺 CT 或 MRI,复查肿瘤指标(CA19-9)、肝功能及 IgG4 水平。本例患者治疗后,短期内症状即缓解,26 个月后复查腹部 CT 提示胰腺体积明显缩小、强化减低,提示激素治疗有效。AIP 的复发率较高,以 1 型多见。有报道显示,激素治疗终止后,复发率可达约 30%~50%。AIP 复发后,可重新启动激素治疗,也可改用或合用利妥昔单抗克隆抗体或免疫抑制剂。利妥昔单抗克隆抗体是一种 CD20 单抗克隆抗体,已被证实对 AIP 有治疗效果。除激素之外,利妥昔单抗克隆抗体是唯一一种可诱导 IgG4 相关疾病缓解的药物。免疫抑制剂如硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、霉酚酸酯等可作为无法接受激素治疗的 AIP 患者的替代治疗<sup>[14]</sup>。

AIP 患者的整体预后良好。长期的并发症主要包括:胰腺外分泌功能不全、糖尿病、胰外器官受累及与治疗相关的并发症。因并发症而引起的死亡罕见。AIP 患者的生存率及生活质量与正常人群相当<sup>[16]</sup>。

综上所述,AIP 的临床表现多样,患者可首诊于消化内科、胃肠外科、肝胆外科、风湿内科、内分泌科等多个科室。对于不典型的病例,极易造成误诊或漏诊。此患者有腹痛、肿瘤标志物升高和影像学显示的肿块,曾有医生考虑为胰腺癌。如不认真鉴别,可能导致不必要的手术。事实上,继本病例之后,本科室又相继发现并诊断了多个 AIP 病例。因此,临床医生须加深对该疾病的认识。对于内分泌科医生而言,对首次确诊的糖尿病患者,需加强对继发性病因的鉴别与筛查。

## 参 考 文 献

- [1] 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. DOI:10.1097/MPA.0b013e3182142fd2.
- [2] Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1):39-51. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.010.
- [3] 《中华胰腺病杂志》编委会. 我国自身免疫性胰腺炎共识意见(草案 2012, 上海)[J]. *中华胰腺病杂志*, 2012, 12(6):410-418.
- [4] Sah RP, Chari ST. Recent developments in steroid-responsive pancreatitis (autoimmune pancreatitis)[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 31(5):387-394. DOI:10.1097/MOG.0000000000000205.
- [5] 袁宁, 周翔海, 张晓梅, 等. 自身免疫性胰腺炎与糖尿病[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(5):312-315. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.05.015.
- [6] Okazaki K, Uchida K. Autoimmune pancreatitis: the past, present, and future[J]. *Pancreas*, 2015, 44(7):1006-1016. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000382.
- [7] Sah RP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis, natural history and management[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2012, 14(2):95-105. DOI:10.1007/s11894-012-0246-8.
- [8] Smyk DS, Rigopoulou EI, Koutsoumpas AL, et al. Autoantibodies in autoimmune pancreatitis[J]. *Int J Rheumatol*, 2012, 2012:940831. DOI:10.1155/2012/940831.
- [9] Felix K, Hauck O, Schnölzer M, et al. Identification of novel serum autoantibodies for differential diagnosis of autoimmune pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Pancreas*, 2016, 45(9):1309-1319. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000647.
- [10] Felix K, Dobiasch S, Gaida MM, et al. Differential diagnosis of autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer by analysis of serum gelatinase levels[J]. *Pancreas*, 2016, 45(7):1048-1055. DOI:10.1097/MPA.0000000000000576.
- [11] De Marchi G, Paiella S, Luchini C, et al. Very high serum levels of CA 19-9 in autoimmune pancreatitis: report of four cases and brief review of literature[J]. *J Dig Dis*, 2016, 17(10):697-702. DOI:10.1111/1751-2980.12403.
- [12] Lee LK, Sahani DV. Autoimmune pancreatitis in the context of IgG4-related disease: review of imaging findings[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(41):15177-15189. DOI:10.3748/wjg.v20.i41.15177.
- [13] Matsubayashi H, Kakushima N, Takizawa K, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(44):16559-16569. DOI:10.3748/wjg.v20.i44.16559.
- [14] Madhani K, Farrell JJ. Autoimmune pancreatitis: an update on diagnosis and management[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2016, 45(1):29-43. DOI:10.1016/j.gtc.2015.10.005.
- [15] 李骥, 钱家鸣. 自身免疫性胰腺炎的治疗进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(7):496-498. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2013.07.005.
- [16] Buijs J, Cahen DL, van Heerde MJ, et al. The long-term impact of autoimmune pancreatitis on pancreatic function, quality of life, and life expectancy[J]. *Pancreas*, 2015, 44(7):1065-1071. DOI:10.1097/MPA.0000000000000451.

(收稿日期:2016-11-25)