

· 病例报告 ·

以尿崩症就诊的 IgG4 相关性垂体炎 1 例

申金付 蒋瑞妹 谢树永 张琴 李娟

One case of IgG4-related pituitaryitis presenting as diabetes insipidus Shen Jinfu, Jiang Ruimei, Xie Shuyong, Zhang Qin, Li Juan. Department of Endocrinology, Fuyang People's Hospital, Anhui 236003, China

Corresponding author: Shen Jinfu, Email: shenjinfu263@sina.com

1 病例介绍

患者,男,45岁。因“口干、多饮、多尿1个月”于2016年10月17日于安徽省阜阳市人民医院内分泌科就诊。患者入院前1个月无明显诱因出现多尿,逐渐增加至每日尿量6L左右,伴有口干,喜冷饮,饮水量增加5L左右。无体重减轻,无发热,无头部外伤。既往史:1999年患者曾行左眼睑囊肿手术治疗,2008年曾经出现支气管哮喘,给以激素平喘治疗2个月好转,未再发作;2011年因上腹部疼痛,就诊于上海长海医院行胰腺穿刺活检,诊断为自身免疫性胰腺炎,予口服强的松40mg/d治疗半年。2012年发现高血压病,给以络活喜5mg/d口服降压治疗,血压控制达标。2013年因发现甲状腺结节在上海瑞金医院行手术治疗,术后病理为良性结节。家族史:患者姐姐于2017年3月出现眼睑囊肿,4月查IgG4 13.6g/L。

体格检查:体温36.0℃,脉搏78次/min,呼吸13次/min,血压115/80mmHg(1mmHg=0.133kPa),体重指数24.5kg/m²,神清,全身皮肤黏膜略干燥,全身浅表淋巴结未触及肿大。双肺呼吸音清,未及干湿啰音。心律齐,未及杂音。腹软,无压痛,肝脾未触及。视野检查无异常,病理征阴性。

辅助检查,血常规:白细胞 $6.93 \times 10^9/L$ ($4 \times 10^9/L \sim 10 \times 10^9/L$),淋巴细胞百分比42.5%↑(20%~40%)。生化:谷丙转氨酶27.4IU/L(0~40),谷草转氨酶22.6IU/L(0~40),碱性磷酸酶54.6IU/L(40~150),球蛋白41.1g/L↑(20~40),尿素氮4.2mmol/L(1.8~6.8),肌酐73μmol/L(44~133),血淀粉酶45U/L(40~110),血钠148.4mmol/L(137~147),血钾4.1mmol/L

(3.5~5.3),二氧化碳30mmol/L(18~30),空腹血糖5.5mmol/L(3.9~6.1)。风湿免疫检查:抗核抗体和抗双链DNA抗体均阴性;免疫球蛋白:IgG 23.13g/L↑(7~16),IgA和IgM均正常;IgG亚型:IgG1 7.38g/L(4.90~11.40),IgG2 4.13g/L(1.50~6.40),IgG3 0.54g/L(0.20~1.10),IgG4 19.10g/L↑(0.08~1.40)。内分泌检查:甲状腺功能正常,甲状腺过氧化物酶抗体373.7U/L↑(<60),促肾上腺皮质激素抗体、皮质醇、黄体生成素、卵泡生成素、睾酮及生长激素均在正常;禁饮加压试验,禁饮后:尿比重1.003↓(1.025),尿渗透压269mOsm/kg↓(600~1000),血渗透压315mOsm/kg↑(280~310),注射加压素后:尿比重1.024,尿渗透压788mOsm/kg,血渗透压291mOsm/kg,示中枢性尿崩症。

影像学资料:垂体MRI平扫示垂体柄弥漫性增粗,垂体后叶信号消失,增强示垂体及垂体柄均匀强化。

诊治经过:考虑患者为IgG4相关性疾病,泪腺、胰腺、垂体柄多腺体受累,入院时尿崩症状明显,给予醋酸去氨加压素片,每日1片(0.1mg),强的松每日40mg晨起顿服(每2周减5mg),4个月后强的松5mg维持,停用弥凝,患者尿量、饮水量均正常。复查垂体柄较前明显缩小,IgG4明显降低[图1,2(封3),图3]。

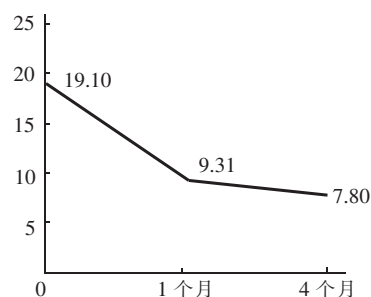


图3 患者激素治疗前、后IgG4(g/L)水平

2 讨论

中枢性尿崩症主要是由于抗利尿激素合成、分泌与释放受损引起,主要有肿瘤、外伤、感染、免疫等病因,其中临床上明确免疫因素引起中枢性尿崩症的诊断更为复杂。自身免疫性垂体炎是一种由于自身免疫引起的垂体炎性疾病,可分为原发性垂体炎和继发性垂体炎^[1]。原发性垂体炎主要包括淋巴细胞性垂体炎、肉芽肿性垂体炎、黄瘤病性垂体炎、IgG4 相关性垂体炎、坏死性垂体炎和混合型垂体炎^[2-3]。主要的临床表现为垂体(或垂体柄)增大和(或)垂体功能低下^[4]。

IgG4 相关性垂体炎近年来才被认识,占垂体炎比例并不低,日本学者报道可高达 30%^[5]。2004 年国外报道首例 IgG4 相关性垂体炎^[6]。而国内也有病例报道^[7]。IgG4 相关性垂体炎好发于男性,多伴有垂体前叶功能减退和(或)中枢性尿崩症^[5]。2011 年 Leporati 等^[8]通过文献复习提出了 IgG4 相关性垂体炎的诊断标准:(1)垂体组织病理:单核细胞浸润,淋巴细胞和浆细胞富集,每高倍镜视野 IgG4 阳性浆细胞 ≥ 10 个。(2)垂体 MRI:蝶鞍处肿块和(或)垂体柄增粗。(3)其他受累器官生物活检发现 IgG4 阳性浆细胞。(4)血清 IgG4 浓度大于 1.4 g/L。(5)激素治疗后垂体肿块迅速缩小,症状改善。当满足标准(1)或标准(2)和(3)或同时满足(2)、(4)、(5),即可诊断。本例患者:本次发病尿崩症症状明显,禁饮加压素试验诊断中枢性尿崩症,垂体 MRI 均匀对称性增大,垂体柄增粗,平扫 T₁ 相等信号、T₂ 相高信号,垂体后叶高信号消失,增强时垂体及垂体柄均匀强化,IgG4 19.10 g/L,采用目前比较推荐的糖皮质激素治疗方案^[9]及弥凝治疗,垂体及垂体柄明显缩小,IgG4 降低,多饮、多尿等症明显减轻。参照上述诊断标准,本例患者已满足至少(2)、(4)、(5),故支持 IgG4 相关性垂体炎诊断。

IgG4 相关性疾病是新被认识的免疫介导疾病,在过去 15 年中发现其特点是肿瘤样病变和两个标志性的组织学特征,即富含 IgG4 的淋巴浆细胞浸润和席纹状纤维化,该疾病常常呈现多器官受累,可以影响几乎每一个器官系统,包括胰腺、胆道、主动脉、肺、唾液腺和泪腺、甲状腺、垂体和肾脏等,但是累及中枢神经系统是非常罕见的^[10]。这些受累的器官具有共同特定病理学、血清学和临床特征等^[11]。

本例患者有泪腺、胰腺及垂体受累,且胰腺穿刺活检病理诊断为自身免疫性胰腺炎,胰腺及垂体发病给予大剂量糖皮质激素治疗,疗效满意,另有学者观察发现,IgG4 相关性垂体炎患者用生理剂量糖皮质激素治疗,血清 IgG4 水平也可下降^[12]。患者的姐姐出现泪腺受累,且血清 IgG4 明显升高,以上证据均支持 IgG4 相关性疾病的诊断,家族性 IgG4 相关

性疾病病例尚未检索到,有报道认为特定的 HLA 基因型(HLA DRB1 * 0405-DQB1 * 0401)与疾病发展风险增加有关,但致病的确切基因尚不明确^[13-14]。IgG4 相关性疾病的病因、病理机制及治疗等仍不明确,有待于进一步研究和探索。

参 考 文 献

- [1] Carmichael JD. Update on the diagnosis and management of hypophysitis [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2012, 19 (4): 314-321. DOI: 10.1097/MED.0b013e32835430ed.
- [2] 廖若西, 幸兵. IgG4 相关性垂体炎研究进展 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2014, (4): 339-341. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2014.04.024.
- [3] 杨祖威, 孙守悦. 自身免疫性垂体炎 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31 (11): 1008-1012. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.11.020.
- [4] Howlett TA, Levy MJ, Robertson IJ. How reliably can autoimmune hypophysitis be diagnosed without pituitary biopsy [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 73 (1): 18-21. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03765.x.
- [5] Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, et al. The prevalence of IgG4-related hypophysitis in 170 consecutive patients with hypopituitarism and/or central diabetes insipidus and review of the literature [J]. Eur J Endocrinol, 2013, 170 (2): 161-172. DOI: 10.1530/EJE-13-0642.
- [6] van der Vliet HJ, Perenboom RM. Multiple pseudotumors in IgG4-associated multifocal systemic fibrosis [J]. Ann Intern Med, 2004, 141 (11): 896-897.
- [7] 侯文芳, 肖文华, 洪天配. 表现为中枢性尿崩症和肺部病变的 IgG4 相关性疾病的临床应对 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33 (2): 141-144. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.02.010.
- [8] 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. DOI: 10.1210/jc.2010-2970.
- [9] Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease [J]. Lancet, 2015, 385 (9976): 1460-1471. DOI: 10.1016/S0140-6736 (14) 60720-0.
- [10] Cheuk W, Chan JK. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity [J]. Adv Anat Pathol, 2010, 17 (5): 303-332. DOI: 10.1097/PAP.0b013e3181e63ce.
- [11] Cortazar FB, Stone JH. IgG4-related disease and the kidney [J]. Nat Rev Nephrol, 2015, 11 (10): 599-609. DOI: 10.1038/nrneph.2015.95.
- [12] Anno T, Kawasaki F, Takai M, et al. Clinical course of pituitary function and image in IgG4-related hypophysitis [J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2017, 2017. pii: 16-0148. DOI: 10.1530/EDM-16-0148.
- [13] Sato Y, Notohara K, Kojima M, et al. IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders [J]. Pathol Int, 2010, 60 (4): 247-258. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2010.02524.x.
- [14] Hamano H, Kawa S, Uehara T, et al. Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis [J]. Gastrointest Endosc, 2005, 62 (1): 152-157.

(收稿日期: 2017-08-06)