

· 病例报告 ·

一例以眼眶假瘤及垂体炎为首发的 IgG4 相关性疾病诊治及随访

杨文韬 李芳萍 肖辉盛 程桦 郑东辉

The diagnosis, treatment and following up of a case of IgG4-related disease with the primary symptoms of ophthalmopathy and hypophysitis Yang Wentao*, Li Fangping, Xiao Huisheng, Cheng Hua, Zheng Donghui. * Department of Endocrinology, Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: Li Fangping, Email: 472655037@qq.com

IgG4 相关性疾病 (IgG4-RD) 是一种近年被关注的累及多器官、多系统的罕见自身免疫性疾病。好发于中老年男性,常亚急性起病。日本流行病学统计 IgG4-RD 的患病率约为 0.28/100 000 ~ 1.08/100 000,而目前国内流行病学资料尚匮乏^[1]。IgG4-RD 在临床上以单个或多个病灶炎性病变或肿大特征,常表现为眼附属器假瘤、自身免疫性胰腺炎、硬化性胆管炎、腹膜后纤维化、米库利奇病等多种异质性疾病^[2]。但以垂体炎为临床表现的病例尤为罕见,极易被误诊为淋巴细胞垂体炎等相类似的垂体疾病。中山大学孙逸仙纪念医院成功诊治 1 例以眼眶假瘤及垂体炎为首发的 IgG4-RD,现报道如下。

1 病例介绍

患者男性,57 岁,以“眼球突出 2 年,发现垂体占位病变 1 个月余”为主诉,于 2017 年 6 月 9 日入院。2 年前开始无明显诱因出现双侧眼球进行性突出,伴双眼畏光流泪,视力下降,以右眼视力下降为重,间伴有头痛。至外院行双眼 CT 示“双侧外直肌、泪腺、眼睑对称性肿胀,考虑非特异性炎性改变”,当时未行甲状腺功能检查,于 2016 年 3 月 11 日行“全麻下右眼眶肿物切除术+泪腺部分切除术+眶切开减压术+眶脂肪切除术”,术后诊断“右眼眶淋巴细胞炎性假瘤”。术后右眼无光感,予“甲泼尼龙片 32 mg qd”起始治疗,但缓慢减量至维持量时病情反复,再次予“甲泼尼龙片 36 mg qd”口服。后患者不规则服药,双眼球突出再次加重,双眼闭合不全,右眼仍无光感,左眼视力进行性下降,畏光、流泪

(图 1,封 3);偶伴头部刺痛感,恶心、呕吐胃内容物,非喷射性,胸闷,无怕热多汗、食欲亢进、体重下降,无口干、多饮、多尿,无性欲减退、毛发脱落等。2017 年 4 月 21 日行 PET-CT 检查示“(1)双肺门、纵膈内及腹膜后区多发肿大淋巴结,双侧腮腺及颌下腺腺体增生,双侧眼外直肌增粗,上述病变区域糖代谢对称性增高,考虑为炎性病变,注意排除自身免疫性疾病,请结合临床。(2)双肺纹理增粗,双肺散在斑片状、条索状密度增高影,部分代谢增高,考虑为感染性病变。(3)双侧胸膜增厚,右侧胸膜钙化,代谢增高,考虑为胸膜炎。(4)垂体结节状局灶性高代谢病灶,考虑为垂体瘤,建议结合 MRI 检查。(5)双侧上颌窦,筛窦、蝶窦炎,鼻咽部炎症,双侧颈部淋巴结炎性增生,颈胸腰椎多个椎体骨质增生”,为进一步诊治收入中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科。患者 20 余年前曾患“肺结核”,自诉抗结核治疗 1 年。9 年前确诊“过敏性哮喘”及“慢性阻塞性肺疾病”,长期规律使用“布地奈德福莫特罗吸入剂”。1 年前因“肺炎”住院时曾出现“急性心功能不全”。个人史、婚育史、家族史无特殊。

体格检查:体温:36.3℃,脉搏:83 次/min,呼吸:18 次/min,血压:92/52 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),体重指数 18.55 kg/m²。皮肤无苍白,无满月脸、水牛背、向心性肥胖。全身浅表淋巴结未触及肿大。双眼突出度 23 mm > — < 18 mm;上睑下垂,遮盖眼球,提上睑肌肌力 0 级,右眼上睑水肿充血,双眼可见结膜充血,右眼(+++),水肿(+++),突出于眼睑,右眼结膜充血(+++),双眼角膜透明;右眼球固定,对光反射消失,左眼球活动自如,左眼对光反射灵敏;右眼失明,左眼 0.5 m 前指数,粗测视野受限。甲状腺无肿大、结节,无血管杂

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.05.019

作者单位:510120 广州,中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科(杨文韬、李芳萍、肖辉盛、程桦),风湿免疫科(郑东辉)

通信作者:李芳萍, Email:472655037@qq.com

音。心、肺、腹查体无特殊。四肢肌力、肌张力正常,病理征(-)。

入院后查血常规:白细胞 $9.67 \times 10^9/L$;嗜酸性粒细胞 $4.3 \times 10^9/L$ ($0.02 \times 10^9 \sim 0.52 \times 10^9$);嗜酸性粒细胞百分比44.7%(0.4~8.0)。炎症指标:超敏C反应蛋白3.1 mg/L(0~3)。免疫指标:血IgG4 56.3 g/L(0.03~2.01);血IgG 50.20 g/L(7~16);总IgE 57 IU/ml(0~100)。垂体前叶激素:血清催乳素、生长激素、甲状腺激素、促甲状腺激素未见异常;性激素:卵泡刺激素1.56 IU/L;黄体生成素 < 0.2 IU/L;睾酮 < 0.35 nmol/L(6.07~27.00);垂体肾上腺轴受长期外源性糖皮质激素影响,无法准确评估。垂体后叶功能相关指标:尿比重1.008;尿量1360~2200 ml/d。结合菌素试验:弱阳性。血电解质、肾功能、肝功能、肿瘤标志物、结核抗体、血管炎抗体、抗核抗体谱等未见异常。垂体MRI:(1)垂体柄漏斗部及垂体后份占位,不除外转移瘤,需与慢性感染鉴别,请结合临床。(2)垂体后叶高信号未见显示,考虑垂体柄阻断(图2,封3)。会诊右眼切除物病理切片并行IgG4阳性浆细胞染色发现:右眼眶腺体组织呈慢性炎性反应,淋巴组织增生,淋巴滤泡生成,腺管及血管周围纤维组织明显增生,部分区域增生的纤维组织呈席纹状排列,伴大量浆细胞及较多嗜酸性粒细胞浸润;免疫组化:浆细胞CD38(+),IgG(+),IgG4(+),Kappa(+),Lambda(+),IgG4(+)浆细胞数 > 100 个/HPF,IgG4(+)细胞与IgG(+)细胞之比约为80%(图3,封3)。

综合考虑诊断:IgG4相关性自身免疫性疾病,(1)IgG4相关性眼病,右眼炎性假瘤术后。(2)IgG4相关性垂体炎,低促性腺激素性腺功能减退症。予“甲强龙80 mg qd,环磷酰胺片100 mg qd”处理,3 d后患者眼球突出症状基本缓解,改用“甲强龙44 mg qd,环磷酰胺片100 mg qd”。3个月后复诊时患者无眼球突出,左眼视力正常,右眼仍无光感(图1,封3),复查血IgG4 2.3 g/L;血嗜酸性粒细胞 $0.07 \times 10^9/L$;血嗜酸性粒细胞百分比0.6%,睾酮 < 0.35 nmol/L。复查垂体MRI:对比前片,原垂体柄结节、增粗,现已明显缩小、消失(图4,封3)。

2 讨论

IgG4-RD是一种多系统自身免疫性疾病,可累及眼、耳、鼻、喉、唾液腺、甲状腺、肺、胆管、胰腺、肾等全身多个器官或组织,使其出现炎性、纤维化性肿大。目前主要认为可能由遗传易感性、幽门螺杆菌感染导致交叉抗原、自身抗体的激活共同作用,诱发辅助性T细胞2型细胞因子释放的炎性介质比例失

调、调节性T细胞的激活导致进行性炎性纤维化病变^[2]。IgG4-RD的临床表现复杂多样,极易被误诊为其他相似疾病。目前国际上主要依据日本IgG4相关性疾病研究组2011年IgG4-RD综合诊断标准:单个或多个器官弥漫性或局限性肿大或肿块形成;血清IgG4 > 1.35 g/L;组织学检查显示大量淋巴细胞和浆细胞浸润伴纤维化,免疫组化示IgG4阳性浆细胞与浆细胞的比值 $> 40\%$,且IgG4阳性浆细胞 > 10 个/HPF^[1]。通过病理活检鉴别诊断非常重要,包括POEMS综合征、多中心Castleman病、淋巴瘤等血液系统疾病;血管炎、干燥综合征等结缔组织疾病;结核、炎性假瘤等。本例患者以眼眶肿物、眼球突出为主要症状,合并垂体、泪腺、双侧腮腺及颌下腺腺体增生,双肺门、纵膈内及腹膜后区多发肿大淋巴结等多系统受累,血清IgG4 56.3 g/L,组织病理学示大量浆细胞浸润伴席纹状增生的纤维组织,IgG4阳性浆细胞与浆细胞的比值80%,IgG4阳性浆细胞100个/HPF,对糖皮质激素治疗效果良好,可确诊为IgG4-RD。

血清IgG4升高及组织病理见大量IgG4阳性浆细胞浸润是本例患者诊治的关键点。IgG4是IgG的亚型,由于其半抗体交换反应的存在,对抗原亲和力低且无法激活经典补体途径。IgG4本身是IgG4-RD的致病因素还是代谢产物至今尚未明确。约3%~30%的IgG4-RD患者血清IgG4浓度处于正常检测范围。但血清IgG4水平的升高程度与受累组织的数量呈正相关,因此血清IgG4水平的动态改变可作为疾病活动性的评价及预测良好指标^[3,4]。2015年IgG4-RD国际共识提议将组织病理学与免疫组化作为IgG4-RD的诊断金标准^[3]。除外IgG4-RD,在肉芽肿性多血管炎、嗜酸性肉芽肿性血管炎、多中心Castleman病、恶性肿瘤等多种疾病组织病理学中亦可见广泛IgG4阳性浆细胞浸润。因此,结合IgG4-RD的“席纹状纤维化、闭塞性静脉炎、大量淋巴浆细胞浸润”病理三联征可提高诊断的准确性^[5]。

眼部为IgG4-RD较常累及的器官。IgG4相关性眼病(IgG4-RED)主要表现为无痛性眼附属器肿胀、眼球突出、视力下降等,受累器官进行性纤维化形成假肿瘤征。影像学上可见泪腺弥漫性肿大、眼外肌炎、眶脂体炎性浸润、异质物质团块包绕、三叉神经分支受累增粗、视神经鞘膜炎等。本例患者双眼肿胀、突出,需与甲状腺相关性眼病(TAO)相鉴别,尤其注意排除早期甲状腺功能正常的TAO。TAO在影像学上不表现为团块占位影;组织病理上见弥漫性炎性细胞浸润,存在特异性肌间缝增宽、肌间质

水肿。而 IgG4-RED 呈局灶性炎性细胞浸润,周围存在无炎性浸润的正常组织,不存在肌间特异性改变^[6]。患者甲状腺功能正常,无 TAO 特异性病理学改变,可排除 TAO。此外,还需与眼科肿瘤性病变如炎性假瘤及非霍奇金淋巴瘤相区分。炎性假瘤通常可见肌纤维母细胞、梭形组织细胞增生,而 IgG4-RED 无此表现。非霍奇金淋巴瘤同样可表现为非特异性大量淋巴细胞浸润,需行 IgG4 等免疫组织化学染色加以鉴别^[7]。当患者同时出现双侧泪腺、腮腺、颌下腺对称性无痛性肿大时,则应考虑 IgG4 相关性米库利奇病。本例患者出现泪腺肿胀, PET-CT 示双侧腮腺及颌下腺腺体增生,但未出现腮腺或颌下腺肿胀的症状,可认为米库利奇病前期表现。

垂体炎为本例患者的突出特点之一。IgG4 相关性垂体炎 (IgG4-RH) 在 2004 年首次被提出,其发病率较低,截至 2015 年全球范围只有 84 例^[8]。在北京协和医院一项 346 例确诊 IgG4-RD 的队列研究中仅有 8 人存在垂体受累^[9]。一方面由于缺乏对 IgG4-RD 的多系统关注;另一方面开放性颅内活检创伤性大、接受度低,而细针穿刺活检难度大且常无法获取足够标本量,导致 IgG4-RH 常被误诊为相似垂体病变。IgG4-RH 是原发性自身免疫性垂体炎的一种,既往认为淋巴细胞性垂体炎、肉芽肿性垂体炎是自身免疫性垂体炎最常见的亚型,但回顾了 29 例已诊断淋巴细胞性垂体炎、肉芽肿性垂体炎的病例,发现其中 12 例 (44%) 可被重新诊断为 IgG4-RH^[10-11]。IgG4-RH 的临床表现与其他垂体炎相似,表现为垂体占位效应或垂体功能改变。垂体占位时 MRI 的常见表现包括垂体柄增粗、T1WI 垂体后叶高信号消失、T1WI 占位示低或等信号、T2WI 呈高信号、T1WI 增强后均匀强化等;而垂体功能改变常以垂体功能减退症为主,包括垂体前叶功能减退症和尿崩症。诊断 IgG4-RH 的重点在于与淋巴细胞性垂体炎、肉芽肿性垂体炎、黄瘤病性垂体炎以及其他继发性垂体疾病相鉴别。功能性垂体瘤可伴有激素分泌亢进, MRI 示垂体不均匀强化,垂体后叶高信号存在;而 IgG4-RH 以激素分泌减退为主, MRI 增强后垂体均匀强化,可伴有后叶高信号消失。淋巴细胞性垂体炎好发于青中年女性,以孕晚期及产后多发,病理检查见大量淋巴细胞、浆细胞及散在的嗜酸性粒细胞、肥大细胞等炎性细胞浸润;而 IgG4-RH 多发于中老年男性,病理活检见大量 IgG4 阳性浆细胞浸润,伴席纹状纤维化或闭塞性静脉炎。肉芽肿性垂体炎、黄瘤病性垂体炎对糖皮质激素免疫抑制治疗无效;而 IgG4-RH 对激素治疗敏感。病理活检是排除

相仿垂体病变并确诊 IgG4-RH 的金标准。本例患者虽未能行垂体组织病理学检查,但根据发病年龄、性别,既往无靶向药物用药史,无结核、梅毒感染证据;血管炎抗体、抗核抗体谱正常,血清 IgG4 水平升高,垂体前叶部分功能减退; MRI 示垂体均匀强化伴垂体后叶高信号消失;邻近病变病理活检结果提示大量 IgG4 阳性浆细胞浸润,纤维组织呈席纹状排列,可排除继发性垂体炎及淋巴细胞性垂体炎,结合已定的 IgG4-RD 诊断,考虑诊断 IgG4-RH。患者无烦渴、多饮、多尿症状,尿量正常,尿比重无显著降低,初步筛查不支持尿崩症,但仍需定期监测随诊。本例提示,当高度怀疑 IgG4-RH 时需完善血清 IgG4 检测及其他发病部位影像学检查,情况允许可行垂体活检以明确。

治疗上,糖皮质激素为治疗 IgG4-RD 的首选。目前激素起始量并无统一说法,国外推荐以“泼尼松 30~40 mg/d”为起始剂量,我国经验用药“泼尼松 1 mg/(kg·d)”,而有学者曾提出对伴有胰腺肿胀的自身免疫性胰腺炎患者予以 250 mg/d 或 125 mg/d 的大剂量激素治疗 3 d 后改用中、小剂量口服续贯治疗较常规中、小剂量口服起始治疗的疾病复发率显著降低^[3, 12-13]。大多数专家认为 2~4 周后开始缓慢减量,以 5 mg/d 甚至 2.5 mg/d 作为维持剂量可良好控制病情并显著减少复发率,复发后诱导缓解仍首选糖皮质激素。免疫抑制剂为 IgG4-RD 的二线治疗,推荐在有激素禁忌证或激素依赖型或复发诱导缓解后维持阶段的情况下合用,但国际上是否在初次治疗起始时加用免疫抑制剂未达成一致意见。常用的免疫抑制剂包括硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、吗替麦考酚酯、环磷酰胺、利妥昔单抗克隆抗体 (RTX) 等^[3]。RTX 可识别并介导表达 CD20 的 B 细胞溶解免疫反应,其特异性清除可分化产生 IgG4 阳性浆细胞的 B 细胞,最终以清除 IgG4 为主而 IgG 其他亚型基本不受影响^[14]。Carruthers 等^[15]对 30 多例患者在不联合糖皮质激素的基础上单用 RTX 治疗亦可明显获益,适用于存在明显激素禁忌的患者,但国内用药经验尚少。糖皮质激素及免疫抑制剂能可逆性改变 IgG4-RD 炎性病变,但对已广泛纤维化组织疗效欠佳。就本例患者而言,既往激素减量时病情复发,予糖皮质激素联合环磷酰胺治疗,突眼症状消失,血 IgG4 水平明显下降, MRI 显示病灶消失,提示病情缓解;睾酮偏低,与睾酮对治疗反应改变缓慢或垂体病灶部分已纤维化有关,需定期复查睾酮,必要时行激素替代治疗。

综上所述, IgG4-RD 的临床表现不典型,当单或

多个器官肿大无法用常见病因解释,应考虑 IgG4-RD,完善血清学及组织病理学检查以排除、减少误诊、漏诊,对后续治疗方案起决定性意义。糖皮质激素作为一线用药效果良好,早期应用能可逆改变炎性病变,必要时可联用免疫抑制剂。对 IgG4-RD 患者在激素减量过程中或停药后需定期随访,动态监测疾病是否复发。

参 考 文 献

- [1] Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Research Program of Intractable Disease provided by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan [J]. Nihon Naika Gakkai Zasshi, 2012, 101 (3): 795-804.
- [2] Hufnagel M, Henneke P, Schmitt-Graeff A. IgG4-related disease [J]. N Engl J Med, 2012, 366 (17): 1643-1644. DOI: 10.1056/NEJMc1202768.
- [3] 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. DOI: 10.1002/art.39132.
- [4] Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, et al. Serial changes of elevated serum IgG4 levels in IgG4-related systemic disease [J]. Intern Med, 2011, 50 (2): 69-75.
- [5] Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease [J]. Mod Pathol, 2012, 25 (9): 1181-1192. DOI: 10.1038/modpathol.2012.72.
- [6] 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.
- [7] 茂幸, 川野充弘. IgG4 相关性疾病解读//高比良雅之, 安積淳. 眼科病変 [M]. 1st ed. 北京: 人民军医出版社, 2014, 43-52.
- [8] Shikuma J, Kan K, Ito R, et al. Critical review of IgG4-related hypophysitis [J]. Pituitary, 2017, 20 (2): 282-291. DOI: 10.1007/s11102-016-0773-7.
- [9] 张盼盼, 赵继志, 王木, 等. IgG4 相关性疾病 346 例临床特征分析 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56 (9): 644-649. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.09.005.
- [10] 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. DOI: 10.1111/bpa.12459.
- [11] Allix I, Rohmer V. Hypophysitis in 2014 [J]. Ann Endocrinol (Paris), 2015, 76 (5): 585-594. DOI: 10.1016/j.ando.2015.08.003.
- [12] 季兰岚, 张卓莉. IgG4 相关疾病诊断及治疗的国际专家共识 [J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20 (8): 576. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2016.08.018.
- [13] Sugimoto M, Takagi T, Suzuki R, et al. Efficacy of steroid pulse therapy for autoimmune pancreatitis type 1: a retrospective study [J]. PLoS One, 2015, 10 (9): e0138604. DOI: 10.1371/journal.pone.0138604.
- [14] Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients [J]. Medicine (Baltimore), 2012, 91 (1): 57-66. DOI: 10.1097/MD.0b013e3182431ef6.
- [15] Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (6): 1171-1177. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206605.

(收稿日期: 2018-01-21)

· 消息 ·

2018 年《国际内分泌代谢杂志》征稿暨征订启事

《国际内分泌代谢杂志》原刊名《国外医学内分泌学分册》,是由中华人民共和国国家卫生与计划生育委员会主管,中华医学会、天津医科大学主办的国内、外公开发行的国家级医学学术期刊,是中华医学会系列杂志之一。本刊为中文科技核心期刊。主要栏目设有述评、专家论坛、临床热点话题、综述、论著、报道与交流、临床病例讨论、争鸣园地、短篇报道、新药介绍、网上快讯、会议精粹等。

除综述类文章,本刊还欢迎具有独创性和包含重大研究成果的论著文章。已在国外核心期刊发表的研究成果可以中文形式在本刊二次发表,以促进国内研究人员对该研究工作的深入了解。另外,如果您有内分泌方面的常见但易于误诊、误治或疑难、罕见病例,也欢迎您投稿。

《国际内分泌代谢杂志》中国标准连续出版物号: CN 12-1383/R, ISSN 1673-4157。

本杂志印刷版为大 16 开 72 页,双月刊,逢单月 20 日出版,每册定价 12 元,全年 6 期,共计 72 元。国外代号: W 86。国内邮发代号: 6-53,全国邮局均可订阅,也可直接向编辑部订阅。

地址: 300070 天津市和平区气象台路 22 号天津医科大学院内《国际内分泌代谢杂志》编辑部

电话: 022-83336730 022-83336731

本刊编辑部