

• 甲状腺疾病专栏 •

IgG4 相关桥本甲状腺炎的研究进展

李秀娟 刘红梅

【摘要】 研究发现部分桥本甲状腺炎患者的甲状腺组织中有大量 IgG4 阳性浆细胞浸润,提示其可能是一种 IgG4 相关性疾病。根据免疫组化染色结果可以将桥本甲状腺炎分为 IgG4 相关型和非 IgG4 相关型;IgG4 相关型桥本甲状腺炎患者甲状腺组织表现出明显的间质纤维化、淋巴细胞浸润以及滤泡细胞破坏;区分桥本甲状腺炎不同亚型,有利于早期发现和治疗重症桥本甲状腺炎患者。

【关键词】 IgG4;桥本甲状腺炎;纤维化

Recent progress of IgG4-related Hashimoto's thyroiditis Li Xiujuan, Liu Hongmei. Department of Endocrinology, The First Branch, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400015, China

【Abstract】 Studies show that there are large numbers of IgG4-positive plasma cells in the thyroid of Hashimoto's thyroiditis (HT) patients, which suggesting that this type of HT might have a close relationship with IgG4-related disease. Based on the immunostaining results for IgG4, patients with HT can be divided into IgG4-related type and non-IgG4 related. Histopathological examination of thyroid in patients with IgG4-related HT shows a higher grade of stromal fibrosis, lymphoplasmacytic infiltration and follicular cell degeneration. Classification of HT subtypes is beneficial to early detection and treatment of severe HT patients.

【Key words】 IgG4; Hashimoto's thyroiditis; Fibrosis

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 257-259)

IgG4 是一种少见的 IgG 亚型, 占总 IgG 的 3% ~ 6%。既往研究认为 IgG4 不能激活经典补体途径, 仅参与 I 型变态反应, 因此并未引起人们的重视。但近年来研究表明, 桥本甲状腺炎 (HT) 患者的甲状腺组织中, 可见大量 IgG4 阳性浆细胞的浸润及纤维化, 滤泡结构破坏严重, 伴有甲状腺功能明显下降, 因此有学者提出了 IgG4 相关 HT 的概念, 本文主要就 IgG4 与 HT 的关系进行阐述。

1 IgG4 相关性疾病的概念及其发病机制

根据 2011 年的最新定义, IgG4 相关性疾病 (IgG4-RD) 是一类原因不明的慢性、进行性的自身免疫病, 患者血清 IgG4 水平明显升高, 受累脏器有大量淋巴细胞和 IgG4 阳性浆细胞的浸润, 并伴有组织纤维化而发生肿大或结节性、增生性病变^[1]。IgG4-RD 可累及单个脏器, 也可累及多个脏器。临床表现因受累脏器不同而各异, 可出现阻塞、压迫症状或因脏器纤维萎缩而导致功能衰竭^[2]。

目前对 IgG4-RD 免疫发病机制的研究认为, IgG4-RD 主要由 Th2 型细胞介导, 高表达 Th2 型细

胞因子白细胞介素 (IL)-4、IL-5、IL-13。在这些 Th2 型细胞因子的参与下, 产生 IgG4 的 B 细胞转化为产生 IgE 的 B 细胞, 因此在 IgG4-RD 患者受累脏器组织中往往伴有嗜酸性粒细胞浸润。由于外周血和受累脏器中高表达 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 调节性 T 细胞, 由其产生的 IL-10 和转化生长因子 (TGF)- β 可激活 B 细胞产生更多的 IgG4, 并诱导纤维组织过度增生, 从而造成受累脏器的硬化和功能衰竭^[3-4]。

2 HT 的分型

HT 是常见的甲状腺自身免疫性疾病, 由 Hashimoto 在 1912 年首先报道, 其发病可能与 T 淋巴细胞失衡相关。HT 患者甲状腺弥漫性肿大, 质地坚韧, 血清中可见甲状腺特异性抗体, 病理学表现为弥漫性淋巴细胞浸润, 正常甲状腺滤泡上皮细胞变性破坏, 纤维组织增生^[5]。尽管国际上对于 HT 有明确的诊断标准, 但 HT 却是一种异质性疾病, 不同患者在临床表现、实验室检查以及超声影像学方面存在差异。近年研究发现, 部分 HT 患者的甲状腺肿大及甲状腺功能减退症状轻微, 甲状腺自身抗体滴度略高于正常, 超声检查发现尚有正常甲状腺组织信号; 而另一些患者表现为甲状腺短期内迅速增大, 甲状腺功能明显减退, 甲状腺自身抗体滴度显著增加, 超声显示甲状腺组织破坏明显。提示 HT 可能存

在不同亚型,其临床和病理学特征差异明显,认识 HT 不同的亚型,有利于及早发现和治疗重症 HT 患者。

Li 等^[67]发现部分 HT 患者的甲状腺组织中存在 IgG4 阳性浆细胞浸润和纤维化,伴血清 IgG4 增加,从而提出 IgG4 相关 HT 的概念。Li 对 105 例 HT 患者的甲状腺组织标本进行了 IgG4 染色,将 IgG4 阳性浆细胞 >20 个/高倍视野、IgG4 阳性浆细胞/IgG 阳性浆细胞 >30% 定为分类标准,将 HT 分为 IgG4 相关型和非 IgG4 相关型。该研究发现 IgG4 相关型 HT 表现为弥漫性淋巴细胞浸润、明显的间质纤维化以及甲状腺滤泡上皮细胞的重度变性;而非 IgG4 相关型 HT 患者中的上述病理改变轻微,提示前者可能与 IgG4-RD 更为接近。研究者总结了 IgG4 相关型 HT 的临床特点:男性患者多见;血清 IgG4 水平明显升高;病程进展迅速。究其原因可能是,自身抗体水平反映了甲状腺实质受破坏程度,并与 IgG4 阳性浆细胞浸润及纤维化有关,甲状腺功能受到显著影响并需要更大剂量的甲状腺素替代。但也有学者质疑 IgG4 型的实质并非 HT 的一种特殊类型,而是非 IgG4 型发展的终末阶段。根据这种假设,IgG4 相关型 HT 患者术前的患病时间应该比非 IgG4 型长,然而目前研究表明 IgG4 相关型患者术前患 HT 的时间明显短于非 IgG4 型。因此 IgG4 相关型 HT 与非 IgG4 相关型 HT 是完全独立的两个型别,不具有交叉性。

Hazard^[8]认为 10% 的 HT 是纤维化表型,患者甲状腺质地坚硬,增大迅速,有严重的颈部压迫症状,甲状腺功能减退明显;病理学上可见甲状腺实质组织被纤维组织所取代,但不会突破腺体的外膜。部分临床和病理学家指出,纤维化型可能是 HT 的晚期阶段。但 Vickery 等^[9]指出 HT 经过一段时间的发展后会保持相对静止,而且纤维化发生的频率并不高,因此纤维化型并不是 HT 的晚期表现。Kawashima 等^[10]认为重度纤维化型 HT 可能是 IgG4 浸润所致炎症反应的晚期表现,即 IgG4 相关型 HT 是一种早期纤维化表现,如果能够早期发现这个时期并应用糖皮质激素,可有效阻止纤维化病程。Watanabe 等^[11]也认为 IgG4 相关型 HT 患者血清 IgG4 水平升高,甲状腺组织内有淋巴细胞、IgG4 阳性浆细胞浸润以及滤泡的减少,并伴有甲状腺功能明显减退,加用泼尼松治疗后,可有效的纠正甲状腺功能,并可延缓纤维化的进程。上述研究说明对 HT 进行分型,有利于发现纤维化型 HT,及早开始糖皮质激素治疗;纤维化型 HT 与 IgG4 相关型 HT 具有相似的病理表现。

Hayashi 等^[12]用超声检测 HT 患者的甲状腺,将回声相似或弱于临近肌肉组织的,定义为 A 类;回声强于临近肌肉组织的,定义为 B 类。病理组织学可

见 A 组患者甲状腺滤泡大量破坏并消失,B 组患者中却仍可见正常大小的甲状腺滤泡。而且甲状腺回声强弱与甲状腺组织的破坏程度成正比。Sostre 和 Reyes 等^[13]描述了 4 种不同的超声图像,并对其进行分级,提示甲状腺破坏程度和功能减退之间的关系,其中的 4 级与 Hayashi 研究中的 A 组类似。上述研究证明 HT 患者具有两种不同的表型,其在超声显像上具有明显差异。

Kojima 等^[14]研究了 IgG4 阳性浆细胞在 HT 患者甲状腺组织中的分布,结果提示 14 例 HT 患者为 IgG4 相关型,19 例为非 IgG4 相关型;IgG4 相关型 HT 患者中,IgG4 阳性浆细胞主要分布在甲状腺滤泡细胞间,但少数 HT 患者的生发中心也有 IgG κ 轻链的沉积。

3 IgG4 相关型 HT 与里德尔氏甲状腺炎(RT)的鉴别

RT 是一类以侵袭性炎性纤维化过程为特征的、自身免疫性慢性甲状腺炎,对激素反应较好,临床表现为甲状腺单发结节,伴局部压迫症状、炎性表现及低钙血症。RT 的病理学特征是甲状腺结构破坏,被大量纤维组织取代;肉眼可见受累区域呈纤维化改变,纤维组织进入或代替周围肌肉组织。Palazzo 等^[15]发现 RT 的闭塞性静脉炎表现与 IgG4-RD 相似,认为 RT 可能属于 IgG4-RD 的范畴。也有学者指出 RT 可能不是一种原发性甲状腺疾病,而是多发性纤维硬化症在甲状腺内的表现。因此 IgG4 相关型 HT 与 RT 的鉴别点在于,当 IgG4-RD 仅累及甲状腺时表现为 IgG4 相关型 HT;累及多个器官时,则表现为 RT。

除此以外,恶性肿瘤、类风湿性关节炎、巨大淋巴结增生、变应性肉芽肿性血管炎、韦格纳肉芽肿、干燥综合征、原发性硬化性胆管炎、继发性腹膜后纤维化等均可出现血清 IgG4 水平升高或组织中 IgG4 阳性浆细胞的浸润,因此在诊断 IgG4 相关型 HT 时应紧密结合临床与病理,切勿单纯依靠组织病理学的改变来诊断。

4 治疗

糖皮质激素是治疗 IgG4-RD 的关键药物,对大多数早期患者有效^[16]。HT 患者伴甲状腺功能正常时,可暂不治疗,定期随访甲状腺功能;若伴有甲状腺功能减退症和亚临床甲状腺功能减退症时,可使用优甲乐替代治疗;对于 HT 患者,激素主要用于 HT 脑病及疼痛的缓解,但对于 IgG4 相关型 HT 患者采用激素治疗,可延缓纤维化过程、改善甲状腺功能^[6]。对于甲状腺自身抗体滴度较高、伴亚临床甲状腺功能减退症或甲状腺功能正常的 IgG4 相关型 HT 患者,是否应该使用激素仍有争论。激素治疗效果主要取决于受累脏器的病变时期,处于早期炎症反应

期的患者对激素治疗反应较好,而已经形成纤维化的患者反应较差。但 Raissian 等^[17]认为病理类型与治疗反应无关,激素对已呈现广泛纤维化病变的患者也有一定效果。除激素治疗以外,国外学者提出应用环磷酰胺、利妥昔单抗、硼替佐米等也有一定效果,他们主要通过降低血清 IgG4 水平发挥作用^[18]。

综上所述,利用免疫组化的方法观察甲状腺组织中的 IgG4 阳性浆细胞数量和 IgG4 阳性浆细胞/IgG 阳性浆细胞的比值,可以将 HT 分为 IgG4 相关型和非 IgG4 相关型。上述两种亚型在病理和临床表现方面差异明显, IgG4 相关型 HT 患者的甲状腺组织中有大量 IgG4 阳性浆细胞浸润、基质纤维化明显,容易导致甲状腺功能的损伤,病情更为严重。但 IgG4 相关型 HT 患者对激素治疗反应良好,早期应用糖皮质激素可减轻免疫损伤,延缓纤维化过程,改善甲状腺功能。因此, HT 是一种异质性疾病,认识其不同的亚型,有利于早期发现和治疗重症 HT 患者,在临床中具有实际意义^[19-20]。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease [J]. Curr Opin Rheumatol, 2011, 23(1): 57-66.
- [3] Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2011, 23(1): 108-113.
- [4] Narula N, Vasudev M, Marshall JK. IgG-related sclerosing disease: a novel mimic of inflammatory bowel disease [J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(11): 3047-3051.
- [5] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(9): 784-788.
- [6] Li Y, Bai Y, Liu Z, et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis [J]. Pathol Int, 2009, 59(9): 636-641.
- [7] Li Y, Nishihara E, Hirokawa M, et al. Distinct clinical, serological, and sonographic characteristics of hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cells [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(3): 1309-1317.
- [8] Hazard JB. Thyroiditis: a review, II [J]. Am J Clin Pathol, 1955, 23(4): 399-426.
- [9] Vickery AL, Hamlin E. Struma lymphomatosa (Hashimoto's thyroiditis) Observations on repeated biopsies in sixteen patients [J]. N Engl J Med, 1961, 264: 226-229.
- [10] Kawashima ST, Tagami T, Nakao K, et al. Serum levels of IgG and IgG4 in Hashimoto thyroiditis [J]. Endocrine, 2014, 45(2): 236-243.
- [11] 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.
- [12] Hayashi N, Tamaki N, Konishi J, et al. Sonography of Hashimoto's thyroiditis [J]. J Clin Ultrasound, 1986, 14(2): 123-126.
- [13] Sostre S, Reyes MM. Sonographic diagnosis and grading of Hashimoto's thyroiditis [J]. J Endocrinol Invest, 1991, 14(2): 115-121.
- [14] Kojima M, Hirokawa M, Kuma H, et al. Distribution of IgG4- and/or IgG-positive plasma cells in Hashimoto's thyroiditis: an immunohistochemical study [J]. Pathobiology, 2010, 77(5): 267-272.
- [15] Palazzo E, Palazzo C, Palazzo M. IgG4-related disease [J]. Joint Bone Spine, 2014, 81(1): 27-31.
- [16] Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease [J]. Curr Opin Rheumatol, 2011, 23(1): 67-71.
- [17] Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, et al. Diagnosis of IgG4-Related tubulointerstitial nephritis [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(7): 1343-1352.
- [18] Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, et al. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(6): 1755-1762.
- [19] Moteki H, Yasuo M, Hamano H, et al. IgG4-related chronic rhinosinusitis: a new clinical entity of nasal disease [J]. Acta Otolaryngol, 2011, 131(5): 518-526.
- [20] Yao Q, Wu G, Hoschar A. IgG4-related Mikulicz's disease is a multiorgan lymphoproliferative disease distinct from Sjögren's syndrome: a Caucasian patient and literature review [J]. Clin Exp Rheumatol, 2013, 31(2): 289-294.

(收稿日期: 2014-04-01)

• 消息 •

庆贺《国际内分泌代谢杂志》入选北京大学图书馆 《中文核心期刊要目总览》

据《中文核心期刊要目总览》(2011 年版)编委会通知,《国际内分泌代谢杂志》被确定为医药卫生类的核心期刊,并被编入《中文核心期刊要目总览》2011 年版(即第六版)。此次重新研制筛选中文核心期刊,是运用科学方法对刊物在一定时期内所刊载论文质量和水平的一次综合评价,采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web 下载量等 9 个评价指标。编委会依据文献计量学的原理和方法,经过对相关文献的检索、计算和分析,力求使研制方法更加科学合理,采用了中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心、上海图书馆、中国人民大学书报资料中心等单位编制的文献数据库作为统计工具,经过严格的筛选,并请学科专家鉴定,从我国正在出版的 14400 种中文期刊中确定了 1980 种期刊为核心期刊。能够入选核心期刊,显示了本刊在国内医药卫生类期刊中的学术地位,也是各位编委、专家、医生、作者、读者热情关心、大力支持的结果。

希望在我们的共同努力下,把《国际内分泌代谢杂志》办成国内、外一流的学术刊物。为我国内分泌专业的学术发展贡献力量。

本刊编辑部