

· 病例报告 ·

IgG4 甲状腺炎合并干燥综合征 1 例并文献复习

陈妍 肖黄梦 李海 曹筱佩

One case report of IgG4-related thyroiditis complicated with Sjogren's syndrome and literatures review

Chen Yan, Xiao Huangmeng, Li Hai, Cao Xiaopei. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Cao Xiaopei, Email: caoxp@mail.sysu.edu.cn

IgG4 相关性疾病是一种新近认识的炎性、纤维化性疾病,可累及多个器官与系统,通常以单个或多个器官肿大起病,具有特征性的病理表现,伴或不伴血清 IgG4 升高^[1]。桥本甲状腺炎(HT)是一种自身免疫性甲状腺疾病,患者产生针对自身甲状腺组织的特异性抗体,导致甲状腺滤泡破坏、纤维化,最终表现为甲状腺功能减退症。有研究发现,部分 HT 呈现出与 IgG4 极为相似的病理学特征,并根据组织病理学及免疫组化,将 HT 分类为 IgG4 HT 和非 IgG4 HT^[2]。IgG4 HT 临床少见,易被漏诊、误诊。现报道中山大学附属第一医院确诊的 1 例 IgG4 HT,并综合文献进行分析。

1 病例介绍

患者,女性,61 岁。因发现颈部肿物 40 年,反复颈痛、发热 2 年,再发 3 个月,于 2015 年 12 月 7 日入院。患者于 40 年前发现颈部肿物,当时诊断为“甲状腺功能亢进症(甲亢)”,予抗甲状腺药物治疗。23 年前因“甲状腺冷结节”行手术治疗,术中冰冻提示“HT”终止手术。2 年前因颈痛伴发热于中山大学附属第一医院就诊,诊断为“亚急性甲状腺炎,HT”,先后予“优甲乐、强的松”治疗,病情反复。近半年颈痛发作渐频繁,伴发热,体温波动于 37℃~39℃。激素治疗可缓解,但停药 10 余天再发。体重下降 4 kg。10 余年前出现双手指尖肿痛,伴眼干、口干。母亲有甲亢病史,死于甲亢性心脏病。

入院体格检查:体温 36.0℃,脉搏 100 次/min,血压 97/71 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),体重指数 18.80 kg/m²,体型消瘦,口腔可见多个龋齿,全身未见皮疹,颈软,气管居中,甲状腺 II°肿大,右侧甲状

腺可触及 1.5 cm × 1 cm 结节,质硬,活动度差,触痛,可闻及血管杂音。双手掌指关节及近端指间关节变形。余未见明显异常。

生化及辅助检查:促甲状腺激素 0.108 mIU/L ↓, FT₃ 4.707 pmol/L, FT₄ 18.905 pmol/L; 甲状腺球蛋白抗体 > 2.507 IU/L ↑, 甲状腺过氧化物酶抗体 > 1.096 IU/L ↑, 促甲状腺激素受体抗体 < 0.3 IU/L; 血沉 71 mm/h ↑。抗核抗体 411.66 U/ml ↑, 抗干燥综合征抗原 A 抗体(+), 抗干燥综合征抗原 B 抗体(-), 抗核糖核蛋白抗体(+), 血清 IgA 4.16 g/L ↑, IgM 0.84 g/L ↓, IgG 13.5 g/L, IgG4 1.26 g/L。双手正侧位片示双手骨质呈退行性改变;双手中指近侧指间关节半脱位。腰椎+髋关节骨密度测量示骨质疏松。甲状腺 B 超示左叶 5.0 cm × 1.7 cm × 1.8 cm, 右叶 4.9 cm × 1.8 cm × 1.6 cm, 峡部厚 0.7 cm, 内部回声粗杂减低,可见弥漫短条状强回声分布,呈网格样改变,未见明确局灶性病变,血供正常,呈 HT 声像图。双侧颈部未见异常肿大淋巴结。Schirmer I 试验(+)。B 超引导下甲状腺穿刺活检结果示:送检穿刺组织未见正常甲状腺结构,见显著萎缩的腺样结构,纤维组织显著增生、玻璃样变,伴大量淋巴细胞、浆细胞浸润(图 1, 封 3)。免疫组化:CD138 浆细胞(+), IgG4 可见较多阳性细胞(图 2A、2B, 封 3),但由于细胞挤压变形,无法准确计数, IgG4/IgG > 40% (+)(图 2C、2D, 封 3), CD20、CD3 均见较多淋巴细胞(+), Ki-67 约 10% (+), CK、TTF-1 萎缩上皮(+), CD68(-)。

最后临床诊断:1. IgG4 HT。2. 干燥综合征。3. 骨质疏松。4. 双手骨质退行性变。

治疗:予泼尼松治疗 IgG4 相关性疾病,左甲状腺素、硒酵母辅助治疗,硫酸羟氯喹、甲氨蝶呤治疗干燥综合征,骨化三醇、碳酸钙、阿仑膦酸钠治疗骨

质疏松,随访 1 年,患者未再出现颈部疼痛与发热。

2 讨论

2.1 IgG4 相关性疾病 IgG4 相关性疾病最早由日本学者于 2001 年提出,是一种免疫介导的可累及多个器官及系统的疾病,包括很多曾经被认为是独立、单个器官病变的疾病,如自身免疫性胰腺炎、米库利奇病(MD)、Küttner 瘤、腹膜后纤维化、肾小管间质性肾炎等^[3-5]。目前认为,IgG4 相关性疾病是一种全身性疾病,病变累及中枢神经系统、唾液腺、甲状腺、肺部、胰腺、胆管、肝脏、胃肠道、肾脏、腹膜后和淋巴结等^[4]。其共同的病理特征是大量淋巴浆细胞浸润,席纹状纤维化和闭塞性静脉炎^[6]。诊断有赖于组织活检,发病机制尚未完全清楚。2011 年日本研究小组提出了如下诊断标准:(1)一个或多个器官弥漫性或局灶性肿大。(2)血清 IgG4 ≥ 1.35 mg/L。(3)组织病理学显示显著的淋巴浆细胞浸润伴纤维化;组织中浸润的 IgG4 + 浆细胞/IgG + 浆细胞比值 $> 40\%$,且每高倍镜视野下 IgG4 + 浆细胞 > 10 个。在排除其他恶性及相类似疾病的前提下,同时满足上述 3 条即可诊断 IgG4 相关性疾病,满足(1)、(3)条可能为 IgG4 相关性疾病。满足(1)、(2)条可疑为 IgG4 相关性疾病^[7]。在随后的关于 IgG4 相关性疾病的国际研讨会上,达成了新的专家共识:IgG4 相关性疾病的诊断主要依靠病理特征,而非 IgG4 + 浆细胞的计数和比值,但 IgG4 + 浆细胞计数和比值是诊断必不可少的条件^[6]。

2.2 IgG4 HT

2.2.1 临床表现 甲状腺是 IgG4 相关性疾病的受累器官之一,有两种临床状况可能与 IgG4 相关性疾病相关,分别为里德尔甲状腺炎(Riedel's thyroiditis, RT)和 HT。由于此方面研究较少,尚无确切的诊断标准和流行病学数据^[2,8]。

2009 年 Li 等^[2]根据 IgG4 及 IgG 免疫组化结果,以 IgG4 + 浆细胞 > 20 个/HPF 且 IgG4 + 浆细胞/IgG + 浆细胞 $> 30\%$ 为分类标准,将 HT 分为 IgG4 HT 和非 IgG4 HT,发现 IgG4 HT 甲状腺有明显的浆细胞浸润、间质纤维化以及甲状腺滤泡上皮重度变性,且与 IgG4 相关性疾病在组织病理学及免疫组化上高度相似;非 IgG4 HT 这些表现缺失或较为轻微。随后该研究小组扩大样本量,总结了 IgG4 HT 的临床特征:多发生于女性,但与 HT 相比男性病例有所增加;病情进展更加迅速;更易发生亚临床甲状腺功能减退症;血清中甲状腺自身抗体滴度更

高;血清 IgG4 水平升高;B 超多提示弥漫性低回声信号;治疗需要的左甲状腺素剂量较多^[9]。但有前瞻性队列研究以 1.35 mg/L 为 IgG4 切点,将 149 例 HT 患者分组研究后得出所需左甲状腺素剂量和甲状腺自身抗体滴度在两组患者中并无显著差异^[10]。我国已有 HT 合并自身免疫性胰腺炎的病例报道^[11]。

2.2.2 鉴别诊断 甲状腺疼痛的原因主要包括感染性(急性与亚急性甲状腺炎)、自身免疫性、肿瘤性。临床上痛性甲状腺结节易诊为最常见的亚急性甲状腺炎,应结合其他相关检查,必要时行穿刺活检,谨防误诊。

本文报道的患者表现为甲状腺痛性结节,血清 IgG4 并无升高,以反复颈痛、发热为主要表现,临床上需要与以下疾病鉴别:

(1)侵袭性纤维性甲状腺炎(Riedel's thyroiditis, RT):临床常表现为单侧或双侧甲状腺无痛性肿块,质地坚硬如石,炎性反应常蔓延至甲状腺周围的软组织^[8]。鉴别要点:出现超越甲状腺被膜的侵袭性纤维化,是诊断 RT 的必要条件,也是排除 IgG4 HT 的可靠依据。RT 多合并全身性纤维化病变。RT 患者甲状腺功能一般正常,极少情况下可出现甲状腺功能减退症。RT 甲状腺自身抗体滴度无明显升高^[9]。

(2)亚急性甲状腺炎:最常见的甲状腺疼痛疾病,呈自限性。急性起病,可伴有发热,甲状腺疼痛、肿大且质硬,血沉增高,自身抗体常为阴性^[9]。本文患者临床症状与该病相似,但激素治疗后迁延不愈,自身抗体滴度明显升高,故行病理穿刺活检进行鉴别。

(3)甲状腺癌:颈部肿块在短期内迅速长大,可伴有疼痛或压迫症状。甲状腺与周围组织黏连固定,大多无压痛,部分肿块呈单个结节,质硬,可伴有局部淋巴结肿大。甲状腺功能多为正常。确诊需要病理活检。

2.3 MD 与干燥综合征 MD 是指泪腺、腮腺和下颌下腺的特发性、双侧性、无痛性和对称性肿大。由于该病与干燥综合征在组织学上类似,在很长一段时间,MD 都被视为干燥综合征的一个亚型。直至有学者发现 MD 患者的血清 IgG4 升高,并且在肿胀的泪腺及唾液腺组织中观察到 IgG4 阳性浆细胞浸润。他们发现 MD 的伴发病包括自身免疫性胰腺炎、腹膜后纤维化、肾小管间质性肾炎等 IgG4 相关

性疾病^[9]。因此,MD 的诊断标准被重新定义,正式区别于干燥综合征:(1)泪腺、腮腺和下颌下腺中至少两对腺体持续对称性肿大超过 3 个月。(2)血清 IgG4 水平升高(>1.35 mg/L)。(3)组织病理学特征包括淋巴细胞和 IgG4+浆细胞浸润(IgG4+浆细胞/IgG+浆细胞>50%),合并典型的组织纤维化或硬化,且排除其他可继发腺体肿大的疾病^[13]。

干燥综合征是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫性疾病,临床表现除有涎腺和泪腺功能下降而出现口干、眼干外,尚有其他外分泌腺(鼻、消化道黏膜等)及腺体外其他器官(皮肤、骨骼肌肉、肾、肺、血液系统、神经系统等)受累而出现多系统损害的症状,血清中存在多种自身抗体和高免疫球蛋白^[14]。根据 2002 年干燥综合征国际分类(诊断)标准,该患者表现持续 3 个月以上口干、眼干症状,Schirmer I 试验(+),抗干燥综合征抗原 A 抗体阳性,无相关腺体肿大表现,血清 IgG4 水平不高,故诊断为干燥综合征^[14]。但由于 MD 与 IgG4 相关性疾病关系密切,还需特别注意,必要时可行唇腺活检。

2.4 治疗 IgG4 相关性疾病的治疗尚无统一标准。目前该病的一线口服治疗药物为糖皮质激素。硫唑嘌呤和甲氨蝶呤等免疫抑制剂常作为辅助治疗。对于复发及难治性病例,利妥昔单抗克隆抗体也有一定治疗效果。但目前缺乏对该疾病治疗药物的临床随机、对照研究。其治疗效果及强度取决于受累的器官及其临床表现,早期治疗尤为重要^[5]。IgG4 HT 在激素治疗后若出现临床症状复发,或仍有疼痛、压迫症状等,建议行手术治疗^[2]。

IgG4 相关性疾病临床表现多样,易误诊为其他恶性、感染性或炎性反应性疾病,但有其特征性的病理表现,伴或不伴血清 IgG4 升高。激素是一线药物,可合并免疫抑制剂或利妥昔单抗克隆抗体,效果视受累器官病变时期不同。早期治疗可明显改善预后,因此提高临床医生对该病的诊治水平尤为重要。IgG4 HT 作为 IgG4 相关性疾病的一名新成员,需引起更多的关注与警惕。

参 考 文 献

[1] Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, et al. The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(9): 591-594. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.05.003.

[2] 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. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2009.02419.x.

[3] Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(10): 732-738. DOI: 10.1056/NEJM200103083441005.

[4] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details[J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22(1): 1-14. DOI: 10.1007/s10165-011-0508-6.

[5] 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.

[6] 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.

[7] 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. DOI: 10.1007/s10165-011-0571-z.

[8] Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, et al. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62(9): 1312-1318. DOI: 10.1002/acr.20215.

[9] Li Y, Zhou G, Ozaki T, et al. Distinct histopathological features of Hashimoto's thyroiditis with respect to IgG4-related disease[J]. *Mod Pathol*, 2012, 25(8): 1086-1097. DOI: 10.1038/modpathol.2012.68.

[10] Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, et al. Distribution of serum immunoglobulin G4 levels in Hashimoto's thyroiditis and clinical features of Hashimoto's thyroiditis with elevated serum immunoglobulin G4 levels[J]. *Endocr J*, 2015, 62(8): 711-717. DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0157.

[11] 袁昊, 冯烈. 自身免疫性胰腺炎合并桥本甲状腺炎 1 例报告[J]. *内科*, 2015, 10(6): 927-929. DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2015.06.64.

[12] Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease[J]. *Mod Rheumatol*, 2006, 16(6): 335-340. DOI: 10.1007/s10165-006-0518-Y.

[13] Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights[J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(7): 1380-1385. DOI: 10.3899/jrheum.091153.

[14] 中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(11): 766-768. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.11.011.

[15] Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(1): 67-71. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328341a240.

(收稿日期:2017-02-28)