

IgG4 相关性腹部疾病 31 例临床分析

贾凌威, 陈礼升, 胡发涌, 黄丹

华中科技大学同济医学院附属同济医院胃肠外科中心, 湖北 武汉 430030

摘要: **目的** 分析总结 IgG4 相关性腹部疾病临床特征和诊治经过, 以提高对本病诊治水平。**方法** 回顾性分析同济医院 2010 年 1 月至 2020 年 9 月 31 例 IgG4 相关性腹部疾病患者的临床资料。**结果** 31 例 IgG4 相关性腹部疾病患者中, 男性 27 例(87.10%), 女性 4 例(12.90%), 年龄(67.26±6.16)岁。临床表现为腹痛不适 21 例(67.74%), 黄疸及肝功能异常 4 例(12.90%), 肾功能异常 4 例(12.90%), 腰痛 1 例(3.23%), 腹膜后肿块 1 例(3.23%)。疾病诊断中, IgG4 相关自身免疫性胰腺炎 21 例(67.74%), IgG4 相关硬化性胆管炎 4 例(12.90%), IgG4 相关肾病 4 例(12.90%), IgG4 相关腹膜后纤维化 2 例(6.45%)。25 例患者接受糖皮质激素治疗, 3 例停药后复发, 再次使用醋酸泼尼松或联合免疫抑制剂治疗, 症状好转, 复查 IgG4 水平下降。6 例患者接受手术治疗, 无 1 例死亡。**结论** IgG4 相关性腹部疾病少见, 临床认识普遍不足。腹部病变以 IgG4 相关自身免疫性胰腺炎为主, 具有特征性影像学表现。糖皮质激素疗效较好, 但停用后存在复发风险。

关键词: IgG4 相关性疾病; 腹部; 临床特征; 糖皮质激素; 复发

中图分类号: R93.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)09-1214-04

Clinical analysis of 31 cases of IgG4-related abdominal disease

JIA Ling-wei, CHEN Li-sheng, HU Fa-yong, HUANG Dan

Gastrointestinal Surgery Center, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of
Huazhong University of Science & Technology, Wuhan, Hubei 430030, China

Corresponding author: HUANG Dan, E-mail: danhuang@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract: Objective To analyze and summarize the clinical characteristics, diagnosis and treatment of IgG4-related abdominal disease, and improve the level of diagnosis and treatment of IgG4-related abdominal disease. **Methods** The clinical data of 31 patients with IgG4-related abdominal disease in Tongji Hospital from January 2010 to September 2020 were analyzed retrospectively. **Results** Among the 31 patients with IgG4-related abdominal disease, there were 27 males (87.10%) and 4 females (12.90%), aged (67.26 ± 6.16) years. The clinical manifestations were abdominal pain and discomfort (21 cases, 67.74%), jaundice and abnormal liver function (4 cases, 12.90%), abnormal renal function (4 cases, 12.9%), low back pain (1 case, 3.23%), and retroperitoneal mass (1 case, 3.23%). In the diagnosis, there were 21 cases of IgG4 related autoimmune pancreatitis (67.74%), 4 cases of IgG4 related sclerosing cholangitis (12.90%), 4 cases of IgG4 related nephropathy (12.90%), and 2 cases of IgG4 related retroperitoneal fibrosis (6.45%). A total of 25 patients received glucocorticoid treatment, among them there were 3 patients relapsed after drug withdrawal and they were treated with prednisone acetate or combined with immunosuppressant again and the symptoms improved and the level of IgG4 decreased in reexamination. There were 6 patients received surgical treatment, and none died. **Conclusion** IgG4-related abdominal disease is rare, and the clinical understanding is generally insufficient. Abdominal lesions were mainly IgG4 related autoimmune pancreatitis with characteristic imaging findings. Glucocorticoid is effective, but there is a risk of recurrence after discontinuation.

Keywords: IgG4-related disease; Abdomen; Clinical feature; Glucocorticoid; Relapse

IgG4 相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD) 是一种新近发现的、由免疫介导引起组织慢性炎症伴

纤维化的自身免疫性疾病,可累及多个靶器官,如眼球及眶周、唾液腺、淋巴结、甲状腺、肺、胰腺、胆道、肾脏、

腹膜后、前列腺等,疾病逐渐进展导致组织破坏,最终诱发器官功能衰竭^[1]。该病十余年前才被认识,属于少见病种,临床特征是血清 IgG4 升高伴组织中 IgG4⁺浆细胞、淋巴细胞广泛浸润和纤维化形成^[2]。在 IgG4-RD 中,IgG4 相关性腹部疾病更为少见,临床表现异质性强,和常见腹部良恶性疾病鉴别困难,临床认识普遍不足,延误治疗可能导致高复发率和严重并发症,如梗阻性黄疸、肝功能衰竭、肾功能衰竭、肠管坏死、主动脉破裂等^[3]。目前国际上尚无 IgG4-RD 的统一诊断标准,漏诊、误诊的情况广泛存在,诊治十分具有挑战性。为进一步提高对该疾病的诊治水平,本研究回顾性收集了 31 例 IgG4 相关性腹部疾病患者的临床资料并加以分析总结,为临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集华中科技大学同济医学院附属同济医院于 2010 年 1 月至 2019 年 12 月收治的 IgG4 相关性腹部疾病患者 31 例。纳入标准参照文献^[4]。(1)符合 2011 年日本 IgG4-RD 研究组综合诊断标准:①单一或多个器官特征性弥漫或局灶性增大或团块;②血清 IgG4 水平增高(≥ 1.35 g/L);③组织病理学检查示大量淋巴细胞、浆细胞浸润和纤维化,IgG4⁺浆细胞浸润,IgG4⁺浆细胞/IgG⁺浆细胞比例 $>40\%$,IgG4⁺浆细胞 >10 个/高倍视野(HPF),满足①+②+③即可确诊,满足①+③诊断可能性大,满足①+②为诊断可能。(2)以腹部器官受累为主;(3)糖皮质激素治疗有效。排除标准:(1)家族遗传病史;(2)合并恶性肿瘤。

1.2 方法 详细记录 31 例患者的一般资料、诊疗经过、具体临床表现、实验室检查、影像学资料、病理学资料、药物和/或手术治疗和预后等,并进行分析。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料采用率(构成比)进行统计性描述。

2 结果

2.1 病例特点 31 例 IgG4 相关性腹部疾病患者中,男性 27 例(87.10%),女性 4 例(12.90%),起病年龄 25~85(67.26 \pm 6.16)岁。临床表现:腹痛不适 21 例(67.74%),黄疸及肝功能异常 4 例(12.90%),肾功能异常 4 例(12.90%),腰痛 1 例(3.23%),腹膜后肿块 1 例(3.23%)。从起病到确诊,时间为 0.4~67(22.62 \pm 35.45)个月。疾病诊断中,IgG4 相关自身免疫性胰腺

炎 21 例(67.74%),IgG4 相关硬化性胆管炎 4 例(12.90%),IgG4 相关肾病 4 例(12.90%),IgG4 相关腹膜后纤维化 2 例(6.45%)。首诊科室包括:肝脏外科、胆胰外科、胃肠外科、风湿免疫科、泌尿外科、内科等。

2.2 影像学特点 31 例患者均行腹部 CT 检查;27 例患者行腹部超声检查;25 例行腹部 MRI 检查,其中磁共振胰胆管成像(MRCP)4 例;10 例患者行¹⁸F-脱氧葡萄糖正电子发射体层摄影(FDG-PET)检查;3 例患者行胰胆管内超声。(1)IgG4 相关自身免疫性胰腺炎 21 例的常见影像学表现:CT 中胰腺实质呈低密度,MRI 中 T1WI 呈弥漫性低信号改变,T2WI 呈稍高信号,DWI 信号受限,增强病变区胰腺呈延迟强化。21 例中,17 例具备典型征象,胰腺实质的弥漫性肿大,呈“腊肠样”改变;15 例胰周可见包膜样假边缘征;14 例可见胰管弥漫性或节段性不规则狭窄。少见胰腺钙化(2 例)或假性囊肿(1 例)。(2)IgG4 相关硬化性胆管炎 4 例的影像学改变:多处局灶性胆管狭窄(远端胆管狭窄伴肝内胆管扩张 2 例,肝门部胆管狭窄 1 例,肝内外胆管狭窄 1 例),肝门部淋巴结肿大(4 例),胆管壁显著增厚(3 例),动脉晚期及延迟期表现为均质强化(2 例)。(3)IgG4 相关腹膜后纤维化 2 例主要影像表现:腹膜后软组织密度影包绕腹主动脉(2 例),同时包绕下腔静脉(1 例)或双侧输尿管(1 例);病变在平扫 CT 为等或低密度,与肌肉密度相近,在 MRI 表现为长 T1、长 T2 信号;伴有因输尿管狭窄导致的肾积水和胰腺、胆管等器官病变(2 例)。(4)IgG4 相关肾病 4 例主要影像学表现:2 例(50%)在增强 CT 影像中可见多发的双侧低密度病变,病变主要累及肾皮质并表现为外围皮质结节直径小于 1 厘米、类圆形或者楔形病灶,弥漫性斑片状病变;2 例(50%)患者因肾功能不全无法进行增强 CT 检查。

2.3 实验室检查 多数 IgG4 相关性腹部疾病患者血常规中白细胞、中性粒细胞、血红蛋白和血小板位于正常范围(表 1),而红细胞沉降率(ESR)、IgG4、IgG 水平明显升高,炎症相关指标及补体有不同程度升高(表 2)。所有患者均测定血清 IgG4 值,为(11.28 \pm 8.75)g/L。

表 1 IgG4 相关性腹部疾病免疫相关指标 (n=31)

指标	检测结果($\bar{x} \pm s$)	参考值范围
白细胞计数($\times 10^9/L$)	6.56 \pm 2.81	4~9.5
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	4.78 \pm 1.81	1.80~6.30
血红蛋白(g/L)	136.14 \pm 28.31	男性 120~160/ 女性 110~150
血小板($\times 10^9/L$)	242.26 \pm 150.63	100~300

2.4 病理学检查和免疫组化结果 6 例患者行组织

病理和免疫组化检查,可见大量淋巴细胞和浆细胞浸润 5 例,IgG4+浆细胞/IgG+浆细胞>40% 6 例,IgG4+浆细胞>10 个/HPF 6 例,血管炎 4 例,纤维化 4 例。

2.5 治疗与转归 31 例 IgG4 相关性腹部疾病单药应用糖皮质激素治疗者 25 例(83.65%),糖皮质激素用量为 0.5~1.5 mg/(kg·d),维持 1 个月后逐渐减量,每周减少 5 mg,减至 5~10 mg 维持治疗 6 个月;激素治疗主要不良反应为血糖升高,暂停激素治疗并予以降糖后血糖逐渐恢复平稳。有 3 例停药后 6 个月后复发,复发时间为(6.67±0.47)个月,再次应用泼尼松或联合免疫抑制剂治疗,症状好转。6 例采取手术治疗,其中 IgG4 相关性胆管炎采用部分肝段切除 5 例,IgG4 相关性自身免疫性胰腺炎采用腹腔镜下胰十二指肠切除术 1 例,无围术期死亡。所有患者均在门诊随访。

表 2 IgG4 相关性腹部疾病炎症相关指标 (n=31)

指标	检测结果($\bar{x}\pm s$)	参考值范围
IgG(g/L)	19.56±8.63	7~16
IgG1(g/L)	10.90±4.32	4.9~11.4
IgG2(g/L)	7.29±1.12	1.5~6.4
IgG3(g/L) ^a	0.69(0.21,0.83)	0.2~1.1
IgG4(g/L)	11.28±8.75	0.08~1.14
指标	检测结果($\bar{x}\pm s$)	参考值范围
IgA(g/L)	3.21±1.32	0.7~4.0
IgM(g/L)	1.33±0.95	0.4~2.3
ESR(mm/1 h)	62.3±20.8	男性 0~20/女性 0~15
C3(g/L) ^a	2.57(1.31,5.45)	0.8~1.8
C4(g/L) ^a	1.47(0.35,2.78)	0.1~0.4

注:^a 为数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。

3 讨论

2003 年,Kamisawa 等^[5]在自身免疫性胰腺炎病人的胆道系统、腹膜后、唾液腺等其他器官或组织中亦发现同样的病理表现,并认为自身免疫性胰腺炎可能是系统性疾病表现中的一部分,进而提出 IgG4 相关自身免疫性疾病的概念。在腹腔中,除胰腺病变外,IgG4-RD 可能累及胆道、肾脏、腹膜后、肠系膜、主动脉、周围神经、淋巴结、前列腺等,引起相应的临床症状,但表现迥异^[6]。腹部疾病种类繁多,但是腹痛、黄疸、腰痛较为常见,对此类主诉,临床医生应高度重视,鉴别有无可能合并 IgG4-RD 的可能。本研究比较一般人口学资料,发现 IgG4 相关性腹部疾病以老年男性居多,年龄(67.26±6.16)岁,男女比例为 27:4,这与系统性红斑狼疮等常见自身免疫性疾病明显不同,与国内外研究结果相似^[7]。至于为何存

在性别差异,目前原因不明,也未见家族性 IgG4-RD 相关报道,无法判断该病是否存在遗传易感性。

IgG4-RD 临床症状无明显特异性。本研究显示,常见表现为腹痛不适、黄疸及肝功能不良、肾功能异常。需要引起重视的是,无症状或者轻微症状性黄疸和肝功能不良的患者常常因体检而前来就诊,其临床表现与早期胆道、胰腺肿瘤类似,诊疗过程中需要留心。结合病理结果表明,IgG4 相关自身免疫性胰腺炎患者多达 21 例,位居腹部病变榜首,其次为 IgG4 相关硬化性胆管炎 4 例,IgG4 相关性肾病 4 例,IgG4 相关腹膜后纤维化 2 例。胰腺、肾脏及胆管受累较高,明显高于其他器官,与张勇等^[8]研究结果类似。

胰腺是 IgG4 相关性腹部疾病最常受累的器官,IgG4 相关胰腺炎占慢性胰腺炎的 2%~11%,表现为中腹部疼痛、间断发作的梗阻性黄疸、营养不良和脂肪泻等。Kamisawa 等^[9]报道,3%~9%的 IgG4 相关胰腺炎因误诊为胰腺癌而手术。本研究中也出现 1 例因临床表现极为类似早期胰腺恶性肿瘤而接受腹腔镜胰十二指肠手术的病例。该病例 MRI 提示:胰腺钩突部异常信号伴其上平面内肝内外胆管扩张,考虑胰腺早期肿瘤病变,血供丰富,影像学表现难以与胰腺肿瘤鉴别。余乐乐等^[10]报道糖类抗原(CA)19-9 明显升高的 IgG4 相关胆胰疾病 1 例,血清 CA19-9>1 000 u/ml,超出检测上限,具有迷惑性,但患者症状持续时间长,病情进展相对缓慢,经激素治疗后 CA19-9 水平明显下降,最终考虑为 IgG4 相关的良性疾病。此外,胆道是 IgG4 相关性腹部疾病次要受累器官,IgG4 相关硬化性胆管炎临床表现为梗阻性黄疸、体重减轻及腹部疼痛^[11]。根据 Zhang 等^[12]研究,胰腺和胆道的病变主要累及腺体和上皮组织,以淋巴细胞增殖为主,故分型为增殖性,为经典的 IgG4-RD。肾脏和腹膜后病变以小血管炎、纤维化为主,淋巴细胞浸润较少,为纤维化型。但与 Wallace 等^[13]研究相比,本研究中腹膜后纤维化比例较高,可能与样本量及种族间差异有关。

IgG4 相关性腹部疾病最突出的血清学特点为 IgG4 水平升高。本研究所有患者 IgG4 均不同程度升高,但近年来有研究表明,IgG4 升高对于确诊的敏感性和特异性都不高^[14],并非所有的 IgG4-RD 患者均表现为 IgG4 升高,近 50%处于活动期的 IgG4-RD 患者血清 IgG4 水平正常,部分患者出现 IgG2 水平升高,值得引起临床注意。除血清学检查外,影像学检查已经被广泛用于疾病的诊断、分期、疗效评估和复发的监测,能够针对性的区分感染性和非感染性炎症

性疾病^[15]。病理水平上,组织内淋巴细胞、浆细胞浸润、闭塞性静脉炎和席纹状纤维化是主要特征^[16]。基于此,实质性受累器官例如胰腺、肾脏可表现为弥漫性肿大,而管腔性器官例如胆管、支气管则为弥漫性管壁增厚。因此,在影像学上,胰腺弥漫性肿胀、“雪花状”不均匀渐进性强化、包膜样假边缘征、胆囊壁弥漫性增厚等特点具有重要诊断价值。IgG4相关肾病影像学表现为肾盂壁弥漫性增厚,延迟扫描可见轻度强化^[17]。IgG4-RD导致的淋巴结肿大可为全身性,也可仅为区域性淋巴结肿大,本研究发现,在IgG4相关硬化性胆管炎的病例中,均伴有肝门区域淋巴结肿大,与文献报道类似^[18]。淋巴结肿大的影像学特点无特异性,常与淋巴瘤等血液系统疾病、恶性肿瘤淋巴结转移难以鉴别。

目前有关IgG4-RD的最佳药物应用尚无明确指南,临床上首选糖皮质激素治疗(2b级证据,B级推荐)^[19],一般可使病情缓解,该药物也是诊断性治疗的核心,对糖皮质激素反应不佳的患者要高度警惕癌变,应尽早停药。以往有研究显示,单药激素治疗后,97%的患者呈现治疗反应性,停药的指征主要依据临床症状缓解、影像学恢复正常、血清IgG4水平恢复正常等指标,但在短期随访内高达33%的患者可能出现疾病复发,复发患者再次应用激素治疗,95%的患者仍可获益^[20]。本研究83.65%的患者采用泼尼松治疗,有3例停药后6个月复发,再次应用泼尼松或联合免疫抑制剂治疗,症状好转,与上述研究结果类似。关于免疫抑制剂的使用,多为试验性,常用于一线治疗复发后的联合用药或二线用药,文献报道有关该药的证据级别明显不足(4级证据,C级推荐)^[18],有待进一步研究调查。

综上所述,IgG4相关性腹部疾病好发于老年男性,尽管目前国内缺乏大规模的流行病学调查,但临床病例日益增多,认识不足广泛存在。其中,最常见IgG4相关自身免疫性胰腺炎和硬化性胆管炎,具有特征性腹部影像学表现,激素疗效较好,停用后存在一定复发率。本研究为单中心回顾性分析,样本量受限,未能深入探讨本病各腹腔器官受累全面表现并阐明发病机制,有待今后多中心临床研究进一步调查、补充。

参考文献

[1] Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American college of rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(1): 7-19.

[2] Wang X, Wan J, Zhao L, et al. IgG4-related disease with tracheobronchial miliary nodules and asthma: a case report and review of the lit-

erature[J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 191.

[3] Wallace ZS, Perugino C, Matza M, et al. Immunoglobulin G4-related Disease[J]. *Clin Chest Med*, 2019, 40(3): 583-597.

[4] 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.

[5] Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease [J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(10): 982-984.

[6] Matsumoto K, Kikuchi K, Kuniyoshi N, et al. Immunoglobulin G4-related liver disease overlapping with non-alcoholic steatohepatitis that was diagnosed simultaneously with autoimmune pancreatitis: a case report and review of the literature [J]. *Intern Med Tokyo Jpn*, 2019, 58(24): 3537-3543.

[7] Hegade VS, Sheridan MB, Huggett MT. Diagnosis and management of IgG4-related disease [J]. *Frontline Gastroenterol*, 2019, 10(3): 275-283.

[8] 张勇,周合冰. 48例IgG4相关性疾病患者的临床特征及治疗情况[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(11): 1088-1091.

[9] Kamisawa T, Zen Y, Nakazawa T, et al. Advances in IgG4-related pancreatobiliary diseases [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(8): 575-585.

[10] 余乐乐,熊芳,闫军. CA19-9明显升高的IgG4相关性胆胰疾病1例报告[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(5): 1129-1130.

[11] 李琳,李杨,林楠,等. 原发性硬化性胆管炎25例临床分析[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(7): 922-926.

[12] Zhang L, Smyrk TC. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related systemic diseases [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2010, 3(5): 491-504.

[13] Wallace ZS, Zhang YQ, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(3): 406-412.

[14] Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, et al. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know [J]. *Haematologica*, 2019, 104(3): 444-455.

[15] Fathala A. Multimodalities imaging of immunoglobulin 4-related cardiovascular disorders [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2019, 15(3): 224-229.

[16] Al-Khalili OM, Erickson AR. IgG-4 related disease: an introduction [J]. *Mo Med*, 2018, 115(3): 253-256.

[17] Salvadori M, Tsalouchos A. Immunoglobulin G4-related kidney diseases: an updated review [J]. *World J Nephrol*, 2018, 7(1): 29-40.

[18] Pan Z, Zhou J. IgG4-related lymphadenopathy: a potentially under- and over-diagnosed entity [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(10): 10153-10166.

[19] 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.

[20] Perugino CA, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Emerging treatment models in rheumatology: IgG4-related disease: insights into human immunology and targeted therapies [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(9): 1722-1732.