

· 病案分析 ·

拨开 IgG4 相关性疾病的迷雾

刘思璐 罗亚平

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科, 北京 100730

通信作者: 罗亚平, Email: luoyaping@live.com

基金项目: 中央高水平医院临床科研专项项目 (2025-PUMCH-D-003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250617-00204

Clear the fog on IgG4-related disease

Liu Silu, Luo Yaping

Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Luo Yaping, Email: luoyaping@live.com

Fund program: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2025-PUMCH-D-003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250617-00204

患者男, 36 岁, 2022 年出现间断双侧眼睑肿胀, 2024 年 2 月出现双侧颌下肿物, 外院查血 WBC 升高, 其中淋巴细胞比例升高 (具体数值不详), 血免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G、C 反应蛋白、补体 C3 及 C4、IgG4、抗核抗体、抗可溶性抗原 (extractable nuclear antigen, ENA) 抗体、抗中性粒细胞胞质抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 均正常。外院行腮腺活组织检查 (简称活检), 病理倾向米库利奇病 (Mikulicz 病)。外院予以静脉注射 40 mg 甲泼尼龙琥珀酸钠治疗 5 d, 双眼肿胀明显好转。2024 年 5 月就诊于本院, 血常规提示 WBC 计数 15.76 (括号内为正常参考值范围, 下同; $3.50 \sim 9.50$) $\times 10^9/L$, 淋巴细胞比例 78.2% (20.0% ~ 40.0%), 淋巴细胞绝对值 13.32 ($0.80 \sim 4.00$) $\times 10^9/L$, 嗜酸性粒细胞绝对值正常, 血 IgG1 ~ 4、抗核抗体谱、ANCA、血清蛋白电泳及免疫固定电泳均正常。患者行 ^{18}F -FDG PET/CT 显像 (图 1), 可见双侧泪腺、腮腺、颌下腺体积饱满、代谢增高, 形态及代谢基本对称, SUV_{max} 7.3; 双侧咽旁间隙、颈部各区、双侧腋下

及胸肌间隙、纵隔、内乳淋巴链区、肝门区、腹膜后、双侧髂血管旁多发代谢增高的淋巴结, 淋巴结分布双侧基本对称, 短径均小于 1.5 cm, SUV_{max} 7.1。此外前纵隔胸腺区密度增高, 形态呈盾形, 代谢增高, SUV_{max} 6.9; 脾脏体积略增大, 代谢增高, SUV_{max} 4.9; 中央骨髓及长骨近端骨髓代谢弥漫增高, SUV_{max} 4.3。

本例患者为青年男性, 以双侧眼睑肿胀起病, 病程达 2 年余, ^{18}F -FDG PET/CT 提示全身多脏器受累, 包括外分泌腺体 (双侧泪腺、腮腺、颌下腺)、淋巴结, 腮腺活检病理提示 Mikulicz 病, 外院激素治疗有效, 上述表现均符合 IgG4 相关性疾病的特点。

IgG4 相关性疾病是一种免疫介导的系统性慢性炎症反应纤维化疾病, 可累及全身多个系统和器官, 临床表现多样, 取决于受累器官。IgG4 相关性疾病可导致受累器官肿大、功能障碍, 常见受累脏器包括泪腺、眼眶、腮腺、颌下腺、胰腺、胆管、腹膜后、淋巴结、肺、肾、主动脉、脑膜和甲状腺等^[1-2]。

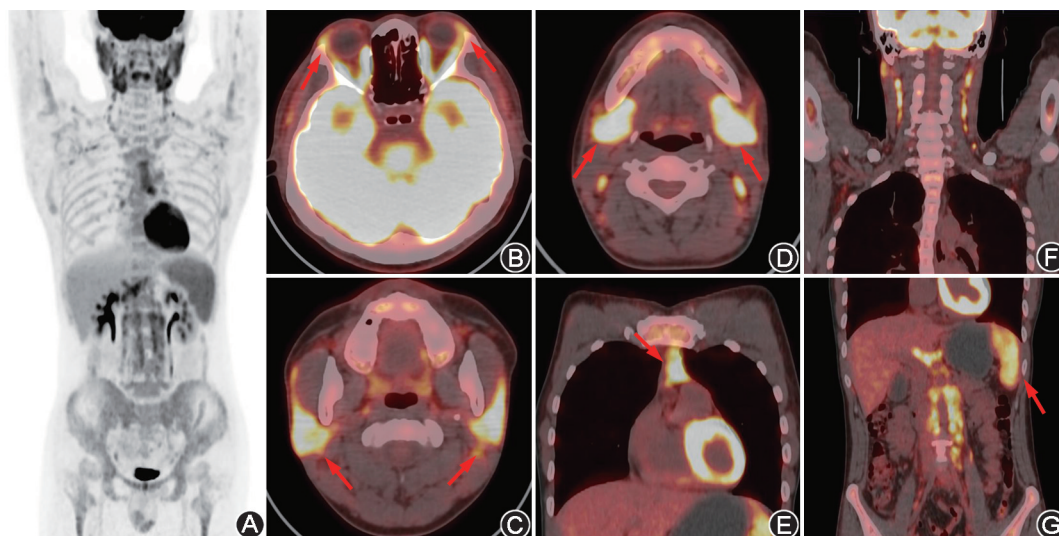


图 1 涎腺肿物患者 (男, 36 岁) ^{18}F -FDG PET/CT 显像图。A. PET 最大密度投影图见双侧唾液腺代谢明显增高, 脾脏、骨髓代谢弥漫增高; B~D. 双侧泪腺、腮腺、颌下腺增大、代谢增高 (箭头示); E. 前纵隔胸腺区密度增高、代谢增高 (箭头示); F, G. 双侧颈部、双侧腋下及胸肌间隙、肝门区、腹膜后多发代谢增高的淋巴结, 脾脏代谢增高 (箭头示)

胰腺是最常受累的器官,表现为 1 型自身免疫性胰腺炎(又称淋巴浆细胞硬化性胰腺炎),患者可能出现腹痛、黄疸或胰腺功能不全,影像学表现为胰腺肿胀、代谢增高,可伴胰管、胆管狭窄^[3]。头颈部的腺体是仅次于胰腺的第二个最常见的受累部位^[4],当眼眶受累时,最常表现为眶周肿胀、眼球突出,但很少出现疼痛或视力受损,泪腺是眶内最常见的受累部位,有时可出现眶内假瘤,也可累及眼外肌。当唾液腺受累时,颌下腺是最易受累的腺体,几乎所有累及唾液腺的病例都会影响颌下腺^[5-6],而干燥综合征更常累及腮腺。当泪腺、腮腺和颌下腺受累时,临床上称为 Mikulicz 病,这是 IgG4 相关性疾病的一种表现形式。本例患者外院活检提示 Mikulicz 病,指的就是这种累及泪腺和唾液腺的 IgG4 相关性疾病。

IgG4 相关性疾病的诊断基于临床特征、血清学检查、影像学表现和组织病理学检查^[7]。同样,在阅片时若拟诊 IgG4 相关性疾病,除影像特征外,临床情况和实验室检查等也需要符合 IgG4 相关性疾病的特点,才能有把握地做出诊断,避免误诊“同影异病”的情况。血清 IgG4 是重要的诊断线索,但其不能单独作为诊断或排除依据,因为约有 20% 的 IgG4 相关性疾病血清 IgG4 水平正常^[8],同时其他疾病如肿瘤、其他自身免疫性疾病和感染等也可能导致血清 IgG4 水平轻度升高。

根据近年的研究进展,临床上可将 IgG4 相关性疾病分为增殖型和纤维化型 2 种亚型,增殖型 IgG4 相关性疾病的受累脏器包括胰腺、胆道、唾液腺、淋巴结、肺、肾等,纤维化型则为腹膜后纤维化、主动脉周围炎、肠系膜炎等。纤维化型的 IgG4 相关性疾病一般血清 IgG4 正常或仅轻度升高,而增殖型血清 IgG4 水平明显升高,可达正常上限 10 倍以上^[9]。本例患者若为 IgG4 相关性疾病,则应该为增殖型,血清 IgG4 水平应明显升高(本例血清 IgG4 正常)。此外,与纤维化型相比,增殖型 IgG4 相关性疾病还更常出现 IgE 升高、外周血嗜酸性粒细胞升高、低补体血症,临床上也更常出现过敏性疾病的病史,而纤维化型 IgG4 相关性疾病通常 C 反应蛋白水平更高。本例患者在实验室检查方面缺乏支持 IgG4 相关性疾病的依据。

IgG4 相关性疾病的诊断需要病理支持,但与肿瘤不同,病理并非唯一的诊断标准。IgG4 相关性疾病的病理特征包括 3 项:大量 IgG4+浆细胞浸润、席纹状纤维化和闭塞性静脉炎,其中席纹状纤维化和闭塞性静脉炎的特征较为特异,而 IgG4+浆细胞浸润的特征可见于其他疾病,如干燥综合征、系统性红斑狼疮、淋巴增殖性疾病、Castleman 病等^[9]。

IgG4 相关性疾病一般不累及脾脏与骨髓,PET/CT 也较少见到 IgG4 相关性疾病患者的脾脏或骨髓代谢明显增高(本例 PET/CT 脾脏与骨髓代谢增高)。本例患者在临床上还有外周血淋巴细胞明显增多的情况,这些都是与 IgG4 相关性疾病不同的地方。患者随后行骨髓穿刺活检,活检及流式细胞检查诊断为边缘带淋巴瘤(marginal zone lymphoma, MZL)。患者随后行奥妥珠单抗克隆抗体、奥布替尼治疗,7 个月后复查 PET/CT 显像提示泪腺、唾液腺、淋巴结、胸腺病变明显好转,脾脏及骨髓代谢恢复正常(图 2),复查骨髓流式细胞学检查提示完全缓解。

MZL 是一类惰性非霍奇金淋巴瘤,起源于边缘带 B 细

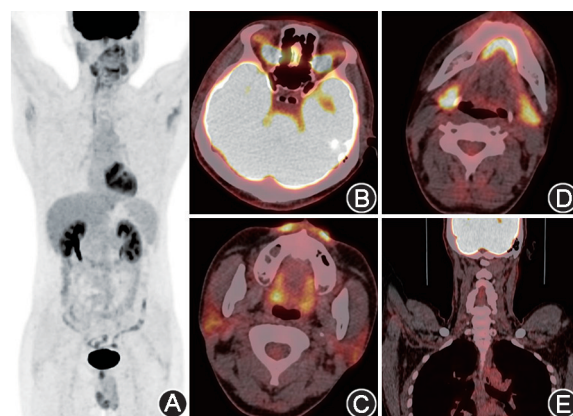


图 2 涎腺肿大患者(男,36 岁)奥妥珠单抗克隆抗体、奥布替尼治疗 7 个月后¹⁸F-FDG PET/CT 显像图。PET 最大密度投影图(A)及 PET/CT 融合图(B~E)见原唾液腺、淋巴结、胸腺病变明显好转,脾脏、骨髓代谢较治疗前明显减低

胞,形态学表现为小至中等大小的淋巴细胞,可伴有浆细胞分化,部分病例可表达 IgG4+浆细胞。MZL 可分为结外黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)型、淋巴结型和脾脏型,其中结外 MALT 型淋巴瘤最常累及部位为胃(占 50% 以上,与幽门螺杆菌相关)、唾液腺、眼眶/眼附属器、甲状腺、肺、皮肤、乳腺、肠道等^[10],这些受累脏器与 IgG4 相关性疾病存在很大程度的重叠^[2]。

IgG4 相关性疾病作为一种全身多系统受累的疾病,常需与肿瘤等疾病相鉴别。2019 年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)与欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)联合制订了首个 IgG4 相关性疾病国际分类标准^[11],在该标准中引入了一套排除标准,由此大大提高了诊断的特异性。该排除标准的意义在于,当临床表现、血清学标志物或组织病理学特征不明确时,其可作为辅助手段帮助鉴别诊断。对于影像医师来说,这套排除标准可帮助了解当临床出现何种表现时,不应诊断为 IgG4 相关性疾病,而应考虑其他诊断。该排除标准包括临床、血清学、影像学、病理学方面^[12]:

(1) 临床表现。当患者存在不明原因发热时,不应考虑 IgG4 相关性疾病;若对糖皮质激素治疗(至少 40 mg/d 的剂量)无客观反应,也不应考虑 IgG4 相关性疾病。(2) 血清学指标。当存在不能用其他原因解释的 WBC 减少及血小板减少时;当存在如 ANCA[尤其是蛋白酶 3(proteinase3, PR3)、抗髓过氧化物酶抗体(myeloperoxidase antibody, MPO)]、抗 SSA/SSB、抗双链 DNA、抗 Sm 抗体、核糖体蛋白抗体等自身抗体阳性时(不包括类风湿因子、抗核抗体等低特异性抗体);当存在冷球蛋白血症时;以上情况不应考虑 IgG4 相关性疾病。前文提到的增殖型 IgG4 相关性疾病常伴有外周血嗜酸性粒细胞升高,但当嗜酸性粒细胞超过 $3 \times 10^9/L$ 时,则不应考虑 IgG4 相关性疾病。(3) 影像学。当影像学提示病灶进展迅速时;当存在不能用其他原因解释(如门脉高压)的明显脾大时(脾垂直径 >14 cm);当影像学(尤其是全身骨显像)出现特征性的四肢长骨病变提示 Erdheim-Chester 病时^[13-14](Erdheim-Chester 病易出现眼眶、大血管、腹膜后等病灶,受累器官与 IgG4 相关性疾病存在重叠);以上情况不应

考虑 IgG4 相关性疾病。此外,当影像学提示病灶存在明显的坏死、空洞、或富血供,或淋巴结显著肿大、融合形成大肿块,或存在包裹性积液时,应先考虑肿瘤或感染,而非 IgG4 相关性疾病。(4)病理学。当病理上有明显的中性粒细胞浸润、坏死性血管炎、显著的组织坏死、或肉芽肿性炎性反应时,不应考虑 IgG4 相关性疾病。此外,若病理提示有可疑的异型细胞、限制性的轻链表达等时,则应先除外肿瘤。

影像诊断不仅是一门“看图说话”的艺术,更是临床思维与影像特征的综合解读。精准的诊断除了依赖对影像细节的捕捉,更需要医师理解疾病的病理生理机制、临床表现和演变规律。临床背景知识如同诊断的“指南针”,只有将影像特征与临床信息紧密结合,才能真正发挥影像学在疾病诊疗中的核心价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 刘思璐:研究实施、数据采集、论文撰写;罗亚平:研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] 潘青青,罗亚平. IgG4 相关性疾病一例[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(6): 359-360. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.06.010.
Pan QQ, Luo YP. IgG4 related disease: a case report[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(6): 359-360. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.06.010.
- [2] 罗亚平.看山似山:涎腺、肺、胰腺病变¹⁸F-FDG PET/CT 鉴别诊断一例[J].中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(6): 370-372. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200513-00190.
Luo YP. Differentiation of multi-organ disease in salivary, lung, and pancreas with ¹⁸F-FDG PET/CT: a case report[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(6): 370-372. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200513-00190.
- [3] Uchida K, Okazaki K. Current status of type 1 (IgG4-related) autoimmune pancreatitis[J]. J Gastroenterol, 2022, 57(10): 695-708. DOI: 10.1007/s00535-022-01891-7.
- [4] Dragan AD, Weller A, Lingam RK. Imaging of IgG4-related disease in the extracranial head and neck[J]. Eur J Radiol, 2021, 136: 109560. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.109560.
- [5] Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X. The clinical spectrum of IgG4-related disease[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(12): 1203-1210. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.08.013.
- [6] 张颖,焦建,杨子鹤,等.以双侧颌下腺肿物为主要表现的 IgG4 相关性疾病¹⁸F-FDG PET/CT 显像 1 例[J].中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(5): 303-304. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240725-00272.
Zhang Y, Jiao J, Yang ZH, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT imaging of IgG4-related disease with bilateral submandibular gland mass as the main manifestation: a case report[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45(5): 303-304. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240725-00272.
- [7] Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease[J]. BMJ, 2020, 369: m1067. DOI: 10.1136/bmj.m1067.
- [8] 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.
- [9] Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease[J]. Lancet Rheumatol, 2019, 1(1): e55-e65. DOI: 10.1016/S2665-9913(19)30017-7.
- [10] Rossi D, Bertoni F, Zucca E. Marginal-zone lymphomas[J]. N Engl J Med, 2022, 386(6): 568-581. DOI: 10.1056/NEJMra2102568.
- [11] 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]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(1): 77-87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.
- [12] Katz G, Stone JH. Clinical perspectives on IgG4-related disease and its classification[J]. Annu Rev Med, 2022, 73: 545-562. DOI: 10.1146/annurev-med-050219-034449.
- [13] 潘青青,罗亚平. Erdheim-Chester 病致骨显像双下肢长骨对称性摄取增高一例[J].中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(2): 121-123. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.02.012.
Pan QQ, Luo YP. Erdheim-Chester disease with bilateral long bone involvement in lower extremities: a case report[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(2): 121-123. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.02.012.
- [14] 靳晓娜,罗亚平. Erdheim-Chester 病肺内病变所致全身骨显像骨外摄取 1 例:原因分析及总结[J].中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(9): 553-556. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240816-00294.
Jin XN, Luo YP. Extraosseous uptake in bone scintigraphy by lung involvement of Erdheim-Chester disease: a case report and brief summary[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(9): 553-556. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240816-00294.

(收稿日期:2025-06-17)