

误诊为恶性肿瘤的 IgG 4 相关疾病 7 例分析

孙 田, 魏 禹, 华冰珠, 赵 成

(南京大学医学院附属鼓楼医院 风湿免疫科, 江苏 南京, 210008)

摘 要: **目的** 总结 IgG 4 相关疾病(IgG 4-RD)的疾病特征,分析该类疾病早期发病过程中容易被误诊的客观原因。**方法** 回顾性分析 7 例误诊为恶性肿瘤行手术治疗的 IgG 4-RD 患者的临床资料、实验室检查、影像学结果、病理表现、治疗和预后情况,并进行随访。**结果** 7 例 IgG 4-RD 患者中,男 5 例,女 2 例,中位年龄为 60 岁;其中消化系统受累共 5 例(胰腺 3 例、胆管 2 例),甲状腺 1 例,前列腺 1 例。实验室检查中,3 例患者检测血清 IgG 4 水平,最高达 22.6 g/L,影像学检查均表现为占位性病变;7 例患者手术切除组织病理学特征主要为多量淋巴细胞及浆细胞浸润和部分纤维组织增生、免疫组化浆细胞表达 IgG 4(+)。部分患者加用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗,病情改善。**结论** IgG 4-RD 临床表现多样,且主要表现为器官或组织占位性病变,易被误诊为恶性肿瘤。组织病理学特征以病变组织 IgG 4 阳性的浆细胞浸润和纤维化为其突出特点。组织活检病理学检查对辅助诊断和鉴别诊断意义较大。

关键词: IgG4 相关疾病;病理学;恶性肿瘤;误诊;鉴别诊断

中图分类号: R 730.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2018)15-050-03 **DOI:** 10.7619/jcmp.201815013

Clinical analysis of 7 cases with IgG 4-related disease misdiagnosed as malignant tumors

SUN Tian, WEI Yu, HUA Bingzhu, ZHAO Cheng

(Department of Rheumatology, The Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School
of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu, 210008)

ABSTRACT: **Objective** To summarize the clinical features of IgG4 related disease (IgG 4-RD) and analyze the causes of misdiagnosis in the early state of this disease. **Methods** The clinical data, laboratory profiles, radiological, pathologic features, prognostic factors and clinical follow-up of 7 patients with IgG 4-RD misdiagnosed as malignant tumors were analyzed. **Results** There were 5 males and 2 females with a mean onset age of 60 years. IgG 4-RD was described in multiple organ systems, including 3 cases of pancreas, 2 cases of biliary ducts, 1 case of thyroid gland and 1 case of prostate gland. In the laboratory examination, 3 patients detected the serum IgG 4 level, the highest level was up to 22.6 g/L, and the imaging examination showed the occupying lesion. The pathological features of the 7 patients were the infiltration of multiple lymphocytes and plasma cells and the proliferation of some fibrous tissue, and the expression of IgG 4 (+) by immunohistochemical plasma cells. Some patients were treated with corticosteroids and immunosuppressive agents, and their condition improved. **Conclusion** IgG 4-RD is characterized by multiple clinical manifestations, mainly manifested as occupying lesions of organs or tissues, and is easily misdiagnosed as malignant tumors. Histopathological features were characterized by infiltrating and fibrosis of IgG 4 positive plasma cells. Pathological examination of tissue biopsy is of great significance for auxiliary diagnosis and differential diagnosis.

KEY WORDS: related disease; pathology; malignant tumor; misdiagnosis; differential diagnosis

IgG 4 相关疾病(IgG 4-RD)是一类以免疫介导的纤维炎症反应为基础,引起单个或多个器官

收稿日期: 2018-04-13 录用日期: 2018-06-13

基金项目: 国家自然科学基金(81571581)

通信作者: 赵成, Email: zhaochengjs@sina.com

或淋巴结外组织肿瘤样增大,并伴有血清学 IgG 4 升高为特征的罕见疾病^[1]。既往对该病的认识较少,曾有自身免疫性胰腺炎、Miculiz 病和 Küttner 瘤的诊断命名,在 2011 年国际 IgG 4-RD 研讨会上确定此类疾病统一命名为 IgG 4-RD^[2]。由于该病临床谱较广,可累及胰腺、胆管、甲状腺、腮腺、肺脏、前列腺等多器官及多系统,且无典型的初发表现,缺乏特异性的抗体,临床上早期诊断较为困难,多依赖临床医师的经验和临床表现、血清 IgG 4 水平检测及组织病理学特征进行综合诊断。该病报道的平均发病年龄在 55 岁以上,以中老年男性较多见,初发表现多为局部的硬化性占位性病变,故易被误诊为肿瘤。IgG 4-RD 与肿瘤在治疗及预后上存在显著差异,因此鉴别诊断具有重要的临床意义。本研究回顾性分析 2008 年 1 月—2016 年 12 月南京大学医学院附属鼓楼医院 7 例误诊为恶性肿瘤行手术治疗的 IgG 4-RD 患者的临床资料,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2008 年 1 月—2016 年 12 月在南京大学医学院附属鼓楼医院诊断为 IgG 4-RD 的患者的临床资料,其曾被误诊为肿瘤而行手术治疗。

1.2 方法

记录每例患者的基本信息、发病年龄、病程、临床表现、实验室检查、影像学及病理学检查结果、治疗情况、治疗反应,并随访出院后的转归情况。

诊断标准: IgG 4-RD 的综合诊断标准(2011)^[3]: ① 临床检查显示一个或多个器官存在典型的弥漫性/局限性肿大或团块; ② 血液学检查显示血清 IgG 4 浓度增高(≥ 135 mg/dL); ③ 组织病理学检查显示: 显著的淋巴细胞和浆细胞浸润和纤维化; IgG 4+浆细胞浸润: IgG 4+/IgG+细胞比例 $>40\%$ 并且 >10 个 IgG 4+浆细胞/HPF。确诊: ①+②+③; 很可能: ①+③; 可能: ①+②; 不太可能: ①。

1.3 统计学方法

采用 2007 版 Microsoft Excel 软件建立数据库,采用 SPSS 17.0 软件包进行处理分析。计数资料用例数表示,计量资料因例数较少,以中位数(最小值,最大值)表示。

2 结果

2.1 患者基本资料及临床表现

7 例 IgG 4-RD 患者中男 5 例,女 2 例,年龄 40~74 岁,中位年龄为 60 岁。住院科室为普外科 6 例和泌尿外科 1 例。从出现症状到确诊为 IgG 4-RD 的病程在不同器官受累方面差异较大,胰腺/胆管受累的病例病程在 1 周~2 月,甲状腺在 2 年。5 例胆道/胰腺受累,表现为腹痛、黄疸; 1 例甲状腺受累,表现为颈部肿大,包块形成; 1 例前列腺受累,表现为进行性排尿困难。

2.2 实验室检查

血常规检查显示, 2 例患者出现中度贫血(血红蛋白 60~90 g/L), 1 例患者出现血小板减低, 3 例患者出现血小板升高。3 例患者行 IgG 4 检测,血 IgG 4 水平在 5.29~22.6 g/L。生化全套结果显示, 5 例患者出现转氨酶升高,其中谷丙转氨酶在 74.8~1 010.0 U/L, 谷草转氨酶在 88.7~200.8 U/L, γ -谷氨酸转肽酶在 234.0~477.4 U/L; 5 例出现血胆红素升高,总胆红素在 28.8~439.6 μ mol/L, 直接胆红素在 12.2~318.1 μ mol/L; 球蛋白 25.1~56.7 g/L, 中位值为 37.75 g/L。肿瘤标记物方面, 3 例患者糖类抗原 19-9(CA199)升高,在 39.12~355.80 U/mL。

2.3 影像学检查

超声结果: 共 6 例行超声检查,胰腺胆道受累 5 例,其中 2 例表现为胰头实质性占位, 2 例为壶腹部实质性占位, 4 例均有胆管扩张, 1 例有肝门旁淋巴结肿大; 甲状腺受累 1 例,均为弥漫性病变伴颈部多发淋巴结肿大。

电子计算机断层扫描(CT)或增强 CT 结果: 共 6 例行 CT 检查,其中 4 例行增强 CT 检查。共 4 例发现占位性病变,其中 1 例为肝内胆管占位伴肝门淋巴结肿大,影像学诊断为胆管细胞癌可能,另 3 例占位分别位于肝门区、胰头和脾胃韧带区。

磁共振成像(MRI)结果: 共 2 例行 MRI 检查, 1 例描述为胆总管及其左右肝管扩张,胆囊体积增大及主胰管改变,胰头或胆总管占位可疑; 1 例描述为肝门部胆管局部增厚,肝门部肿大淋巴结,肝内胆管扩张,考虑胆管细胞癌可能。

2.4 手术及病理学检查

7 例患者分别行手术治疗,均取得不同受累器官的切除标本病理资料(胰腺标本 3 例,肝脏

1例,胆管1例,甲状腺1例,前列腺电切组织1例)。胰腺间质、胆囊壁、胆管壁及甲状腺组织、前列腺间质见多量淋巴细胞、浆细胞浸润,1例伴有嗜酸性粒细胞浸润,3例有淋巴滤泡形成,6例有纤维组织增生、胶原沉积或胶原变性,其中1例描述为层状纤维组织增生,2例有血管炎,1例见脂肪坏死性肉芽肿,淋巴结活检均未见恶性肿瘤细胞。7例患者病理免疫组化均有大量浆细胞表达IgG(+),IgG4(+)。

2.5 治疗及随访情况

7例住院期间行手术切除肿块及周围组织,其中5例为胰腺、胆囊或胆管、肝脏及周围组织切除术,1例为甲状腺全叶切除术,1例为前列腺电切术。4例患者加用糖皮质激素,其中2例联合免疫抑制剂。其中1例IgG4相关胆管炎患者术后因顽固性腹水加用静脉甲泼尼龙40 mg/d后腹水消退,后逐渐减量后改为口服甲泼尼龙8 mg/d联合硫酸羟氯喹维持约2年后减量停用。另1例IgG4相关胆管炎患者术后服用熊去氧胆酸250 mg,3次/d,约2年后因心功能不全,加用口服甲泼尼龙8 mg/d联合雷公藤多甙、硫酸羟氯喹,病情改善。1例患者为弥漫性甲状腺肿大,切除术后出现肠炎、周围神经病变等表现,加用强的松和环磷酰胺后好转。1例失访,其余2例患者病情平稳。

3 讨论

IgG4-RD是一种新近认识的炎症性、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,有其特征性的病理表现,伴或不伴血清IgG4升高^[4]。IgG4-RD以中老年男性较多见,初发表现多为局部的硬化性占位性病变,故易被误诊为肿瘤。本研究中7例患者性别、年龄分布以中老年男性患者为主,与现有的文献数据基本一致。临床表现较为多样,因受累器官不同可以有不同的临床表现。胆道和胰腺受累的患者多表现为腹痛、黄疸,病程通常较短,影像学检查可见局部占位性病变,外科易误诊为恶性肿瘤考虑手术治疗;甲状腺和前列腺受累通常病程较长,甲状腺受累表现为颈部肿大,前列腺受累表现为进行性排尿困难。7例患者中,胰腺及胆管受累最多,其次是甲状腺、前列腺,初发表现以单一器官或系统受累为主,但部分患者后期出现全身

多系统表现,且常伴有多发淋巴结肿大。

7例患者实验室检查中血清球蛋白多出现升高;3例患者行IgG4水平检测,血清IgG4浓度均显著高于1.35 g/L,且IgG4的浓度随着治疗后病情好转有下降趋势,但例数较少;部分胰腺胆管受累的患者出现贫血,可能与进食减少和疾病消耗相关;部分患者出现血小板升高,可能与免疫异常活动相关;3例患者肿瘤标志物CA199升高,易与肿瘤相混淆。

由于IgG4-RD目前缺乏系统和统一的诊断标准,血清学IgG4检测和病变组织病理学检查是目前最具有诊断价值的检查手段。有10%~50%诊断为IgG4-RD患者的IgG4血清学检查结果阴性^[5],因此病理学改变是诊断IgG4-RD的关键。综合诊断标准对于IgG4相关的Mikulicz病和肾病敏感性分别为70%~83%和85%~87%,但对于IgG4相关的自身免疫性胰腺炎敏感性较差^[6]。因此,对于临床表现符合的患者,如果病理结果提示组织有大量的淋巴浆细胞浸润和纤维化,免疫组化IgG4阳性浆细胞比例明显升高,即使IgG4阴性,也可临床诊断为IgG4-RD^[7]。

糖皮质激素是所有处于IgG4-RD活动期,未行治疗的患者诱导缓解治疗的一线用药^[8],部分患者起始治疗方案可选择联合使用糖皮质激素和免疫抑制剂,且有效的诱导缓解后,继续维持治疗对患者更有利^[9]。本研究中7例患者虽然多数行手术切除原发病灶,但术后加用激素和免疫抑制剂治疗的3例患者维持治疗较长时间后停药也未出现病情复发,而2例术后未加用激素或免疫抑制剂治疗的患者在随访中出现其他器官和系统受累表现,而加用激素治疗后均有所缓解,与现有的国际共识和文献相符。

综上所述,IgG4-RD作为一类近年才逐渐被重视的新发现疾病,其病因和发病机制仍不清楚,临床表现有一定的特征,但因受累器官和系统广泛、起病隐匿,早期不易被列入可能的诊断。根据现有文献和国际共识,该病较为明确的特点有:血清IgG4升高且与病情活动度相关(非必需),病理特点为大量淋巴和浆细胞浸润、席纹状纤维化和闭塞性静脉炎^[10]。该病与多种恶性肿瘤、结缔组织病具有相似的临床表现、影像学特点和病理学特征,在临床工作中应加强鉴别诊断来避免误诊或漏诊。

(下转第56面)

癌患者术后复发的有效指标。国外研究^[15]报道, IL-6 高表达往往预示着乳腺癌患者预后不良。本研究中结果与上述报道相似, 复发组 IL-6 水平显著高于未复发组。

综上所述, 保乳术可显著降低患者血清肿瘤标志分子水平, 并降低 IL-6、IL-8 细胞因子水平及 NK 细胞、CD19⁺ 细胞比例, 有效抑制肿瘤的发生发展, 调节机体免疫功能。保乳术后乳腺癌患者血清 IL-6 水平及 NK 细胞、CD19⁺ 细胞比例均可作为预测其术后复发的有效指标。

参考文献

- [1] 王冰涛, 尚宏清, 李伟, 等. 乳腺癌保乳手术与改良根治术临床疗效比较[J]. 河北医学, 2014, 20(3): 499-501.
- [2] 管文燕, 章庆华, 张琳. 综合护理干预对乳腺癌患者术后化疗期生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(4): 6-9.
- [3] 崔宁. 年轻乳腺癌患者保乳手术后的局部复发及总体预后情况分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2015, 18(5): 373-377.
- [4] 庞雪利. IL-8 促进人乳腺癌细胞 EMT 的作用及其机制研究[D]. 重庆医科大学, 2015.
- [5] 程军. 静吸复合与全凭静脉 2 种麻醉方式对乳腺癌炎性细胞因子的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(5): 52-52.
- [6] 柳剑华, 袁建军, 冯大江, 等. BCS 对乳腺癌患者 IL-8、P-Selectin、CEA 及 SE-cad 的影响[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(8): 1305-1307.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊疗指南与规范(2011 版)[J]. 中国癌症杂志, 2011, 17(5): 367-417.
- [8] Kunkler I H, Williams L J, Jack W J, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial[J]. Lancet Oncology, 2015, 16(3): 266-273.
- [9] 李明, 张金业, 林兰, 等. 乳腺癌患者血清中 IL-6 和 IL-8 测定的临床价值[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 26(6): 134-136.
- [10] 陈坤, 王晓刚, 李狄航, 等. 乳腺癌患者手术前后血清 IL-6、IL-8 和 VEGF-A 水平变化及临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(23): 54-56.
- [11] 冯俊伟, 王爱军, 张志勇, 等. 乳腺癌患者血清可溶性 E-选择素和 E-钙黏素的含量及临床意义[J]. 中国老年学, 2012, 32(12): 2486-2487.
- [12] 刘平贤, 门琤, 郭满. 乳腺癌患者血清 VEGF、PRL、HER2、TPS、sCD 40 L 及 MVD 与复发转移的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(9): 1377-1379.
- [13] Korol C, Rossi J, Sanz M, et al. N K cells expressing the B cell antigen CD19: Expanding the phenotypical characterization and the potential consequences from misinterpretation of this subset population[J]. Cytometry. Part B, Clinical cytometry, 2015, 88(6): 358-358.
- [14] 陈峙霖, 周恩相. 保乳手术后乳腺癌患者血 CD19⁺、自然杀伤细胞、白细胞介素-6 水平变化及其对乳腺癌复发的预测价值[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(1): 63-65.
- [15] Cho Y A, Sung M K, Yeon J Y, et al. Prognostic Role of Interleukin-6, Interleukin-8, and Leptin Levels According to Breast Cancer Subtype[J]. Cancer Research & Treatment, 2013, 45(3): 210-219.

(上接第 52 面)

参考文献

- [1] Stone J H, Zen Y, Deshpande V. IgG 4-related disease[J]. N Engl J Med, 2012, 366(6): 539-551.
- [2] Stone J H, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG 4-related disease and its individual organ system manifestations[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(10): 3061-3067.
- [3] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG 4-related disease (IgG 4-RD), 2011[J]. Mod Rheumatol, 2012, 22(1): 21-30.
- [4] Khosroshahi A, Wallace Z S, Crowe J L, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG 4-Related Disease[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(7): 1688-1699.
- [5] Carruthers M N, Khosroshahi A, Augustin T, et al. The diagnostic utility of serum IgG 4 concentrations in IgG 4-related disease[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(1): 14-18.
- [6] Wallace Z S, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG 4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(9): 2466-2475.
- [7] Deshpande V, Zen Y, Chan J K, et al. Consensus statement on the pathology of IgG 4-related disease[J]. Mod Pathol, 2012, 25(9): 1181-1192.
- [8] Campochiaro C, Ramirez G A, Bozzolo E P, et al. IgG 4-related disease in Italy: clinical features and outcomes of a large cohort of patients[J]. Scand J Rheumatol, 2016, 45(2): 135-145.
- [9] Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Pinilla B, et al. IgG 4-Related Disease: Results From a Multicenter Spanish Registry[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(32): e1275-e1283.
- [10] Sekiguchi H, Horie R, Kanai M, et al. IgG 4-Related Disease: Retrospective Analysis of One Hundred Sixty-Six Patients[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(9): 2290-2299.