· 病例报告 ·

米库利兹病合并免疫球蛋白 4 相关性垂体炎一例

邓静[1],吴碧华*,张树帆[1],肖杰[1]
(川北医学院附属医院老年病科,四川 南充 637000)

【关键词】 IgG_4 相关性疾病;Mikulicz 病;IgG_4 相关性垂体炎;诊断
【中图分类号】 R593 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.11.190

1 临床资料

患者女性,77 岁。因发现左侧下颌下包块渐进性长大 6 年多,反复干呕 2 个月入院。患者诉 6 年前发现左侧下颌下包块,无明显自觉症状。肿块从鹌鹑蛋大小缓慢增长到约鸡蛋大小,伴按压痛。2 个月前患者出现进食后恶心呕吐,于是来本院肿瘤科就诊,完善腭部 MRI 平扫+增强检查,结果示:左侧下颌下多发结节状异常信号,呈向前内下方生长,较大者约 2.0 cm×1.8 cm,边界清楚,T1WI 呈低信号,T2WI 呈稍高信号,增强扫描呈均匀强化。考虑多为良性病变,具体性质不明。后于颌面外科拟行左侧颌下腺肿瘤探查切除术,但因患者出现反复呕吐而未行手术。患者出院后仍反复呕吐,于是就诊于本院消化内科。患者精神萎靡,食欲下降,左侧下颌下可触及包块,最大约鸡蛋大小,边界清,质地较硬,活动度可,按压轻度疼痛,其余查体均未见异常。无特殊个人史及家族史。实验室检查:血常规、肝功能、肾功能、空腹葡萄糖、凝血功能正常,乙肝、梅毒、艾滋病病毒抗原/抗体、癌胚抗原等常规检查无明显异常。激素检查:促卵泡生成素 0.31 mIU/ml,促黄体生成素 0.00 mIU/ml,促肾上腺皮质激素、促甲状腺激素均正常。甲状腺功能:游离 T3 1.50 pg/ml(正常值为 2.30~4.20 pg/ml)。结缔组织相关抗体定性,抗核抗体 1∶100(+);免疫球蛋白:免疫球蛋白 4(immunoglobulin-G_4,IgG_4)6.680 g/L(正常值为 0.030~2.010 g/L),后复查 IgG_4 为 7.980 g/L。影像学检查,颈根部 CT:左侧颌下腺、颌下及颏下区多发结节状低密度影,较大者约 3.7 cm×2.4 cm,左侧肩胛提肌体积增大伴轻度钙化;头部 CT:鞍上区结节状稍高密度影,右侧泪腺区软组织团片影;垂体 MRI 示垂体柄增粗伴垂体柄、海绵窦旁及斜坡表面明显条片状强化征象,性质待定,炎性病变? 肿瘤性病变? 全腹 CT 未发现胰腺、肝脏或腹膜后组织异常。行颌下腺肿物穿刺活检,病理提示(左侧颌下结节)穿刺组织考虑反应性增生(图 1A),免疫组化:IgG_4 细胞(+)。见图 1B。结合患者表现、实验室检查结果、病理活检诊断为 IgG_4 相关性米库利兹病合并垂体炎,起始予以醋酸泼尼松 30 mg/d 治疗,1 个月后减量至 15 mg/d,治疗 2 个月后复查颈根部 CT 提示,左侧颌下腺、颌下及颏下区多发结节状低密度影较前缩小,最大者约 1.2 cm×0.8 cm,患者呕吐症状及精神状态较前明显好转,规律门诊随访。

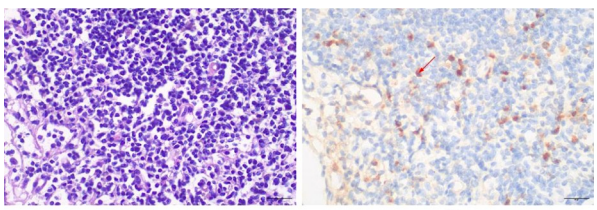


图 1 颌下肿物穿刺组织检查病理诊断 IgG_4 相关疾病

Figure 1 Pathological diagnosis of IgG_4-related disease by puncture histological examination of submandibular mass (×400)

A: HE staining; B: immunohistochemistry. Red arrow indicates IgG_4-positive plasma cells.

2 讨 论

IgG_4 相关性疾病(IgG_4-related disease,IgG_4-RD)是罕见全身免疫病,21 世纪初现于日本老年男性,全球有报道。该病因认知尚浅,患病率数据不确切。随着对 IgG_4-RD 深入理解和诊断标准确立,将开展严谨流行病学研究,准确评估患病率及影响因素。本病特征为器官肿瘤样肿胀、IgG_4 血清浓度≥135 mg/dl、淋巴浆细胞浸润及纤维化、糖皮质激素治疗早期有效。组织病理表现为 IgG_4^+细胞浸润、纤维化、静脉炎和嗜酸细胞浸润[1]。发病机制涉及 B、T 细胞,特别是辅助性 T 细胞(cluster of differentiation 4 receptors,$CD4^+$)与 IgG_4^+ B 细胞的相互作用。浆母细胞在发病中起关键作用,治疗后下降。辅助型 T 细胞 2(T helper 2 cell,Th2)细胞分泌的细胞因子诱导 B 细胞转化,而 $CD4^+$细胞毒性 T 细胞(CD4 cytotoxic T cells,CTL)可能介导纤维化。因此,B 细胞呈递抗原、Th2 细胞诱导分化和 $CD4^+$CTL 的纤维化作用构成本病潜在发病机制[2,3]。

IgG_4-RD 的诊断主要依据临床表现、实验室检查、影像学及病理组织学分析,其中病理组织学分析被视为诊断的金标准。IgG_4-RD 表现为一种具有器官异质性的疾病,可呈现为米库利兹病(Mikulicz disease,MD)等多种形式,其中 MD 在 2003 年首次提出[4]。该疾病具有腺体侵袭性,可导致多器官受累,且不同受累部位的临床表现存在差异。研究指出,性别和年龄等因素与受累器官有关[5]。IgG_4-RD 诊断时应综合考虑典型组织病理学、临床、血清学和影像学表现。

收稿日期:2024-02-22;接受日期:2024-05-09
通信作者:吴碧华,E-mail:bhua100@163.com

2019年,美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟制定了IgG_4-RD的分类系统,其关键特征包括肿瘤样肿大、淋巴浆细胞浸润及纤维化[6]。约60%~70%的患者血清IgG_4水平升高,为诊断提供了高敏感性和特异性的参考[7]。尽管病理活检在确诊中扮演重要角色,但由于垂体组织的获取难度,存在不依赖病理检查的诊断标准[8]。此外,在诊断过程中需排除其他潜在的疾病干扰[9]。MD作为头颈部IgG_4-RD标志,鉴别诊断需考虑干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)及眼眶假瘤。MD和SS均可致腮腺、下颌下腺和泪腺肿大。MD独特病理特征包括血清IgG_4升高及泪腺、唾液腺组织IgG_4^+浆细胞浸润,而SS无此表现[10]。MD与SS鉴别主要依据组织病理学、实验室检查及临床特征。MD表现为双侧、对称性、无痛性肿胀,口干、眼干或关节痛症状罕见。激素治疗后,MD肿胀消退显著,腮腺造影无典型苹果树特征,血清学IgG_4水平显著升高[11]。MD起病隐匿,可能导致腺体周围组织肿大,与肿瘤相似,病理检查在鉴别诊断中起关键作用。当垂体功能减退作为免疫球蛋白4相关性垂体炎(IgG_4-related hypophysitis,IgG_4-RH)的主要表现时,需与其他临床疾病如鞍区或鞍上病变、创伤性脑损伤、自身免疫性和炎症性疾病相鉴别[12]。

IgG_4-RD首选糖皮质激素(glucocorticoids, GC)治疗,活动度高或复发风险高者可联合使用改善病情的抗风湿药物维持治疗,GC联合低剂量吗替麦考酚酯治疗IgG_4-RD优于GC联合来氟米特[13],利妥昔单抗对IgG4-RD病情缓解和维持稳定有重要意义,但经济有局限性[14]。^{18}F-氟代脱氧葡萄糖(^{18}F-fluorodeoxyglucose, ^{18}F-FDG) PET/CT[15,16]、血清IgG^4[17]水平及血清基线浆母细胞计数[18]等指标对治疗应答可预测复发风险。

本报告中,这位MD合并IgG_4-RH的老年女性患者,头颈部多个外分泌腺体受累,结合患者下颌肿块穿刺病理检查及血清学IgG_4水平及垂体影像学,无支持肿瘤证据,最终诊断MD合并IgG_4-RH。患者使用糖皮质激素治疗后临床症状及影像学表现均有改善,进一步证实了诊断。本例患者易被误诊为淋巴瘤、SS、肿瘤等,尤其是垂体柄增粗需与垂体腺瘤或继发肿瘤引起的垂体柄增粗相鉴别,垂体活检可作为鉴别的金标准,但此例患者一般情况差未行垂体活检。本报告引入一个临床放射评分模型作为IgG_4-RH的诊断标准,其可作为垂体活检的替代手段较准确区分垂体柄增粗的原因[19]。对于发现垂体柄增粗的患者建议使用该模型进行初步诊断,以避免不必要的垂体活检。

【参考文献】

[1] Avincsal MO, Zen Y. The histopathology of IgG4-related disease[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2017, 401: 45-60. DOI: 10.1007/82_2016_38.

[2] Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, *et al*. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 134(3): 679-687. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.03.034.

[3] Lin W, Zhang P, Chen H, *et al*. Circulating plasmablasts/plasma cells: a potential biomarker for IgG4-related disease[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 25. DOI: 10.1186/s13075-017-1231-2.

[4] 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. DOI: 10.1007/s00535-003-1175-y.

[5] Wang L, Zhang P, Zhang X, *et al*. Sex disparities in clinical characteristics and prognosis of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 403 patients[J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(5): 820-830. DOI: 10.1093/rheumatology/key397.

[6] 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. DOI: 10.1002/art.41120.

[7] Pelkmans LG, Hendriksz TR, Westenend PJ, *et al*. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis and treatment response in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis[J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(4): 903-912. DOI: 10.1007/s10067-017-3542-8.

[8] Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, *et al*. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): 1971-1980. DOI: 10.1210/jc.2010-2970.

[9] Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, *et al*. A diagnostic pitfall in IgG4-related hypophysitis: infiltration of IgG4-positive cells in the pituitary of granulomatosis with polyangiitis[J]. Pituitary, 2015, 18(5): 722-730. DOI: 10.1007/s11102-015-0650-9.

[10] Yamamoto M, Harada S, Ohara M, *et al*. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome[J]. Rheumatology (Oxford), 2005, 44(2): 227-234. DOI: 10.1093/rheumatology/keh447.

[11] 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.

[12] Prodam F, Caputo M, Mele C, *et al*. Insights into non-classic and emerging causes of hypopituitarism[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(2): 114-129. DOI: 10.1038/s41574-020-00437-2.

[13] Chen Y, Li R, Luo X, *et al*. Comparison of the efficacy and safety of leflunomide *versus* mycophenolate mofetil in treating IgG4-related disease: a retrospective cohort study[J]. Clin Rheumatol, 2023, 42(7): 1839-1846. DOI: 10.1007/s10067-023-06528-5.

[14] Akiyama M, Hayashi Y, Suzuki K, *et al*. Successful treatment of IgG4-related disease with tocilizumab monotherapy[J]. Autoimmun Rev, 2023, 22(4): 103296. DOI: 10.1016/j.autrev.2023.103296.

[15] Cheng MF, Guo YL, Yen RF, *et al*. Pretherapy ^{18}F-FDG PET/CT in predicting disease relapse in patients with immunoglobulin G4-related disease: a prospective study[J]. Korean J Radiol, 2023, 24(6): 590-598. DOI: 10.3348/kjr.2022.0576.

[16] Orozco-Gálvez O, Fernández-Codina A, Lanzillotta M, *et al*. Development of an algorithm for IgG4-related disease management[J]. Autoimmun Rev, 2023, 22(3): 103273. DOI: 10.1016/j.autrev.2023.103273.

[17] Choi SJ, Ahn SM, Oh JS, *et al*. Serum IgG4 level during initial treatment as a predictor of relapse in IgG4-related disease[J]. PLoS One, 2023, 18(3): e0282852. DOI: 10.1371/journal.pone.0282852.

[18] Wang Y, Zhao Z, Gao D, *et al*. Correction to: clinical value of plasmablasts in predicting disease relapse in patients with IgG4-related disease[J]. Clin Rheumatol, 2023, 42(1): 315-317. DOI: 10.1007/s10067-022-06383-w.

[19] Gutenberg A, Larsen J, Lupi I, *et al*. A radiologic score to distinguish autoimmune hypophysitis from nonsecreting pituitary adenoma preoperatively[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2009, 30(9): 1766-1772. DOI: 10.3174/ajnr.A1714.

(编辑:郑真真)