

IgG4相关肺病一例：病例报告并文献复习

何雪琨¹, 王志强¹, 丛金鹏¹, 陈云庆², 王美华¹, 于文成¹

¹青岛大学附属医院, 呼吸与危重症医学科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 病理科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年10月7日; 录用日期: 2022年11月1日; 发布日期: 2022年11月9日

摘要

目的: IgG4相关疾病(IgG4-RD)的诊断是一项复杂的任务, 需要考虑广泛的鉴别诊断。方法: 回顾性分析1例胸部CT表现状似肿瘤的IgG4相关肺病(IgG4-RLD)患者的病史资料、临床表现、实验室检查结果及治疗转归, 并进行文献复习。结果: 患者为61岁女性, 胸部CT发现多发磨玻璃影, 无明显症状, 既往体健, 无烟酒史。入院前已行肿瘤、结核病影像学及血清学筛查, 均为阴性。最终电视胸腔镜下切除的肺组织病理结果显示纤维组织增生伴淋巴细胞和浆细胞浸润, 部分区域IgG4+/IgG+细胞比超过40%, 符合IgG4相关肺病的诊断标准。给予激素治疗后, 患者肺部磨玻璃影吸收明显。结论: IgG4-RLD模拟肺癌甚至二者共病的情况值得重视, 临床医生应关注两者的鉴别诊断。

关键词

IgG4相关肺病, 电视胸腔镜, 肺癌, 病例报告

IgG4-Related Lung Disease: A Case Report and Literature Review

Xuekun He¹, Zhiqiang Wang¹, Jinpeng Cong¹, Yunqing Chen², Meihua Wang¹,
Wencheng Yu¹

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Pathology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Oct. 7th, 2022; accepted: Nov. 1st, 2022; published: Nov. 9th, 2022

Abstract

Objective: Diagnostic of IgG4-related disease (IgG4-RD) is a complex task, as a broad spectrum of

文章引用: 何雪琨, 王志强, 丛金鹏, 陈云庆, 王美华, 于文成. IgG4 相关肺病一例: 病例报告并文献复习[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 9976-9982. DOI: 10.12677/acm.2022.12111438

differential diagnoses needs to be considered. **Methods:** We reviewed a case of IgG4-associated lung disease (IgG4-RLD) with tumor-like chest CT findings, analyzing the medical history, clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcome, and also carried out a literature review. **Results:** A 61-year-old female patient was found to have multiple ground-glass opacities on chest CT without fever, cough, hemoptysis, or weight loss. She was previously healthy and had no history of alcohol or smoking. Imaging and serological screening of tumors and tuberculosis were performed before admission and were all negative. The pathological findings of the resected lung specimen after TV thoracoscopy showed fibrous tissue hyperplasia with high lymphocyte and plasma cell infiltration and IgG4-positive/IgG-positive cell ratio of more than 40% in some areas, meeting the diagnostic criteria of IgG4-RLD. After glucocorticoid was treated, the chest CT showed that ground-glass opacity in the right lung was significantly absorbed. **Conclusion:** IgG4-RLD mimicking lung cancer or even comorbidity deserves attention and clinicians should pay attention to the differential diagnosis between the two.

Keywords

IgG4-Associated Lung Disease, Thoracoscopy, Lung Cancer, Case Report

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

IgG4 相关疾病(IgG4-RD)于 2003 [1]年首次被确认为一种独特的疾病。来自日本的研究回顾了 235 例 IgG4-RD 患者,发现最常见的表现为胰腺炎(142 例, 60%),其次是唾液腺炎症(34%)、小管间质性肾炎(23%)、泪腺炎症(23%)和动脉周围炎(20%)。动脉周围炎在男性比唾液腺炎症在女性更常见。在多器官受累的患者血液中 IgG4 显著升高。皮质类固醇治疗有效,但随后的复发率估计为 25%至 50%。[2]先前的研究表明, 10%~50%的 IgG4-RD 患者可能会出现肺部受累。IgG4-RLD 与 IgG4-RD 累及实体器官不同,其影像表现多样,且肺部经常缺乏典型病理特征[3] [4],因此诊断和治疗仍面临挑战。本文回顾了一例因影像学高度怀疑肿瘤而行胸腔镜手术的 IgG4-RLD 患者,并进行了文献复习。

2. 病例报告

现病史: 患者为 61 岁女性,入院 10 天前被确诊为面神经炎,在治疗过程中查胸部 CT 发现肺部多发磨玻璃影。她否认发烧、咳嗽、咯血或体重减轻。既往身体健康,无酒精或烟草史,无合并症,无环境或职业暴露。她没有肺部疾病或其他疾病的家族史。入院前因面神经炎曾行激素治疗一周。

查体: 生命体征正常。胸部触诊和叩诊正常。双肺呼吸音清,未闻及干、湿性啰音。心腹查体无阳性体征,无杵状指,全身浅表淋巴结未触及。其余体检正常。

辅助检查: 初始肺小结节三维 CT 示右肺多发磨玻璃样结节(图 1),最大者直径约 11 mm,部分病灶边缘不清,可见毛刺征和血管穿行,右肺可见斑片状条索影。放射科认为,右肺多发结节不能完全排除肺癌的可能性。全身骨成像是和肿瘤生物标志物检测均未见明显异常。除空腹血糖 6.72 mmol/L 略有升高外,生化指标均在正常范围内。

右肺上叶尖后段、中叶外侧段、下叶基底段可见多发磨玻璃样斑片影。

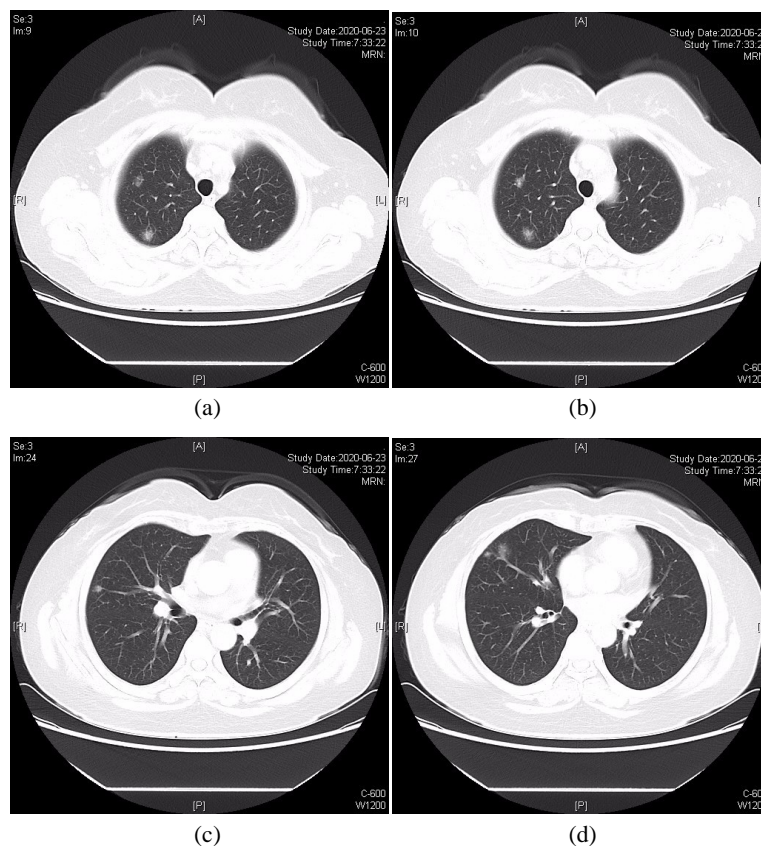
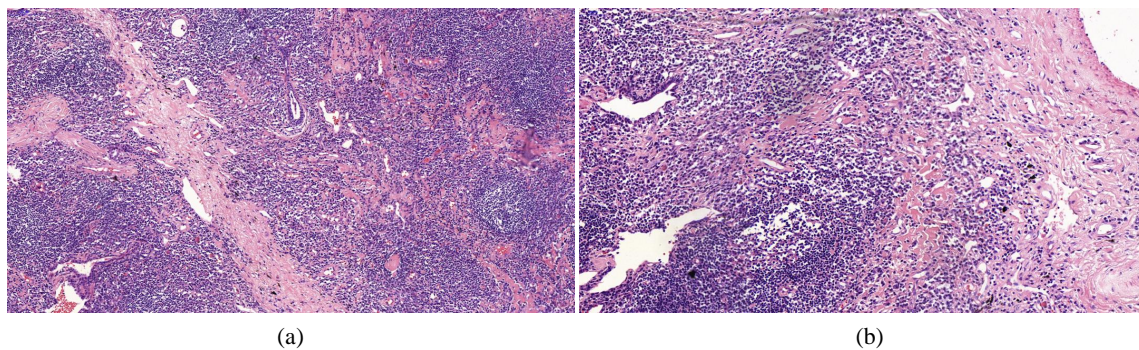
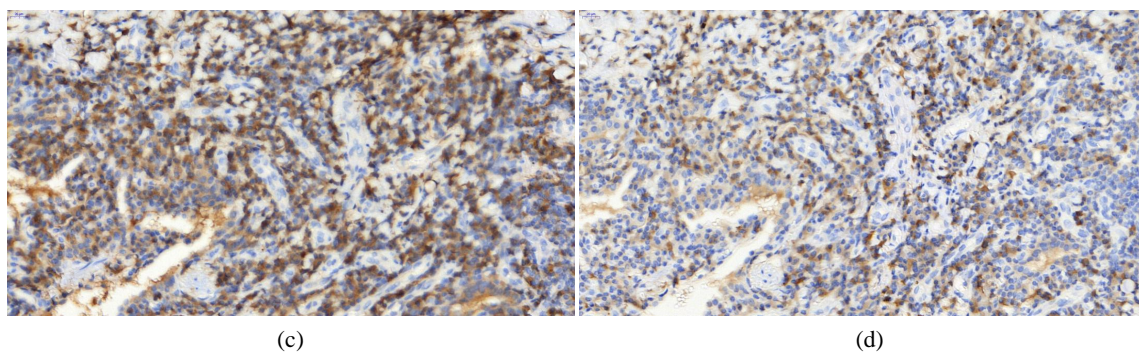


Figure 1. Preoperative chest CT of the patient
图 1. 患者术前胸部 CT 影像

呼吸系统相关检查中，动脉血气分析显示正常，呼吸道病原学检测及 TSPOT、传染病检测均阴性，肺功能测试显示 FVC 为 2.68 L (占预计值 96%)，FEV1 为 2.38 L (占预计值 105%)，TLC 为 4.11 L (占预计值 88%)，RV/TLC 为 40%，DLco 为 19.1 ml/mmHg/min (占预计值 94%)。患者 FENO 检测示 33 ppb。

胸外科结合以上结果及患者意愿，行胸腔镜下右侧中上肺叶切除及淋巴结清扫手术。术后病理显示，多灶结节镜下均为增生的纤维组织，淋巴细胞和浆细胞浸润较多。免疫组化结果显示，局部 IgG4 阳性/IgG 阳性细胞比例大于 40%，局灶性 IgG4 阳性细胞数大于 100/HPF (图 2)。最后结合病理及辅助检查结果，我们诊断为 IgG4 相关性肺部疾病。术后给予糖皮质激素治疗原发病，同时予预防感染、祛痰、抑酸、静脉营养等对症支持治疗，出院后激素改为口服序贯。随访 1 个月后，胸部 CT 显示右肺磨玻璃影明显吸收。(图 3)





(a): HE 染色 $\times 100$ 、(b): HE 染色 $\times 200$, 结节镜下均为增生的纤维组织内见较多淋巴细胞及浆细胞浸润。(c): IgG 免疫组织化学染色 $\times 400$, (d): IgG4 免疫组织化学染色 $\times 400$, IgG4 阳性/IgG 阳性细胞比例大于 40%, 局灶 IgG4 阳性细胞大于 100 个/HPF

Figure 2. Histopathology of multiple pulmonary nodules resected by thoracoscopy

图 2. 胸腔镜下切除的肺部多发结节组织病理图

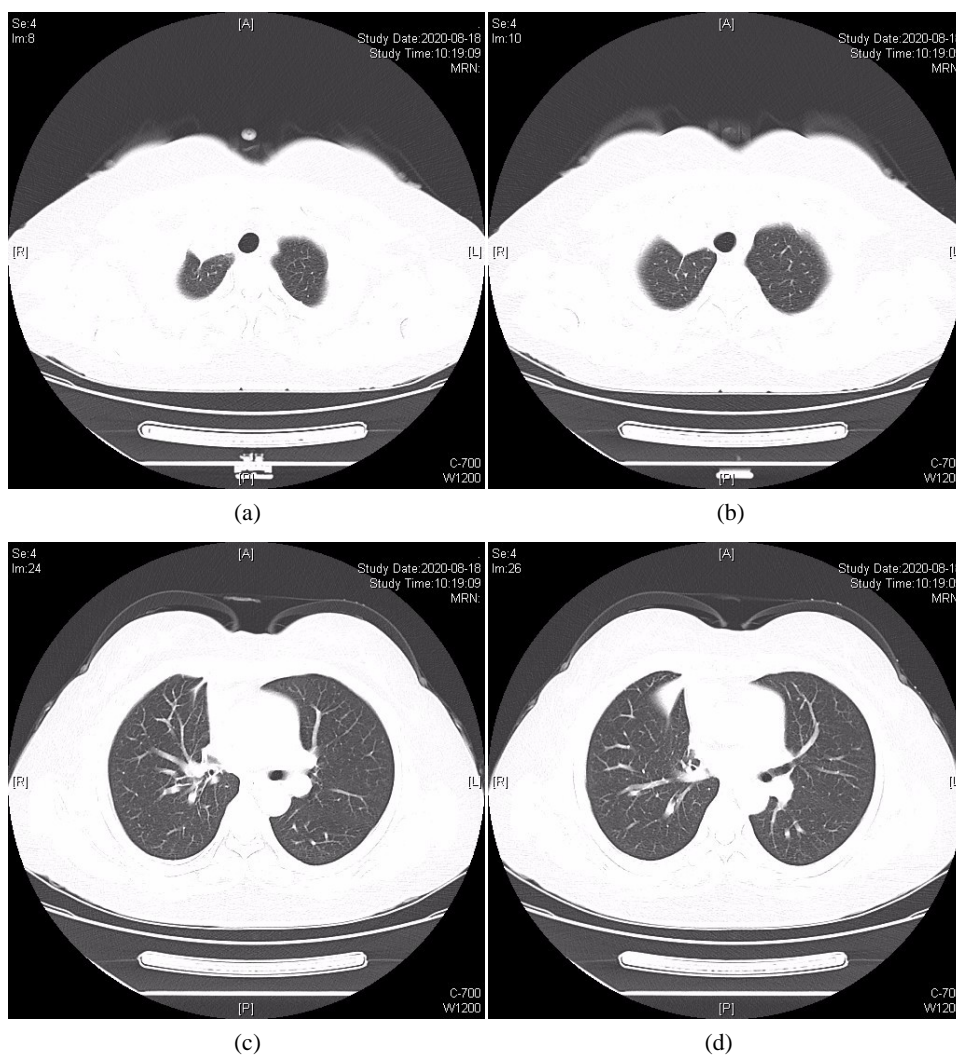


Figure 3. Postoperative chest CT images

图 3. 患者术后复查胸部 CT 影像

可见右肺多发斑片影较前明显吸收好转。

3. 讨论

IgG4-RLD 的临床特征尚不明确。患者可表现为咳嗽、发热、胸痛、劳力性呼吸困难等，高达 75% 的患者无症状，仅可通过胸部影像学异常发现。IgG4-RLD 的诊断标准包括血清学和组织学、胸部影像学，这与其他脏器受累时的诊断一样。以前的诊断标准要求血清 IgG4 浓度升高(>135 mg/dl)。但在最近的一项研究中，IgG4 通常被认为是一种抗炎抗体，因为它可以进行 Fab 片段交换并限制免疫复合物的形成[5]。血清 IgG4 的升高常见于以慢性免疫激活为标志的多种疾病[6]，但并不被认为是诊断 IgG4-RD 的必要条件。[7]其主要的病理学诊断标准如下：

- 1) 淋巴细胞和浆细胞明显浸润和纤维化；
- 2) IgG4 阳性浆细胞浸润：IgG4+/IgG+细胞比值 > 40%，IgG4+浆细胞 > 10/HPF。[3] [5]

IgG4-RLD 的病理与实性器官(如胰腺或肾脏)的病理不同。典型的 IgG4-RLD 的席纹状(Storiform)纤维化和血管闭塞在其引发的弥漫性肺损害如间质性肺疾病中通常不明显或不存在。[8]支气管血管束增厚是 CT 上的特征性病变，表现为沿支气管及血管方向走行。其他影像学特征包括肺结节、磨玻璃影、胸膜增厚和间质性肺病[9] [10]。如有其他器官受累可增加诊断的可靠性。

IgG4 相关疾病与许多疾病有临床相似之处，包括囊性纤维化、反复感染、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、免疫缺陷、血管炎和特发性间质性肺炎[11] [12]。其他鉴别诊断包括 Castleman 病、Rosai-Dorfman 病、肉芽肿性疾病(包括结节病)和许多其他良性肺肿瘤[13]。因此，IgG4-RLD 应是排除性诊断。

患有 IgG4-RD 的患者整体患癌的风险较高，尤其是胰腺癌和淋巴瘤。其可能的假设包括慢性炎症刺激和免疫系统功能障碍。另一种观点认为 IgG4-RD 的表现可能是一种副肿瘤综合征。[14]。IgG4-RD 合并肿瘤近年来引起了人们的关注，特别是免疫调节治疗的启动可能会提高潜在的患癌风险。有报道称 IgG4-RD 治疗后 1 年为肿瘤高发期。这不仅提示临床医生要谨慎区分两种疾病，而且要综合考虑治疗开始的时机和持续时间，才能有更好的预后。本病复发率高(年复发率约为 11.5% [15])，需要糖皮质激素维持治疗。硼替佐米和环孢素(CsA)也用于治疗疾病的复发，在高 IgG4 疾病中看到的浆细胞浸润与在多发性骨髓瘤中观察到的肿瘤浆细胞增殖具有相似的特性[16]，而硼替佐米是一种具有可逆蛋白酶体抑制活性的抗肿瘤药物，已用于治疗多发性骨髓瘤[17]，并被证明可以消除产生致病性自身抗体的浆细胞[18]；研究表明环孢素在一定浓度下强烈抑制外周血单核细胞(PBMC)的 IgG4/IgE 合成，这与完全抑制 CD40L 表达、T 细胞激活、细胞因子产生以及 T 和 B 细胞增殖有关[19]。对糖皮质激素无反应的患者可以使用环磷酰胺、硫唑嘌呤和霉酚酸酯治疗，均能观察到病理学层面的缓解[20]，其中环磷酰胺作为烷化剂可以其较强的细胞毒作用抑制外周免疫细胞的增殖和分泌，霉酚酸酯(MMF)和硫唑嘌呤(AZA)则作为细胞周期抑制剂抑制 DNA 的合成，从而抑制 T、B 淋巴细胞的增殖和功能。Betancur-Vásquez 等发现对于糖皮质激素难治性患者使用利妥昔单抗具有较高的反应率和较少的糖皮质激素依赖[21]。关于利妥昔单抗治疗和减少复发的研究仍然不足。我们也希望在 IgG4-RD 治疗指南中加入更多选择性药物，从源头上减少这种困境的可能。

类似肺癌的 IgG4-RLD 的病例报道也值得关注，这主要是因为其具有误导性的影像学表现。术前行 PET/CT 检查、血清学检测肿瘤标志物，可在一定程度上提高鉴别效率，减少不必要的创伤性手术。然而，虽然影像的敏感性是可以信赖的，但特异性并不十分理想，特别是 PET/CT 中肿瘤与炎症病灶的混淆仍需注意，因此病理的诊断地位目前仍未动摇。同时研究表明，经支气管下肺活检(TBLB)在病理诊断上可部分替代手术切除，具有较好的准确性[22]。但当两种疾病同时发生时，镜下针吸活检的局限性和随机性有可能会使误诊概率增加或延误治疗的时机。对于 IgG4-RLD 的患者的随访，应更加重视肿瘤筛查。这

是一项长期的工作，需要医患双方的配合。

4. 结论

在此，我们报告了一例 IgG4-RLD 患者，其胸部 CT 显示多发磨玻璃影，与肿瘤难以鉴别。与包括肿瘤在内的其他几种疾病相比，IgG4-RLD 的影像学表现不具有特异性，需要病理诊断的支持。这项研究强调，如果患者胸部 CT 可见高度怀疑恶性肿瘤的肺部阴影，但缺乏其他证据的支持，临床医生也应考虑 IgG4-RLD 并尽量获取病理活检结果，谨慎选择手术切除。

同意书

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Kamisawa, T., Funata, N., Hayashi, Y., *et al.* (2003) A New Clinicopathological Entity of IgG4-Related Autoimmune Disease. *Journal of Gastroenterology*, **38**, 982-984. <https://doi.org/10.1007/s00535-003-1175-y>
- [2] Inoue, D., Yoshida, K., Yoneda, N., *et al.* (2015) IgG4-Related Disease: Dataset of 235 Consecutive Patients. *Medicine (Baltimore)*, **94**, e680. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000680>
- [3] Deshpande, V., Zen, Y., Chan, J.K., *et al.* (2012) Consensus Statement on the Pathology of IgG4-Related Disease. *Modern Pathology*, **25**, 1181-1192. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.72>
- [4] Zen, Y., Inoue, D., Kitao, A., *et al.* (2009) IgG4-Related Lung and Pleural Disease: A Clinicopathologic Study of 21 Cases. *American Journal of Surgical Pathology*, **33**, 1886-1893. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181bd535b>
- [5] Morales, A.T., Cignarella, A.G., Jabeen, I.S., *et al.* (2019) An Update on IgG4-Related Lung Disease. *European Journal of Internal Medicine*, **66**, 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.06.010>
- [6] Carruthers, M.N., Khosroshahi, A., Augustin, T., *et al.* (2015) The Diagnostic Utility of Serum IgG4 Concentrations in IgG4-Related Disease. *Annals of Rheumatic Diseases*, **74**, 14-18. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204907>
- [7] Wallace, Z.S., Naden, R.P., Chari, S., *et al.* (2020) The 2019 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis & Rheumatology*, **72**, 7-19. <https://doi.org/10.1002/art.41120>
- [8] Corcoran, J.P., Culver, E.L., Anstey, R.M., *et al.* (2017) Thoracic Involvement in IgG4-Related Disease in a UK-Based Patient Cohort. *Respiratory Medicine*, **132**, 117-121. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.005>
- [9] Saraya, T., Ohkuma, K., Fujiwara, M., Miyaoka, C., *et al.* (2017) Clinical Characterization of 52 Patients with Immunoglobulin G4-Related Disease in a Single Tertiary Center in Japan: Special Reference to Lung Disease in Thoracic High-Resolution Computed Tomography. *Respiratory Medicine*, **132**, 62-67. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.09.006>
- [10] Kamisawa, T., Zen, Y., Pillai, S., *et al.* (2015) IgG4-Related Disease. *The Lancet*, **385**, 1460-1471. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60720-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60720-0)
- [11] Clerc, A., Reynaud, Q., Durupt, S., *et al.* (2017) Elevated IgG4 Serum Levels in Patients with Cystic Fibrosis. *PLOS ONE*, **12**, e0181888. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181888>
- [12] Ebbo, M., Grados, A., Bernit, E., *et al.* (2012) Pathologies Associated with Serum IgG4 Elevation. *International Journal of Rheumatology*, **2012**, Article ID: 602809. <https://doi.org/10.1155/2012/602809>
- [13] Konecny, I. (2020) Update on IgG4-Mediated Autoimmune Diseases: New Insights and New Family Members. *Autoimmunity Reviews*, **19**, Article ID: 102646. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102646>
- [14] Yu, T., Wu, Y., Liu, J., *et al.* (2022) The Risk of Malignancy in Patients with IgG4-Related Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Research & Therapy*, **24**, 14. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02652-2>
- [15] Yamamoto, M., Yajima, H., Takahashi, H., *et al.* (2015) Everyday Clinical Practice in IgG4-Related Dacryoadenitis and/or Sialadenitis: Results from the SMART Database. *Modern Rheumatology*, **25**, 199-204. <https://doi.org/10.3109/14397595.2014.950036>
- [16] Khan, M.L., Colby, T.V., Viggiano, R.W., *et al.* (2010) Treatment with Bortezomib of a Patient Having Hyper IgG4 Disease. *Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia*, **10**, 217-219. <https://doi.org/10.3816/CLML.2010.n.034>
- [17] Skorda, A., Sklirou, A.D., Sakellaropoulos, T., Gianniou, D.D., Kastritis, E., *et al.* (2019) Non-Lethal Proteasome Inhibition Activates Pro-Tumorigenic Pathways in Multiple Myeloma Cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*,

- 23, 8010-8018. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14653>
- [18] Neubert, K., Meister, S., Moser, K., *et al.* (2008) The Proteasome Inhibitor Bortezomib Depletes Plasma Cells and Protects Mice with Lupus-Like Disease from Nephritis. *Nature Medicine*, **14**, 748-755. <https://doi.org/10.1038/nm1763>
- [19] Chang, C.C., Aversa, G., Punnonen, J., *et al.* (1993) Brequinar Sodium, Mycophenolic Acid, and Cyclosporin A Inhibit Different Stages of IL-4- or IL-13-Induced Human IgG4 and IgE Production *in Vitro*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **696**, 108-122. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb17146.x>
- [20] Sun, X., Liu, H., Feng, R., *et al.* (2016) Biopsy-Proven IgG4-Related Lung Disease. *BMC Pulmonary Medicine*, **16**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0181-9>
- [21] Betancur-Vsquez, L., Gonzalez-Hurtado, D., Arango-Isaza, D., *et al.* (2020) IgG4-Related Disease: Is Rituximab the Best Therapeutic Strategy for Cases Refractory to Conventional Therapy? Results of a Systematic Review. *Reumatología Clínica (English Edition)*, **16**, 195-202. <https://doi.org/10.1016/j.reumae.2018.11.019>
- [22] Otani, K., Inoue, D., Itoh, T., *et al.* (2018) Transbronchial Lung Biopsy for the Diagnosis of IgG4-Related Lung Disease. *Histopathology*, **73**, 49-58. <https://doi.org/10.1111/his.13513>