

44例IgG4相关性自身免疫性胰腺炎的临床特征分析

杨婷*, 马昕, 包文慧, 江月萍#

青岛大学附属医院消化内科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年3月24日; 录用日期: 2022年4月18日; 发布日期: 2022年4月27日

摘要

目的: 探讨IgG4相关性自身免疫性胰腺炎的临床特征。方法: 2014年9月至2020年6月青岛大学附属医院确诊并随访的44例IgG4相关性自身免疫性胰腺炎的临床资料, 分析其临床症状、胰腺外器官受累、实验室检测、影像学、治疗方法及预后。结果: 男女比例为7.8:1 (39:5), 平均年龄(60 ± 12)岁, BMI中位数值为22.45 kg/m² (21.34~25.30 kg/m²)。腹痛是(75%, 33/44)最为常见的首发症状, 胰腺外器官受累包括胆管33例, 涎腺6例, 眼病6例, 多发浅表和(或)深部淋巴结肿大4例, 腹膜后纤维化1例。41例患者血清IgG4升高, 36例高于正常值上限的2倍。影像学中胰腺弥漫性肿大32例, 胰腺局灶性12例。5例患者行超声内镜引导下细针穿刺, 未见明显淋巴浆细胞硬化性胰腺炎表现。与单纯应用激素治疗相比, 减量期加用环磷酰胺复发率低。结论: IgG4相关性自身免疫性胰腺炎具有独特的临床、血清学指标、影像学和组织细胞病理学改变, 激素联合免疫抑制剂或许有更好的治疗反应。

关键词

自身免疫性胰腺炎, IgG4相关性疾病, 临床特征

Clinical Features of IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis: An Analysis of 44 Patients

Ting Yang*, Xin Ma, Wenhui Bao, Yueping Jiang#

Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 24th, 2022; accepted: Apr. 18th, 2022; published: Apr. 27th, 2022

*第一作者。

#通讯作者 Email: yuepingmd@hotmail.com

文章引用: 杨婷, 马昕, 包文慧, 江月萍. 44例IgG4相关性自身免疫性胰腺炎的临床特征分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(4): 3376-3382. DOI: 10.12677/acm.2022.124488

Abstract

Objective: To investigate the clinical features of IgG4-related autoimmune pancreatitis (IgG4-AIP). **Methods:** The clinical data of 44 cases of IgG4-AIP diagnosed and followed up in The Affiliated Hospital of Qingdao University from September 2014 to June 2020 were analyzed. The clinical symptoms, extra-pancreatic organ involvement, laboratory testing, imaging, treatment and prognosis were analyzed. **Results:** The male to female ratio was 7.8:1 (39:5), the mean age was (60 ± 12) years, and the median BMI was 22.45 kg/m² (21.34~25.30 kg/m²). Abdominal pain (75%, 33/44) was the most common initial symptom. Extra-pancreatic organ involvement included bile duct involvement in 33 patients, salivary gland involvement in 6 patients, eye disease in 6 patients, multiple superficial and/or deep lymph node enlargement in 4 patients, and retroperitoneal fibrosis in 1 patient. Serum IgG4 was elevated in 41 patients, and higher than 2 times the upper limit of normal in 36 patients. Imaging showed diffuse pancreatic enlargement in 32 patients and focal pancreas in 12 patients. Five patients underwent endoscopic ultrasonic-guided fine needle aspiration (EUS-FNA), and no obvious manifestations of lymphocytic sclerosing pancreatitis were observed. Compared with steroid therapy alone, cyclophosphamide had a lower recurrence rate during dose reduction. **Conclusion:** IgG4-associated autoimmune pancreatitis has unique clinical, serological, radiological and histopathological changes, and steroid combined with immunosuppressive agents may have a better therapeutic response.

Keywords

Autoimmune Pancreatitis, IgG4-Related Disease, Clinical Features

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

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是一种自身免疫介导的特殊类型的胰腺炎,其临床特征常表现为伴或不伴有胰腺肿块的梗阻性黄疸,组织学表现为淋巴浆细胞浸润和纤维化,治疗表现为对激素敏感。AIP 的国际共识诊断标准(International Consensus Diagnostic Criteria, ICDC)提出了两种不同类型的 AIP: 1 型和 2 型[1]。1 型 AIP 是多器官纤维炎性疾病的胰腺表现,与血清/组织免疫球蛋白 G4 (immunoglobulin G4, IgG4)升高密切相关,因此被归类为 IgG4 相关疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD),又称为 IgG4 相关性自身免疫性胰腺炎(IgG4-related autoimmune pancreatitis, IgG4-AIP) [2]。本文通过分析青岛大学附属医院 44 例 IgG4 相关性自身免疫性胰腺炎的临床特征,以期为其诊疗提供依据。

2. 资料和方法

2.1. 一般资料

检索 2014 年 9 月至 2020 年 6 月青岛大学附属医院出院诊断为“IgG4 相关性自身免疫性胰腺炎”、“自身免疫性胰腺炎”的患者。参照 AIP 的 ICDC,对病例进行筛选,符合任意一项诊断标准的病例纳入本项研究。该研究已获得医院伦理委员会同意。

2.2. 方法和定义

包括人口学信息、临床症状、病史、胰腺外器官受累、实验室检测、影像学检查、治疗方法及预后。

缓解：临床症状消失，影像学胰腺和/或胰腺外器官受累减轻或恢复正常。

复发：影像学再次出现胰腺表现(弥漫性/局灶性胰腺肿胀和主胰管狭窄)和(或)胰腺外器官受累。生化和血清学复发，例如肝酶和 IgG4 单独升高不认为复发[3]。

2.3. 统计学处理

采用 SPSS24.00 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，非正态分布的计量资料以 $M(Q_1 \sim Q_3)$ 表示。计数资料以例数(百分比)表示，采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 临床表现

2014年9月至2020年6月青岛大学附属医院共诊断 IgG4-AIP 患者 44 例患者，男女比例为 7.8:1 (39:5)，平均年龄(60 ± 12)岁，BMI 中位数值为 22.45 kg/m^2 ($21.34 \sim 25.30 \text{ kg/m}^2$)，均为汉族。

44 例患者中首发症状以腹痛最为常见(75%，33/44)，梗阻性黄疸 28 例(63%)，体重下降 26 例(59%)，食欲减低 21 例(47%) (表 1)。10 例(23%)患者因疑诊“胰腺、胆管恶性肿瘤”收入院。41%的患者(18/44)在入院前或入院后诊断为 2 型糖尿病。

Table 1. Clinical manifestations of IgG4-AIP patients
表 1. IgG4-AIP 患者临床表现

临床表现	例数(百分比)
腹痛	33 (75%)
梗阻性黄疸	28 (63%)
体重下降	26 (59%)
食欲减低	21 (47%)

本研究中 84% (39/44)的 IgG4-AIP 患者同时合并了其他器官受累。IgG4 相关性疾病最常见的胰腺外表现为胆管受累(75%，33/44)，涎腺 6 例(14%)，眼病 6 例(14%)，多发浅表和(或)深部淋巴结肿大 4 例(9%)，腹膜后纤维化 1 例(2%)。

3.2. 实验室检测

41 例(93%)患者血清 IgG4 升高，36 例(82%)患者高于正常值上限的 2 倍。35 例完善血清免疫球蛋白，IgA 中位数为 1.84 g/L ($1.42 \sim 2.82 \text{ g/L}$)，3 例(8%) IgA 升高；IgE 中位数为 491.00 g/L ($210.00 \sim 945.00 \text{ g/L}$)，29 例(83%) IgE 升高；IgG 中位数为 17.20 g/L ($14.20 \sim 20.35 \text{ g/L}$)，20 例(57%) IgG 升高；IgM 中位数为 0.66 g/L ($0.44 \sim 0.86 \text{ g/L}$)，2 例(5%) IgM 升高(表 2)。

3.3. 影像学检测

综合 CT 及 MRI，44 例患者中胰腺弥漫性肿大 32 例(73%)，呈“腊肠样”改变，周围可见低密度影环绕，延迟强化。胰腺局灶性占 12 例(27%)，在局灶性占位的患者中，胰头受累最为常见(50%) (表 3)。

39例(84%)患者表现为胆总管下段管壁增厚、管腔狭窄,并肝内胆管扩张。2例CT提示腹膜后淋巴结肿大,1例腹膜后纤维化。

Table 2. Laboratory tests for IgG4-AIP patients

表 2. IgG4-AIP 患者实验室检测

检测指标	异常数/检测数(百分比)	中位数(四分位数间距)/均数 ± 标准差
IgA (g/L)	3/35 (8%)	1.84 (1.42~2.82)
IgM (g/L)	2/35 (6%)	0.66 (0.44~0.86)
IgE (g/L)	29/35 (83%)	491.00 (210.00~945.00)
IgG (g/L)	20/35 (57%)	17.20 (14.20~20.35)

Table 3. Pancreatic manifestations of IgG4-AIP

表 3. IgG4-AIP 胰腺表现

胰腺改变	例数(百分比)
弥漫性肿大	32 (73%)
局部肿大	12 (27%)
胰头	6 (13%)
胰体尾	5 (11%)
胰尾	1 (3%)

2例患者行内镜下逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP),造影均示胆总管下段狭窄,近端胆总管、肝总管、肝内胆管扩张,于胆总管放置支架,胆汁引流通畅。

6例患者行超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)检查,病变部位多为低回声信号,内部可见高回声点。所有病例均未见明显胰腺钙化及胆管结石。

3.4. 组织病理学检查

5例患者行超声内镜引导下细针穿刺(EUS-FNA),细胞学检查可见少许上皮样细胞,细胞成分太少,性质不易确定,未发现明确恶性肿瘤细胞。1例行唇腺活检,个别小叶略萎缩伴轻度纤维化,间质灶状单个核细胞及浆细胞浸润,IgG4阳性细胞每高倍镜视野 ≥ 20 个。1例行涎腺活检,示涎腺组织广泛纤维化,淋巴细胞及浆细胞浸润,IgG4阳性细胞每高倍镜视野约40个。

3.5. 治疗及预后

44例患者应用糖皮质激素初始治疗,诱导缓解期应用泼尼松 30~40 mg/d,持续至有效缓解后,每1~2周减量5 mg至小剂量进入维持治疗3~6个月以上。其中26例患者在减量期加用免疫抑制剂环磷酰胺直至停药。44例患者均随访,随访时间至2021年8月。12例患者复发,复发率为27%,复发患者中6例患者激素减量期应用环磷酰胺。复发患者重新给予激素或加用免疫抑制剂,均或得缓解。与单纯应用激素治疗相比,减量期加用环磷酰胺复发率低,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.805, P = 0.37 > 0.05$)。

4. 讨论

IgG4-AIP 的全球发病率和流行率被大大低估。根据日本的研究, 2007 年至 2016 年, AIP 的发病率从每 10 万人 0.8 例增加到 3.1 例, 表明在不到 10 年的时间里, 人们对 IgG4-AIP 的认识迅速增加[4] [5]。本研究中 IgG-AIP 患者男女比例为 7.8:1 (39:5), 平均年龄(60 ± 12)岁, 符合该病好发于中老年男性的特征[5]。IgG4-AIP 临床表现多为腹痛(75%)、梗阻性黄疸(63%)等非特异性表现, 与胰腺癌、胆管癌难以鉴别, 本组因恶性肿瘤收入院 10 例, 误诊误治现象较为常见。因此早期识别 IgG-AIP 的临床特征对改善患者预后极其重要。

2003 年 Kamisawa 等人[6]报道了胰腺及其他受累器官中出现大量 IgG4 阳性浆细胞浸润、席纹状纤维化及闭塞性静脉炎, 并在此基础上首次提出了 IgG4 相关性疾病这一概念。IgG4-RD 可累及多种脏器, 包括胰腺、胆管系统、涎腺、肾脏、肺脏、淋巴结、主动脉、甲状腺等。IgG4-AIP 是 IgG-RD 患者胰腺受累的表现形式。胰腺外器官受累(other organ involvement, OOI)是 IgG-AIP 的诊断标准之一, 其中最常累及的为胆道系统。有相关报道, OOI 可作为 IgG-AIP 的复发的危险因素[7]。本研究中 33 例(75%)累及胆道系统, 除此之外还包括涎腺、泪腺或眼外肌及淋巴结等。但 OOI 作为预测因素可能被低估, 一方面 IgG4-RD 的发病机制尚未明确, 受累器官仍在不断探索中; 另一方面, 临床医师缺乏对 IgG-AIP 的全面认识, 不能在首次诊断时充分评估全身情况。因此应加强对 OOI 的认识, 不仅有助于提供诊断标准, 还对治疗方案及预后具有重要参考价值。

血清 IgG4 是国际共识中唯一纳入 AIP 诊断的血清学标志物。在一项对包括 1235 例 IgG4-RD 患者和 5696 例对照组的 Meta 分析中, 血清 IgG4 的临界值为 1.35~1.44 g/L, 其敏感性为 87.2%, 特异性为 82.6%。当以正常值上限的两倍作为临界点(2.70~2.80 g/L)时, 其敏感性和特异性分别为 63%和 94.8% [8]。但值得注意的是, 约 10%的胰腺癌患者血清 IgG4 可能升高, 1%的胰腺癌患者血清 IgG4 水平可高于正常上限值 2 倍[9]。因此尽管 IgG4 升高已被纳入多种诊断标准, 但仍需结合其他检查才能确诊 IgG-AIP。在本研究中, 41 例患者(93%)血清 IgG4 升高, 其中 35 例高于 2 倍正常值上限。35 例完善血清免疫球蛋白, IgG 和 IgE 分别有 20 例和 29 例升高。此外, 有研究发现血清 IgE、IgG4:IgG 及嗜酸性粒细胞对 IgG-AIP 的诊断、疾病的活动性及复发有一定参考价值。因本研究为单中心回顾性, 病例较少且资料部分缺失, 无法进行统计学分析。随着对 IgG4-RD 病例生理更加深入了解, 一些新的血清学和细胞生物标志物已经被提出, 并正在等待大型前瞻性多中心研究的验证。

IgG4-AIP 的 CT 典型表现为胰腺弥漫性肿大, 呈“腊肠样”, 动态增强见延迟强化。除弥漫性或局灶性肿大处, 病变累积区域较周围正常组织密度稍低, 延迟期密度增加。其特征性表现为胰周伴低密度“鞘样”结构, 称为“鞘膜”征, 可能与该区域纤维化有关。该征对 IgG-AIP 的诊断有较高的特异性, 有助于胰腺癌的鉴别诊断。MRI 中, T1 加权像病变区域胰腺信号较肝脏稍低, T2 信号取决于纤维化程度。动态增强中 MRI 特征性表现为病变区域延迟强化, T2 加权像可见“鞘样”结构, 即病变区域低信号, 延迟后增强。目前认为 MRCP 对 AIP 患者主胰管狭窄情况显示不佳。EUS 中典型表现为胰腺弥漫性肿大, 呈均匀低回声信号, 散在高回声信号。局限性肿大的 IgG-AIP 中, EUS 可见边界相对清晰的低回声病灶, 有时难以与胰腺癌相鉴别。在本研究中, 胰腺弥漫性肿大 32 例(73%), 胰腺局灶性占 12 例(27%), 均体现以上特征。

根据 ICDC, 诊断是使用不同标准的组合来实现的。对于具有典型影像学表现的患者, 诊断可能很简单, 即使没有组织学证实, 也建议使用激素治疗。当影像学不典型或表现为局灶性肿块, 与胰腺癌的鉴别诊断是一个巨大的挑战。尽管有少量的文献报道单独使用 EUS-FNA 来诊断 IgG4-AIP, 但目前并没有得到广泛认可的细胞学诊断标准。EUS-FNA 获取的组织标本通常较小, 失去了原有的组织结构, 因此会

干扰组织病理学评估。因此本研究中5例行FNA的患者均因为细胞成分太少,未发现明确恶性肿瘤细胞。目前一项Meta分析表明,超声内镜引导下细针穿刺活检术(endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy, EUS-FNB)采样在IgG4-AIP诊断方面比FNA采样具有更高的诊断准确率[10]。由现场细胞病理学家进行的快速现场检查(Rapid on-site examination, ROSE)则显著提高了EUS引导下采样病理诊断的准确性。随诊EUS-FNB针及ROSE的普及,AIP的组织病理学诊断能力有望提高;然而必须考虑内镜诊断的局限性,应结果血清学结果和胰腺外病变诊断IgG-AIP。

激素是IgG4-AIP患者中诱导缓解的一线用药,缓解旨在消除临床症状、生化及影像学异常,并通常在几天到几周内可观察到改善。激素的起始剂量为泼尼松30~40 mg/d (0.6~1 mg/kg)。尽管目前尚无关于治疗时间和逐渐减量的普遍共识,但专家建议,应维持最初的激素计量至少2~4周,然后再3到6个月的时间内每12周逐渐减量5 mg [11]。同时需要注意,虽然长期低剂量维持治疗可显著降低复发率,但IgG4-AIP多为老年患者,长期应用激素不良反应风险增高,可引发骨质疏松、库欣综合征等。免疫抑制剂的添加旨在减少长期应用激素治疗治疗累积的毒性,特别是在容易复发的患者中,可能需要反复服用激素。当存在复发的危险(如多器官受累、IgG4和IgE升高以及外周血嗜酸性粒细胞增多)时,可以将抗风湿药物添加到一线激素治疗中,可能改善疾病的缓解和预后。硫唑嘌呤、霉酚酸酯、甲氨蝶呤、来氟米特、环磷酰胺、环孢素A和他克莫司均已与激素连用,但很少有证据表明这些药物具有更高的疗效,且多数数据来自回顾性研究。近期有一项Meta分析显示硫唑嘌呤在IgG-AIP在诱导缓解和预防复发方面的有效性[12]。本研究表明,与单纯应用激素相比,减量期加用环磷酰胺有更低的复发率,但由于为回顾性研究且样本量较少,复发的危险因素并不能完全受控,差异并无统计学意义。有禁忌的患者应避免应用激素,因此,需要进一步进行前瞻性临床试验,明确仅应用免疫抑制剂作为诱导缓解的疗效,并确定代替激素使用的最佳临床方案。

在IgG4-AIP的实际诊疗过程中,胰腺EUS-FNA/B对AIP的特异性诊断并没有得到充分应用。因其诊断率较低,我们需要更高的组织获取模式,但也需要对病理学家进行专门的培训,新设备的开发,如人工智能,可有利于IgG-AIP的诊断。免疫抑制剂在临床中较少应用,他们的作用需要在未来的研究中评估。目前数据突出了IgG4-AIP患者诊疗和管理方面的不足,仍需要大规模前瞻性研究。

参考文献

- [1] Shimosegawa, T., Chari, S.T., Frulloni, L., *et al.* (2011) International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*, **40**, 352-358. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182142fd2>
- [2] Lanzillotta, M., Mancuso, G. and Della-Torre, E. (2020) Advances in the Diagnosis and Management of IgG4 Related Disease. *BMJ*, **369**, m1067. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1067>
- [3] Masamune, A., Nishimori, I., Kikuta, K., *et al.* (2017) Randomised Controlled Trial of Long-Term Maintenance Corticosteroid Therapy in Patients with Autoimmune Pancreatitis. *Gut*, **66**, 487-494. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312049>
- [4] Kanno, A., Nishimori, I., Masamune, A., *et al.* (2012) Nationwide Epidemiological Survey of Autoimmune Pancreatitis in Japan. *Pancreas*, **41**, 835-839. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182480c99>
- [5] Masamune, A., Kikuta, K., Hamada, S., *et al.* (2020) Nationwide Epidemiological Survey of Autoimmune Pancreatitis in Japan in 2016. *Journal of Gastroenterology*, **55**, 462-470. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01658-7>
- [6] 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>
- [7] Lee, H.W., Moon, S.H., Kim, M.H., *et al.* (2018) Relapse Rate and Predictors of Relapse in a Large Single Center Cohort of Type 1 Autoimmune Pancreatitis: Long-Term Follow-Up Results after Steroid Therapy with Short-Duration Maintenance Treatment. *Journal of Gastroenterology*, **53**, 967-977. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1434-6>
- [8] Hao, M., Liu, M., Fan, G., *et al.* (2016) Diagnostic Value of Serum IgG4 for IgG4-Related Disease: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **95**, e3785. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003785>

- [9] Ghazale, A., Chari, S.T., Smyrk, T.C., *et al.* (2007) Value of Serum IgG4 in the Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis and in Distinguishing It from Pancreatic Cancer. *American Journal of Gastroenterology*, **102**, 1646-1653. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01264.x>
- [10] Yoon, S.B., Moon, S.H., Song, T.J., *et al.* (2021) Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration versus Biopsy for Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis: Systematic Review and Comparative Meta-Analysis. *Digestive Endoscopy*, **33**, 1024-1033. <https://doi.org/10.1111/den.13866>
- [11] Khosroshahi, A., Wallace, Z.S., Crowe, J.L., *et al.* (2015) International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis and Rheumatology*, **67**, 1688-1699. <https://doi.org/10.1002/art.39132>
- [12] Masaki, Y., Nakase, H., Tsuji, Y., *et al.* (2021) The Clinical Efficacy of Azathioprine as Maintenance Treatment for Autoimmune Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Gastroenterology*, **56**, 869-880. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01817-9>