

血小板减少首发的IgG4相关性疾病1例报道

刘建德, 冉建民*

暨南大学附属广州红十字会医院, 广东 广州

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月9日; 发布日期: 2023年2月16日

摘要

IgG4相关性疾病(IgG4-RD)是一种较为罕见的免疫介导的慢性炎症性疾病, 目前确切的病因及发病机制尚不清楚, 我国尚无流行病学数据, 临床表现多样, 可累及全身多个器官组织, 糖皮质激素为该病的一线治疗药物。该文报道1例以血小板减少为首发症状的IgG4-RD男性患者, 因四肢指(趾)端散发性瘀斑1月入院, 经糖皮质激素治疗后, 复查血小板逐步上升, 未再有出现瘀点瘀斑, 随访情况稳定。

关键词

IgG4相关性疾病, 免疫性血小板减少症, 个案报道

IgG4-Associated Disease That Starts with Thrombocytopenia: A Case Report

Jiande Liu, Jianmin Ran*

Guangzhou Red Cross Hospital, Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 9th, 2023; published: Feb. 16th, 2023

Abstract

IgG4-associated disease (IgG4-RD) is a rare immune-mediated chronic inflammatory disease. The exact etiology and pathogenesis of IGG4-RD are still unclear, and there are no epidemiological data in China. The clinical manifestations are diverse and can involve multiple organs and tissues in the whole body. Glucocorticoid is the first-line treatment for this disease. In this paper, a male IgG4-RD patient with thrombocytopenia as the first symptom was admitted to hospital for sporadic ecchymosis on the fingers (toes) of the limbs for 1 month. After glucocorticoid therapy, the platelet gradually increased and no petechial ecchymosis appeared again. The follow-up was

*通讯作者。

stable.

Keywords

IgG4-Associated Disease, Immune Thrombocytopenia, Case Report

Copyright © 2023 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 相关性疾病是一种新认识的免疫介导的慢性炎症伴纤维化的疾病, 该病可累及多个器官和系统, 临床表现各异, 最常见累及大唾液腺、胰腺、泪腺等[1] [2]。目前 IgG4 相关性疾病尚无诊断的金标准, 在我国存在对 IgG4 相关性疾病漏诊、误诊等现象。本文介绍一例以罕见的血小板减少首发的 IgG4 相关性疾病, 期望提高临床医师对该病的认识, 从而早发现、早诊断、早治疗。

2. 病历资料

患者男, 72 岁, 以“四肢指(趾)端散发性瘀斑 1 月”入院为主诉于 2022 年 2 月 18 日入院。患者 1 月前无明显诱因出现四肢指(趾)端散在不对称瘀点、瘀斑, 呈瘀黑色, 部分隆起于皮肤表面, 无糜烂、溃疡、渗液, 无瘙痒, 指(趾)端肿胀, 皮温稍凉, 压之疼痛、麻木, 逐渐增多, 颜面及躯干无皮疹, 无发热、关节疼痛、乏力, 无牙龈出血、鼻出血, 无恶心、呕吐、呕血、黑便、便血, 无血尿, 无头晕、头痛, 无胸闷、胸痛, 无咳嗽、咳痰。现为进一步治疗, 门诊拟“指(趾)端瘀斑查因”收入我科。自起病以来, 胃纳、睡眠尚可, 大便正常, 夜尿增多, 约每小时 1 次, 近 2 月体重下降约 2 kg 左右。既往有“糖尿病”病史 8 年余, 规律服用“罗格列酮 4 mg po qd、格列齐特缓释片 30 mg po qd、阿卡波糖片 50 mg po 中餐前”。2 月前因发现血小板减少于我院血液内科住院治疗, 诊断为血小板减少症, 服用升血小板胶囊后血小板可升至 $92.0 \times 10^9/L$, 后因腹部不适自行停用。否认食物或者药物过敏史, 否认手术以及外伤史, 否认输血史。体格检查: 体温 $36.4^{\circ}C$, 脉搏 99 次/分, 呼吸 18 次/分, 血压 128/83 mmHg。神志清晰, 体型适中, 颜面部、躯干部皮肤色泽正常, 浅表淋巴结无肿大。双侧结膜无充血, 双眼瞳孔对光反射存在。甲状腺未触及肿大, 未闻及血管杂音。胸骨无压痛。呼吸规整, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音。心率 99 次/分, 律齐, 无心包摩擦音, 无杂音。腹柔软、无压痛, 无反跳痛。生理反射存在, 病理反射未引出。双下肢无水肿。双手指指端散在不对称瘀点瘀斑、呈瘀黑色, 左手较多, 部分隆起于皮肤表面, 伴皮损, 右足第 3、4 及左足第 1、3、4 拇趾呈黑色, 稍肿胀, 皮温稍低, 双侧足背动脉搏动可。辅助检查: 入院血常规示红细胞 $2.92 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 89.0 g/L, 白细胞 $4.02 \times 10^9/L$, 血小板 $22.0 \times 10^9/L$, 平均血红蛋白量 MCH 30.5 pg, 平均血红蛋白浓度 332.0 g/L, 平均红细胞体积 MCV 91.80 fl。白蛋白 25.4 g/L, 球蛋白 44.6 g/L, 超敏 C 反应蛋白 3.80 mg/L, 前白蛋白 100.6 mg/L, 总胆固醇 3.38 mmol/L。甲状腺功能未见异常, 抗甲状腺球蛋白抗体 2820.00 kIU/L, 抗甲状腺过氧化物酶抗体 122.30 kIU/L。24 h 尿蛋白定量 0.28 g/24 小时。糖化血红蛋白 6.8%。空腹 C-肽 0.6820 nmol/L。糖尿病自身抗体示谷氨酸脱羧酶抗体 57.90 IU/ml, 胰岛细胞抗体 1.64COI, 抗胰岛素自身抗体 0.24COI。血小板和组织融性(HLA)抗体阳性。补体 C3 0.23 g/L, 补体 C4 0.02 g/L, 免疫球蛋白 IgG 30.30 g/L, 类风湿因子 53.5 IU/ml。抗核抗体阳性。p-ANCA、c-ANCA 阴性。免疫球蛋白 G4 5023.70 mg/L。骨髓穿刺活检: 送检穿刺骨髓组织骨小

梁间空虚, 局部见少量脂肪细胞, 造血面积不足 1%, 仅见个别中、晚幼阶段红系及粒系细胞, 全片未见巨核细胞。甲状腺彩超提示甲状腺多发结节。尿常规、大便常规 + 潜血、肌酐、估算肾小球滤过率、出凝血功能、自身抗体(抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SSA 抗体等)、心电图、胸片等未见明显异常。诊治经过及随访情况: 初步诊断: 血小板减少查因。结合患者病史、临床表现、血 IgG4、各项免疫组化等检查, 考虑诊断为 IgG4 相关性疾病、继发合并血小板减少症。遂予甲强龙 80 mg/d, 静脉滴注, 连用 5 天后复测血常规提示红细胞 $3.23 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 100.0 g/L, 白细胞 $6.28 \times 10^9/L$, 血小板 $61.0 \times 10^9/L$, IgG4 4113.5 mg/L。患者血小板较前明显上升, 四肢指(趾)端散发性瘀斑逐步吸收, 予调整激素方案为口服泼尼松 40 mg/d。连用 7 天后患者于门诊随访, 复查血常规红细胞 $3.69 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 116.0 g/L, 白细胞 $12.57 \times 10^9/L$, 血小板 $132.0 \times 10^9/L$ 。后患者分别于 2022 年 3 月 24 日、4 月 18 日、5 月 16 日、6 月 20 日、7 月 18 日、8 月 20 日、9 月 21 日于我可门诊规律随访, 前几月激素每月减少 10 mg/d, 6 月至 9 月激素每月减量 2.5~5 mg/d, 最后于 9 月低停药, 期间每月就诊时复查血小板均在正常范围内, IgG4 最低降至 340.9 mg/L, 未再出现四肢瘀点、瘀斑等出血情况。

3. 讨论

IgG4 相关性疾病(immunoglobulin-G4 related disease, IgG4-RD)是近年来新被定义的一种由免疫介导的慢性炎症伴纤维化的疾病, 可累及全身多个部位, 绝大多数患者出现血清 IgG4 水平升高, 受累器官组织中可见大量 IgG4 阳性浆细胞浸润和纤维化[3] [4] [5] [6] [7]。

目前主要依据 2020 年日本更新版综合诊断标准、2019 年美国风湿病学会 ACR/欧洲抗风湿病联盟 EULAR 分类标准进行诊断。2020 年日本更新版标准, 符合以下 3 条者为确诊诊断, 符合 1、3 条者为可能诊断, 符合 1、2 条者为可疑诊断: 1) 临床及影像学特征: 一个或多个器官显示特征性的弥漫性/局限性肿大、肿块形成或结节样表现; 单一器官受累时, 不包括单纯淋巴结肿大; 2) 血清学诊断: 血清 IgG4 水平升高(>135 mg/dl); 3) 病理学诊断(下列 3 条标准中符合 2 条): a) 大量淋巴细胞和浆细胞浸润, 伴纤维化; b) 组织中浸润的 IgG4+浆细胞与浆细胞比值 $> 40\%$, 且每高倍镜视野下 IgG4+浆细胞 > 10 个; c) 典型的组织纤维化, 尤其是席纹状纤维化, 或闭塞性静脉炎。本例患者, 根据上诉的诊断标准, 诊断为 IgG4 相关性疾病的可疑病例。

IgG4-RD 的治疗目标是控制炎症病变, 恢复器官功能, 并维持疾病缓解[3]。目前, 糖皮质激素仍是 IgG4-RD 的一线治疗, 起作用非常快, 能使症状快速得到缓解及改善[8] [9]。常用激素起始剂量为口服泼尼松 30~40 mg/d [10] [11] [12] [13], 仍需根据患者的体重、临床合并症、可耐受情况、病情严重程度等进行调整剂量[14]。其余的治疗包括免疫抑制剂吗替考酚酯、硫唑嘌呤、环磷酰胺、来氟米特、甲氨蝶呤等[15] [16] [17], 以及生物制剂利妥昔单抗、抗 CD19 单克隆抗体、B 细胞活化因子抑制剂等。本例患者经单一糖皮质激素治疗后症状即可明显缓解, 血小板迅速恢复正常, 四肢未再出现瘀点瘀斑, 治疗反应良好。

本例患者主要表现为血小板减少、继发四肢出血, 血常规提示三系均减少, 较容易与导致全血系统减少的疾病相混淆, 如免疫性血小板减少症、白血病、重度巨细胞贫血、骨髓增生异常综合征、Evans 综合征等, 完善骨髓穿刺活检后暂排除血液系统疾病, IgG4 明显升高, 考虑 IgG4 相关的小血小板减少, 该病例虽为 IgG4-RD 可疑诊断, 缺乏病理学诊断, 但该患者经糖皮质激素试验性治疗, 效果显著, 故考虑 IgG4-RD 的可能性较大。

IgG4-RD 目前病因及发病机制尚不明确, 且临床表现多种多样, 可累及各个系统, 在临床工作中较易漏诊、误诊, 一经确诊, 经激素治疗后大部分能取得较好的疗效。有研究表明, 激素联合免疫抑制剂较单用激素并不能减少复发率[18] [19], 故在临床工作中, 需充分评估患者的综合情况, 给予最优方案。

参考文献

- [1] Stone, J.H., Khosroshahi, A., Deshpande, V., *et al.* (2012) Recommendations for the Nomenclature of IgG4-Related Disease and Its Individual Organ System Manifestations. *Arthritis & Rheumatism*, **64**, 3061-3067. <https://doi.org/10.1002/art.34593>
- [2] Kamisawa, T., Zen, Y., Pillai, S. and Stone, J.H. (2015) IgG4-Related Disease. *Lancet*, **385**, 1460-1471. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60720-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60720-0)
- [3] 张文, 董凌莉, 朱剑, 刘燕鹰, 赵岩, 曾小峰, 张抒. IgG4 相关性疾病诊治中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(3): 192-206.
- [4] 申媛文, 林鹭, 郁胜强. IgG4 相关性疾病的管理和治疗: 2015 年国际共识解读[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(12): 1011-1013.
- [5] 季兰岚, 张卓莉. IgG4 相关疾病诊断及治疗的国际专家共识[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(8): 576.
- [6] Takahashi, H., Yamamoto, M., Suzuki, C., *et al.* (2010) The Birthday of a New Syndrome: IgG4-Related Diseases Constitute a Clinical Entity. *Autoimmunity Reviews*, **9**, 591-594. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.05.003>
- [7] Stone, J.H., Zen, Y. and Deshpande, V. (2012) IgG4-Related Disease. *The New England Journal of Medicine*, **366**, 539-551. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1104650>
- [8] Ebbo, M., Daniel, L., Pavic, M., *et al.* (2012) IgG4-Related Systemic Disease: Features and Treatment Response in a French Cohort: Results of a Multicenter Registry. *Medicine*, **91**, 49-56. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182433d77>
- [9] Raina, A., Yadav, D., Krasinskas, A.M., *et al.* (2009) Evaluation and Management of Autoimmune Pancreatitis: Experience at a Large US Center. *American Journal of Gastroenterology*, **104**, 2295-2306. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.325>
- [10] Lanzillotta, M., Fernández-Codina, A., Culver, E., *et al.* (2021) Emerging Therapy Options for IgG4-Related Disease. *Expert Review of Clinical Immunology*, **17**, 471-483. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1902310>
- [11] Yoshifuji, H. and Umehara, H. (2022) Glucocorticoids in the Treatment of IgG4-Related Disease-Prospects for New International Treatment Guidelines. *Modern Rheumatology*, Article ID: roac097. <https://doi.org/10.1093/mr/roac097>
- [12] 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 & Rheumatology*, **67**, 1688-1699. <https://doi.org/10.1002/art.39132>
- [13] Zhang, W. and Stone, J. (2019) Management of IgG4 Related Disease. *Lancet Rheumatology*, **1**, 55-65. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30017-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30017-7)
- [14] Wu, Q., Chang, J., Chen, H., *et al.* (2017) Efficacy between High and Medium Doses of Glucocorticoid Therapy in Remission Induction of IgG4-Related Diseases: A Preliminary Randomized Controlled Trial. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **20**, 639-646. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13088>
- [15] Li, J., Peng, Y., Zhang, Y., *et al.* (2020) Identifying Clinical Subgroups in IgG4-Related Disease Patients Using Cluster Analysis and IgG4-RD Composite score. *Arthritis Research & Therapy*, **22**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-2090-9>
- [16] Fei, Y., Peng, Y., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of Low Dose Mycophenolate Mofetil Treatment for Immunoglobulin G4-Related Disease: A Randomized Clinical Trial. *Rheumatology*, **58**, 52-60. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key227>
- [17] Wang, L., Zhang, P., Wang, M., *et al.* (2018) Failure of Remission Induction by Glucocorticoids Alone or in Combination with Immunosuppressive Agents in IgG4-Related Disease: A Prospective Study of 215 Patients. *Arthritis Research & Therapy*, **20**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1567-2>
- [18] Liu, Y., Zeng, Q., Zhu, L., *et al.* (2020) Relapse Predictors and Serologically Unstable Condition of IgG4-Related Disease: A Large Chinese Cohort. *Rheumatology*, **59**, 2115-2123. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez669>
- [19] Fukui, S., Nakai, T., Kawaai, S., *et al.* (2022) Advantages of an Alternate-Day Glucocorticoid Treatment Strategy for the Treatment of IgG4-Related Disease: A Preliminary Retrospective Cohort Study. *Medicine*, **101**, e30932. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030932>