

IgG4相关腹膜后纤维化致急性肾损伤和硬化性胆管炎1例及文献复习

石晓梦¹, 郎艳华², 肖淑佼², 邵乐平^{1*}

¹青岛大学附属市立医院肾内科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院护理部, 山东 青岛

Email: *lepingshao@163.com

收稿日期: 2021年3月19日; 录用日期: 2021年4月19日; 发布日期: 2021年4月26日

摘要

目的: 通过1随访长达8年的IgG4相关疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)患者诊治过程探讨该病的临床特征和诊治进展。方法: 对1例IgG4-RD患者的诊治过程进行描述和分析, 结合文献和最新进展进行文献复习。结果: 老年男性患者, 于2011年6月因“左下肢水肿4月余, 双下肢水肿并加重10天”第1次入院, CT显示后腹膜增厚和双侧肾盂积水, 诊断为特发性腹膜后纤维化、急性梗阻性肾病和急性肾衰, 给予皮质激素治疗后迅速好转。2013年5月因“腹痛1月, 全身皮肤及巩膜黄染5天”第2次入院, 影像学检查发现近端肝内狭窄伴远端胆管扩张, 肝门软组织占位, 诊断为胆管癌。但在长期随访中发现血清IgG4水平异常升高, 病程良好, 而且激素治疗有效, 最终诊断为IgG4相关硬化性胆管炎。结论: IgG4-RD可在不同时间先后以IgG4相关腹膜后纤维化和IgG4相关硬化性胆管炎形式发病, 前者可表现独特的影像学特点, 后者可高度模拟胆管癌的影像学改变, 容易误诊。

关键词

IgG4相关疾病, IgG4相关腹膜后纤维化, IgG4相关硬化性胆管炎, 急性肾损伤, 文献复习

Acute Kidney Injury and Sclerosing Cholangitis due to IgG4-Related Retroperitoneal Fibrosis: A Case Report and Literature Review

Xiaomeng Shi¹, Yanhua Lang², Shujiao Xiao², Leping Shao^{1*}

¹Department of Nephrology, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 石晓梦, 郎艳华, 肖淑佼, 邵乐平. IgG4相关腹膜后纤维化致急性肾损伤和硬化性胆管炎1例及文献复习[J]. 临床医学进展, 2021, 11(4): 1838-1843. DOI: 10.12677/acm.2021.114264

²Department of Nursing, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: *lepingshao@163.com

Received: Mar. 19th, 2021; accepted: Apr. 19th, 2021; published: Apr. 26th, 2021

Abstract

Objective: We discuss the clinical characteristics and progress in diagnosis and treatment of IgG4-related disease (IgG4-RD) by following up a patient with this disease for up to 8 years. **Methods:** The diagnosis and treatment of a case with IgG4-RD were described and analyzed. Meanwhile, a literature review was carried out by focusing on IgG4 related retroperitoneal fibrosis (IgG4-RPF) and IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC). **Methods:** The elderly male patient was admitted to our hospital for the first time in June 2011 due to “left lower limb edema for more than 4 months, then progress to bilateral lower limb edema for 10 days”. CT revealed retroperitoneal membrane thickening and bilateral hydronephrosis. The patient was diagnosed as idiopathic retroperitoneal fibrosis, acute obstructive nephropathy, and acute renal failure. He improved rapidly by corticosteroid therapy. In May 2013, he was readmitted because of “abdominal pain for 1 month, yellow staining of skin and sclera for 5 days”. The imaging examination revealed proximal intrahepatic stenosis with distal bile duct dilation and soft tissue occupying lesions at hilar region, which might imply a diagnosis of cholangiocarcinoma. However, in the long-term follow-up, the course of the disease was good, and corticosteroid therapy was effective. Combining the evidence of abnormal increased serum IgG4 levels, the patient was finally diagnosed as IgG4-SC. **Conclusions:** IgG4-RD can occur at different times in the form of IgG4-RPF and IgG4-SC successively. The former may present unique imaging characteristics, while the latter may highly mimic cholangiocarcinoma and is easy to be misdiagnosed.

Keywords

IgG4-Related Disease, IgG4-Related Retroperitoneal Fibrosis, IgG4-Related Sclerosing Cholangitis, Acute Kidney Injury, Literature Review

Copyright © 2021 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

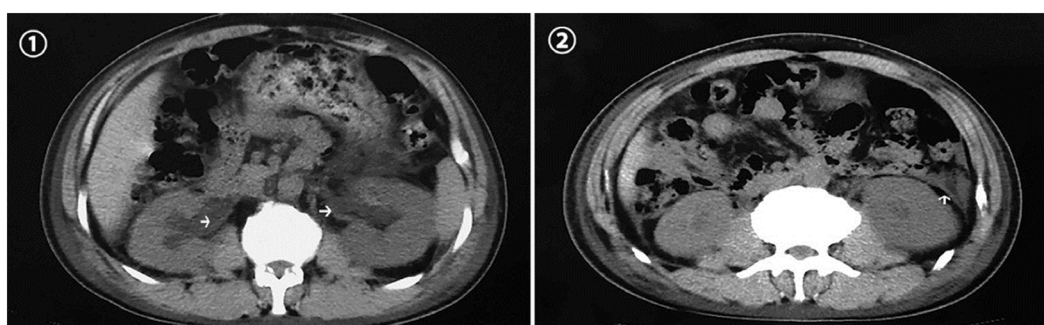
1. 引言

本文报道 1 随访长达 8 年的 IgG4 相关疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)的罕见病例, 该患者为老年男性, 临床表现为左下肢水肿 4 月余, 双下肢水肿并加重 10 天, CT 示后腹膜增厚和双侧肾盂积水, 诊断为特发性腹膜后纤维化、急性梗阻性肾病和急性肾损伤, 给予皮质激素治疗后迅速好转; 2 年后出现 IgG4 相关硬化性胆管炎, 为罕见的 IgG4-SC-2a 型, 易误诊为胆管癌。患者血清 IgG4 升高, 病程良好, 而且激素治疗有效。本文结合最新进展进行文献复习, 探讨该病的临床特征和诊治策略。

2. 病例

患者, 男, 52 岁, 因“左下肢水肿 4 月余, 双下肢水肿并加重 10 天”于 2011 年 6 月第一次入院。患者伴弥漫性腹部隐痛, 体重下降, 未诉低热。半月前于当地医院查 Scr 152 $\mu\text{mol/L}$ (正常参考值 57~111

$\mu\text{mol/L}$), 彩超示: 双轻度积水。10 天前感胸闷憋气, 于当地查血沉增快, Scr $873 \mu\text{mol/L}$, 尿量约 1200 ml/d (正常参考值 $1000\sim 2000 \text{ ml/d}$)。CT 示: 后腹膜增厚, 双肾肿胀, 双输尿管上段及肾盂积水, 见图 1。患者既往史、用药史无特殊, 吸烟史 30 余年(20 支/天), 否认家族遗传病史。查体: BP $160/100 \text{ mmHg}$, 双肺呼吸音粗, 腹部无固定压痛和反跳痛, 双下肢及阴囊水肿明显。实验室检查: Hb 93 g/L , 嗜酸粒细胞计 $0.01 \times 10^9/\text{L}$; 尿蛋白-; 白蛋白 31 g/L , CRP 19 mg/dL , (正常参考值 Hb $130\sim 175 \text{ g/L}$, 嗜酸粒细胞计 $0.02 \times 10^9\sim 0.52 \times 10^9/\text{L}$; 尿蛋白-; 白蛋白 $40\sim 55 \text{ g/L}$, CRP $< 10 \text{ mg/dL}$)。彩超: 双肾皮质回声增强, 双肾轻度积水, 左肾 $12.1 \text{ cm} \times 5.7 \text{ cm}$, 右肾 $9.7 \text{ cm} \times 4.8 \text{ cm}$, 肝胆胰脾未见异常。初步诊断: 特发性腹膜后纤维化, 梗阻性肾病, 急性肾损伤。给予甲强龙 40 mg/d 静滴。尿量明显增多, 肾功能明显改善。1 周后复查: Hb 104 g/L , Scr $134 \mu\text{mol/L}$ 。出院后给予强的松 30 mg/d 联合环磷酰胺 1.2 g/月 , 3 个月后复查 Scr $72 \mu\text{mol/L}$ 。半年后失访。

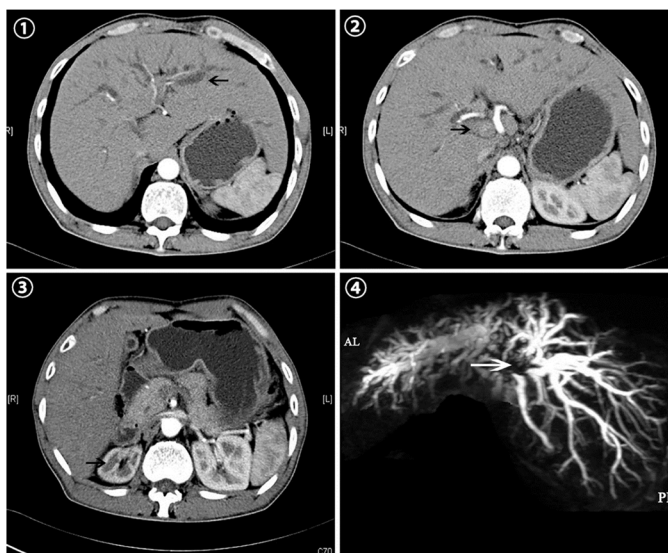


注: ①: “→” 示肾积水; ②: “→” 示增厚的后腹膜。

Figure 1. Renal CT
图 1. 肾脏 CT 平扫

2013 年 5 月, 患者因“腹痛 1 月, 全身皮肤及巩膜黄染 5 天”第二次入院。1 月前无明显诱因出现右上腹及脐周阵发性胀痛。10 天前小便颜色加深, 但尿量正常。5 天前出现全身皮肤黄染, 伴皮肤瘙痒、乏力。查体: 全身皮肤及巩膜黄染, 右上腹及脐周压痛, 肝脏在剑突下 2 cm 可触及。实验室检查: ALT 280.00 U/L , AST 141.00 U/L , GGT 1064.00 U/L , ALP 1066.00 U/L , TBIL $192.50 \mu\text{mol/L}$, DBIL $135.20 \mu\text{mol/L}$; IgA 4.49 g/L , IgM 5.60 g/L , IgG 11.60 g/L ; Scr $36 \mu\text{mol/L}$; Hb 97 g/L ; CA 199 U/L ; 血、尿淀粉酶水平正常; (正常参考值 ALT $5\sim 40 \text{ U/L}$, AST $8\sim 40 \text{ U/L}$, GGT $8\sim 50 \text{ U/L}$, ALP $40\sim 150 \text{ U/L}$, TBIL $2\sim 19 \mu\text{mol/L}$, DBIL $0.1\sim 6.84 \mu\text{mol/L}$; IgA $0.76\sim 3.9 \text{ g/L}$, IgM $0.4\sim 3.45 \text{ g/L}$, IgG $6\sim 16 \text{ g/L}$; CA 199 U/L)。增强 CT 示: 肝门区软组织结节占位并肝内胆管扩张, 肝胃间隙内多发结节, 右肾体积较左肾小, 见图 2(①~③)。磁共振胰胆管造影(MRCP): 肝内胆管扩张, 至肝门部截断, 肝门处胆管管壁明显增厚, 官腔狭窄、闭塞, 胆总管未见明显扩张, 胆囊未见明显显示, 胰管未见明显扩张, 见图 2(④)。诊断: 肝门胆管癌, 胆汁淤积型肝炎。入院后给予保肝治疗和 ERCP, 术中胆管造影显示左肝内胆管至肝总管中段狭窄, 左肝内胆管扩张, 直径约 0.8 cm (图 3(①))。行肝总管活检并左肝内胆管 $7\text{F} \times 15 \text{ cm}$ 塑料支架植入。肝总管活检病理检查因取材不理想, 未获得足够诊断证据。肝总管液基涂片内未发现恶性肿瘤细胞。患者好转出院, 出院后 1 个月门诊随访时肝功完全正常。

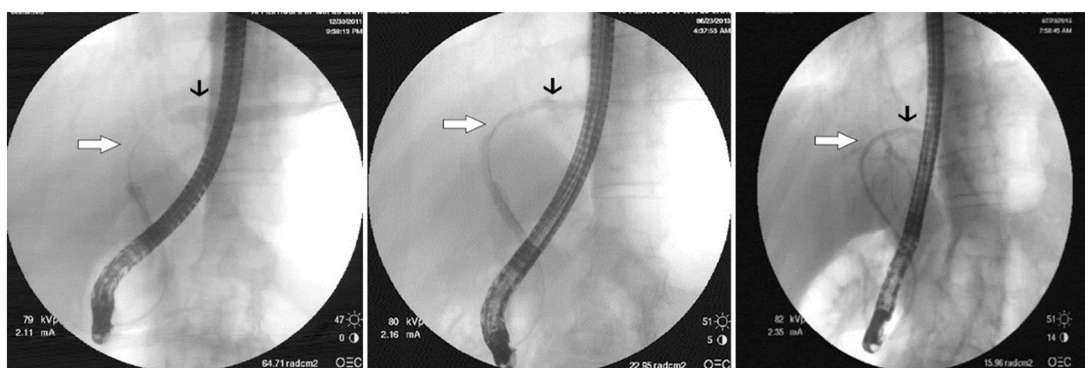
2014 年 3 月, 患者因“反复全身皮肤及巩膜黄染加重”第三次入院, 复查 Hb 106 g/L , PLT $392 \times 10^9/\text{L}$, ESR 83 mm/h (正常参考值 $0\sim 15 \text{ mm/h}$), 白蛋白 30.0 g/L , TBIL $108.8 \mu\text{mol/L}$, DBIL $78.9 \mu\text{mol/L}$, IgA 2.30 g/L , IgM 0.91 g/L , IgG 19.70 g/L , CA 199 U/L , CRP 10.50 mg/L 。ERCP 显示胆管支架胆泥堵塞, 左肝内胆管至肝总管狭窄, 左肝内胆管扩张(图 3(②)), 给予更换 $8.5\text{F} \times 15 \text{ cm}$ 支架。好转出院。



注：①：“→”示肝内胆管扩张；②：“→”示肝门软组织；③：“→”示右肾萎缩；④：“→”示肝内胆管扩张至肝门部截断。

Figure 2. Renal enhanced CT and MRCP

图 2. 肾脏增强 CT 和磁共振胰胆管造影



注：①②：白色箭头示肝内胆管至肝总管中段狭窄，黑色箭头示远端胆管扩张；③：箭头所示胆管狭窄和扩张明显好转。

Figure 3. ERCP

图 3. 胆管造影

2015年8月随访肝、肾功均正常，查体未见明显异常。查血 IgG4 > 3.52 g/L (正常参考值 0~1.45 g/L)，结合患者良性的病程和多脏器受累的特点，考虑 IgG4 相关疾病，给予强的松 40 mg/d，维持 1 月后逐月递减 5 mg/d，最后维持 5 mg/d 至今。3 个月时复查 CA199 7.10 U/L，IgG4 1.56 g/L。增强 CT 显示肝门下 方软组织结节较前缩小，ERCP 显示肝内胆管狭窄和远端的扩张明显好转(图 3(③))，遂行胆管支架取出术。患者随访至今，病情完全缓解未复发。

本研究经伦理委员会批准(2018 临审字第 028 号)，并经患者知情同意。

3. 讨论

IgG4 相关疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)是一种日益共识的由免疫介导的慢性的复发-缓解型炎症伴纤维化疾病，其特点是血清 IgG4 增高，可全身多器官受累肿大，病理呈现致密性 IgG4⁺淋巴浆细胞浸润、席纹状纤维化和闭塞性静脉炎等特征，通常对于类固醇治疗异常敏感[1]。与女性患者相比，男性患者以内脏器官受累多见[1][2]。

特发性腹膜后纤维化(Idiopathic retroperitoneal fibrosis, IRF)是以包绕主动脉、髂动脉及其邻近组织的纤维-炎症组织增生为特点的罕见病,可使腹膜后空腔脏器受压而发生梗阻[2] [3]。患者首次入院时腹部CT特征并非典型的IRF表现(如主动脉周围软组织增生),而是后腹膜增厚,但结合病人典型的症状(如弥漫性腹痛和体重下降)、体征(如髂静脉或淋巴管受压导致的单侧至双侧下肢浮肿)和实验室检查(如 γ -球蛋白升高),以及激素治疗后短期内尿量增加和肾功能迅速好转的特点,足以获得诊断。值得注意的是IRF导致的急性肾损伤往往恢复迅速,但影像学改变需要较长时间的治疗。

IgG4相关硬化性胆管炎(IgG4-related sclerosing cholangitis, IgG4-SC)是IgG4-RD累及胆管时的一种独特类型的胆管炎。据IgG4-SC的诊断标准[4],该患者具备典型的肝内、外影像学特征和血清学证据,结合患者激素治疗有效和持久良好的病程,基本可确诊IgG4-SC。因此,IRF可修正为IgG4相关腹膜后纤维化(IgG4-RPF),而IgG4-RPF又为IgG4-SC的确诊增加了说服力。该病例未获得足够的病理学证据,稍有遗憾。但因内镜下胆管活检的组织往往较少而难以获得包含胆管基质的标本,胆管活检诊断能力有限[5]。据IgG4-SC的分类方法[4],结合影像学特征,该患者为最为罕见的2a型。另外,该患者未合并自身免疫性胰腺炎,属孤立性IgG4-SC。

该患者初始被误诊为胆管癌,但IgG4-SC误诊为胆管癌在文献中屡见不鲜[1] [4] [5]。血清IgG4水平升高、伴随疾病、胆管造影、胆道超声(对称性同心圆状胆道壁增厚和均质回声)、病理学证据、良好的病程以及激素治疗有效均可帮助确诊IgG4-SC。但血清IgG4的敏感性和特异性较差,但如果IgG4 > 560 mg/dL可为IgG4-SC提供更可靠的诊断依据[4]。值得注意的是,正如本例患者所表现的,IgG4-RD各受累器官并非同时发病,而呈游走性特点。

另外,值得关注的是,血清IgG4的敏感性和特异性较差,3%~30%的IgG4-RD患者血清IgG4浓度正常,其他病患也可观察到血清IgG4浓度升高[1]。然而,血清IgG4水平与受累器官数目呈显著正相关。不同器官受累的患者血清IgG4浓度也存在差异,头颈部患病符合Mikulicz综合征并伴有腺体外全身受累的患者血清IgG4浓度最高,其中位数为1170 mg/dL (520~2178 mg/dL);局限于头部和颈部的不完全Mikulicz综合征患者血清IgG4浓度的中位数为445 mg/dL (183~888 mg/dL);肝、胆、胰受累的患者血清IgG4浓度的中位数为316 mg/dL (147~622 mg/dL);RPF和/或主动脉炎患者的血清IgG4浓度最低,其中位数为178 mg/dL (63~322 mg/dL) [4]。在随访中,还应注意的是,血清IgG4水平不能单独用于评估病情的活动或复发,而应结合影像学的改变和患者的症状和体征。

目前认为,在无禁忌情况下,糖皮质激素是治疗IgG4-RD的一线药物。起始诱导期建议强的松0.6 mg/kg/d(维持2~4周),每1~2周减少5 mg/d,2~3月后逐渐减量至5 mg/d,维持至少3年。对于影像学 and 血清学指标恢复满意的患者,可停用激素,但要密切随访,注意复发。但梅奥医学中心推荐40 mg/d(维持4周),随后每周减少5 mg/d,至11周停药。对于复发、激素依赖和激素抵抗的患者可加用免疫抑制剂,但免疫抑制剂的应用仍存争议[1] [2] [4]。

该IgG4-RPF患者未行血液净化治疗,单用激素治疗迅速缓解。对于诊断及及时、诊断证据充分、无药物不可控制的急性心衰、高血压或高钾血症的患者,我们推荐单用激素治疗,以避免深静脉插管、双J管植入等导致感染等并发症。在IgG4-SC的诊治过程中,我们进行了ERCP并放置了胆管支架进行了胆道引流。最新IgG4-SC诊治指南也推荐胆管狭窄导致的黄疸进行胆管引流,但无胆管炎的轻度黄疸患者,在诊断明确时且无需病理检查时,优选激素治疗[4]。该患者硬化性胆管炎考虑为IgG4-RD复发时,立即用糖皮质激素治疗后效果明显,故未联合免疫抑制剂或使用单抗制剂。

4. 结论

总之,本文我们描述了1例IgG4-RD老年男性患者,在不同时间先后以IgG4-RPF和IgG4-SC形式

发病, 后者极易误诊为胆管癌, 但前者为后者的确诊提供了诊断证据和线索。同时, 本文结合最新诊治指南对 IgG4-RD 的诊治进展进行了文献复习。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

基金项目

国家自然科学基金面上项目(81873594)。

参考文献

- [1] 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>
- [2] Zhang, W., Xue, F., Wang, C., *et al.* (2018) Clinical Features and Prognostic Factors of Ten Patients with Renal Failure Caused by IgG4-Related Retroperitoneal Fibrosis. *Oncotarget*, **9**, 2858-2865. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23103>
- [3] 张伟, 邵乐平, 马瑞霞, 等. 特发性腹膜后纤维化致肾衰竭二例[J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27(4): 308. <http://www.chinadoi.cn/portal/mr.action?doi=10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2011.04.019>
- [4] Kamisawa, T., Nakazawa, T., Tazuma, S., *et al.* (2019) Clinical Practice Guidelines for IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **26**, 9-42. <https://doi.org/10.1002/jhbp.596>
- [5] Kawakami, H., Zen, Y., Kuwatani, M., *et al.* (2010) IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Autoimmune Pancreatitis: Histological Assessment of Biopsies from Vater's Ampulla and the Bile Duct. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **25**, 1648-1655. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06346.x>