

IgG4相关性肺病

梁楠¹, 戚萌¹, 李钰婵¹, 兀威², 杨淑梅^{3*}

¹西安医学院, 陕西 西安

²西安医学院第二附属医院呼吸内科, 陕西 西安

³陕西省人民医院呼吸与危重症一科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年8月13日; 录用日期: 2022年9月7日; 发布日期: 2022年9月15日

摘要

IgG4相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)是一种原因不明的多系统累及的慢性纤维炎症性疾病。IgG4相关性肺病(IgG4-related lung disease, IgG4-RLD)是IgG4-RD累及肺部, 具有一系列的临床特点、组织病理学、血清学、影像学特征。在临床工作中, 由于IgG4-RLD的临床表现及诊断缺乏特异性, 影像学不典型, 人们对该疾病的认识不足, 存在误诊、漏诊等现象。为进一步提高IgG4-RLD的诊断水平, 本文将对IgG4-RLD的临床研究进展加以综述。

关键词

IgG4相关性疾病, IgG4相关性肺病, 临床表现, 病理, 影像学, 诊断, 治疗

IgG4-Related Lung Disease

Nan Liang¹, Meng Qi¹, Yuchan Li¹, Wei Wu², Shumei Yang^{3*}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

³Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 13th, 2022; accepted: Sep. 7th, 2022; published: Sep. 15th, 2022

Abstract

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a chronic fibroinflammatory disease with multiple system involvement of unknown cause. IgG4-related lung disease (IgG4-RLD) is a pulmonary disease involving IgG4-RD and has a series of clinical, histopathological, serological and radiological fea-

*通讯作者。

tures. In clinical work, due to the lack of specificity of clinical manifestations, diagnosis and atypical imaging of IgG4-RLD, people have insufficient understanding of this disease, and misdiagnosis, missed diagnosis and delayed diagnosis exist. In order to further improve the diagnostic level of IgG4-RLD, this review will review the clinical research progress of IgG4-RLD.

Keywords

IgG4-RD, IgG4-RLD, Clinical Manifestations, Pathology, Imaging, Diagnosis, Treatment

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. IgG4 相关性疾病

2001 年, 第一例 IgG4 浓度相关的自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)被报道以来[1], IgG4 相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)的概念已被广泛认可。IgG4-RD 是一种原因不明的多系统累及的慢性纤维炎症性疾病[2], 通常表现为脏器肿胀, 炎性假瘤形成, 血清 IgG4 水平升高, 典型的组织病理学特征为密集淋巴浆细胞浸润、席纹状纤维化和闭塞性静脉炎[3]。其临床表现缺乏特异性, 受累部位广泛, 全身近乎所有部位均可累及: 甲状腺、胰腺、唾液腺和泪腺、眶后组织、淋巴结、腹膜后、纵隔、肺、肾、主动脉、浆膜表面和脑膜[4]。

2. IgG4 相关性肺病

IgG4 相关性肺病(IgG4-related lung disease, IgG4-RLD)是指 IgG4-RD 累及肺部。2004 年, Duvic [5] 报道了第 1 例 IgG4-RLD 患者, 肺间质中发现了 IgG4 阳性浆细胞浸润。现有研究显示, IgG4-RLD 发生的频率为 14% [6]。我国缺乏相应的流行病学资料, 但是近年来临床实践中发现的 IgG4-RLD 病例呈明显增多的趋势。2021 年, 中山大学附属孙逸仙纪念医院的一项单中心研究显示[7], 对 65 例疑似 IgG4-RLD 患者的肺组织标本进行免疫组织化学染色, 评估 IgG4 和 IgG 水平, 共有 10 名患者最终病理诊断为 IgG4-RLD。因为非特异性的症状和各种影像学异常, 临床容易误诊。

2.1. 临床表现

IgG4-RLD 患者可表现为咳嗽、咳痰、胸痛、咯血、呼吸窘迫等。多器官受累的患者全身症状较为突出, 如发热、体重减轻等[8]。40%至 50%的 IgG4-RLD 患者有变应性鼻炎和/或支气管哮喘病史[9], 一些患者在发病时有哮喘症状[10]。少数患者可出现胸腔积液[11]和肺血管受累[12]等表现。据相关研究显示, 高达 75%的患者没有任何症状, 为体检或胸片偶然发现[13]。

2.2. 组织病理学

典型的 IgG4-RLD 病理学改变包括密集的淋巴浆细胞浸润(见图 1)、席纹状纤维化和闭塞性静脉炎(见图 2) [14], 也可见闭塞性动脉炎[15], 为肺部特有表现。免疫组化为分泌 IgG4 阳性浆细胞浸润(见图 3) 是重要的诊断依据。

2.3. 实验室检查

1) 血清 IgG4 水平: 血清 IgG4 水平对 IgG4-RLD 具有较高的诊断价值, 多数 IgG4-RLD 患者血清 IgG4

水平显著升高,但正常水平不能除外 IgG4-RLD。Wang [16]等研究报道,84%的 IgG4-RLD 患者血清 IgG4 浓度升高。当血清 IgG4 浓度 > 1350 mg/L 时,诊断 IgG4-RD 的敏感性和特异性分别为 97.0%、79.6% [17]。Culver, E. L. [18]等研究发现,血清 IgG4 的水平与 IgG4-RD 的多器官累及和复发风险呈正相关,因此血清水平可能有助于指导治疗和预测复发。

2) 浆细胞水平:浆细胞是来自 B 系的细胞,在活检确诊的 IgG4-RLD 患者中,浆细胞明显增加。因此,当血清 IgG4 水平在正常值范围时,测定浆细胞水平是有用的。研究显示,浆细胞的升高也与疾病的急性炎症活动有关[19]。

3) 多克隆高 γ 球蛋白血症:研究显示,83.3%的 IgG4-RLD 患者的 γ 球蛋白水平异常高[8]。

4) 部分患者可出现外周血嗜酸性粒细胞增多症、血清 IgE 水平升高、C 反应蛋白、红细胞沉降率升高以及低补体血症[20]。

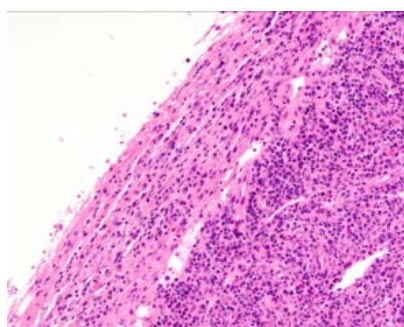


Figure 1. The inflammatory infiltrate is composed of many plasma cells, lymphocytes, and eosinophils
图 1. 大量浆细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞组成的炎性浸润

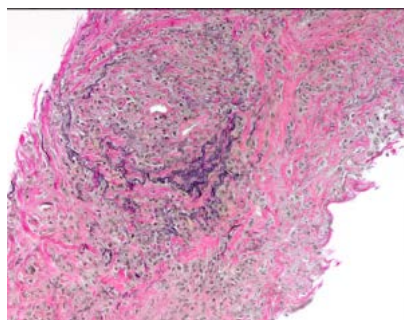


Figure 2. Elastic staining can highlight the involvement of the vessel wall and show occlusive phlebitis
图 2. 弹性染色可突出血管壁的残余,显示闭塞性静脉炎

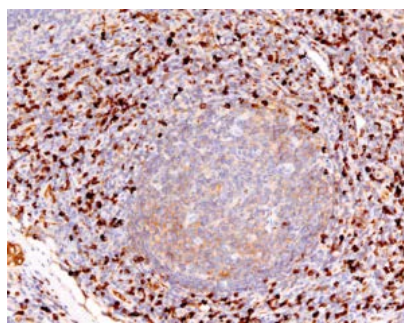


Figure 3. Immunohistochemical staining showed IgG4 positive plasma cells
图 3. 免疫组化,深染的是 IgG4 阳性浆细胞

2.4. 影像学表现

主要为肺 CT 的影像学表现,可大致分为 4 类[21]: 1) 实性结节型: 孤立性肺肿块或直径 > 1 cm 结节(见图 4); 2) 圆形磨玻璃影型: 以多发圆形磨玻璃影为特征(见图 5); 3) 肺泡间质型: 在各叶内均由改变, 包括弥漫性磨玻璃影或条索状阴影, 牵拉性支气管扩张(见图 6); 4) 支气管血管束型: 支气管血管束及小叶间隔增厚, 可伴有小囊腔形成(见图 7)。



Figure 4. Isolated pinpointed pulmonary nodules, biopsy confirmed IgG4-RLD
图 4. 孤立的针尖状肺结节, 活检证实为 IgG4-RLD

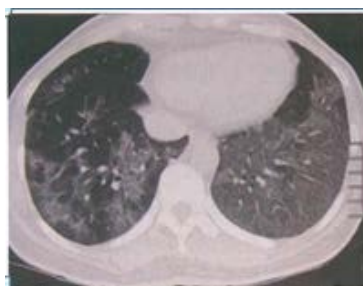


Figure 5. Multiple ground-glass consolidation shadows in both lungs
图 5. 双肺多发磨玻璃样实变影



Figure 6. Diffuse ground glass opacity and consolidation in both lungs, accompanied by a small number of fibrous strip shadow, local bronchiectasis

图 6. 双肺弥漫磨玻璃影及实变影, 伴有少量纤维条索影, 局部有支气管扩张

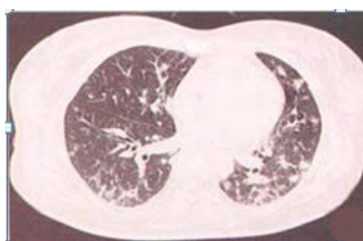


Figure 7. Multiple small nodular shadows in the lung field and the lumen
图 7. 肺野内多发小结节影及囊腔影

2.5. 诊断

关于 IgG4-RD 的诊断标准仍未建立, 目前普遍采用日本学者 2011 年提出的诊断标准[22]: 1) 临床表现: 单个或多个脏器的局限性/弥漫性肿大、肿块、结节或增厚性病变; 2) 血清学: IgG4 水平 > 1350 mg/L; 3) 病理学: ① 淋巴细胞及浆细胞浸润, 无中性粒细胞浸润; ② 大量 IgG4+ 浆细胞浸润(>10/HPF) 和(或) IgG4/IgG 浆细胞率 > 40%; ③ 席纹状纤维化形成; ④ 闭塞性静脉炎。

同时符合以上 3 条标准的患者为明确诊断; 符合 1 + 3 为拟诊; 符合 1 + 2 为疑诊。

2017 年, Umehara *et al.* [13]等发表了 IgG4-RLD 的诊断标准, 强调了胸部影像学、血清学和组织学以及其他器官受累。在 CT 图像中, 可以发现肺门或纵隔淋巴结病变、支气管血管束增厚、结节和胸膜疾病。血清学和组织学结果与一般 IgG4-RD 诊断相似, 但有一定的肺方向。动脉炎常见于肺部, 同时伴有静脉炎。

2.6. 鉴别诊断

在某些疾病的患者血清中, IgG4 和 IgG4/IgG 比率也会增加, 如风湿性关节炎、恶性贫血、髓关节血管炎、原发性胆汁性肝硬化、高 IL-6 综合征等[23]。需要强调的是, 临床上对于性质不明的肺结节患者, 应注意鉴别 IgG4-RLD, 很多患者在经过手术切除标本后活检证实 IgG4-RLD, 早期诊断可以避免患者遭受外科手术的风险与痛苦。

2.7. 治疗原则

IgG4-RLD 的治疗目的是减轻呼吸道症状, 维持肺功能, 防止肺纤维化进展[24]。目前国际上并没有治疗指南, 对于 IgG4-RLD 的规范化治疗仍缺乏循证医学证据。依据 2015 年《IgG4 相关性疾病管理和治疗的国际共识指南》(International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease) [25], 糖皮质激素治疗目前仍为首选。

1) 糖皮质激素是所有未经治疗的急性 IgG4-RLD 患者缓解诱导的一线药物, 除非患者存在激素治疗的禁忌。激素在 IgG4-RLD 治疗中的作用来自于对 AIP 患者进行的观察性研究, 在这些研究中, 类固醇单药治疗可产生极好的疗效[26]。此外, 日本 AIP 共识指南建议对复发风险较高的患者采用低剂量糖皮质激素(2.5~5 mg/d 泼尼松)长期维持治疗。

日本治疗建议

	初始治疗	减量治疗	维持治疗
剂量	泼尼松 0.6 mg/kg	泼尼松逐渐减量至 5 mg/d	泼尼松 2.5~5 mg/d
时间	2~4 周	3~6 个月内	3 年

2) 对于治疗效果欠佳(病情危重或低剂量期间维持复发)的患者, 可加用硫唑嘌呤、环磷酰胺、甲氨蝶呤、霉酚酸酯等免疫抑制剂。当有复发因素, 如累及多器官、血清 IgG4 和 IgG、IgE 水平升高、外周血中嗜酸性粒细胞增多等, 糖皮质激素可与免疫抑制药物联合作为一线治疗[7]。研究显示, 使用糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗, 比单独使用糖皮质激素的复发率低[4]。

3) 生物制剂如抗 CD20 单抗(利妥昔单抗)被证实可用在许多使用免疫抑制剂治疗不成功的难治性患者, 也可以减少糖皮质激素用量, 维持疾病稳定性。2020 年, 解放军总医院王伟兰等[27]回顾性研究了该院使用利妥昔单抗治疗的 264 例自身免疫性疾病患者, 其中 IgG4-RD 的治疗有效率最高, 有效率为 100%, 且利妥昔单抗单药就可取得较好的疗效。此外, Campochiaro C [28]研究证明, 定期给予利妥昔单

抗(即每6个月一次)可以有效预防 IgG4-RD 复发, 具有良好的安全性。

3. 总结

IgG4-RD 是一个发病机制不明、临床表现多样、CT 表现多变、血清 IgG4 升高或正常、激素治疗有效的多浆细胞浸润的纤维性炎症。充分认识 IgG4-RD 的临床表现、实验室及病理特点, 有助于更准确地认识本病, 提高本病的诊断水平, 降低误诊风险。

参考文献

- [1] Aithal, G.P., Breslin, N.P. and Gumustop, B. (2001) High Serum IgG4 Concentrations in Patients with Sclerosing Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*, **345**, 147-148. <https://doi.org/10.1056/NEJM200107123450215>
- [2] Adam, Z., Adamova, Z., Rehak, Z., et al. (2021) IgG4-Related Disease. *Klinicka Onkologie*, **34**, 92-102. <https://doi.org/10.48095/ccko202192>
- [3] Okubo, T., Nakashima, N., Tokunaga, Y., et al. (2022) IgG4-Related Lung Disease with Recurrent Pulmonary Lesions during Steroid Therapy and Difficulty in Differentiating from Malignancy: A Case Report. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, **17**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s13019-022-01805-x>
- [4] Carballo, I., Gonzalez-Quintela, A., Sopena, B., et al. (2021) Immunoglobulin G4-Related Disease: What an Allergist Should Know. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, **31**, 212-227. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0633>
- [5] Taniguchi, T., Ko, M., Seko, S., et al. (2004) Interstitial Pneumonia Associated with Autoimmune Pancreatitis. *Gut*, **53**, 770-771.
- [6] Dong, L.L., Sheikh, I.S., Huang, A.H., et al. (2021) Immunoglobulin G4-Related Disease: Case Report and Literature Review. *Immunologic Research*, **69**, 415-421. <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09215-2>
- [7] Liu, J., Liu, Y., Shen, X., et al. (2021) Clinicopathological Characteristics of IgG4-Related Lung Disease. *BMC Pulmonary Medicine*, **21**, Article No. 413. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01781-3>
- [8] Xiao, J., Hu, B., Cheng, D., et al. (2020) Features of IgG4-Related Lung Disease on 18F-FDG PET/Computed Tomography Imaging. *Nuclear Medicine Communications*, **41**, 933-941. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001238>
- [9] Matsui, S., Taki, H., Shinoda, K., et al. (2012) Respiratory Involvement in IgG4-Related Mikulicz's Disease. *Modern Rheumatology*, **22**, 31-39. <https://doi.org/10.3109/s10165-011-0504-x>
- [10] Sekiguchi, H., Horie, R., Aksamit, T.R., et al. (2013) Immunoglobulin G4-Related Disease Mimicking Asthma. *Canadian Respiratory Journal*, **20**, 87-89. <https://doi.org/10.1155/2013/619453>
- [11] Choi, J.H., Sim, J.K., Oh, J.Y., et al. (2014) A Case of IgG4-Related Disease Presenting as Massive Pleural Effusion and Thrombophlebitis. *Tuberculosis and Respiratory Diseases (Seoul)*, **76**, 179-183. <https://doi.org/10.4046/trd.2014.76.4.179>
- [12] Zhou, Y., Shao, L., Ruan, W., et al. (2019) Pulmonary Vascular Involvement of IgG4-Related Disease: Case Series with a PRISMA-Compliant Systemic Review. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e14437. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014437>
- [13] Umehara, H., Okazaki, K., Nakamura, T., et al. (2017) Current Approach to the Diagnosis of IgG4-Related Disease—Combination of Comprehensive Diagnostic and Organ-Specific Criteria. *Modern Rheumatology*, **27**, 381-391. <https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1290911>
- [14] Matsui, S., Hebisawa, A., Sakai, F., et al. (2013) Immunoglobulin G4-Related Lung Disease: Clinicoradiological and Pathological Features. *Respirology*, **18**, 480-487. <https://doi.org/10.1111/resp.12016>
- [15] 韩国敬, 胡红, 毛丹, 等. IgG4 相关性肺疾病八例临床特征分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(3): 193-198.
- [16] Wang, A., Fan, J., Chen, X., et al. (2018) An Initial Exploration for Comprehensive Assessment of IgG4-Related Lung Disease: Analyses on the Cases Enrolled from a Systematic Review. *Journal of Thoracic Disease*, **10**, 1825-1841. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.01.149>
- [17] Masaki, Y., Kurose, N., Yamamoto, M., et al. (2012) Cutoff Values of Serum IgG4 and Histopathological IgG4+ Plasma Cells for Diagnosis of Patients with IgG4-Related Disease. *International Journal of Rheumatology*, **2012**, Article ID: 580814. <https://doi.org/10.1155/2012/580814>
- [18] Culver, E.L., Sadler, R., Simpson, D., et al. (2016) Elevated Serum IgG4 Levels in Diagnosis, Treatment Response, Organ Involvement, and Relapse in a Prospective IgG4-Related Disease UK Cohort. *The American Journal of Gastroenterology*, **111**, 733-743. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.40>

-
- [19] Idoyaga, P., Fielli, M., Gonzalez, A., *et al.* (2018) IgG4-Related Interstitial Lung Disease. *Medicina (B Aires)*, **78**, 449-452.
- [20] Zhang, P.P., Zhao, J.Z., Wang, M., *et al.* (2017) The Clinical Characteristics of 346 Patients with IgG4-Related Disease. *Chinese Journal of Internal Medicine*, **56**, 644-649.
- [21] Lv, X., Gao, F., Liu, Q., *et al.* (2018) Clinical and Pathological Characteristics of IgG4-Related Interstitial Lung Disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **15**, 1465-1473. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5554>
- [22] Umehara, H., Okazaki, K., Masaki, Y., *et al.* (2012) Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-Related Disease (IgG4-RD), 2011. *Modern Rheumatology*, **22**, 21-30. <https://doi.org/10.3109/s10165-011-0571-z>
- [23] Cheuk, W. and Chan, J.K. (2012) Lymphadenopathy of IgG4-Related Disease: An Underdiagnosed and Overdiagnosed Entity. *Seminars in Diagnostic Pathology*, **29**, 226-234. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2012.07.001>
- [24] Matsui, S. (2019) IgG4-Related Respiratory Disease. *Modern Rheumatology*, **29**, 251-256. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1548089>
- [25] 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>
- [26] Maritati, F., Peyronel, F. and Vaglio, A. (2020) IgG4-Related Disease: A Clinical Perspective. *Rheumatology (Oxford)*, **59**, i123-i131. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez667>
- [27] 王伟兰, 郭代红, 刘思源, 等. 264 例利妥昔单抗超适应症用药的综合评价研究[J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17(6): 381-386.
- [28] Campochiaro, C., Della-Torre, E., Lanzillotta, M., *et al.* (2020) Long-Term Efficacy of Maintenance Therapy with Rituximab for IgG4-Related Disease. *European Journal of Internal Medicine*, **74**, 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.12.029>