

罗道病与IgG4相关性疾病的研究进展及相关性

刘平丹, 应 伟, 吕 攀, 刘剑平*

川北医学院附属医院, 四川 南充

收稿日期: 2023年1月8日; 录用日期: 2023年1月28日; 发布日期: 2023年2月10日

摘 要

罗道病(Rosai-Dorfman, RDD)是一种伴有大量淋巴结病的组织细胞增生症,是一种病因不明的特殊组织细胞样细胞的特发性增生。大多数RDD患者表现为多发性淋巴结病,少部分RDD也涉及多种结外部位。IgG4相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)是一种免疫介导的疾病,与纤维炎性病变相关,可发生在几乎全身任何解剖部位,可以累及一个或多个器官,产生炎性或弥漫性增大的肿块。RDD和IgG4-RD都是罕见疾病,且两种疾病临床表现多样、没有特异性、没有明确的诊断标准,患者常因不同的临床表现而就诊于不同专科,由于单一科室诊治的片面性,造成误诊和漏诊。在某些情况下,RDD可能会在临床和病理上模仿IgG4-RD,是一种临床罕见且令人困惑的疾病。本文就RDD和IgG4-RD的临床表现、诊断、治疗、两者之间的相关性作简要综述。

关键词

罗道病, IgG4相关性疾病, 淋巴结肿大, IgG4细胞浸润

Research Progress and Correlation between Rosai-Dorfman Disease and IgG4 Related Diseases

Pingdan Liu, Wei Ying, Pan Lv, Jianping Liu*

Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan

Received: Jan. 8th, 2023; accepted: Jan. 28th, 2023; published: Feb. 10th, 2023

Abstract

Rosai-Dorfman (RDD) is a kind of histiocytosis accompanied by a large number of lymphadenopa-
*通讯作者。

thy, which is an idiopathic hyperplasia of special histiocyte like cells with unknown etiology. Most patients with RDD show multiple lymphadenopathy, and a small number of RDD also involve multiple extranodal sites. IgG4 related disease (IgG4-RD) is an immune-mediated disease, which is related to fibroinflammatory lesions. It can occur in almost any anatomical part of the body, involving one or more organs, and producing inflammatory or diffusely enlarged masses. RDD and IgG4-RD are rare diseases, and the clinical manifestations of the two diseases are diverse, which have no specificity and clear diagnostic criteria. Patients often go to different specialties for different clinical manifestations. Due to the one-sided diagnosis and treatment of a single department, misdiagnosis and missed diagnosis are caused. In some cases, RDD may mimic IgG4-RD clinically and pathologically, which is a rare and puzzling disease. This article briefly reviews the clinical manifestations, diagnosis, treatment and correlation between RDD and IgG4-RD.

Keywords

Rosai-Dorfman Disease, IgG4 Related Diseases, Lymph Node Enlargement, IgG4 Cell Infiltration

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

Rosai-Dorfman 病(RDD)是一种良性疾病,也被称为组织细胞增生症(Histiocytosis),伴有大量淋巴结病,其作为一种罕见病,发病机制尚未研究清楚,目前的研究表明其可能与病毒感染、自身免疫疾病或基因突变有关,可引起多器官受累。IgG4 相关性疾病(IgG4-RD)是一种自身免疫性疾病,亦是一种罕见的系统性疾病,其发病机制仍尚未明确,目前的主流观点是免疫紊乱和感染作为诱发因素,激活大量的淋巴细胞参与免疫反应,释放白介素(interleukin, IL-4、IL-5、IL-10、IL-13)和转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)等细胞因子,导致嗜酸性粒细胞增多,血清 IgG4 和 IgE 浓度升高,以及促进 IgG4-RD 的特征性纤维化[1]。RDD 和 IgG4-RD 临床表现复杂多样,可先后累及多个器官和系统,患者通常因不同的首发临床表现就诊于不同专科,由于单个科室诊治的片面性,易造成漏诊和误诊,因此患者需要反复就诊于多个科室,甚至最终因未就诊于正确的专科使疾病不能确诊。因此,为提高临床医师对 RDD 和 IgG4-RD 的了解,加深对两种疾病的认识,了解两种疾病之间的联系,现就 RDD 和 IgG4-RD 的临床表现、诊断、治疗、两者之间的关系作简要综述。

2. Rosai-Dorfman 病

2.1. Rosai-Dorfman 病的临床表现

① 经典(淋巴结) RDD: 大多数 RDD 患者表现为双侧、巨大且无痛的颈部淋巴结病,伴有或不伴有间歇性发热、盗汗和体重减轻。纵隔、腋窝和腹股沟淋巴结也可能受累,但腹膜后淋巴结病并不常见[2]。已有研究发现单纯淋巴结 RDD 的预后与涉及的淋巴结群数量相关。此外据报道,43%的 RDD 病例发生了结外 RDD。② 皮肤表现: 10%的结外 RDD 病例涉及皮肤,但是孤立性皮肤病很少见[3]。病变通常是生长缓慢、无痛、无瘙痒的结节、斑块或丘疹,颜色从黄色到红色到棕色不等。任何皮肤部位都可能受到影响。鉴别诊断包括寻常痤疮、水痘带状疱疹病毒、结节病、皮肤淋巴瘤和转移。③ 中枢神经系统(CNS)受累发生在 5%的病例中,其中 75%发生在颅内,25%发生在脊柱病变[4]。据报道,神经性 RDD 通常发

生在老年患者中,且无淋巴结病[4]。神经性 RDD 症状包括头痛、癫痫发作、步态困难、运动或感觉异常以及颅神经缺损,通常会在数周或数月内演变。颅内 RDD 最常见的影像学表现是孤立的轴外、均匀增强的硬脑膜肿块,模拟脑膜瘤。尽管 RDD 可引起弥漫性厚脑膜炎,实质性病变则通常发生在幕下(脑干和脑桥),而幕上、脑室内和多灶性病变则很少。脑脊液通常不明显,尽管可能表现为淋巴细胞性白细胞增多症、蛋白质升高、低血糖和热性脂肪病变。④ 脊髓硬膜外或硬膜外损伤最常见于颈部和胸部,表现为脊髓病或脊髓压迫症状[4]。尽管中枢神经系统 RDD 可能有快速进展甚至致命的病程,但在可行的情况下,许多患者在手术切除后会有良好的结果。⑤ 眼科症状出现在 11%的 RDD 病例中,表现为眼眶软组织肿块、眼睑、泪腺、结膜或角膜以及葡萄膜炎或压迫性视神经病变[5]。⑥ 头颈部表现:11%的 RDD 病例发生鼻腔和鼻窦受累,在亚裔患者中更为常见[4]。鼻窦 RDD 的症状包括鼻塞、鼻出血、鼻背畸形、面部不对称和耳塞。⑦ 口腔受累可表现为软腭结节和硬腭结节、牙龈和口腔粘膜肿胀、舌头肿大、口咽粘膜增厚、扁桃体肿大,其他不太常见的部位包括唾液和腮腺、喉、咽、胸腺和甲状腺,这些部位可能会引起与质量效应相关的症状。⑧ 胃肠道表现胃肠道(GI)受累发生在 1%的 RDD 病例中,最常见于并发淋巴结病或其他结外疾病的中年妇女[6]。GI-RDD 可以是孤立的或节段性的,并且倾向于回盲区、阑尾和远端结肠,大多数病例位于幽门以外。症状包括便血、便秘、腹痛、腹部肿块和肠阻塞,尽管结肠镜检查或阑尾切除术后发现无症状病例。据报道胰腺或肝脏受累,但极为罕见。⑨ 骨受累发生在 5%至 10%的 RDD 病例中,通常与淋巴结疾病相关[7]。骨痛是常见的,而病理性骨折是罕见的。骨损伤通常发生在干骺端或骨干,为溶骨性或混合溶骨性/硬化性,并具有狭窄的过渡区。可能发生软组织扩张。临床鉴别诊断包括慢性骨髓炎、纤维发育不良、淋巴瘤和尤因肉瘤。骨性 RDD 的预后通常良好。⑩ 血液学表现常染色体正常细胞性贫血(67%的病例)、白细胞增多(60%,典型为中性粒细胞增多)、血小板减少症、嗜酸性粒细胞增多症、高丙种球蛋白血症和红细胞沉降率升高是常见的,尽管骨髓浸润很少见[4]。

2.2. Rosai-Dorfman 病的诊断

① 实验室:贫血、白细胞升高、血沉增快、白蛋白降低、多克隆高球蛋白血症等;② 病理:淋巴结广泛扩张、淋巴结结构消失、淋巴滤泡消失、伴有密集的淋巴浸润,HE 染色出现较为特征的“伸入现象”或“吞噬现象”;③ 免疫组化染色显示组织细胞 CD68 阳性和 S-100 蛋白阳性(主要依据)[2]。

2.3. Rosai-Dorfman 病的治疗

RDD 的病因不明,大多数病例会自行消退。然而,在罕见的情况下,患者可能会经历局部复发或持续性疾病。在更具侵袭性的形式中,该疾病通常涉及多个淋巴结和/或结外部位。目前尚未为 RDD 制定统一的治疗方法,不同的治疗方法已被用于治疗难治性或侵袭性疾病,具体治疗方法最好根据个人临床情况进行调整。治疗方案包括如下:

① 观察:在确定 RDD 的诊断后,临床观察在许多情况下是合理的,因为 20%至 50%的淋巴结、皮肤病患者会出现自发性缓解[4]。该策略适用于无并发症淋巴结病或无症状皮肤 RDD 患者,也适用于其他部位无症状疾病患者。② 外科手术:通常仅限于活检,但切除可治疗单灶性疾病,对于上气道阻塞、脊髓压迫或导致终末器官损害的大病变,可能需要清除阻塞。据报道,在孤立性颅内疾病中,仅切除术后长期缓解。皮肤 RDD 最有效的治疗方法是手术切除。鼻内镜下切除鼻窦 RDD 可实现症状控制和功能恢复。在多灶性疾病的病例中,对于伴有神经或终末器官功能障碍的巨大疾病,应保留单灶手术切除。③ 皮质类固醇:通常有助于减少淋巴结的大小和症状,尽管反应是可变的。皮质类固醇(强的松或地塞米松)的最佳剂量和持续时间尚不明确。泼尼松(每天 40~70 毫克)对眼眶、中枢神经系统、骨骼和自身免疫性溶血性贫血相关疾病产生了完全或部分反应[8]。④ 免疫调节疗法:TNF- α 抑制剂沙利度胺和来那度

胺在 RDD 中显示出良好的效果, 因为高水平 TNF- α 和 IL-6 的鉴定为其有效性提供了合理的基础。最近的一项综述表明, 低剂量沙利度胺(每天 100 毫克)对难治性皮肤 RDD 有效[9]。目前也有一些研究描述了利妥昔单抗的疗效, 尤其是在自身免疫相关的 RDD 病例中[10]。

3. IgG4 相关性疾病

3.1. IgG4 相关性疾病的临床表现

IgG4-RD 的表现特征根据患者首先表现的专业而有很大差异, 但最常涉及的医生是胃肠科医生、眼科医生、耳鼻喉科医生、肾科医生、泌尿科医生、皮肤科医生、神经科医生和风湿病学家等[1]。主要表现为: ① IgG4-RD 患者可出现一个或多个器官的肿胀性病变(40%的患者有单个器官受累)。肿大的器官可能在体检中可见(唾液或泪腺肿大、淋巴结肿大和甲状腺肿大), 或在影像学诊断试验中作为偶然发现(胰腺、肝脏、脾脏或肾脏肿大) [11]。② 一些患者也有器官特异性症状, 包括腹痛、干燥症状、呼吸道症状、瘙痒和腹泻。25%的全身症状患者报告有淋巴瘤病, 而 10%~20%的患者报告有过敏/特应性病史, 主要表现为哮喘。只有 1%的患者报告了特定的 IgG4 相关皮肤受累, 但湿疹是一种常见的并发症。③ 胰腺是最常受累的器官(全身性病例的 41%)。1 型自身免疫性胰腺炎(AIP)是 IgG4-RD 的胰腺表现, 主要表现为黄疸、瘙痒、腹痛、脂肪泻和新发糖尿病。胆道树受累也很常见(全身性病例的 20%), 尤其是合并 AIP 的患者。据报道, 83%的 IgG4 相关硬化性胆管炎患者合并 AIP, 而 40%的 AIP 患者也合并 IgG4 相关硬化性胆管炎[12]。④ 外分泌腺也经常受到影响。主要唾液腺是 IgG4 RD 中第二常见的受累器官(全身性病例的 40%), 包括 Mikulicz 病患者(至少两个主要唾液腺或泪腺的双侧肿胀)和 Küttner 病患者(影响颌下腺的慢性硬化性唾液腺炎)。近 95%的 IgG4 相关 Mikulicz 病患者的颌下腺受到影响。眼科受累集中在泪腺(泪腺炎), 主要为双侧受累, 但也可能发生眼外肌肉受累(眼眶肌炎)和不累及泪腺的眼眶肿块[12]。⑤ 肺部受累的发生率为 10%~30%, 在 IgG4-RD 的背景下, 已经确定了 4 种主要的临床肺综合征: 炎性假瘤、中央气道疾病、局限性或弥漫性间质性肺炎和胸膜炎。临床症状包括咳嗽、咯血、呼吸困难和胸腔积液。本病的影像学表现常与其他肺部疾病相混淆, 包括实性结节状病变、毛玻璃样阴影、肺泡间质病变、支气管血管束增厚和胸膜结节增厚[1]。⑥ 肾脏受累的发生率为 7%~24%。最常见的表现是肾小管间质性肾炎, 通常会导致不同程度的肾功能衰竭, 并伴有肾性蛋白尿[12]。血清学特征是 IgG4 水平升高, 同时伴有 IgE 升高、嗜酸性粒细胞增多和丙种球蛋白血症。免疫荧光显示, 肾小管基底膜有 IgG 和 C3 沉积。在电子显微镜下, 这些沉积物具有电子致密的特征。在累及肾小球的病变中, 膜性肾病最常见, 同时 IgA 肾病、毛细血管内增生性肾小球肾炎和膜性增生性肾小球肾炎也有报道。⑦ IgG4-RD 影响大量其他器官和系统, 包括胸膜、纵隔、腹膜后、肠系膜、尿路、脑膜、甲状腺、垂体、关节和骨骼、周围神经、前列腺、乳房、睾丸和肠道。最近报道的新器官受累包括食管、心包、心脏瓣膜、子宫、附件和主动脉, 以及其他临床表现, 包括肺动脉高压、冠状动脉炎、自身免疫性肝炎和感音神经性听力损失等。

3.2. IgG4 相关性疾病的诊断

全日本 IgG4 研发团队由日本厚生劳动省(MHLW)组织于 2011 年建立了 IgG4-RD 的综合诊断(CD)标准, 包括尽可能多的 IgG4-RD 方面。此后, IgG4-RD 被广泛接受, 世界各地报告了许多根据 CD 标准诊断的病例。然而, 临床实践中出现了一些问题, 包括难以获得活检样本, 以及血清 IgG4 截止水平的敏感性和特异性。更重要的是, 尽管 IgG4 和 IgG 的免疫染色对于 IgG4-RD 的诊断是强制性的, 但由于不适当的染色或高背景, 通常难以评估 IgG4 阳性和 IgG 阳性细胞。除了淋巴浆细胞浸润外, 膜状纤维化和闭塞性静脉炎是 IgG4-RD 的独特和特征。在 IgG4 和 IgG 染色较差的病例中, 苏木精和伊红染色观察到的结节性纤维化和闭塞性静脉炎有助于 IgG4-RD 的诊断。在这种情况下, 日本 IgG4 团队的工作组更新了

2011年CD标准,并提出了2020年修订的IgG4-RD综合诊断(RCD)标准[13]。该标准由3个结构域组成;

1) 临床和放射学特征, 2) 血清学诊断和 3) 病理学诊断。

1) 临床和放射学特征: 一个或多个器官显示弥漫性或局部肿胀或IgG4-RD的肿块或结节。在单个器官受累时, 淋巴结肿胀被省略。2) 血清学诊断: 血清IgG4水平大于135毫克/分升。3) 病理诊断符合以下三项标准中的两项: ① 致密淋巴细胞和浆细胞浸润伴纤维化。② IgG4阳性浆细胞/IgG阳性细胞的比率大于40%, 且每高倍镜IgG4阳性浆细胞的数量大于10。③ 典型的组织纤维化, 特别是管状纤维化或闭塞性静脉炎。

诊断: 明确: 1) + 2) + 3) 可能: 1) + 3): 可能: 1) + 2)

3.3. IgG4 相关性疾病的治疗

IgG4-RD临床表现复杂多样, 该疾病易与恶性肿瘤、炎性肿块等实体样病变相混淆, 需结合临床病史、血清学、影像学、组织病理学等多方面进行综合评估后制定治疗方案。IgG4-RD如果病情仍未诊断或治疗不当, 可能会导致严重的发病率甚至死亡。IgG4-RD的治疗强调个体化。治疗方案如下:

① 糖皮质激素(GCs)仍然是主要的治疗方法, 尽管没有对照研究专门评估其在未选择的IgG4-RD系列中的应用。他们的关键作用可能是从AIP的观察性研究中推断出来的, 在AIP中, GCs单药治疗是主要的一线治疗方法。日本AIP共识指南建议对复发风险较高的患者使用低剂量类固醇(强的松龙2.5~5 mg/天)进行长期维持治疗[14]。然而, 另一种方法是尝试在3个月后停用GC, 并在复发或难治性疾病明显时使用“类固醇保留”疗法。关于广泛长期使用GCs(尤其是糖尿病)的预期高副作用发生率的信息有限[15]。

② 免疫抑制剂在IgG4-RD中的使用基于与GC相同的证据水平。免疫抑制剂作为一线选择的效用尚不清楚, 一些治疗共识[16]报告了地域差异的临床实践: 与其他国家的专家相比, 日本医生特别支持将GC单一疗法作为一线选择。相比之下, 在难治性/复杂疾病患者中, 免疫抑制剂作为类固醇节约剂的使用达成了共识, 绝大多数与GCs联合使用。Azathioprine是近90%报告病例中使用的免疫抑制剂, 可能反映了AIP研究的传统[17]。其他免疫抑制剂的使用很少, 包括霉酚酸酯、甲氨蝶呤、他克莫司和环磷酰胺。不幸的是, 没有研究比较不同免疫抑制剂的疗效。

③ 生物制剂生物疗法的出现增加了可用于治疗IgG4-RD最难治/严重病例的治疗设备, 但由于缺乏许可证, 其使用受到限制。利妥昔单抗(RTX)在2010年首次被报道有用[18], 是一种生物选择, 通常是继GC之后的第一种选择。RTX很少用作诱导治疗, 主要用作二线治疗, 尤其是在严重/难治性眼眶受累[19]和肾病患者中。目前B细胞谱系细胞在IgG4-RD病理生理学中的作用已得到证实。

④ 手术由于IgG4-RD的主要特征是单器官肿大, 常引起恶性肿瘤的怀疑, 据报道, 手术是胰腺、肾脏、肺、胆道和前列腺肿块患者的主要治疗手段。在这些患者中, IgG4-RD的诊断在手术切除后得到确认, 在手术切除中, 发现长期存在的高度纤维化病变可能对GCs反应不佳, 这并不少见。其他IgG4特异性手术方法用于浸润性肿块患者, 这些肿块涉及导致梗阻过程的管状解剖结构, 包括胆道扩张/支架置入、输尿管支架置入/输尿管松解术、经尿道前列腺电切术/耻骨上前列腺切除术或眼/颌下肿瘤手术切除术。

4. Rosai-Dorfman 病和 IgG4-RD 之间的关系

Rosai-Dorfman是一种良性疾病, Azoury和Reed于1966年首次报道, Rosai和Dorfman对其进行了详细研究, 并于1969年正式命名。目前病因和发病机制尚不清楚, 具有自限性。据报道, 病毒感染、自身免疫状况或基因突变与Rosai-Dorfman病的发展有关。IgG4-RD是一种慢性、免疫介导的系统性疾病, 首次在日本描述。2001年, Hamano等报道了1型自身免疫性胰腺炎(AIP)患者血清IgG4水平意外升高。两年后,

Kamisawa 等首次提出“IgG4 相关自身免疫性疾病”一词，因为他们发现 AIP 患者还涉及胰腺以外的器官。该病的主要病理特征是携带 IgG4 的浆细胞浸润。

最近的一些病例系列和病例报告发现，一些 RDD 患者 IgG4 阳性浆细胞数量增加，受影响器官中 IgG4/IgG 比率升高。那么，RDD 与 IgG4-RD 之间是否存在关系广泛引起大家的关注。为了评估 Rosai-Dorfman 病与 IgG4-RD 之间的相关性。Liping Liu [20]等研究了 29 例 RDD 患者的 32 个活检标本(13 个淋巴结，19 个淋巴结外)中 IgG4 阳性浆细胞的数量和 IgG4/IgG 比值，发现 RDD 中 IgG4 阳性浆细胞的数量和 IgG4/IgG 比值远低于 IgG4-RD。此外，RDD 和反应性淋巴结之间 IgG4 阳性浆细胞的数量或 IgG4/IgG 比率没有显著差异。将结果与胰腺和反应性淋巴结的 IgG4-RD 中的结果进行了比较，研究结果表明 RDD 不属于 IgG4-RD。

然而，一些报告提示 RDD 与 IgG4-RD 之间可能存在一定关系。RDD 和 IgG4-RD 疾病都是罕见疾病，但在某些情况下，RDD 在临床和病理上可模仿 IgG4-RD。模拟 IgG4-RD 的 RDD (RDD 模拟 IgG4-RDs) 是指最初诊断为 IgG4-RD，但经病理证实为 RDD 的疾病，是一种临床罕见且令人困惑的疾病。随着人们对 IgG4-RD 的深入研究，发现 IgG4-RD 与 RDD 等疾病有相似的病理特征。RDD 的病理变化主要见于淋巴结，其中部分罕见的 RDD 表现在结外部位，并通过分别诱导器官增大和硬化、血清 IgG4 浓度升高和 IgG4 阳性浆细胞密集聚集，在临床、血清学和组织病理学上模拟 IgG4-RDs。因此，在某些情况下可能将 RDD 误诊为 IgG4-RD。在 Xuefeng Zhang 等的研究中[21]，约 30% 的 RDD 病例表现出不同程度的硬化，IgG4+浆细胞的数量/百分比增加，这是 IgG4 相关疾病的特征。鉴于 RDD 中 IgG4+浆细胞的形态和分布都表现出广泛的光谱，可能只有一部分 RDD 与 IgG4 相关疾病重叠，或者只有在疾病的某些阶段 RDD 可能表现出 IgG4 相关的疾病特征。通常，IgG4 相关疾病涉及多个器官系统。类似地，多器官系统受累有时见于 RDD。另外，Kuo [22]等也提出了 RDD 和 IgG4-RD 之间的可能关联。为了研究 RDD 和 IgG4-RD 之间关系，他们回顾了 12 例皮肤 RDD 病例，发现皮肤 RDD 表现出与 IgG4-RD 相似的组织病理学特征。在皮肤 RDD 病例中观察到许多 IgG4 阳性浆细胞，这表明皮肤 RDD 可能与 IgG4-RD 有关。Roberts 和 Attanoos [23]还报告了一例肺部 RDD 病例，IgG4 阳性浆细胞数量显著增加，并表明 RDD 与 IgG4-RD 之间可能存在重叠。Shrestha 等[24]人研究了 IgG4 阳性浆细胞增多和自身免疫性胰腺炎的肺部 IgG4 相关疾病的组织病理学。他们观察到自身免疫性胰腺炎肺部的特征性肺部表现，包括内皮炎、纤维化、淋巴管炎性浸润、浆细胞和组织细胞。他们还检查了其他各种疾病，包括 Erdheim-Chester 病、肺干燥综合征、炎性肌纤维母细胞瘤和淋巴结或结外 RDD，以与肺 IgG4 疾病的组织学结果进行比较。在这些其他疾病中，8 例为淋巴结或结外 RDD。8 例中有 6 例显示 IgG4 阳性细胞增加，IgG4/IgG 比率(范围为 10 至 70%)。3 例淋巴结 RDD 病例中有 2 例 IgG4/IgG 比值分别为 40% 和 70%。尽管目前 RDD 的病因尚不清楚，但已有的研究报道显示 RDD 与 IgG4-RD 相关。

5. 小结与展望

Rosai-Dorfman 病和 IgG4-RDD 都是比较罕见的疾病，发病机制均尚未被明确，均可引起多个器官受累。由于 Rosai-Dorfman 病和 IgG4-RDD 的临床表现复杂多样且无特异性，对疾病提出怀疑诊断是临床医师的第一个难题，其次对两种疾病的精确诊断和治疗是进一步的难题，从而增加了 Rosai-Dorfman 病和 IgG4-RDD 患者的治疗成本和延长了患者疾病诊断的进程。

随着越来越多研究的开展，对 Rosai-Dorfman 病和 IgG4-RDD 的研究和认识不断深入，目前发现一部分 RDD 患者会表现出 IgG4-RD 的特征，具体表现在部分临床表现、实验参数和病理特征等方面模仿 IgG4-RDs，然而，由于这两种疾病都具有特定的病理特征，这两种病属于不同的谱，所以在对 IgG4-RD 做出明确诊断时排除 RDD 是非常必要的。在组织病理学上应特别注意血清 IgG4 的水平和比例以及 IgG4+

浆细胞的数量和比例,最重要的是,这两种疾病各自的病理特征是诊断的关键步骤。

由于两种疾病临床表现多样性且无特异性,对于不熟知两种疾病的医师来说精准诊断非常困难,因此提高对 RDD 及 IgG4-RD 诊断的病理学家和治疗此类患者的临床医生对两个疾病的认识具有重要的临床意义。医者应充分认识两种疾病,并了解两种疾病之间的联系,做到精确诊断、提出最佳治疗策略,以期获得更好的疾病治疗效果,并降低疾病复发率,改善疾病预后。同时,研究者应该更进一步研究两种疾病的发病机制,并认真探索两者之间的相关性,为临床医师们诊断和治疗时提供更先进的指导意见。

参考文献

- [1] 尚丽婧,李芳瑜,崔舜. IgG4 相关性疾病的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(4): 436-440.
- [2] 贾俊峰,杨婷,冯媛,等. 罗道病合并 IgG4 相关性疾病一例[J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22(9): 633-635.
- [3] 钟琳,邱邈. 皮肤多发罗道病超声表现 1 例[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(7): 1147-1148.
- [4] Abla, O., Jacobsen, E., Picarsic, J., et al. (2018) Consensus Recommendations for the Diagnosis and Clinical Management of Rosai-Dorfman-Destombes Disease. *Blood*, **131**, 2877-2890. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-839753>
- [5] y Valles-Valles, D.R., Herrera-Cifuentes, S.L., Rodríguez-Reyes, A.A., et al. (2022) Rosai-Dorfman Disease Involving the Eye and Ocular Adnexa. Clinicopathologic Series of 17 Patients. *European Journal of Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1177/11206721221138319>
- [6] Abdela, S.G. and Mengesha, C.A. (2022) Rosai-Dorfman Disease Mimicking Gastrointestinal Tuberculosis and Fungal Sinusitis: A Case Report. *Radiology Case Reports*, **17**, 4730-4733. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.09.024>
- [7] Mosheimer, B.A., Oppl, B., Zandieh, S., et al. (2017) Bone Involvement in Rosai-Dorfman Disease (RDD): A Case Report and Systematic Literature Review. *Current Rheumatology Reports*, **19**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0656-6>
- [8] Z'Graggen, W.J., Sturzenegger, M., Mariani, L., et al. (2006) Isolated Rosai-Dorfman Disease of Intracranial Meninges. *Pathology-Research and Practice*, **202**, 165-170. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2005.11.004>
- [9] Chen, E., Pavlidakey, P. and Sami, N. (2016) Rosai-Dorfman Disease Successfully Treated with Thalidomide. *JAAD Case Reports*, **2**, 369-372. <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2016.08.006>
- [10] Rubinstein, M., Assal, A., Scherba, M., et al. (2016) Lenalidomide in the Treatment of Rosai-Dorfman Disease—A First in Use Report. *American Journal of Hematology*, **91**, E1. <https://doi.org/10.1002/ajh.24225>
- [11] Della Torre, E., Mattoo, H., Mahajan, V.S., et al. (2014) Prevalence of Atopy, Eosinophilia, and IgE Elevation in IgG4-Related Disease. *Allergy*, **69**, 269-272. <https://doi.org/10.1111/all.12320>
- [12] Brito-Zeron, P., Ramos-Casals, M., Bosch, X., et al. (2014) The Clinical Spectrum of IgG4-Related Disease. *Autoimmunity Reviews*, **13**, 1203-1210. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.013>
- [13] Umehara, H., Okazaki, K., Kawa, S., et al. (2021) Research Program for Intractable Disease by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Modern Rheumatology*, **31**, 529-533. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1859710>
- [14] Kamisawa, T., Okazaki, K., Kawa, S., et al. (2010) Japanese Consensus Guidelines for Management of Autoimmune Pancreatitis: III. Treatment and Prognosis of AIP. *Journal of Gastroenterology*, **45**, 471-477. <https://doi.org/10.1007/s00535-010-0221-9>
- [15] Saeki, T., Kawano, M., Mizushima, I., et al. (2013) The Clinical Course of Patients with IgG4-Related Kidney Disease. *Kidney International*, **84**, 826-833. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.191>
- [16] 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>
- [17] Hart, P.A., Zen, Y. and Chari, S.T. (2015) Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology*, **149**, 39-51. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.010>
- [18] Khosroshahi, A., Bloch, D.B., Deshpande, V. and Stone, J.H. (2010) Rituximab Therapy Leads to Rapid Decline of Serum IgG4 Levels and Prompt Clinical Improvement in IgG4-Related Systemic Disease. *Arthritis & Rheumatology*, **62**, 1755-1762. <https://doi.org/10.1002/art.27435>
- [19] McMahon, B.A., Novick, T., Scheel, P.J., Bagnasco, S. and Atta, M.G. (2015) Rituximab for the Treatment of

-
- IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis: Case Report and Review of the Literature. *Medicine*, **94**, e1366. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001366>
- [20] Liu, L., Perry, A.M., Cao, W., *et al.* (2013) Relationship between Rosai-Dorfman Disease and IgG4-Related Disease: Study of 32 Cases. *American Journal of Clinical Pathology*, **140**, 395-402. <https://doi.org/10.1309/AJCPFH0SJ6YILXJU>
- [21] Zhang, X. Hyjek, E. and Vardiman, J. (2013) A Subset of Rosai-Dorfman Disease Exhibits Features of IgG4-Related Disease. *American Journal of Clinical Pathology*, **139**, 622-632. <https://doi.org/10.1309/AJCPARC3YQ0KLIOA>
- [22] Kuo, T.-T., Chen, T.-C., Lee, L.-Y. and Lu, P.-H. (2009) IgG4-Positive Plasma Cells in Cutaneous Rosai-Dorfman Disease: An Additional Immunohistochemical Feature and Possible Relationship to IgG4-Related Sclerosing Disease. *Journal of Cutaneous Pathology*, **36**, 1069-1073. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2008.01222.x>
- [23] Roberts, S.S. and Attanoos, R.L. (2010) IgG4+ Rosai-Dorfman Disease of the Lung. *Histopathology*, **56**, 662-664. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2010.03519.x>
- [24] Shrestha, B., Sekiguchi, H., Colby, T.V., *et al.* (2009) Distinctive Pulmonary Histopathology with Increased IgG4-Positive Plasma Cells in Patients with Autoimmune Pancreatitis: Report of 6 and 12 Cases with Similar Histopathology. *The American Journal of Surgical Pathology*, **33**, 1450-1462. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181ac43b6>