



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.006

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.006

· 综述与讲座 ·

# IgG4 相关性疾病的胸部受累

彭琳一 张文

**[摘要]** IgG4 相关性疾病(IgG4-RD)是一种由免疫介导的受累器官慢性炎症伴纤维化疾病,常表现为肿块样病变。血清 IgG4 水平升高,受累器官大量淋巴细胞、IgG4<sup>+</sup>浆细胞浸润合并纤维化是该病的主要特征。IgG4-RD 可累及全身多个器官和系统,胸部病变表现多种多样。该病的诊断应结合临床表现、体征、血清 IgG4 水平、影像学 and 病理检查结果等综合诊断,且需要排除模拟 IgG4-RD 的疾病。本文从临床表现、病理学特征以及治疗等方面对 IgG4-RD 的胸部受累进行综述,以期对临床医生诊治相关疾病有所帮助。

**[关键词]** IgG4 相关性疾病; 肺部受累; 临床表现; 治疗

**[中图分类号]** R593.2

**[文献标识码]** A

IgG4 相关性疾病(IgG4-RD)是近年新被定义的一种由免疫介导的慢性炎症伴纤维化疾病,临床上常表现为多器官、多系统受累,血清 IgG4 水平升高,受累器官典型病理表现为大量淋巴细胞和浆细胞,特别是 IgG4<sup>+</sup>浆细胞浸润,合并席纹状纤维化、闭塞性静脉炎<sup>[1]</sup>。慢性、持续性的免疫炎症导致受累器官肿块样病灶和纤维化可对受累脏器及周围组织造成压迫和不可逆损伤,甚至器官功能衰竭,严重影响患者预后<sup>[2]</sup>。

IgG4-RD 为系统性疾病,慢性或亚急性起病。其自然病程不详,少数轻症患者可自发缓解,而大多数患者病情持续进展,或复发与缓解交替。该病可累及全身多个器官和组织,临床表现为受累器官肿大、硬化或压迫的症状。患者全身症状不突出,发热罕见,病情进展时可出现乏力、体重下降等。该病合并过敏性疾病较为常见。根据国内外文献报道,IgG4-RD 最常见受累的部位包括大唾液腺(颌下腺和腮腺)、泪腺、胰腺和腹膜后组织,其次为肺脏、胆道、肾脏和眶周组织,较少累及的器官包括硬脑膜、甲状腺、主动脉、肠系膜、前列腺等<sup>[3-4]</sup>。浅表和深部淋巴结无痛性肿大常伴随脏器受累而出现,受累脏器(如腺体和实质器官)因大量淋巴

细胞和浆细胞浸润,并有显著纤维化而发生肿大和硬化,造成器官功能损伤;也可由软组织炎症和硬化包绕周围器官(如腹膜后纤维化压迫输尿管)造成梗阻和压迫症状。本文主要介绍 IgG4-RD 胸部受累的特点。

## 一、IgG4-RD 胸部受累的基本特点

IgG4-RD 胸部病变可累及胸腔多个部位,包括肺实质、气道、血管、纵隔、胸膜和心包。其中肺实质病变表现为结节、肿块或肺间质病变,气道病变表现为哮喘样综合征、支气管管壁增厚、狭窄或肿物,纵隔病变表现为淋巴结增大或硬化性纵隔炎,胸膜和心包病变表现为增厚或浆膜腔积液,血管病变表现为血管炎/血管周围炎和肺动脉高压<sup>[5]</sup>。有关文献报道,IgG4-RD 胸部受累的发生率为 17.6%~23.4%<sup>[5-6]</sup>。IgG4-RD 胸部病变的基本特点包括以下 3 项:(1)受累部位、临床和影像学表现多种多样且缺乏特异性;(2)胸部受累器官的病理改变符合 IgG4-RD 的组织病理学特征,相对较特异;(3)多数胸部受累的患者合并其他器官受累。

临床上 IgG4-RD 胸部受累患者可无呼吸道症状,或出现干咳、哮喘、气短、喘息、胸痛、声嘶及胸腔积液等<sup>[7-8]</sup>,偶有发热和咯血。气道病变的患者以咳嗽和喘息症状多见,肺间质病变的患者则以气短和呼吸困难常见,纵隔炎的患者常表现为胸痛、胸闷或声嘶。

## 二、IgG4-RD 胸部受累的影像学特征<sup>[9-10]</sup>

胸部计算机断层扫描(CT)和增强 CT 检查是评估 IgG4-RD 胸部受累的首选方法,<sup>18</sup>F-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(<sup>18</sup>F FDG-PET)对 IgG4-RD 的诊断、

基金项目:国家十三五重点研发项目(2016YFC0901500);中国医学科学院协同创新项目(2017-12M-3-001);首都卫生发展科研专项基金(2020-2-4017);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目(2019XK320038)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心教育部重点实验室 疑难重症和罕见病国家重点实验室

通讯作者:张文,E-mail:zhangwen91@sina.com

鉴别诊断、疾病活动性判断和治疗反应等具有较好的提示作用,也可用于该病的评估。IgG4-RD 胸部受累的影像学表现包括以下 5 类:(1)肺实质病变:CT 检查表现为肺内局灶致密影、结节或肿块样病变,部分肿块可伴有毛刺,<sup>18</sup>F FDG-PET 检查结果可提示为高摄取病灶,与肺部肿瘤难以鉴别,需要病理活检结果进行鉴别诊断<sup>[11]</sup>;亦可出现多种不同影像或病理类型的间质性肺炎,如机化性肺炎(OP)、非特异性间质性肺炎(NSIP)、淋巴样间质性肺炎(LIP)等,寻常型间质性肺炎(UIP)临床上较罕见;影像学上表现为磨玻璃影、网格影、肺泡实变、小叶间隔增厚、支气管血管束增厚等<sup>[12]</sup>。(2)气道病变:影像学显示平滑的或结节样支气管壁增厚、支气管内肿块或管腔狭窄<sup>[13]</sup>;主气管受累罕见,仅有个案报道,CT 矢状位影像学表现为胸内段气管呈“剑鞘样”;气道病变的症状主要为干咳和哮喘,此类患者常合并过敏性疾病,临床上有时与过敏性哮喘难以区分<sup>[14]</sup>。(3)纵隔病变:纵隔和肺门多发淋巴结肿大在 IgG4-RD 患者中较常见;纵隔受累还包括硬化性纵隔炎<sup>[15]</sup>,即包绕胸椎或包绕升主动脉、主动脉弓及降主动脉的软组织占位;我国一项队列研究报道的 710 例 IgG4-RD 患者中,有 20 例(2.8%)合并 IgG4 相关性纵隔炎;硬化性纵隔炎最常见的临床表现为背痛(25%)、胸痛(25%)、声嘶(20%)和咳嗽(20%)<sup>[16]</sup>。(4)胸膜和心包病变:胸膜增厚或肿块较常见,少数患者有双侧或单侧胸腔积液、渗出;偶有心包受累,表现为心包积液、心包增厚,甚至缩窄性心包炎;(5)血管病变:有个案报道 IgG4 相关血管炎/血管周围炎继发肺高压的病例<sup>[17]</sup>。

### 三、IgG4-RD 胸部病变的病理学特征

尽管 IgG4-RD 累及多个器官和系统,临床表现多种多样,但不同受累部位具有相似的病理学特征,组织病理特点亦是诊断 IgG4-RD 最重要的依据<sup>[18]</sup>。该病的病理学典型特征为:(1)受累组织中大量淋巴细胞和浆细胞浸润,IgG4<sup>+</sup>浆细胞 > 10 个/高倍视野(HPF),IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup>浆细胞比例 > 40%;(2)纤维组织增生,特征性表现为席纹状或轮辐状纤维化;(3)闭塞性静脉炎。另外,嗜酸性粒细胞浸润和管腔未闭塞的静脉炎也是本病的病理特点,对 IgG4-RD 的诊断也有帮助<sup>[19]</sup>。IgG4-RD 的胸膜和肺部病变与其他器官相似,主要原因为大量淋巴和浆细胞(IgG4<sup>+</sup>浆细胞)在脏层胸膜、小叶间隔、肺泡间隔、支气管血管基质浸润而导致多种多样的临床和影像学改变<sup>[20]</sup>。

目前对于肺组织标本,用于诊断 IgG4-RD 肺受累 IgG4<sup>+</sup>浆细胞浸润的临界值为:手术获取标本 IgG4<sup>+</sup>浆

细胞 > 50 个/HPF;非手术(如经皮或经支气管镜)穿刺标本 IgG4<sup>+</sup>浆细胞 > 20 个/HPF;IgG4/IgG > 40%。席纹状纤维化是 IgG4-RD 特征性病理表现之一,但在肺部活检组织中不常见,特别是非实性结节中少见。其中 IgG4 相关肺部受累的影像学与相对应的病理表现为:(1)间质性肺炎,病理表现为肺泡壁增厚,纤维化和淋巴浆细胞浸润;(2)磨玻璃样病变,病理表现为淋巴细胞浸润,偶见淋巴滤泡形成;(3)支气管血管束增厚及小叶间隔增宽,病理表现为沿支气管及间质分布的淋巴细胞、浆细胞及纤维组织;(4)实性结节,常为炎性假瘤,病理表现为淋巴、浆细胞、嗜酸细胞及少量中性粒细胞浸润、淋巴滤泡形成、纤维化、闭塞性动静脉炎;(5)蜂窝状及支气管牵拉,病理表现为肺泡间隔大量胶原纤维沉积。IgG4 相关血管炎/血管周围炎常见病理表现为血管周围有密集的淋巴浆细胞浸润,可出现闭塞性静脉炎和(或)闭塞性动脉炎。

### 四、IgG4-RD 肺部受累患者的其他辅助检查

与其他 IgG4-RD 患者相似<sup>[21]</sup>,绝大多数 IgG4-RD 肺部受累患者的血清 IgG4 水平显著升高。血清 IgG4 水平升高是 IgG4-RD 的重要特征,也是该病诊断标准之一。多项研究结果显示,IgG4 水平与受累器官数量和病情活动性[如 IgG4-RD 反应指数(RI)]呈正相关。经有效治疗后,几乎所有患者的 IgG4 水平均显著下降,但约有 2/3 患者血清 IgG4 水平不能完全降至正常水平<sup>[21]</sup>。在维持治疗阶段,尽管血 IgG4 水平再升高不等于疾病复发,但其水平显著升高提示疾病复发风险升高。其他实验室检查结果还包括外周血嗜酸性粒细胞、血清 IgG、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)和总 IgE 水平升高。

IgG4-RD 患者的肺功能改变取决于肺部受累的类型<sup>[22-23]</sup>。胸腔淋巴结肿大的患者肺功能多正常,而肺实质性或胸膜疾病可能导致限制性通气障碍。气道病变可会造成气流阻塞,肺间质病变常伴发通气和弥散功能下降,肺血管病变则可能仅表现为弥散功能下降。

### 五、IgG4-RD 肺部病变的诊断和鉴别诊断

IgG4-RD 临床表现复杂多样,诊断需要综合患者的临床病史、体征、血清学、影像学和组织病理学结果。我国近期公布的 IgG4-RD 中国专家诊治共识<sup>[24]</sup>中推荐 IgG4-RD 的诊断采用 2011 年日本制定的 IgG4-RD 综合诊断标准(该标准于 2021 年进行修订,内容相似)<sup>[25-26]</sup>或 2019 年美国风湿病学会(ACR)和欧洲抗风湿联盟(EULAR)制定的 IgG4-RD 国际分类标准<sup>[27]</sup>进行诊断。特定器官受累(如泪腺、颌下腺、肾脏、肺、

垂体等)时也可参考不同专科制定的特异性器官受累的诊断标准。

临床上许多疾病需要与 IgG4-RD 鉴别,如肿瘤、慢性感染、抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎(AAV)、结缔组织病、罗道病(Rosai-Dorfman Disease)、脂质肉芽肿病(Erdheim-Chester Disease)等。同样,IgG4-RD 肺受累亦需要与之进行鉴别,常见模拟 IgG4-RD 肺部病变的疾病包括干燥综合征、结节病、AAV(肉芽肿性多血管炎、显微镜下多血管炎、嗜酸性肉芽肿性多血管炎)、肺癌、淋巴瘤、感染、多中心 Castleman's 病(浆细胞型)、脂质肉芽肿病、炎性肌纤维母细胞瘤、罗道病等<sup>[28]</sup>。上述疾病的肺部和胸腔受累以及其他器官受累均与 IgG4-RD 有相似之处,且部分患者血清 IgG4 水平升高,组织病理学检查结果也可见淋巴细胞、浆细胞浸润等特点。因此需要进行鉴别,避免误诊。

## 六、IgG4-RD 胸部受累的治疗

IgG4-RD 患者胸部受累的治疗应遵循该病总的治疗原则<sup>[29-30]</sup>。由于多数患者合并其他多种器官受累,应由风湿免疫科主导,联合呼吸科进行诊治。由于肺脏为重要脏器,IgG4-RD 相关的肺脏病变可造成不可逆的损害,故治疗强度需高于单纯浅表器官受累患者。

迄今为止,糖皮质激素仍是 IgG4-RD 缓解诱导的一线药物。通常应用剂量为  $0.5 \sim 0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,病情严重者可适当增加初始治疗剂量。绝大多数患者治疗反应良好。病情控制后糖皮质激素剂量逐渐递减至维持量。由于该病停药后复发风险较高,目前建议小剂量糖皮质激素长期维持,维持时间尚无定论。

免疫抑制剂可辅助糖皮质激素减量及维持疾病稳定作用。多项国内外研究结果均表明,糖皮质激素联合传统免疫抑制剂治疗反应率较单用糖皮质激素高,如环磷酰胺、霉酚酸酯,且可减少复发率,特别是对于初始治疗时受累器官多、病情活动指数高以及血清 IgG4 水平高者,联合治疗获益更多。

生物制剂近年来越来越广泛地应用于自身免疫性疾病的治疗。抗 CD20 单克隆抗体,即利妥昔单抗通过清除患者体内 B 淋巴细胞,可有效控制 IgG4-RD 疾病进展。目前尚有其他类型生物靶向药物正在或即将进行临床试验,有望在不久的将来有更多治疗药物用于该病,改善患者的预后。

## 参 考 文 献

- [1] Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease[J]. Mod Pathol, 2012, 25(9): 1181-1192.
- [2] Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related

- Disease[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(7): 1688-1699.
- [3] Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease[J]. Lancet, 2015, 385(9976): 1460-1471.
- [4] 张盼盼,赵继志,王木,等.我国 IgG4 相关性患者疾病的临床特征分析:前瞻性队列研究 346 例报道[J].中华内科杂志,2017,56(9):644-649.
- [5] Ryu JH, Yi ES. Immunoglobulin G4-Related Disease and the Lung[J]. Clin Chest Med, 2016, 37(3): 569-578.
- [6] Matsui S. IgG4-related respiratory disease[J]. Mod Rheumatol, 2019, 29(2): 251-256.
- [7] Fei Y, Shi J, Lin W, et al. Intrathoracic involvements of immunoglobulin G4-related sclerosing disease[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(50): e2150.
- [8] Morales AT, Cignarella AG, Jabeena IS, et al. An update on IgG4-related lung disease[J]. Eur J Int Med, 2019, 66: 18-24.
- [9] Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome; analysis of 64 cases of IgG4-related disorders[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(8): 1310-1315.
- [10] Moura MC, Gripaldo MR, Baqir M, et al. Thoracic Involvement in IgG4-Related Disease[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2020, 41(2): 202-213.
- [11] Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations[J]. Radiology, 2009, 251(1): 260-270.
- [12] Sekiguchi H, Horie R, Utz JP, et al. IgG4-related systemic disease presenting with lung entrapment and constrictive pericarditis[J]. Chest, 2012, 142(3): 781-783.
- [13] Kobraei EM, Song TH, Mathisen DJ, et al. Immunoglobulin g4-related disease presenting as an obstructing tracheal mass: consideration of surgical indications[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 96(4): e91-e93.
- [14] Ito S, Ko SB, Morioka M, et al. Three cases of bronchial asthma preceding IgG4-related autoimmune pancreatitis[J]. Allergol Int, 2012, 61(1): 171-174.
- [15] Matsui S, Taki H, Shinoda K, et al. Respiratory involvement in IgG4-related Mikulicz's disease[J]. Mod Rheumatol, 2012, 22(1): 31-39.
- [16] Zhang P, Han X, Li J, et al. IgG4-related fibrosing mediastinitis: clinical presentation, treatment efficacy and comparison with IgG4-RD without fibrosing mediastinitis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2020, 38(6): 1206-1214.
- [17] Deng H, Zhao S, Yue Y, et al. IgG4-related disease of pulmonary artery causing pulmonary hypertension[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(20): e10698.
- [18] Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, et al. IgG4-related disease[J]. Annu Rev Pathol, 2014, 9: 315-347.
- [19] Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease[J]. Mod Pathol, 2012, 25(9): 1181-1192.
- [20] Yi ES, Sekiguchi H, Peikert T, et al. Pathologic manifestations of immunoglobulin(Ig) G4-related lung disease[J]. Semin Diagn Pathol, 2012, 29(4): 219-225.
- [21] 彭琳,陈雨,费允云,等.免疫球蛋白 G4 相关疾病 150 例治疗前后实验室检验数据的比较[J].中华风湿病学杂志,2016,20(9): 580-584.
- [22] Cao L, Chen YB, Zhao DH, et al. Pulmonary function tests findings and their diagnostic value in patients with IgG4-related disease[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(3): 547-554.
- [23] Ryu JH, Yi ES. Immunoglobulin G4-related disease and the lung[J]. Clin Chest Med, 2016, 37(3): 569-578.
- [24] 张文,董凌莉,朱剑,等. 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.
- [25] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease(IgG4-RD), 2011[J]. Mod Rheumatol, 2012, 22(1): 21-30.
- [26] Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic(RCD) criteria for IgG4-RD[J]. Mod Rheumatol, 2021, 28: 1-10.
- [27] Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(3): 406-412.
- [28] Wallace Z, Perugino C, Matza M, et al. Immunoglobulin G4-related Disease[J]. Clin Chest Med, 2019, 40(3): 583-597.
- [29] Zhang W, Stone J. Management of IgG4 related disease[J]. Lancet Rheumatology, 2019, 1(1): 55-65.
- [30] Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(7): 1688-1699.

(收稿日期:2021-05-17)

(本文编辑:余晓曼)