

文章编号: 1005-8982(2014)10-0050-05

·综述·

IgG4 相关疾病

蒲佳曦 综述,周巧玲,肖平 审校
(中南大学湘雅医院 肾内科,湖南 长沙 410008)

摘要: IgG4 相关疾病(IgG4-RD)是一种新发现的累及全身多器官损伤的少见临床疾病。IgG4-RD 的发病机制尚未明确,尤其 IgG4 是直接介导组织损伤还是旁观效应仍不清楚。IgG4-RD 表现为各种器官同时或非同时的器官肿大或结节/增生病变,相关检查主要包括血清学,病理学和影像学。IgG4-RD 综合诊断标准的诊断算法是用综合诊断标准结合器官特异性标准而制定的。治疗方面虽无指南可循但仍然推荐首选激素治疗,必要时考虑运用免疫抑制剂和生物治疗。

关键词: IgG4 相关疾病;自身免疫性胰腺炎;IgG4

中图分类号: R593.9

文献标识码: A

IgG4-related disease

PU Jia-xi, ZHOU Qiao-ling, XIAO Ping
(Department of Nephrology, Xiangya Hospital, Central South University,
Changsha, Hunan 410008, P.R.China)

Abstract: IgG4-related disease(IgG4-RD) is a novel clinical disease entity with multiorgan involvement. Much remains unknown about the pathophysiological mechanisms of IgG4-RD, especially whether the role of IgG4 is primary or secondary. IgG4-RD shows organ enlargement or nodular/hyperplastic lesions in various organs concurrently or metachronously. And serologic findings, histopathological studies and imaging features are involved. A diagnostic algorithm for IgG4-RD uses comprehensive diagnostic criteria combined with organ-specific criteria. Although there are no guidelines for the management of IgG4-RD at present, glucocorticoids are the first choice in almost all cases. And other treatments, either immunosuppressive agents or biologic therapies, are emerging.

Key words: IgG4-related disease; autoimmune pancreatitis; IgG4

IgG4 相关疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)是一种新发现的累及全身多器官损伤的临床疾病,在该病没有被认识之前所定义的自身免疫性胰腺炎, MIKULICZ 病和 KÜTTNER 肿瘤等,如今被认为可能属于 IgG4-RD 范畴。2001 年 HAMANO^[1]首次报道硬化性胰腺炎病人的血清 IgG4 浓度增高,2003 年 KAMISAWA^[2]报道胰腺外临床表现即自身免疫性胰腺炎患者的系统性损伤,从而学者们认为该病是一种系统性疾病,并存在许多用于指代 IgG4-RD 的术语,为了进一步了解该病,日本学者于 2011 年的国际会议上提议该类疾病命名为“IgG4 相关疾病”^[3]。

IgG4-RD 是一种罕见疾病,由于人们刚刚开始对其认识及研究,故有关该病的流行病学资料极少,几乎所有的研究都局限于日本,基于自身免疫性胰腺炎。最近日本两项关于 IgG4-RD 的研究显示,该病的男女比例是 1:0.77^[4],平均发病年龄为 58 岁,估计的发病率为 0.28~1.08/100 000 人,在过去的 20 年里全日本估计有 6 700~26 000 人患此病^[5]。

IgG4-RD 作为一种新确立的病种,临床表现与以往疾病类型有所交叉,并且涉及多器官病变,容易误诊,为了增强对该病的进一步了解遂查阅了近 5 年相关文献综述如下:

收稿日期:2013-10-21

[通信作者] 肖平, E-mail: xiaoping.x@163.com

1 IgG4 的生物学特性及 IgG4-RD 的发病机制

IgG 抗体有 4 个亚类,IgG4 血清浓度最低,平均为 0.30~0.465 mg/mL^[6]。IgG4 是一种在结构和功能上都很有独特的抗体。IgG4 有半抗体交换反应^[7]。IgG4 分子重链间的二硫键并不稳定,使得重链可以分开并随机重组,由此形成带有两个不同抗原结合位点的不对称抗体。所导致的双特异性 IgG4 分子不能与抗原交联。因此,失去形成免疫复合物的能力(见图1)。而且 IgG4 与 Fc γ 受体和 C1q 结合力很弱^[8-9],理论上 IgG4 不能有效激活免疫效应细胞功能和补体经典途径。

抗原暴露所致的免疫失衡和自身抗体的形成可能触发 IgG4-RD。其中 Th2 和 Treg 免疫反应增强^[10]。Th2 细胞产生的 IL-4/IL-13 使 B 细胞向产生 IgG4 和 IgE 的类型转换^[11],Th2 和 Treg 细胞产生的 IL-10 倾向于 IgG4 类型的转换^[12-13]。长期反复的抗原暴露 Th2 反应强,从而导致成熟的生发中心,IgE 类型转换的 B 细胞会被大量的淘汰,IgG4 类型转换的 B 细胞则幸存^[14]。Treg 细胞产生的 TGF- β 则可促进纤维化。这些作用最终产生了特殊的 IgG4-RD 病理表现。然而疾病特异性 IgG4 抗体在 IgG4-RD 中仍未被发现(见图 2)。

2 临床特点

2.1 临床表现

IgG4-RD 表现为各种器官同时或非同时的器官肿大或结节/增生病变,归因于淋巴细胞和 IgG4⁺浆细胞的显著浸润,还有不明原因的纤维化。IgG4-RD 发病时可影响多种器官,虽然许多 IgG4-RD 病人同时或者非同时的几个器官有病变,但也有病人则表现仅有一个器官受累。临床症状因受影响的器官不同而临床表现各异,部分病人也许还会伴有严重的并发症,如由于器官肿大引起的梗阻或压迫症状,细胞浸润或纤维化引起的器官功能障碍等^[15-17]。见附表。

2.2 相关检查

2.2.1 血清学 虽然血清 IgG4 浓度已经被描述成为 IgG4-RD 诊断最敏感和特异的实验室检查,但是正常的血清 IgG4 浓度并不能排除该病^[18],而且增高的血清 IgG4 也并非绝对特异性的^[19]。多器官受累的病人血清 IgG4 浓度较高^[20],血清 IgG4 浓度增高的

病人更趋向于活动性的病变^[21]。此外,高 γ 球蛋白血症,低补体血症或存在免疫复合物,和 IgE 或嗜酸性粒细胞增高也可能出现于 IgG4-RD^[5]。

2.2.2 病理学 与 IgG4-RD 有关的 3 个主要特征是密集的淋巴浆细胞浸润,席纹状纤维化和闭塞性静脉炎。其他组织病理学特征还有,无管腔闭塞的静脉炎和嗜酸性粒细胞的数量增加。在大多数情况下 IgG4 相关疾病的病理确诊需要存在 3 个主要组织病理学特征中的 2 个。绝大多数病例包括密集的淋巴浆细胞浸润和席纹状纤维化。然而在淋巴结,肺脏,小唾液腺,和泪腺这些器官中,席纹状纤维化或闭塞性静脉炎可能不显著或缺如^[22]。

2.2.3 影像学 增强的 CT 和增强的 MRI 可用于评估受累的器官,病变的活动性,并可监测缓解与复发。内镜技术比如 EUS 和 ERCP 有利于组织活检,

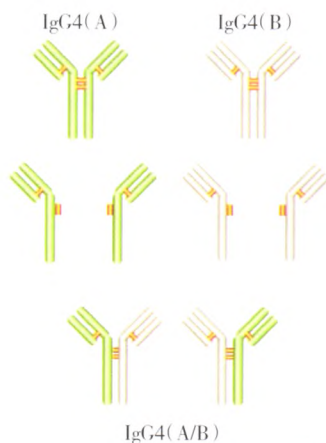


图 1 IgG4 有半抗体交换反应

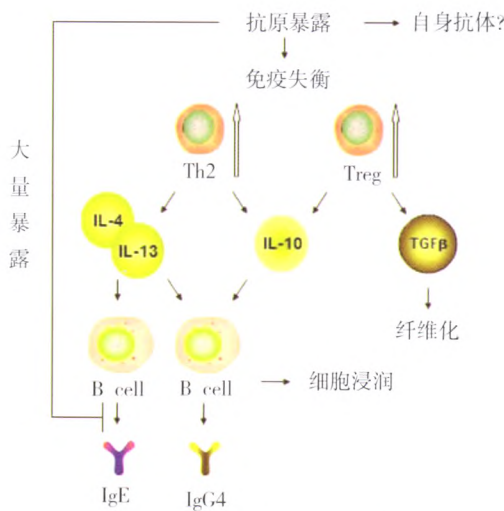


图 2 IgG4-RD 的发病机制

附表 IgG4-RD 的临床表现及影像特点

临床表现及影像特点	主要鉴别
肾脏	
临床:蛋白尿、血尿、肾功能减退 影像:增强 CT 下双侧外周多发低衰减结节或双侧肾脏增大(>14 cm)	药物致 TIN
肾外(眶周组织)	
临床:眼睑痛、眶周组织肿大、眼球突出、眼干 影像:泪腺区肿块均匀增强、眼外肌肿大	Grave 病
肾外(鼻及鼻窦)	
临床:鼻塞、流涕、嗅觉减退、慢性鼻窦炎 影像:息肉、粘膜表面肿胀、鼻窦壁增厚	过敏性鼻炎
肾外(唾液腺)	
临床:下颌下腺和/或腮腺结节肿大、口干 影像:均匀强化的软组织肿块、超声下低回声结节伴血管形成	干燥综合征
肾外(脑脊膜)	
临床:头痛、神经根症状、脑神经麻痹、脊髓受压症状 影像:硬脑膜增厚伴边缘强化	特发性肥厚性硬脑膜炎
肾外(垂体)	
临床:头疼、视觉障碍、内分泌异常(ACTH、TSH、LH、FSH、ADH 缺乏致厌食、怕冷、性欲减退、多尿) 影像:垂体柄增厚或肿块形成、垂体肿大或肿块形成、MRI 垂体后叶亮点消失	垂体炎
肾外(淋巴结)	
临床:无痛广泛性或局限性淋巴结肿大(直径 1~2 cm) 影像:局灶性或广泛性淋巴结肿大弥漫性增强	淋巴瘤
肾外(甲状腺)	
临床:甲状腺功能减退、甲状腺肿大(致呼吸、吞咽、发声困难、颈痛) 影像:CT 下气管狭窄、超声甲状腺弥漫性低回声	甲状腺癌
肾外(肺脏)	
临床:炎性假瘤、大气道疾病、局灶性或弥漫性间质性肺炎、胸膜炎 影像:多发实性结节、支气管血管纹理增粗、肺泡间质性炎症(蜂窝状支气管扩张、弥漫性磨玻璃影)、圆形磨玻璃影	支气管肺泡癌
肾外(主动脉)	
临床:动脉夹层、动脉瘤 影像:主动脉壁增厚、增强 CT 晚期主动脉外膜均匀强化	原发性大血管血管炎
肾外(腹膜后腔)	
临床:背痛、下腹痛、下肢水肿、肾盂积水 影像:腹主动脉或其一级分支周、输尿管周、广泛的腹膜后腔斑片样肿块强化	淋巴瘤
肾外(胰腺)	
临床:轻微腹痛、体重下降、急性梗阻性黄疸、肿块、急性葡萄糖不耐受 影像:CT 和/或超声内镜下弥漫性(腊肠样胰腺)或节段性胰腺肿大伴正常分叶消失、肿块、增强 CT 下胰周低衰减环、胰管广泛狭窄	胰腺癌
肾外(胆道)	
临床:梗阻性黄疸、体重下降、脂肪泻、腹痛、新发糖尿病 影像:局灶性或弥漫性胰腺肿大伴胆管狭窄及胆管壁增厚强化	原发硬化性胆管炎
肾外(肝脏)	
临床:梗阻性黄疸 影像:肝门及肝门周围胆管实性肿块	胆管癌

放置支架。FDG PET/CT 则可获取全身影像,并提供功能方面的信息。

3 诊断

3.1 诊断标准

由于 IgG4-RD 发病机制不明,累及多个系统与器官,临床表现多样化,故 IgG4-RD 综合诊断标准的诊断算法是用综合诊断标准结合器官特异性标准而制定的^[23]。

IgG4-RD 的综合诊断标准 2011:(1) 临床检查显示一个或多个器官存在典型的弥漫性/局限性肿大或团块;(2) 血液学检查显示血清 IgG4 浓度增高($\geq 135\text{mg/dL}$);(3) 组织病理学检查显示:a:显著的淋巴细胞和浆细胞浸润和纤维化。b:IgG4⁺浆细胞浸润:IgG4⁺/IgG⁺细胞比例 $>40\%$ 并且 >10 个 IgG4⁺浆细胞/HPF。确诊:(1)+(2)+(3);很可能:(1)+(3);可能:(1)+(2);不太可能:(1)。对于很可能,可能及不太可能的病人,如果满足器官特异性诊断标准(IgG4 相关 Mikulicz 病^[24],IgG4 相关自身免疫性胰腺炎^[25]和 IgG4 相关肾脏病^[26]),则可明确 IgG4-RD 的诊断。

3.2 鉴别诊断

在受累的器官排除恶性肿瘤(比如:癌和淋巴瘤),取决于组织病理上是否存在恶性细胞是至关重要的。

相似疾病(比如:干燥综合征、原发性硬化性胆管炎、多中心 Castleman 病、特发性腹膜后纤维化、Wegener 肉芽肿、结节病和 Churg - Strauss 综合征)用各自的诊断标准来诊断

多中心 Castleman 病是高白介素(IL)-6 综合征,不属于 IgG4-RDs,即使符合 IgG4-RD 的诊断标准。

4 治疗

由于 IgG4-RD 的病因及发病机制不明确,迄今尚无统一的治疗方案,其治疗经验主要来自于对自身免疫性胰腺炎治疗的认识,无指南可循。目前 IgG4-RD 主要治疗仍然推荐首选激素治疗。口服激素治疗可分为 4 个阶段:诱导缓解期,初始强的松用量一般为 $30\sim 40\text{mg/d}$ 持续 1~2 个月,短期大量运用激素以达到缓解。撤药期,激素治疗有效则开始减量,一般每周减 5 mg。维持期,在未能达到血清学和影像学完全缓解的病人,一般用量为 $5\sim 10\text{mg/d}$ 维持至少 6 个月,运用激素目的在于维持缓解,预防复

发,但仍需注意激素所致的副作用。脱离期,即停激素治疗^[27]。

症状缓解一般出现在开始激素治疗后的 2~3 周内,而随后的血清学和影像学缓解则需要数周到数月^[28]。复发是完全或不完全缓解后,症状、血清学、影像学或组织病理学异常的再现,其中血清学 IgG4 水平的升高可以不伴症状和影像学的复发,所以血清 IgG4 浓度的升高可以代表亚临床疾病活动,然而大多数病人在激素撤药后会出现血清 IgG4 浓度的升高,但只有少数人复发,所以出现显著的血清 IgG4 浓度的升高时,应该加大随访力度以求发现疾病活动的证据。从 IgG4-RD 的治疗效果及预后来看,一般而言激素治疗的复发率为 1 年内 56%,3 年内 92%^[29]。值得注意的是复发时病变可以发生于其他器官。如果复发发生于维持期和脱离期,则重新执行诱导缓解时的剂量,如果发生于撤药期,则考虑激素加量。

由于存在激素耐药以及严重的激素并发症,免疫抑制剂及生物治疗的运用将有利于这些病人。免疫抑制剂主要选用咪唑硫嘌呤 $2.0\sim 2.5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 或霉酚酸酯(750mg Bid)^[30]。对传统免疫抑制剂耐药患者则考虑生物治疗,利妥昔单抗通过消耗 B 细胞,硼替佐米通过对浆细胞的细胞毒性起治疗作用,但用药方法仍在探索中。

5 展望

IgG4-RD 系一种少见的累及多器官损伤的疾病,近年随着医学进步及医学工作者对该病的警惕性及认识提高,IgG4-RD 的临床诊断率逐渐提高,但基于该病的发病机制不明,临床表现多样,故对该病的认识有待进一步深入。尤其是机制探讨及诊断标准需要通过大样本临床研究验证方能完善。由于该病涉及淋巴细胞而致病。因此,期待针对 B 细胞和浆细胞为靶细胞的治疗手段,及由这种细胞引起的 IgG4-RD 等一系列疾病的临床新药尽早问世。

参 考 文 献:

- [1] HAMANO H, KAWA S, HORIUCHI A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(10): 732-738.
- [2] KAMISAWA T, FUNATA N, HAYASHI Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease[J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(10): 982-984.
- [3] STONE JH, KHOSROSHAHI A, DESHPANDE V, et al. Recom-

- mentations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(10): 3061-3067.
- [4] UCHIDA K, MASAMUNE A, SHIMOSEGAWA T, et al. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009[J]. *Int J Rheumatol*, 2012, 2012: 358371.
- [5] UMEHARA H, OKAZAKI K, MASAKI Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease(IgG4RD): general concept and details [J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22(1): 1-14.
- [6] AUCOUTURIER P, DANON F, DAVEAU M, et al. Measurement of serum IgG4 levels by a competitive immunoenzymatic assay with monoclonal antibodies[J]. *J Immunol Methods*, 1984, 74(1): 151-162.
- [7] VAN DER NEUT KOLFSCHOTEN M, SCHURMAN J, LOSEN M, et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange [J]. *Science*, 2007, 317 (5844): 1554-1557.
- [8] CANFIELD SM, MORRISON SL. The binding affinity of human IgG for its high affinity Fc receptor is determined by multiple amino acids in the CH2 domain and is modulated by the hinge region[J]. *J Exp Med*, 1991, 173(6): 1483-1491.
- [9] TAO MH, SMITH RI, MORRISON SL. Structural features of human immunoglobulin G that determine isotype-specific differences in complement activation[J]. *J Exp Med*, 1993, 178(2): 661-667.
- [10] ZEN Y, FUJII T, HARADA K, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis[J]. *Hepatology*, 2007, 45 (6): 1538-1546.
- [11] PUNNONEN J, AVERSA G, COCKS BG, et al. Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(8): 3730-3734.
- [12] JEANNIN P, LECOANET S, DELNESTE Y, et al. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10[J]. *J Immunol*, 1998, 160(7): 3555-3561.
- [13] ROBINSON DS, LARCHE M, DURHAM SR. Tregs and allergic disease[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(10): 1389-1397.
- [14] AALBERSE RC, PLATTIS-MILLS TA. How do we avoid developing allergy: modifications of the TH2 response from a B-cell perspective[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113(5): 983-986.
- [15] GUMA M, FIRESTEIN GS. IgG4-related diseases[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2012, 26(4): 425-438.
- [16] STONE JH, ZEN Y, DESHPANDE V. IgG4-related disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 539-551.
- [17] HORGER M, LAMPRECHT HG, BARES R, et al. Systemic IgG4-related sclerosing disease: spectrum of imaging findings and differential diagnosis[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 199 (3): W276-282.
- [18] KAMISAWA T, TAKUMA K, TABATA T, et al. Serum IgG4-negative autoimmune pancreatitis[J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(1): 108-116.
- [19] YAMAMOTO M, TABEYA T, NAISHIRO Y, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases [J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22(3): 419-425.
- [20] IGARASHI H, ITO T, OONO T, et al. Relationship between pancreatic and/or extrapancreatic lesions and serum IgG and IgG4 levels in IgG4-related diseases[J]. *J Dig Dis*, 2012, 13(5): 274-279.
- [21] MATSUBAYASHI H, SAWAI H, KIMURA H, et al. Characteristics of autoimmune pancreatitis based on serum IgG4 level[J]. *Dig Liver Dis*, 2011, 43(9): 731-735.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] MASAKI Y, SUGAI S, UMEHARA H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights[J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(7): 1380-1385.
- [25] OKAZAKI K, KAWA S, KAMISAWA T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal [J]. *J Gastroenterol*, 2006, 41(7): 626-631.
- [26] KAWANO M, SAEKI T, NAKASHIMA H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(5): 615-626.
- [27] KIM HM, CHUNG MJ, CHUNG JB. Remission and relapse of autoimmune pancreatitis: focusing on corticosteroid treatment[J]. *Pancreas*, 2010, 39(5): 555-560.
- [28] HORIUUCHI A, KAWA S, HAMANO H, et al. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 55(4): 494-499.
- [29] KAMISAWA T, SHIMOSEGAWA T, OKAZAKI K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis[J]. *Gut*, 2009, 58(11): 1504-1507.
- [30] GHAZALE A, CHARI ST, ZHANG L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(3): 706-715.