

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.08.017

综 述

# IgG4 相关性疾病:警钟需长鸣

胡豪综述 何妙侠审校

基金项目:上海市科委科技支撑项目(18411963000)

作者单位:200433 上海,海军军医大学长海医院病理科

通信作者:何妙侠, E-mail:hmm26@163.com



**【摘要】** IgG4 相关性疾病累及脏器众多,涉及范围广泛,临床表现多样,就诊科室繁杂,误诊率与漏诊率均较高,给诊断与鉴别诊断带来极大困难。文章通过对 IgG4 相关性疾病不同器官病变的特征、诊断标准以及鉴别诊断等进行分析总结,以期帮助临床及病理医生全面熟悉和掌握 IgG4 相关性疾病的特点,提高诊断警觉性和正确性,减少误诊率和漏诊率。

**【关键词】** IgG4 相关性疾病;临床特征;诊断;鉴别诊断**【中图分类号】** R593.2 **【文献标识码】** A

**IgG4 related diseases: alarm bells need to ring for a long time** Hu Hao, He Miaoxia. Department of Pathology, Changhai Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: He Miaoxia, E-mail: hmm26@163.com

Funding program: Science and Technology Support Project of Shanghai Science and Technology Commission(18411963000)

**【Abstract】** IgG4 related diseases involve numerous organs, involve a wide range of clinical manifestations, and have complex medical departments. The misdiagnosis and missed diagnosis rates are both high, posing great difficulties for diagnosis and differential diagnosis. The article analyzes and summarizes the characteristics, diagnostic criteria, and differential diagnosis of different organ lesions in IgG4 related diseases, in order to help clinical and pathological doctors fully understand and master the characteristics of IgG4 related diseases, improve diagnostic alertness and accuracy, and reduce misdiagnosis and missed diagnosis rates.

**【Key words】** IgG4-related diseases; Clinical features; Diagnosis; Differential diagnosis

IgG4 相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)是与免疫功能异常相关的系统性疾病<sup>[1]</sup>,近年来发病率明显上升。由于 IgG4-RD 累及脏器众多,涉及范围之广,临床表现多样,给诊断和鉴别诊断带来诸多困难<sup>[2]</sup>。IgG4-RD 常表现为多器官受累并形成肿块,大多被怀疑为恶性肿瘤,首诊科室分布广泛,加之不同专业临床医生对该病的认识参差不齐,导致患者反复周旋于不同科室而影响最终诊断。实质上, IgG4-RD 在一定意义上是一种自身免疫性疾病,总体对类固醇激素治疗反应敏感,尤其在疾病早期得到治疗可取得良好效果<sup>[3]</sup>。因此,提高对 IgG4-RD 的认识,尽量做到早诊断、早治疗具有重要的意义。只有深刻认识和掌握 IgG4-RD 的各系统发病特征,提高对该病的诊断敏感性,才能避免误诊和漏诊,使患者早期得到正确诊断和及时治疗,减少并发症的发生。为此,本文针对 IgG4-RD 所累及常见部位病变特点及相关诊断与鉴别诊断问题做一综述,以期帮助临床病理医生全面熟悉和掌握 IgG4-RD 的特点,减少不应有的误诊与漏诊。

## 1 警钟长鸣: IgG4-RD 无处不在

IgG4-RD 属于系统性疾病,常累及全身多个部位,涉及范围

较广,但在早期常局限于某一部位,临床症状因累及部位不同而表现多样,给诊断和鉴别诊断带来诸多困难<sup>[2]</sup>。分析 IgG4-RD 累及部位的特点,主要可分为头颈部、胸部和腹部病变。

**1.1 IgG4 相关性头颈部病变** 头颈部 IgG4-RD 最常累及腺体,包括泪腺和唾液腺等<sup>[4-6]</sup>,常累及一组腺体如 2 个泪腺或 2 个颌下腺等,以腮腺多见,多为双侧,可不对称,表现为腺体肿胀和功能障碍,如眼干、口干等症状<sup>[7]</sup>。以往诊断的 Mikulicz 病多发生在腮腺,表现为慢性腮腺炎或肿块,常伴发周围淋巴结肿大,可能与 IgG4-RD 有关<sup>[5-6]</sup>,易误诊为恶性肿瘤。IgG4 相关性眼病主要累及眼睑、泪腺及眼部周围组织等<sup>[4]</sup>,可以眼部肿胀和眼球突出等就诊。常表现为双侧泪腺弥漫、对称性肿大,或眼眶内发现软组织肿块,眶下神经或眼外肌可增粗等,其中双侧泪腺肿大合并眶下神经增粗时具有诊断价值。

部分头颈部 IgG4-RD 表现为鼻腔鼻窦炎,影像学示鼻腔鼻窦腔隙软组织影,易误诊为恶性肿瘤,也可同时合并双侧泪腺肿大和眼外肌增粗<sup>[7]</sup>,或累及周围神经包括三叉神经、眶下神经、额神经和视神经等,其中以三叉神经分支和眶下神经等神经外膜受累多见,需与恶性肿瘤嗜神经生长、浸润破坏神经纤

维伴骨质破坏等进行鉴别<sup>[8]</sup>。

大约 70% 的 IgG4-RD 可合并淋巴结病,以头颈部淋巴结如耳后淋巴结等最易受累,可与腮腺病变相延续而表现为颈部多发淋巴结肿大。影像学上肿大淋巴结密度及信号均匀,部分伴轻度强化<sup>[5,7]</sup>。

IgG4-RD 脑膜病变以局部或弥漫性硬脑脊膜增厚为特征<sup>[9]</sup>。常见头痛和脑神经功能障碍,多为脑膜增厚处压迫邻近神经或血管所致。影像学表现为硬脑膜局限性或弥漫肥厚,也可形成结节或肿块造成压迫。硬脊膜病变多发生在颈椎和胸椎,以局部疼痛和脊髓受压为主,报道较脑膜病变少。脑脊液中不同程度的淋巴细胞增多具有一定鉴别诊断意义。脑脊液中 IgG4 水平可在病变活动期升高,治疗后常恢复正常,也可用于动态检测治疗效果。三叉神经和视神经分支容易在 IgG4 相关性眼病或唾液腺疾病时受累,其中眼部病变更易引起神经损伤<sup>[9-10]</sup>。

IgG4 相关性垂体病变是一种复杂的脑垂体慢性炎症反应<sup>[11]</sup>,以累及垂体前、后叶及垂体柄为主。临床表现为头痛、视野缺损和视力下降等,伴或不伴垂体功能低下。病理形态可表现为自身免疫性肉芽肿性、黄瘤性或坏死性垂体炎等。

IgG4 相关性甲状腺病变包括部分 IgG4 相关性 Riedel 甲状腺炎、桥本甲状腺炎及 IgG4 相关性 Graves 病等<sup>[12]</sup>。Riedel 甲状腺炎常伴有甲状腺功能减退,表现为甲状腺外纤维化、闭塞性静脉炎和浆细胞浸润,伴甲状腺功能减退者主要采用糖皮质激素联合左旋甲状腺素治疗。桥本甲状腺炎存在自身免疫抗体,主要是甲状腺滤泡上皮嗜酸性变伴间质淋巴细胞浸润,可补充左旋甲状腺素以维持甲状腺功能<sup>[7]</sup>。鉴别二者的关键是明确病变有无纤维化。部分 Graves 病患者常伴有血清 IgG4 水平升高,但多数无 IgG4-RD 形态学证据,对抗甲状腺药物治疗敏感,无需使用糖皮质激素<sup>[12]</sup>。

**1.2 IgG4 相关性胸部病变** IgG4 相关性血管炎常侵犯主动脉及其一级分支,如冠状动脉、颈动脉及肺、脾、肠系膜和髂动脉等,易合并动脉瘤和动脉重度狭窄<sup>[13]</sup>。临床表现因受累血管部位不同而不同,90% 以上患者表现为弥漫性血管壁增厚,部分出现狭窄或动脉瘤形成,少数可累及心包。最危险的并发症是动脉瘤的形成和破裂。类固醇激素能有效改善血管壁炎症反应,但易导致动脉壁损伤<sup>[8]</sup>,如出现血管腔增大或动脉瘤形成则激素治疗易导致动脉壁破裂风险<sup>[13]</sup>。病理表现为血管壁从外膜到脂肪组织的严重纤维化,血管外膜及神经束周围大量淋巴浆细胞浸润和淋巴滤泡形成,常见席纹状纤维化、嗜酸性粒细胞浸润和闭塞性静脉炎等。

IgG4 相关性肺疾病患者可表现为咳嗽、咯痰、气促等呼吸道相关症状<sup>[14]</sup>。影像学可表现为孤立性结节状肿块或圆形磨玻璃影,或蜂窝状支气管扩张、支气管血管束以及小叶间隔增宽等<sup>[15]</sup>。少量表现为胸椎旁带状软组织肿块,多位于右侧第 8~11 胸椎间,且不包绕主动脉。肺部病变的病理特征是浆细胞浸润较少,席纹状纤维化和闭塞性静脉炎也不多见,部分病变还可合并肺癌,给诊断和鉴别诊断带来困难。肺部病变可合并肺外多器官受累,以肺门淋巴结受累多见,应引起警惕。临

床上对肺部占位或肺炎患者可常规筛查血清 IgG4 水平,避免手术、抗结核、抗真菌等过度治疗或误诊为恶性肿瘤<sup>[14-15]</sup>。

**1.3 IgG4 相关性腹部病变** IgG4 相关性腹部病变累及范围较广泛,包括 IgG4 相关性胰腺炎、硬化性胆管炎、肾脏病变、消化道以及特征性腹膜后纤维化等。

IgG4 相关性胰腺炎,又称 I 型自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP),常表现为无痛性梗阻性黄疸,或胰腺肿块等,与胰腺癌表现相似,实验室检查对区分二者无明显价值<sup>[16]</sup>。影像学表现为弥漫性胰腺肿大,常可累及 2/3 以上胰腺组织。病理形态表现为胰周组织纤维化、部分胰腺内外呈闭塞性静脉炎、大量浆细胞和淋巴细胞浸润等<sup>[3]</sup>。大部分患者合并糖尿病,可出现在 AIP 发生之前、同时或在糖皮质激素治疗之后,甚至有些 I 型 AIP 患者仅有糖尿病,激素治疗后血糖水平可恢复正常。因此,当胰腺占位继发糖尿病或既往糖尿病加重时应警惕 IgG4 相关性胰腺炎<sup>[8]</sup>。

IgG4 相关性硬化性胆管炎常与自身免疫性胰腺炎相伴<sup>[17]</sup>。临床上以梗阻性黄疸为最主要表现,常被疑为肝胆胰系统肿瘤等。需与胆管癌、原发性硬化性胆管炎等鉴别。影像学以胆管壁增厚和管腔狭窄为主,常累及肝内胆管,以及肝外胆管的胰外部分<sup>[8,17]</sup>。内镜下胆管活检能获取的病变组织往往较少,且多数患者并非同时出现其他器官受累,给病理诊断带来困难<sup>[3,17]</sup>。胆管成像显示弥漫性或节段性肝内外胆管狭窄和管壁增厚。

IgG4 相关性肾病临床表现缺乏特异性,大部分呈慢性进展性肾功能损伤、肾病综合征、水肿和肾功能异常,主要特征为慢性进行性炎症反应伴纤维化和硬化<sup>[18]</sup>,包括肾小管间质性肾炎和膜性肾病等,部分包括腹膜后纤维化肾后梗阻、肾脏炎症假瘤、慢性硬化性肾盂炎和肾动脉炎等。大部分患者有肾小球基底膜局灶或弥漫性免疫复合物沉积,可能与慢性肾小球肾炎有关。患者血清 IgG、IgE、 $\gamma$  球蛋白、红细胞沉降率水平可明显升高,血清补体 C、补体 C4 或两者均低于参考值下限<sup>[18]</sup>。影像学表现为单侧或双侧肾盂壁增厚;增强 CT 中可见两侧肾皮质低密度斑片状区域。MR 表现为双侧肾实质多发 T2 低信号影,需要与肾梗死、肾脓肿和恶性肿瘤等进行鉴别。病理特征为肾皮质及血管周淋巴、浆细胞浸润。梅奥诊所描述的 3 种病理形态模式包括急性期累及小灶肾间质纤维化、慢性期累及大片肾间质纤维化、晚期常广泛肾纤维化<sup>[19]</sup>。

IgG4-RD 可累及整个消化道任何部位,病程较长,误诊率较高<sup>[20]</sup>。食管病变可表现为吞咽受阻、胸骨后疼痛等症状,与反流性食管炎相似。内镜下可有食管黏膜粗糙、溃疡、结节及肿物等。影像学显示食管黏膜粗糙不平,或管腔狭窄,且狭窄段以上食管扩张易误诊为贲门失弛症<sup>[2]</sup>。胃十二指肠病变常表现为上腹疼痛<sup>[21]</sup>,可伴非特异症状如食欲不振、恶心、呕吐、黑便等,内镜下表现以胃十二指肠溃疡为主,溃疡呈隆起性,界限清楚,周边黏膜轻度肿胀,底部质硬,易致胃蠕动受限或梗阻。IgG4-RD 很少单独累及肠管,当腹膜后纤维化导致腹膜增厚、包裹形成所谓“腹茧”症时可累及小肠系膜根部,致小肠袢聚集引起小肠梗阻反复发作<sup>[22]</sup>。也可累及回盲部、升结肠、乙状结肠

等,导致肠壁增厚、肠腔狭窄或形成不规则肿块或硬化结节<sup>[20-21]</sup>,进而出现肠梗阻等,易误诊为结肠癌等。

IgG4 相关性腹膜后纤维化是一种特征性 IgG4 相关性腹部病变<sup>[22]</sup>,患者常以背部、两侧肋部疼痛、怀疑腹膜后恶性肿瘤而就诊,或表现为弥漫性腹痛、体质量下降、 $\gamma$ -球蛋白升高等<sup>[1-3]</sup>。影像学常显示腹膜后软组织肿块伴纤维化,可包绕主动脉、髂动脉及邻近组织而造成下肢浮肿;包绕输尿管及其周围造成输尿管梗阻导致肾功能损伤;或使腹膜后空腔脏器受压而发生梗阻。同时,特发性腹膜后纤维化常合并实质器官受累易误诊为恶性肿瘤,如胰腺弥漫性肿大呈不均匀渐进性强化<sup>[16]</sup>,肾脏肿大伴肾盂壁弥漫性增厚,管腔器官如胆管壁、胆囊壁弥漫性增厚等<sup>[17,18]</sup>。如腹膜后纤维化常在上段腹主动脉周围或前外侧包绕,也可累及下段腹主动脉及髂动脉<sup>[22]</sup>。病理形态以纤维组织显著增生伴明显胶原化为特征,其中淋巴浆细胞数量会因纤维化程度而不同,纤维化严重者浆细胞稀少,常影响 IgG4 阳性细胞的判读,给病理诊断带来诸多困难和争议,应引起警惕<sup>[3]</sup>。

## 2 深刻认识:IgG4-RD 诊断标准

2.1 日本标准 IgG4-RD 最早于 2001 年由日本专家 Hamano 等<sup>[23]</sup>首次描述。在之后的研究和观察中发现 IgG4-RD 是一种累及全身的自身免疫性疾病。2011 年,日本 IgG4-RD 研究组首次提出了综合诊断标准<sup>[24]</sup>,该标准是临床医师应用最广泛的标准之一,也是最早的综合分类诊断标准,主要包括特征性临床表现、血清 IgG4 升高和典型病理特征三方面:(1)临床与放射学诊断。1 个或多个器官的弥漫性或局限性肿胀。单器官受累时,可忽略淋巴结肿大。(2)血清学诊断。血清 IgG4 水平  $> 1\ 350\ \text{mg/L}$ 。(3)病理诊断。符合以下 3 项标准中的 2 项:①大量淋巴、浆细胞浸润;② IgG4 /IgG 阳性浆细胞比值  $> 40\%$ , IgG4 阳性浆细胞数  $> 10$  个/高倍视野;③纤维组织呈车轮状显著增生伴胶原化,可见闭塞性静脉炎。满足① + ② + ③为确诊;满足① + ③可能为该疾病;满足① + ②倾向该疾病。其中可能或倾向时,若符合 IgG4-RD 器官特异性诊断标准,也可确诊为 IgG4-RD<sup>[24]</sup>。

但是,以上 IgG4-RD 诊断标准在随后的临床实践中逐渐面临以下问题的考验<sup>[24-25]</sup>:(1)实际工作中可用于病理诊断活检标本量较少,尤其是自身免疫性胰腺炎和腹膜后纤维化等;(2)血清 IgG4 水平的诊断价值有限;(3)IgG4 和 IgG 阳性浆细胞的评估存在实际困难等。对此,日本 IgG4-RD 研究组 2020 年提出了修订版综合诊断标准<sup>[26]</sup>:(1)临床和影像学。1 个或多个器官弥漫性或局限性肿胀或形成肿块;强调应结合器官特异性来明确诊断。如伴高热、C 反应蛋白和中性粒细胞明显升高时应除外感染和炎症反应等疾病。IgG4-RD 累及淋巴结时应与其他淋巴结病如多中心 Castleman 病、淋巴瘤等血液系统恶性肿瘤、转移癌等进行鉴别。修订版标准指出单独淋巴结受累时应谨慎诊断 IgG4-RD,应在其他器官同时受累情况下才能诊断 IgG4 相关淋巴结病<sup>[25-26]</sup>。(2)血清学诊断。仍以  $1\ 350\ \text{mg/L}$  作为血清 IgG4 水平判断标准。(3)病理学诊断。除了淋巴浆细胞浸润外,还新增了席纹状纤维化和闭塞性静脉炎的病理诊断,满足 3 个病理诊断条件中的 2 条是确定诊断的必要

条件<sup>[25-26]</sup>。

2.2 欧美标准 美国风湿病协会(American College of Rheumatology, ACR)联合欧洲风湿病防治联合会(European League Against Rheumatism, EULAR)于 2019 年制定了国际分类标准<sup>[27]</sup>,该标准重点纳入不同受累器官的特征性临床表现,并强调排除多种疾病干扰,总体采取评分制,总分权重  $\geq 20$  分即可诊断。欧美国际分类标准的特点是强调不同受累器官具有各自特征,各器官淋巴浆细胞浸润数量和 IgG4 阳性浆细胞数量存在差异。该分类同样强调 IgG4/IgG 阳性浆细胞比值较 IgG4 阳性细胞浆细胞更具诊断价值,推荐 IgG 染色背景较重时 CD138 和 IgG 均可作为 IgG 阳性细胞的判断<sup>[28]</sup>。与此同时,Wallace 等<sup>[8]</sup>代表 ACR/EULAR 根据 IgG4-RD 累及器官的临床表现与特征提出 4 种不同的临床类型以排除相似的病变,对正确认识该疾病在不同器官表现,简化诊断,整体把握 IgG4-RD 的特征和鉴别诊断具有重要的指导价值:(1)胰腺、肝胆管型,主要与胰腺癌和胆管癌鉴别,同时应鉴别原发性硬化性胆管炎;(2)腹膜后或主动脉型,需要鉴别特发性腹膜后纤维化和大血管炎;(3)局限性头颈型,应鉴别自身免疫性疾病包括 Graves 眼病和结节病等;(4) Mikulicz 等病或全身型 Sjögren 综合征,应鉴别肉芽肿性多血管炎和多中心 Castleman 病等。总之,2019 年 ACR/EULAR 的 IgG4-RD 国际分类标准以评分制的诊断模式更加强了综合诊断的意义,其推广使用以梅奥诊所为代表在西方国家应用较广泛,但涉及条目过于复杂,给实际应用和病理诊断也带来了一定困难<sup>[26]</sup>。

2.3 中国标准 2021 年中国专家在以上标准的基础上提出了《IgG4 相关性疾病诊治中国专家共识》<sup>[3]</sup>。中国专家共识明确指出,IgG4-RD 病理诊断需结合 2011 年日本 IgG4-RD 综合诊断标准及 2019 年 ACR/EULAR 欧美 IgG4-RD 国际分类标准进行诊断<sup>[24,27]</sup>。并强调以下几点:(1)血清 IgG4 升高可辅助诊断和病情评估,但特异性不高;(2)影像学检查应根据患者受累部位选择适当检查方法;(3)病理检查对诊断与鉴别诊断至关重要,病理诊断要警惕和排除模拟 IgG4-RD 的病变,有条件者应尽量进行病理活检;(4)确诊 IgG4-RD 的患者应及时评估疾病活动度和严重性;(5)PET-CT 对 IgG4-RD 具有潜在诊断价值,对大唾液腺、淋巴结以及大血管病变较为敏感,但对颅内病变和肺部弥漫性疾病等的敏感度较低;(6)当 IgG4-RD 累及器官广泛,涉及多种疾病时给诊断带来困难。对治疗前无法行病理活检的病例,如患者对糖皮质激素治疗迅速起效可进一步辅助 IgG4-RD 的诊断,若反应不佳应警惕肿瘤性病变。中国专家共识建议应由风湿免疫科牵头,多学科合作完成 IgG4-RD 的诊断评估与治疗随访。

## 3 正确把握:血清 IgG4 水平高低

早在 2001 年日本学者就发现 AIP 患者血清 IgG4 升高,并提出血清 IgG4 水平检测可作为诊断标志物<sup>[23]</sup>。IgG 主要是浆细胞合成和分泌的一组免疫球蛋白,包括 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 等 4 个亚型,其中 IgG4 含量最低,仅占血清总 IgG 的 5% 左右。目前国内外常规采用血清 IgG4 水平升高作为 IgG4-RD 的诊断标准之一,推荐血清 IgG4  $\geq 1\ 350\ \text{mg/L}$  为诊断 IgG4-RD

的临界值<sup>[24-27]</sup>。

随着对 IgG4-RD 认识的不断加深,临床发现 IgG4-RD 患者血清 IgG4 水平升高者仅有 70% ~ 80%,一些炎性反应、过敏性疾病、癌症、感染以及 5% 健康人群 IgG4 水平也可升高<sup>[25]</sup>。同时,血清 IgG4 的浓度可能与疾病的活动有关,多器官受累者往往较高。比较观察可见头颈部病变符合 Mikulicz 综合征并伴有腺体外全身受累的患者血清 IgG4 水平最高,可达 1 170 mg/L (520 ~ 2 178 mg/L),IgG4 相关性主动脉炎患者血清 IgG4 浓度最低,约为 178 mg/L (63 ~ 322 mg/L)。部分 IgG4-RD 患者伴血清 C 反应蛋白、红细胞沉降率和 IgE 升高,补体 C3 降低,嗜酸性粒细胞增多等。血清 IgG4 水平能辅助 IgG4-RD 诊断,但缺乏特异性。部分患者可合并自身抗体等,可能与自身免疫性疾病、过敏性鼻炎、哮喘等有关,也具有辅助诊断价值<sup>[25-27]</sup>。联合 IgG4 和 CA199 可用于鉴别诊断 IgG4 相关性胰腺炎和胰腺癌,血清 IgG4 水平可高于正常值 2 倍,且血清 CA199 水平低于 85 U/ml,对区分 I 型 AIP 和胰腺癌具有重要参考价值<sup>[3,16]</sup>。

#### 4 拨开云雾:做好病理诊断与鉴别诊断

诊断 IgG4-RD 时应强调综合分析临床表现、病理特征等,做好鉴别诊断。

IgG4 相关性头颈部疾病需做好与眼眶黏膜相关组织结外边缘区淋巴瘤 (MALT 淋巴瘤)、Mikulicz 病、炎性假瘤和 Graves 病等的鉴别诊断<sup>[3,7]</sup>:(1) MALT 淋巴瘤。MALT 淋巴瘤可伴有 IgG4 阳性浆细胞数量增多和血清 IgG4 浓度升高,肿瘤细胞中等偏小并伴浆细胞浸润,借助免疫球蛋白轻链限制或淋巴细胞克隆性基因重排可帮助鉴别。(2) Mikulicz 病。属于干燥综合征亚型,以泪腺慢性硬化伴腮腺、颌下腺肿大及口眼干等症状为特征。近年来随着对 IgG4-RD 的逐渐认识,现已明确 Mikulicz 病属于 IgG4-RD,部分患者可合并特发性免疫性血小板减少性紫癜 (ITP)<sup>[5,6]</sup>。(3) 炎性假瘤。炎性假瘤是由于炎性反应等刺激形成的瘤样肿块,常发生于眼眶、唾液腺、肝和肺等器官,镜下为肉芽组织、增生的纤维组织及炎性细胞浸润等,可见不同程度纤维化,易误诊为肿瘤。眼眶炎性假瘤常伴有疼痛,而 IgG4 相关性眼病起病慢,常累及双侧泪腺,很少伴疼痛可帮助鉴别<sup>[4,5,7]</sup>。(4) Graves 病。常有甲状腺功能异常如复视和眼球运动异常,结合全身检查及影像学检查有助于鉴别<sup>[12]</sup>。

IgG4 相关性淋巴结病需和 Castleman 病、梅毒性淋巴结炎及 Rosai-Dorfman 病等进行鉴别<sup>[8]</sup>。IgG4 相关性淋巴结病淋巴结结构基本存在,部分有类似 Castleman 病的形态,但多数生发中心不萎缩,且出现大量浆细胞浸润,部分副皮质区显示不同程度纤维化,闭塞性静脉炎均不明显。掌握不同淋巴结的病理特征是鉴别诊断的基础:(1) Castleman 病。表现为淋巴滤泡萎缩,生发中心缩小伴透明变性,套区呈洋葱皮样增生,浆细胞往往散在分布于副皮质区。(2) 梅毒性淋巴结炎。大部分淋巴结包膜增厚,纤维组织增生,其中夹杂闭塞性血管炎,以血管周围大量成熟浆细胞浸润为特征,淋巴结内滤泡增生明显,滤泡间区及副皮质区可见浆细胞浸润,生发中心无明显缩小和浆细胞浸润<sup>[25]</sup>。(3) Rosai-Dorfman 病。表现为淋巴结皮质区缩小,几乎不见淋巴滤泡,髓质显著扩大,淋巴窦显著扩张,内充满吞噬

淋巴细胞或浆细胞的组织细胞,髓索变宽,较多成熟浆细胞主要位于髓索,显示典型明暗相间的组织构像<sup>[26]</sup>。需要注意的是在 Rosai-Dorfman 病老化时期,暗区会伴随纤维组织增生和浆细胞浸润,需要与 IgG4-RD 鉴别诊断。需警惕的是,IgG4-RD 可能与 Castleman 病或者 Rosai-Dorfman 病同时发生<sup>[25-26]</sup>。鉴别诊断需强调 IgG4 相关性淋巴结病大部分是其他器官 IgG4-RD 累及淋巴结,常伴发自身免疫性疾病或全身多器官受累等<sup>[8]</sup>。

临床上,如遇到难以通过动脉粥样硬化解释的血管炎者应警惕 IgG4 相关性血管炎可能。需要与以下疾病鉴别:(1) 冠状动脉粥样硬化。很少形成动脉瘤,若冠状动脉造影显示动脉瘤形成应及时排除 IgG4 相关血管炎<sup>[8,13]</sup>。(2) 大动脉炎或巨细胞动脉炎。主要累及胸主动脉及其分支,尤其是锁骨下动脉,常有明显炎性反应介质参与。而 IgG4 相关血管炎主要累及冠状动脉及其分支,至少有一个其他器官如胰腺或唾液腺累及,一般很少有炎性反应介质参与。同样,当胃十二指肠消化性溃疡经去除诱因,并抑酸、保护黏膜、根除幽门螺杆菌等治疗后,仍难以愈合或愈合后多次复发时,应警惕 IgG4-RD 可能<sup>[22]</sup>。

总之,作为临床医生,当遇到难以解释的临床症状且无法证实是恶性肿瘤时要警惕 IgG4-RD,特别是 CT 提示纤维化时应及时检测血清 IgG4 水平;作为病理医生,当遇到病变组织中较多浆细胞浸润和纤维组织增生时,要及时果断进行 IgG、IgG4 免疫组化染色以排除 IgG4-RD。只有临床与病理医师的密切配合、警钟长鸣,才能减少 IgG4-RD 的误诊和漏诊。

#### 参考文献

- [1] Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9976): 1460-4071. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (14) 60720-0.
- [2] 朱星昀,刘燕鹰,孙学娟,等. 免疫球蛋白 G4 相关疾病患者发病形式及就诊行为特征分析 [J]. *北京大学学报:医学版*, 2018, 50 (6): 1039-1043. DOI: 10. 19723/j. issn. 1671-167X. 2018. 06. 017.
- [3] 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): 192-204. DOI: 10. 3760/cma. j. cnl 12138-20200803-00726.
- [4] Goto H, Takahira M, Azumi A, et al. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2015, 59 (1): 1-7. DOI: 10. 1007/s 10384-014-0352-2.
- [5] Skillington SA, Ogden MA. IgG4-related disease and the salivary glands: A review of pathophysiology, diagnosis, and management [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2021, 54 (3): 497-508. DOI: 10. 1016/j. otc. 2021. 02. 002.
- [6] Kamiński B, Blochowiak K. Mikulicz's disease and Küttner's tumor as manifestations of IgG4-related diseases: A review of the literature [J]. *Reumatologia*, 2020, 58 (4): 243-250. DOI: 10. 5114/reum. 2020. 98437.
- [7] Dragan AD, Weller A, Lingam RK. Imaging of IgG4-related disease in the extracranial head and neck [J]. *Eur J Radiol*, 2021, 136: 109560. DOI: 10. 1016/j. ejrad. 2021. 109560.
- [8] Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: An analysis of two international cross-sectional cohorts [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78 (3): 406-412. DOI: 10.

- 1136/annrheumdis-2018-214603.
- [9] Melenotte C, Segnier J, Ebbo M, et al. Clinical presentation, treatment and outcome of IgG4-related pachymeningitis: From a national case registry and literature review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49 (3): 430-437. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.05.003.
- [10] AbdelRazek M, Stone JH. Neurologic features of immunoglobulin G4-related disease [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2017, 43 (4): 621-631. DOI: 10.1016/j.rdc.2017.06.010.
- [11] Iseda I, Hida K, Tone A, et al. Prednisolone markedly reduced serum IgG4 levels along with the improvement of pituitary mass and anterior pituitary function in a patient with IgG4-related infundibulo-hypophysitis [J]. *Endocr J*, 2014, 61 (2): 195-203. DOI: 10.1507/endocrj.ej13-0407.
- [12] Kottahachchi D, Topliss DJ. Immunoglobulin G4-related thyroid diseases [J]. *Eur Thyroid J*, 2016, 5 (4): 231-239. DOI: 10.1159/000452623.
- [13] Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, et al. IgG4-related periaortitis/periarteritis: An under-recognized condition that is potentially life-threatening [J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29: 240-250. DOI: 10.1080/14397595.
- [14] Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, et al. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease [J]. *Respir Investig*, 2016, 54 (2): 130-132. DOI: 10.1016/j.resinv.2015.09.002.
- [15] Matsui S. IgG4-related respiratory disease [J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29 (2): 251-256. DOI: 10.1080/14397595.2018.1548089.
- [16] Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology [J]. *Pancreas*, 2011, 40 (3): 352-358. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2.
- [17] Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012 [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012, 19 (5): 536-542. DOI: 10.1007/s00534-012-0521-y.
- [18] 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. DOI: 10.1007/s10157-011-0521-2.
- [19] Zhang P, Cornell LD. IgG4-related tubulointerstitial nephritis [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2017, 24 (2): 94-100. DOI: 10.1053/j.ackd.2016.12.001.
- [20] Koizumi S, Kamisawa T, Kuruma S, et al. Immunoglobulin G4-related gastrointestinal diseases, are they immunoglobulin G4-related diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19 (35): 5769-5774. DOI: 10.3748/wjg.v19.i35.5769.
- [21] Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related periaortitis/periarteritis and retroperitoneal fibrosis diagnosed based on experts' diagnosis [J]. *Ann Vasc Dis*, 2019, 12 (4): 460-472. DOI: 10.3400/avd.oa.19-00085.
- [22] Chetty R, Serra S, Gauchotte G, et al. Sclerosing nodular lesions of the gastrointestinal tract containing large numbers of IgG4 plasma cells [J]. *Pathology*, 2011, 43 (1): 31-35. DOI: 10.1097/PAT.0b013e328340e450.
- [23] 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. DOI: 10.1056/NEJM200103083441005.
- [24] 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. DOI: 10.1007/s10165-011-0571-z.
- [25] Umehara H, Okazaki K, Kawano M, et al. How to diagnose IgG4 related disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (11): e46. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211330.
- [26] Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al. The 2020 Revised Comprehensive Diagnostic (RCD) Criteria for IgG4-RD [J]. *Mod Rheumatol*, 2021, 31 (3): 529-533. DOI: 10.1080/14397595.2020.1859710.
- [27] Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79 (1): 77-87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.
- [28] Mizushima I, Yamada K, Harada K, et al. Diagnostic sensitivity of cut-off values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease [J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28 (2): 293-299. DOI: 10.1080/14397595.2017.1332540.
- [29] Ishikawa Y, Terao C. Genetic analysis of IgG4-related disease [J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30 (1): 17-23. DOI: 10.1080/14397595.2019.1621000.
- [30] Asakage M, Usui Y, Nezu N, et al. Comprehensive gene analysis of IgG4-related Ophthalmic disease using RNA sequencing [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (11): 3458. DOI: 10.3390/jcm9113458.
- [31] Yamada K, Zuka M, Ito K, et al. LatY136F knock-in mouse model for human IgG4-related disease [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (6): e0198417. DOI: 10.1371/journal.pone.0198417.

(收稿日期: 2023-01-24)