

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.04.005

• 临床研究 •

IgG4相关疾病21例临床分析

张琪¹, 南欣荣^{1,2}, 闫星泉², 张泽君¹, 赵佳雄¹, 任晓彦¹

1. 山西医科大学口腔医学院·口腔医院, 山西 太原(030001); 2. 山西医科大学第一医院口腔科, 山西 太原(030001)

【摘要】 目的 总结 IgG4 相关疾病在头颈部的临床表现, 探索其治疗方法。**方法** 对诊断为 IgG4 相关性疾病的患者 21 例, 对患者的临床资料、使用糖皮质激素及免疫抑制剂进行治疗的结果进行回顾性分析。**结果** 21 例确诊患者唾液腺体均可触及肿大质硬包块, CT 显示肿大腺体内不规则高密度影像、均匀强化, 部分患者伴有口腔、鼻腔、鼻窦、咽喉部等黏膜增厚、肿块样变, 多数患者伴有颈部淋巴结肿大, 血清 IgG4 水平升高 (≥ 1.35 g/L)。所有患者头颈部受累唾液腺、泪腺腺体、受累黏膜、淋巴结组织病理学检查均可见淋巴细胞、浆细胞浸润、IgG4 阳性浆细胞浸润, 21 例患者在使用糖皮质激素后所受累腺体内及黏膜处肿块(包括头颈部及其他组织)均消失, 临床症状得到缓解, 但随着糖皮质激素用量减少后会再次复发、甚至出现加重。**结论** 对于单个颌下腺、腮腺内肿物和伴有其他唾液腺肿大、淋巴结肿大的患者, 首选 CT 鉴别腺体内肿物性质, 并结合血液检查、病变部位组织病理学检查, 临床上明确诊断为 IgG4 相关疾病后, 使用糖皮质激素治疗以获得良好预后, 并需要长期随访, 并及时调整用药方案。

【关键词】 IgG4 相关疾病; 腮腺; 颌下腺; 泪腺; 胰腺; IgG4; 浆细胞; 淋巴细胞; 头颈部; 糖皮质激素

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)04-0258-08

【引用著录格式】 张琪, 南欣荣, 闫星泉, 等. IgG4 相关疾病 21 例临床分析[J]. 口腔疾病防治, 2022, 30(4): 258-265. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.04.005.

Clinical analysis of 21 cases of IgG4-related diseases ZHANG Qi¹, NAN Xinrong^{1,2}, YAN Xingquan², ZHANG Zejun¹, ZHAO Jiaxiong¹, REN Xiaoyan¹. 1. School of Stomatology, School of Stomatology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Stomatology, the First Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: NAN Xinrong, Email: xr_nan@sina.com, Tel: 86-351-4639886

【Abstract】 Objective To summarize the clinical manifestations of IgG4-related diseases in the head and neck, explore treatment methods. **Methods** The clinical data of 21 patients diagnosed with IgG4-related diseases were retrospectively analyzed. The clinical data and the results of glucocorticoid and immunosuppressive therapy were studied retrospectively. **Results** All patients had swollen sclerotic masses, and CT showed irregular high-density masses with uniform enhancement in the enlarged glands. Some patients had mucosal thickening and mass-like changes in the oral cavity, nose, sinuses, throat and other tissues, and most of the patients had cervical lymphadenopathy and elevated serum IgG4 levels (≥ 1.35 g/L). Histopathological examination of affected exocrine glands and affected mucosa and lymph nodes in all patients showed infiltration of lymphocytes, plasma cells and IgG4⁺ plasma cells. In 21 patients, the mass in the affected glands and mucosa (including head, neck and other tissues) disappeared, and the clinical symptoms were relieved after the application of glucocorticoids. However, with a reduction in glucocorticoids, the mass recurred or even worsened. **Conclusion** For patients with a single mass in the submandibular gland, parotid gland and other salivary glands, as well as lymph node enlargement, CT is the first choice to identify the nature of gland neoplasms. Combined with pathological examination, related auxiliary examination and peripheral blood examination are also needed to obtain

【收稿日期】 2021-04-17; **【修回日期】** 2022-01-13

【基金项目】 山西省重点研发计划项目(201803D321094)

【作者简介】 张琪, 医师, 硕士, Email: 469261904@qq.com

【通信作者】 南欣荣, 主任医师, 硕士, Email: xr_nan@sina.com, Tel: 86-351-4639886



微信公众号

a definitive diagnosis. Glucocorticoid therapy is used to achieve a good prognosis, and long-term follow-up and timely adjustment of medication regimens are required.

【Key words】 IgG4 - related diseases; parotid gland; submandibular gland; lacrimal gland; pancreas; IgG4; plasma cells; lymphocyte; head and neck; glucocorticoid

J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(4): 258-265.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from Key Research and Development Plan of Shangxi Province (No.201803D321094).

IgG4相关疾病(IgG4-related diseases, IgG4-RD) 2003年首次被日本学者报道^[1],是一种以自身免疫为病因的慢性复发性多器官纤维炎症疾病,可影响全身各组织、器官、系统,受累各部位均表现为肿块样硬化样改变,影像学上具有略高于周围正常组织密度的均质团块、增强呈均匀强化的典型表现,血清IgG4升高,受累部位出现IgG4阳性浆细胞浸润,该疾病若不能早期正确诊疗甚至会出现永久性器官损伤^[2]。IgG4-RD受影响的组织病变范围较广,在头颈部的疾病如Mikulicz's病、Küttner's瘤、桥本氏甲状腺炎、眶内炎性假瘤等,均被归为IgG4-RD^[3]。IgG4-RD好发于大唾液腺,与感染、肿瘤较难鉴别,不仅贻误患者病情,甚至常需要手术切除病变受累的腺体组织,对患者生活质量造成一定影响。笔者对21例头颈部受累IgG4相关疾病临床诊疗经验回顾性分析,为IgG4-RD临床诊疗工作提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象

2018年7月至2021年3月于山西医科大学第一医院口腔科诊治的21例IgG4-RD患者,收集患者一般资料及血清学、CT、组织病理学、免疫组化检查结果进行回顾性分析。共纳入男性20例,女性1例,年龄42~77岁,伦理审批号:[2021]伦审字(K049)号。

1.2 诊断标准

根据2011年日本学者制定的IgG4-RD的诊断标准^[4]:①器官弥漫性肿大或特征性结节、肿块、肿大等表现或器官功能障碍;②血清IgG4水平 ≥ 1.35 g/L;③组织病理学:IgG4阳性浆细胞浸润(>10 个细胞/高倍视野(high-power field, HPF)和IgG4/IgG细胞比率 $>40\%$ 。符合标准①、②、③即确诊,①和②疑诊该病,满足①和③则拟诊该病。对于上述诊断标准不能确诊的患者,则根据IgG4-RD 2019年美国风湿病学会(American College of Rheumatol-

ogy, ACR)/欧洲风湿病专家共识分类标准^[2],结合全面的检查和器官特异性标准进行诊断。

1.3 治疗与随访

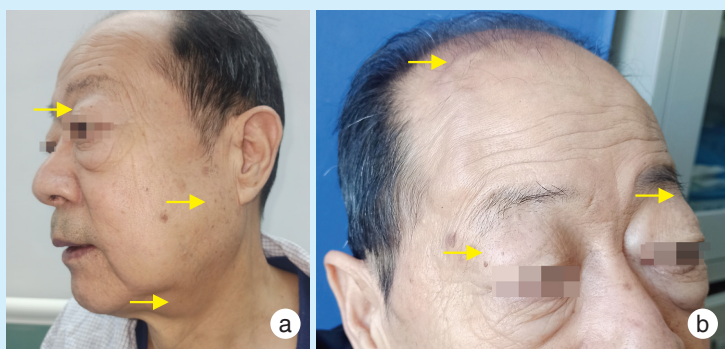
21例患者确诊后需口服泼尼松 $0.6\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 或甲泼尼龙 $0.4\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,使用4周,第5周开始每7日使用剂量减少 $5\text{ mg}/4\text{ mg}$ (泼尼松/甲泼尼龙),最终减少至每日 $5\text{ mg}/4\text{ mg}$ (泼尼松/甲泼尼龙)的维持剂量,建议终身使用糖皮质激素;激素维持时间至少6个月,建议维持1年后根据实验室以及相关辅助检查结果,无复发现象后给予停药,但是仍需定期复查。21例患者中,15例患者在初次口服糖皮质激素的1个月联合使用免疫抑制剂:9例使用免疫抑制剂环磷酰胺 $0.4\text{ g}/2\text{周}$ (每2周使用1次,1次剂量 0.4 g),3例使用甲氨蝶呤 $10\text{ mg}/\text{周}$ (每周1次,1次剂量 10 mg),2例使用来氟米特 $20\text{ mg}/\text{日}$,1例使用霉酚酸酯 $0.5\text{ g}/\text{日}$ 。通过门诊复诊(1次/月)、电话随访,随访时间为1~28个月,每6个月复查颌面颈部、胸部CT,根据临床症状变化、实验室检查结果和影像学结果调整用药。

2 结果

2.1 临床表现

21例患者平均年龄(61.57 ± 8.99)岁,多见于中老年男性患者(男女比例20:1),主要特点是颌下腺、腮腺、泪腺腺体肿大、腺体实质化,常表现为腺体双侧先后对称性肿大(图1),多数患者伴有口、鼻、咽喉黏膜增厚、实质性变及颈部淋巴肿大硬化,甚至出现颌面颈部血管受累,多数患者累及全身其他器官及系统,最初出现器质性病变临床表现到确诊间隔1个月~9年,血清IgG4水平升高20例,占95.0%。

2.1.1 主要唾液腺增大 ①颌下腺:单侧4例,占19.0%;双侧9例,占42.8%;②腮腺10例,占47.6%;③泪腺11例,占52.4%;④舌下腺2例,占9.5%;⑤副腮腺5例,占23.8%;⑥颌下腺、腮腺、泪腺均



a: arrows indicated that parotid gland, lacrimal gland and submandibular glands were swollen; b: arrows indicated bilateral lacrimal gland enlargement and the right superficial temporal arteriophlebitis in frontal branch

Figure 1 Typical clinical manifestations of IgG4 related diseases

图1 IgG4相关疾病典型临床表现

受累9例,占42.9%。

2.1.2 头颈部其他病变 ①鼻、鼻窦黏膜增厚、占位12例,占57.1%;②口腔、咽、喉黏膜增厚、占位9例,占52.8%;③单侧颈淋巴结 $R_{\max} \geq 2$ cm 3例,占14.3%,颈部多发淋巴结肿大 $R_{\max} < 2$ cm 16例,占76.2%;④甲状腺受累3例,占14.3%;⑤视觉异常2例,占9.5%;⑥听觉异常3例,占14.3%。

2.1.3 其他表现 ①过敏性疾病14例,占66.7%;②间质性肺炎15例,占71.4%;③肝胆胰系统受累4例,占19.0%;④腹主动脉系统受累10例,占47.6%。

2.2 影像学检查与鼻咽喉纤维镜检查

IgG4相关疾病的颌面颈部CT影像学表现主要为颌下腺、腮腺、泪腺肿大,可呈结节状或弥散状;胸腹部CT可见肺门、纵隔有不规则肿大的淋巴结,主动脉、胰腺、肾等重要脏器改变(图2、图3)。

2.2.1 颌面颈部CT与鼻咽喉纤维镜检查表现 在头颈部外分泌腺体内(颌下腺、腮腺、泪腺)内,可见密度均匀一致,均匀强化的高密度影像,在腮腺、颌下腺可出现结节型(图2a)、弥散型(图2b、2c)不同表现,鼻咽喉纤维镜检查下可见咽侧壁黏膜增厚、咽后壁黏膜增厚(图2d);部分患者可累及泪腺(图2e)、副腮腺(图2b)、眶内侧(图2f);多数受累的患者鼻、咽、鼻旁窦出现黏膜增厚,影像学表现为略低于肌肉密度的不规则高密度影像,但所有肿物增强扫描呈均匀强化,鼻咽喉纤维镜检查下可见受累部位黏膜较正常处隆起,弥散性水肿,无明显边界,黏膜表面与正常无明显差异(图2g~2i);在甲状腺中平扫可见部分高密度团块(图2j),但病变区域强化较正常组织差,颌面颈部受累区域的淋巴结呈均质状,增强扫描均匀强化。

2.2.2 胸腹部CT表现 行胸腹部检查后,可见肺部气管壁增厚、肺门、纵隔多伴有不规则肿大淋巴结、伴腋淋巴结肿大,可出现肺炎(图3a)及脊柱旁

带状软组织(图3b);胰腺体积增大,密度略增高,出现典型的“腊肠”样改变,胰腺周围出现低密度影(图3c);部分肾盂增厚、软组织增厚,双肾皮质低密度区;扫描视野内主动脉、腹主动脉、髂动脉、股动脉周围、外侧组织增厚,动脉管壁增厚,冠状动脉病可见钙化斑块,血管壁环状强化。

2.3 头颈部病变组织病理学及免疫组化染色

2.3.1 大体标本 颌下腺:多数结节型肿物位于腺体外侧面,剖面可见部分腺体实质性病变,质地较正常腺体硬,较混合瘤略软,剖面呈浅橘色、均质,可见腺小叶条纹,呈“蜜蜡样”,可见明显边界;部分病程较短患者,可见病变组织与正常腺体无明显差异,仅质地较硬,光泽略高(图4)。

腮腺:弥散型病变部分腺体组织可见与正常腺体组织无明显边界,术中辨识度较差,肿物质地较正常腺体组织硬、腺泡体积大、剖面均质状。

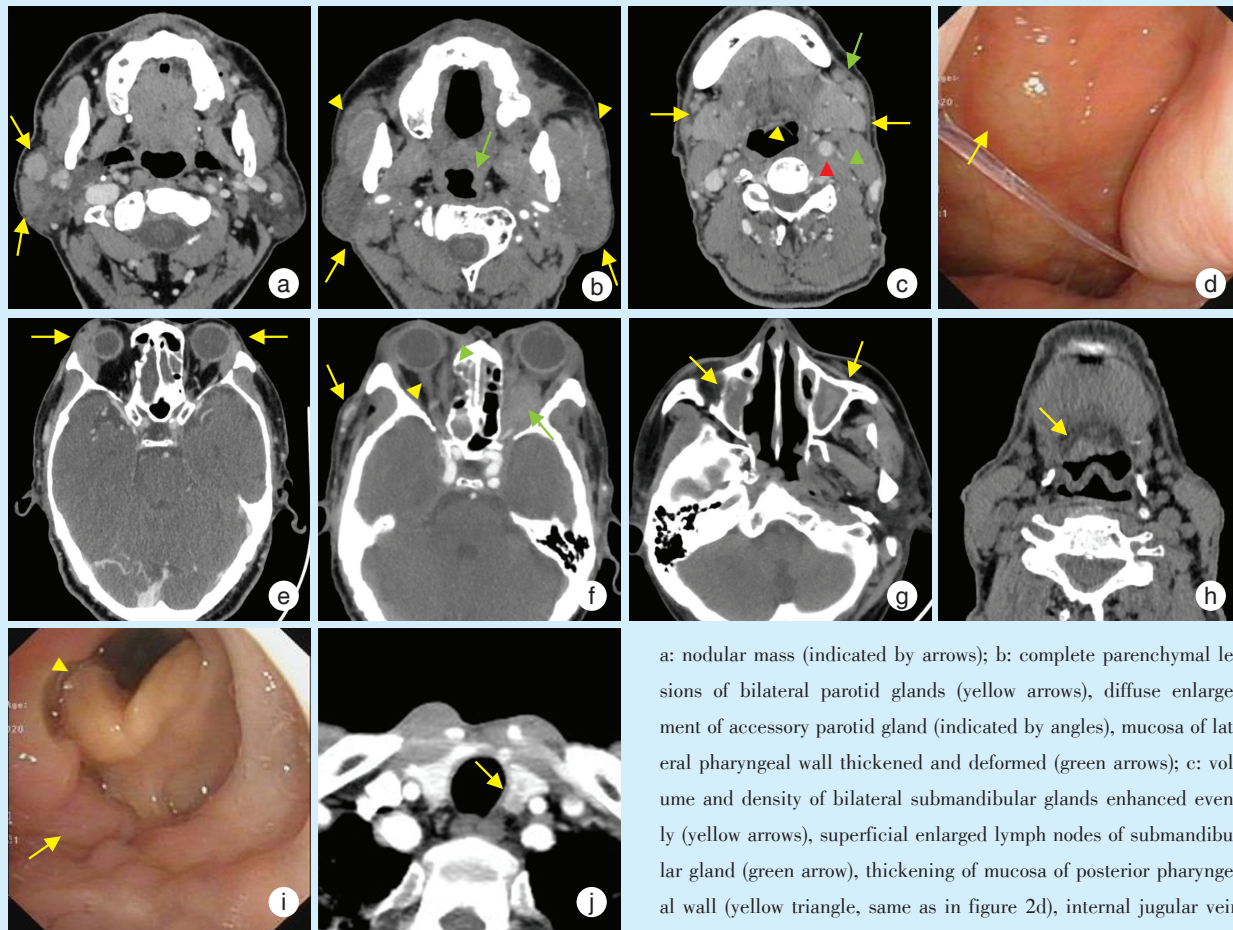
淋巴结:多数可见面动静脉浅面颌下淋巴结肿大(图4),活动度好,与周围无粘连,包膜完整,质地偏硬,剖面暗粉红色均质状。

2.3.2 组织病理学及免疫组化检查 颌下腺、腮腺送检标本中均可发现典型的IgG4-RD病理学表现:腺体以主导管为中心,大量炎细胞、浆细胞浸润、伴淋巴滤泡形成;部分腺体实质萎缩,腺小叶边缘可发现正常腺体组织(图5a);小叶间隔增宽,腺体实质纤维化(席状纹)(图5b),仅1例患者标本中可见闭塞性静脉炎。

淋巴结镜下仅可见密集淋巴细胞浆细胞浸润、淋巴滤泡增生,无纤维化、闭塞性静脉炎表现。

电子鼻咽喉镜切取鼻、咽、喉等黏膜处肿块样改变,仍可见大量密集淋巴细胞、浆细胞浸润、部分黏膜糜烂溃疡。

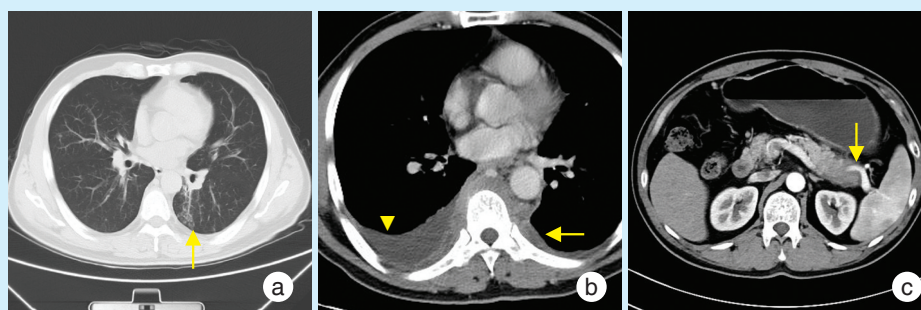
以上所有送检标本免疫组化均可见IgG4阳性浆细胞浸润(图5c)。



a: nodular mass (indicated by arrows); b: complete parenchymal lesions of bilateral parotid glands (yellow arrows), diffuse enlargement of accessory parotid gland (indicated by angles), mucosa of lateral pharyngeal wall thickened and deformed (green arrows); c: volume and density of bilateral submandibular glands enhanced evenly (yellow arrows), superficial enlarged lymph nodes of submandibular gland (green arrow), thickening of mucosa of posterior pharyngeal wall (yellow triangle, same as in figure 2d), internal jugular vein occlusion (green triangle), common carotid artery wall thickening, rough edge (red triangle); d: (fiber nasopharyngeal laryngoscope) mucosa of posterior pharyngeal wall was swollen, thickened and edematous; e: homogeneous and symmetrical enhancement of bilateral lacrimal gland in volume and density (yellow arrows); f: homogeneous mass in left eyeorbit (green arrow), annular enhancement of temporal arteriovenous (yellow arrow), right optic nerve was thickened (yellow triangle); irregular mass in medial orbital wall (green triangle); g: density of bilateral maxillary sinus increased, mucosa was thickened, and space in the sinus cavity was solid (as arrows indicate); h: thickness and density of pharyngeal mucosa increased (as arrow indicates); i: thickening and deformation of epiglottis, mucosal edema (as triangle indicates); as arrow indicates, swelling and edema of lateral pharyngeal mucosa (arrow in figure 2h); j: heterogeneous enhancement was seen in left thyroid (yellow arrow)

Figure 2 Maxillofacial region CT images and nasolaryngological fibroscopy examination of IgG4-related diseases

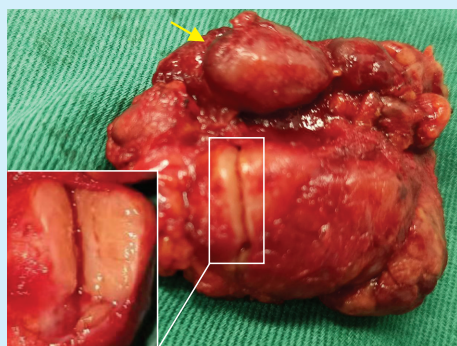
图2 IgG4相关疾病颌面部CT与鼻咽喉纤维镜检查



a: pneumonia-like change (indicated by arrow); b: paravertebral band-like soft tissue in thorax (indicated by arrow), right retropleural inflammatory exudation (indicated by angle); c: "sausage-like" pancreas with surrounding rim of hypodensity (indicated by arrow)

Figure 3 Thoracoabdominal region CT images of IgG4-related diseases

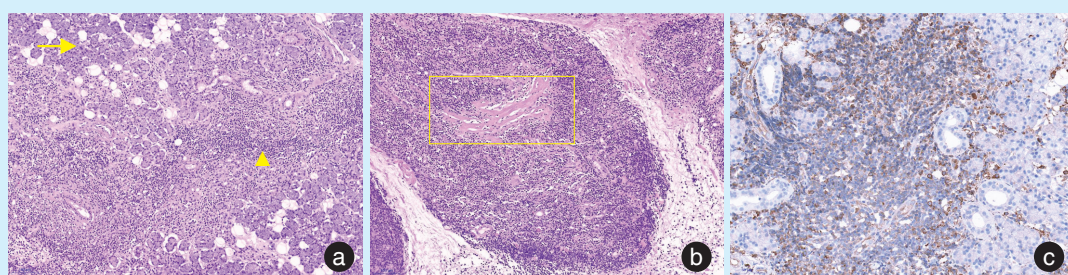
图3 IgG4相关疾病胸腹部CT图像



Consolidation of gland tissue located on outer surface of submandibular gland, with wax-like changes that were homogeneous with visible lobular stripes. Arrow indicates enlarged lymph nodes on surface of gland

Figure 4 Gross specimen of submandibular gland and tumor

图4 颌下腺及肿物大体标本



a: large number of lymphocytes and plasma cells infiltrated center of glandular lobule, some glands atrophied (as angle indicates), and some marginal glands retained normal morphology (as arrow indicates), HE ($\times 100$); b: normal glandular structure disappeared, with dense lymphocytic plasma cell infiltration and mat-like stria in center (as shown in box) ($\times 100$); c: large number of IgG4 positive plasma cells infiltrated center of glandular lobules ($\times 200$)

Figure 5 Histopathological and immunohistochemical images of IgG4-related diseases in submandibular gland

图5 IgG4相关疾病颌下腺组织病理学及免疫组化图片

2.4 血清学特点

血清学 IgG4 水平升高是 IgG4-RD 的诊断标准之一 (≥ 1.35 g/L 为阳性), 21 例患者中有 20 例患者血清 IgG4 不同程度升高, 仅 1 例患者正常。21 例患者主要检验结果见表 1。

表1 实验室检验结果

Table 1 Lab test results

Item	Value		Normal
	Mean	Range	
Serum IgG4/(g/L)	13.46	0.43-38	< 1.35
Serum IgG/(g/L)	29.26	14.34-60	8.60-17.40
C3/(g/L)	0.80	0.41-1.60	0.70-1.40
C4/(g/L)	0.21	0.07-0.50	0.10-0.40
ESR/(mm/h)	49.50	4-120	0-16
CRP/(mg/L)	10.14	2.30-34.80	<6.00
FT3/(pmol/L)	4.26	1.84-7.32	3.50-6.00
FT4/(pmol/L)	10.03	4.65-13.50	7.86-14.41
TSH/(pmol/L)	3.55	2.12-9.57	0.43-5.08

ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C reactive protein; FT3: free triiodothyronine; FT4: free thyroxine; TSH: thyroid stimulating hormone

肾脏受累时, 会出现补体 C3、C4 降低。甲状腺受累时, 患者游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4) 也会出现相应降低, 以及促甲状腺素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 的升高。

部分患者的血清 IgG、血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 也会出现不同程度升高, 在临床上应该排除感染性疾病, 这三项血液检查指标可用以评估 IgG4 相关疾病是否处于活动期。

2.5 治疗结果

21 例患者, 主要采用口服糖皮质激素: 泼尼松 0.6 mg/(kg·d) 或甲泼尼龙 0.4 mg/(kg·d) 治疗 4 周, 之后逐渐减量至每日 5 mg/4 mg (泼尼松/甲泼尼龙), 复发患者为 10 mg/d。病史较长 (>6 个月), 血清 IgG4 趋于正常, 但恢复正常仍需要较长时间, 影像学检查可见受累腺体体积缩小, 肿物消失, 病情得到缓解。但是有 12 例患者尽管严格遵守医嘱使用药物, 仍出现复发, 复查血液指标可见血清

IgG4再次明显升高,增加了糖皮质激素使用量至初始剂量病情可得到再次缓解。

3 讨论

3.1 IgG4-RD头颈部临床表现

虽然IgG4-RD已被逐渐被医疗工作者所认识,但其发病率和流行情况尚不清楚。该疾病多见于男性,男女比例为3:1,且多数患者为中老年人。研究表明,长期暴露于溶剂、工业粉尘、工业油或聚合物可增加易感人群患IgG4-RD的风险^[5],目前致病原因仍不清楚。

自身免疫性胰腺炎、涎腺炎(颌下腺多见)、泪腺炎和IgG4相关腹膜后纤维化是最常见的疾病特征。在头颈颌面部典型临床表现为颌下腺、腮腺、泪腺的腺体先后硬化、增大,多呈双侧对称性肿大包块,多数患者伴有颈部淋巴结肿大,也常出现眼球突出、视力降低,听力减低或丧失、过敏性鼻炎、鼻阻塞、吞咽异物感明显等症状,并且检查发现鼻腔、鼻窦、咽、喉、舌、口腔黏膜等处出现黏膜增厚、肿块样改变。

IgG4-RD在头颈部的早期诊断仍是难点,部分患者就诊原因是单侧颌下腺肿大、硬化,临床表现易与混合瘤易混淆,但是IgG4-RD患者疾病进展较快,3~6个月即可出现单侧颌下腺实质性的硬化,并且在影像学CT检查上有一定的差异。Li等^[6]认为多数患者早期出现口干、眼干等表现,但本研究中患者早期并未出现腺体分泌不足表现,而是有长期鼻咽部过敏反应的表现,如流涕及眼、鼻、咽部瘙痒等,这与Maughan等^[7]的观点相类似,此外14例患者患有多年的哮喘、过敏性鼻炎,并有长期粉尘接触史,提示这种疾病可能和超敏反应有关^[8]。若单侧部位病变不及时给予治疗,会出现对侧、其他腺体的累及,造成器官功能的丧失甚至危及生命,早期诊断治疗至关重要。

3.2 IgG4-RD的影像学表现

本组病例颌面部CT显示,IgG4-RD患者不仅出现外泌腺体肿大硬化,也可出现鼻、咽、喉部黏膜组织结构异常改变。所有患者CT均显示颌下腺浅面淋巴结增大、并且颈部多发淋巴结肿大,单纯依靠影像学不能很好与恶性淋巴瘤相鉴别,另外多数患者(9/16)(部分患者未行鼻咽显微喉镜检查)鼻咽部黏膜呈肥大增厚样改变,需要和恶性淋巴瘤以及鼻咽鳞状细胞癌相鉴别,此类患者使用电子纤维鼻咽喉镜临床检查并切取病检有一定

意义。

部分(7/21)患者行颌面颈部MRI检查可发现,受累腺体通常在T2加权图像上表现出均匀一致的低-中等信号强度,而在T1加权图像上表现出低信号强度(相对于肌肉等强度),在使用造影剂后有均匀增强。部分患者初次就诊时携带有颌下腺颈部超声既往检查结果,主要特点表现为下颌腺浅部不规则低回声带及腺体内部的蜂窝样多发性小囊状低回声,对于结节型病变使用造影剂增强扫描后可见自周边向心性增强,均匀强化,并可见结节病变周围出现完整线状增强^[9],这种特殊的声学表现易与颌下腺混合瘤混淆。尽管PET-CT对于评估IgG4-RD患者治疗前多器官受累的程度以及监测后续治疗可以提供重要依据^[10],但是由于PET-CT的价格较为昂贵,并未常规使用。

本组病例大多病史较长(≥ 6 个月),不仅颌面头颈部受累,(15/21)肺部CT显示间质性疾病、肺纤维化、纵隔区域以及腋下淋巴结的增大甚至出现脊柱旁带状软组织、胸腔积液,(6/21)腹膜后纤维化,患者出现主动脉(胸主动脉、髂总动静脉、颈总动静脉)钙化斑块(8/21),1例患者右侧颌下浅表动静脉受累、并且左侧颈内静脉出现闭塞,提示IgG4相关疾病可侵犯中小血管系统,(4/21)肝、胆、胰、肾脏受累,均提示胸腹部检查的重要性。

3.3 IgG4-RD组织病理学特点及活检取材方法

IgG4-RD组织病理学特点主要为:炎症细胞浸润、间质纤维化和闭塞性静脉炎,前两点与其他研究结果^[11]一致;闭塞性静脉炎是最具有特异性的组织学特征,但本研究中检出率并不高,分析原因可能与弹性纤维染色有关,其不仅需要在较低倍数镜下仔细寻找微小动脉伴行的静脉,还需要使用不同染色方法对弹性纤维进行鉴别^[12]。

在自身免疫性胰腺炎中多采用细针穿刺活检,需要超声下辅助定位穿刺^[13],Liu等^[14]在颌下腺、腮腺病变腺体曾使用粗针(芯针)活检(core needle biopsy),尽管这种方法能够尽可能降低对患者的损伤,但是这种方法操作难度较大,穿刺组织量小,不同取材部位影响诊断结果^[15],因此使用细针穿刺活检在临床上并非最好的选择。

唇腺活检有一定的阳性率,但唇腺活检的准确性存在一定差异性^[16]。颌下腺、腮腺切除肿物送组织病理学检查更有助诊断。为减少对患者唾液腺功能影响,Li等^[6]等在颌下腺浅面局部切取活

检,这种方法尽管可以切取大量组织,较为可靠,但局部切取活检的部位仍受术者主观经验的影响,并且有损伤面神经下颌缘支可能。

手术取材导致单侧的腺体缺失、腺体完整性被破坏、若累及副腮腺可能会损伤腮腺导管,都会导致患者自觉术后唾液量分泌减少。与 Matsushima 等^[17]研究一致,本组病例累及鼻、鼻旁、咽、喉黏膜等部位,(19/21)患者可见颌下腺浅面淋巴结肿大,其中3例患者主诉因该部位肿大淋巴结就诊,临床检查质地较硬,初诊时与鳞癌淋巴结阳性转移患者不能很好鉴别,通过CT检查发现颈部淋巴结受累晚于鼻、咽、喉黏膜、外分泌腺体等部位,因此对血清IgG4阳性患者完善颌面部CT后,在鼻黏膜、咽喉等增厚不规则肿块处,局部麻醉下使用电子鼻咽喉镜行局部组织切取活检术,这样不仅能够排除外鼻咽喉部鳞状细胞癌,也能够与恶性淋巴瘤相鉴别,不仅可更好保留唾液腺体,对美观要求较高及有手术禁忌的患者也是一个选择。

3.4 鉴别诊断

3.4.1 舍格伦综合征 多见于中老年女性,多个外分泌腺体肿大,腮腺最先受累,并伴有口干、眼干等症状,血液检查抗SSA(RO)、抗SSB(La)等自身抗体多数呈阳性。组织病理表现:淋巴细胞浸润、可见肌上皮岛、无纤维结缔组织增生。IgG4染色为阴性^[18]。腮腺CT可见:腺体肿大、密度不均、可见弥散点状、结节、团块状密度增高影,可见钙化及低密度囊性区,增强扫描可见不均匀强化^[19]。

3.4.2 恶性淋巴瘤 多发成年人,男性多见,主要表现为淋巴结肿大,累及颈部、腋下等,口腔颌面部多出现在腮腺内,较有弹性,也可发生于舌根、腭、颊、唇牙龈等部位。病理学上霍奇金淋巴瘤内均有 Reed-Sternberg 细胞以及各种炎性细胞浸润,非霍奇金淋巴瘤呈织淋巴细胞、碗状细胞克隆性肿瘤性增生浸润,CT上多表现为淋巴结呈圆形、椭圆形软组织团块、边界清晰、光滑、密度均匀,口、鼻、咽软组织肿胀增厚及形成团块样改变^[20],有文献报道结节性硬化霍奇金淋巴瘤中IgG4阳性浆细胞增加^[21],因此局部活检时需要注意需结合血液检查以明确诊断。

3.4.3 嗜酸性淋巴肉芽肿 多见中老年男性,腮腺肿胀、无痛性肿块,伴有局部皮肤瘙痒、色素沉着,常有过敏症状,血液嗜酸性细胞明显增高,IgE水平明显升高^[22]。组织学上可见密集淋巴细胞浸润、有规则的淋巴滤泡、局灶嗜酸性细胞浸润、有

微脓肿;免疫组化可见大量IgE阳性细胞浸润,可见少量IgG4阳性细胞浸润,CT可见边界清晰结节或肿块、也可见边界不清的斑片状改变,均伴有颈部多发淋巴结肿大^[23]。

IgG4-RD诊断中,完善颌面部CT后,应着重关注双侧颌下腺、腮腺、泪腺、鼻窦、上颌窦、鼻旁窦这些部位有无受累,并且应行血液检查,血细胞分析可作为感染鉴别依据,本研究中,3例患者血液中嗜酸性粒细胞百分比高于正常值,单纯血细胞分析中嗜酸性细胞不能作为鉴别嗜酸性淋巴肉芽肿依据,抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)可用以排除 ANCA 性血管炎,抗提取核抗原(extracted nuclear antigens, ENA)可用以鉴别其它结缔组织疾病:Castleman's 病、系统性红斑狼疮、Sjogren's 综合征等,在临床检查不能明确诊断时,需在病变部位行局部活检,用以明确诊断。

3.5 治疗经验

目前对于该疾病主要的治疗经验皆为个案报道以及小范围系列报道,糖皮质激素是治疗IgG4相关疾病首选药物,所有患者在使用一定剂量的激素临床症状都会得到相应改善。21例患者服用甲泼尼龙/泼尼松2天至1周后肿块会明显缩小、质地变软。1个月后临床检查可见患者头颈部腺体及全身其他受累组织基本恢复正常,但是血液检查指标,如因疾病所升高的IgG4、IgE、IgM、ESR等指标的改变仍需更长的时间,IgG4和ESR长期高于正常指标,并出现不规则波动^[24],本组病例中有15例患者联合使用了免疫抑制剂,通过1~28个月的随访发现(12/21)例患者在诊断后即使积极服用糖皮质激素,随着每日激素用量的递减,原本改善的病情会再次出现复发,而且原先未累及的全身系统及组织也会受累,且这种情况多发生在每日用药递减至5 mg/d时,与 Shirakashi 等^[25]的结果相似。因此所有患者在积极使用药物前,仍建议完善胸腹部相关检查,患者应密切随访临床情况、每1~3个月应完善血液检查,根据指标及临床变化,积极调整用药方案。尽管指南建议联合使用免疫抑制剂,但是由于部分患者拒绝以及样本量偏少,尚不清楚免疫抑制剂与IgG4相关疾病复发之间的关系。文献报道B细胞消耗药物(利妥昔单抗等)可能成为二线治疗方案^[26],因为药物价格昂贵,本组病例在临床未使用。由于本研究患者样本量偏少,IgG4-RD的最佳治疗方案仍有待探究。

[Author contributions] Zhang Q processed the research, analyzed the data, and wrote the article; Nan XR designed the study; Yan XQ, Zhang ZJ, Zhao JX, Ren XY revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] 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. doi: 10.1007/s00535-003-1175-y.
- [2] 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]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 79(1): 77-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.
- [3] Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease [J]. *Mod Rheumatol*, 2006, 16(6): 335-340. doi: 10.1007/s10165-006-0518-Y.
- [4] 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.
- [5] Wenniger L, Culver EL, Beuers U. Exposure to occupational antigens might predispose to IgG4-related disease[J]. *Hepatology*, 2014, 60(4): 1453-1454. doi: 10.1002/hep.26999.
- [6] Li W, Chen Y, Sun ZP, et al. Clinicopathological characteristics of immunoglobulin G4-related sialadenitis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1): 186. doi: 10.1186/s13075-015-0698-y.
- [7] Maughan EF, Michaels J, Miller B, et al. Primary immunoglobulin G4-related laryngeal disease: a case series and review of literature [J]. *Clin Med Insights Case Rep*, 2020, 13: 1179547620960197. doi: 10.1177/1179547620960197.
- [8] Aboulain S, Miquel TP, Maya JJ. Immunoglobulin G4 (IgG4)-related sialadenitis and dacryoadenitis with chronic rhinosinusitis [J]. *Cureus*, 2020, 12(8): e9756. doi: 10.7759/cureus.9756.
- [9] Li W, Xie XY, Su JZ, et al. Ultrasonographic features of immunoglobulin G4-related sialadenitis[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(1): 167-175. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.09.014.
- [10] Berti A, Della-Torre E, Gallivanone F, et al. Quantitative measurement of 18F-FDG PET/CT uptake reflects the expansion of circulating plasmablasts in IgG4-related disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(12): 2084-2092. doi: 10.1093/rheumatology/kex234.
- [11] Seifert G. Diseases of the salivary glands: pathology - diagnosis - treatment-facial nerve surgery[M]. Tokyo: Thieme, 1986.
- [12] Detlefsen S. IgG4-related disease: microscopic diagnosis and differential diagnosis[J]. *Pathologe*, 2019, 40(6): 619-626. doi: 10.1007/s00292-019-00685-8.
- [13] Yoon SB, Moon S, Song TJ, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration *versus* biopsy for diagnosis of autoimmune pancreatitis: systematic review and comparative meta-analysis[J]. *Dig Endosc*, 2020: 13866. doi: 10.1111/den.13866.
- [14] Liu Y, Yang F, Chi X, et al. Needle biopsy compared with surgical biopsy: pitfalls of small biopsy in histological diagnosis of IgG4-related disease[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 54. doi: 10.1186/s13075-021-02432-y.
- [15] Notohara K, Kamisawa T, Kanno A, et al. Efficacy and limitations of the histological diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis with endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy with large tissue amounts[J]. *Pancreatol*, 2020, 20(5): 834-843. doi: 10.1016/j.pan.2020.05.026.
- [16] Zhang YY, Hong X, Wang Z, et al. Diagnostic utility of submandibular and labial salivary gland biopsy in IgG4-related sialadenitis[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(12): 3715-3721. doi: 10.1007/s10067-020-05097-1.
- [17] Matsushima K, Ohira S, Matsui H, et al. IgG4-related disease with pseudotumor formation in the larynx[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2020, 47(2): 305-308. doi: 10.1016/j.anl.2019.05.008.
- [18] Hong X, Li W, Xie XY, et al. Differential diagnosis of IgG4-related sialadenitis, primary Sjögren syndrome, and chronic obstructive submandibular sialadenitis[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 55(2): 179-184. doi: 10.1016/j.bjoms.2016.10.021.
- [19] Sun Z, Zhang Z, Fu K, et al. Diagnostic accuracy of parotid CT for identifying Sjögren's syndrome[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(10): 2702-2709. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.12.034.
- [20] Abdelwahed HM. Non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity and maxillofacial region: a pathologist viewpoint[J]. *Expert Rev Hematol*, 2018, 11(9): 737-748. doi: 10.1080/17474086.2018.1506326.
- [21] Nowak V, Agaimy A, Kristiansen G, et al. Increased IgG4 positive plasma cells in nodular-cleaving Hodgkin lymphoma: a diagnostic pitfall[J]. *Histopathology*, 2019, 76(2): 244-250. doi: 10.1111/his.13965.
- [22] Yang J, Hua Q, Jie R, et al. Eosinophilic hyperplastic lymphogranuloma: clinical diagnosis and treatment experience of 41 cases[J]. *Am J Otolaryngol*, 2017, 38(5): 626-629. doi: 10.1016/j.amjoto.2017.07.007.
- [23] Zhang R, Ban XH, Mo YX, et al. Kimura's disease: the CT and MRI characteristics in fifteen cases[J]. *Eur J Radiol*, 2011, 80(2): 489-497. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.09.016.
- [24] Hong X, Zhang YY, Li W, et al. Treatment of immunoglobulin G4-related sialadenitis: outcomes of glucocorticoid therapy combined with steroid-sparing agents[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 12. doi: 10.1186/s13075-017-1507-6.
- [25] Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, et al. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10262. doi: 10.1038/s41598-018-28405-x.
- [26] Campochiaro C, Della-Torre E, Lanzillotta M, et al. Long-term efficacy of maintenance therapy with Rituximab for IgG4-related disease[J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 74: 92-98. doi: 10.1016/j.ejim.2019.12.029.

(编辑 张琳, 曾曙光)



官网