

• 病例报告 •

以颈淋巴结肿大为首表现的 IgG4 相关性疾病 1 例及文献复习

徐凯¹ 程恒辉² 陆翔¹

[关键词] IgG4 相关性疾病;颈淋巴结病

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.04.018

[中图分类号] R551.2 [文献标志码] D

A case of IgG4-related disease with initial clinical manifestation of neck lymph nodes enlargement and literature review

Summary A 58 years old male came to our hospital with chief complaint of a persistent neck mass on his right neck. The size of this neck mass was 5 cm×3 cm. After a surgery of removing two largest lymph nodes in his neck, as well as immunohistochemistry staining, the diagnosis of IgG4 related disease was reached.

Key words IgG4 related disease; neck lymphadenopathy

IgG4 相关性疾病(IgG4 related disease, IgG4-RD)是一组由 IgG4+ 淋巴细胞介导的多器官全身系统性慢性自身免疫疾病。关于头颈部 IgG4 相关性淋巴结病国内外鲜有文献报道^[1], 现报道 1 例以颈淋巴结肿大为首表现、以局灶进行性生发中心转化为病理特征的 IgG4-RD, 并进行文献复习。

1 病例报告

患者,男,58岁,因“发现右侧颈部包块半年余”入院。患者半年前无意中右侧颈部肿块,并逐渐增大。患者平素无发热、咳嗽、腹痛,局部无红肿、疼痛。外院颈部淋巴结 B 超示:双侧颈淋巴结肿大,右侧肿大淋巴结中一枚 5 cm×3 cm 大小。既往无特殊,否认猫、狗接触史;否认过敏史;否认传染病及家族遗传史。入院查体:生命体征稳定,右侧颈部可触及数个肿大淋巴结,质软,融合成团,最大直径达 3~4 cm,双侧扁桃体无红肿,咽喉未见明显新生物。入院诊断:颈部包块(淋巴瘤待排)。入院后实验室检查血常规、血生化均在正常范围内,胸片及心电图检查均无明显异常。

入院后在全身麻醉下行颈部包块切除活检术,术中发现右侧颈血管鞘周围数枚肿大淋巴结,融合成团,沿淋巴结包膜外切除其中两枚较大淋巴结,分别为 5.0 cm×3.0 cm×2.5 cm 和 2.0 cm×1.5 cm×0.5 cm 大小,术腔放置引流片,逐层缝合,局部加压包扎。术后病理科阅片怀疑 IgG4-RD,建议查患者血清 IgG4 浓度,返回血清 IgG4 浓度为 3.33 g/L,血清 IgG1、IgG2、IgG3 均在正常范围内。组织样本免疫组织化学:浆细胞 Mum-1

(+),CD38(+),IgG4(部分+),IgG4+/IgG 比例约 50%,IgG4 阳性细胞数约 100 个/HPF, κ 、 λ (散在+);滤泡 CD20(+),CD20(阳性对照)(+),CD19(+),CD22(+),PAX-5(+),CD79 α (+),CD10(+),BCL-6(+),IgD(套区+),BCL-2(-),CyclinD1(-),C-myc(-),CD30(-),HHV8(-),P53(散在+,野生型),CD21、CD23、CD35(FDC网+),MCM2(LI生发中心高),Ki-67(LI生发中心高)。病理诊断:(右颈部)淋巴结反应性增生,伴局灶进行性生发中心转化,请结合临床排除 IgG4-RD(图 1)。

继续行相关实验室检查,查血清 IgE:57.1 IU/mL(参考值 \leq 100 IU/mL),ESR:5 mm/L(参考值 0~15 mm/L),CRP:0.36 mg/L(参考值 0~5 mg/L)。颈部 MRI 显示:双侧颌下腺导管稍扩张,建议结合临床;双侧颌下淋巴结增多,颈血管鞘淋巴结增多,部分增大。PET-CT 显示:①右侧颈部 II-IV 区淋巴结增多,部分增大,代谢增高;双侧颌下腺代谢轻度增高,不排除 IgG4-RD 可能,请结合临床;②纵隔 4R 区淋巴结增大,代谢轻度增高,建议观察;③右侧扁桃体炎性病变可能;④双肺肺大泡。

血清学检查结合患者的病理诊断,并请风湿免疫科专家会诊,确诊为 IgG4-RD。给予患者泼尼松 35 mg 口服,1 次/d,使用半个月后复查血清 IgG4 为 2.34 g/L,触诊颈部淋巴结未见明显肿大。

2 讨论

IgG4-RD 发病率为 0.28/10 万~1.08/10 万,属罕见病,2010 年明确命名。其发病机制尚未明确,目前认为主要是辅助性 T 细胞 2(T helper cells 2, Th2)所介导的免疫反应,通常伴有 Th2 活化、Treg 增高,从而导致组织嗜酸粒细胞、浆细胞

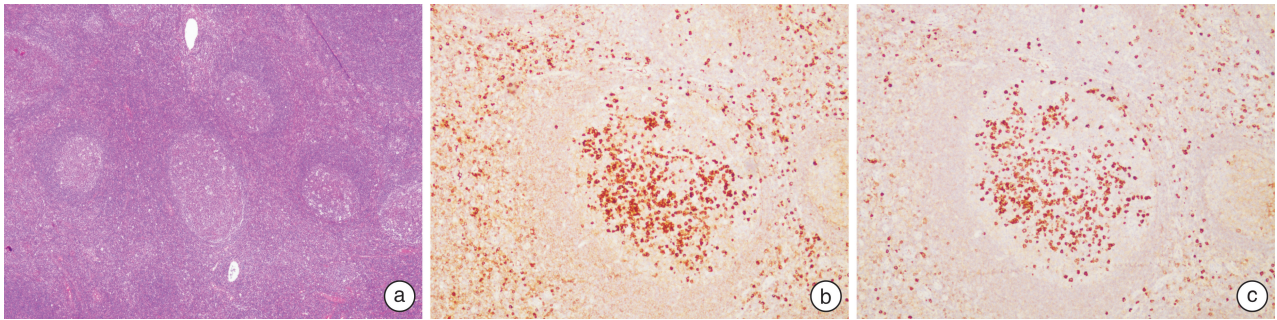
¹华中科技大学同济医学院附属同济医院耳鼻咽喉头颈外科(武汉,430030)

²华中科技大学同济医学院附属同济医院病理科

通信作者:陆翔,E-mail:luxiangent@hotmail.com

浸润,并出现纤维化和血清 IgG4 增高^[2-3]。临床表现包括淋巴结肿大、胰腺及胆管损伤、涎腺损害、肾脏病变及腹膜后纤维化等^[3-4]。因临床表现多样且无特异性,极易造成误诊。头颈部是 IgG4-RD 疾病的好发部位,发病率仅次于胰腺^[2]。头颈部发病以泪腺、颌下腺和腮腺多见,亦可见于鼻窦^[2,5]。

关于头颈部 IgG4-RD 国内外鲜有文献报道,郭君平等^[6]报道了 1 例首发合并腮腺、泪腺病变的颈淋巴结 IgG4-RD,亦有数个病案报道首发合并胰腺病变的 IgG4-RD 病例报道^[6-8],目前国内尚未见基于孤立淋巴结病变而诊断为 IgG4-RD 的案例。



a: 苏木精-伊红染色($\times 40$); b: 免疫组织化学对 IgG+ 细胞染色,棕色颗粒所示为阳性细胞($\times 100$); c: 免疫组织化学对 IgG4+ 细胞染色,棕色颗粒所示为阳性细胞($\times 100$)。

图 1 淋巴结病理检查

IgG4-RD 的主要诊断标准^[3-4]包括:①一个或多个器官弥漫性/肿块性增大;②血清 IgG4 水平升高(>1.35 g/L);③组织学检查发现淋巴细胞和 IgG4+ 浆细胞浸润(IgG4+ 浆细胞/IgG+ 浆细胞 $>40\%$,且 IgG4 阳性浆细胞 >10 /HPF),并伴有特征性的纤维化。如果同时满足以上三条诊断标准,则可以“确诊”为 IgG4-RD;如果同时满足诊断标准①和③,则为“很可能诊断”;如果同时满足诊断标准①和②,则为“可能诊断”。

IgG4-RD 主要以弥漫性的 IgG4+ 淋巴浆细胞浸润、席纹状纤维化和闭塞性静脉炎为其典型的病理特点^[3-4,9]。确定诊断至少满足上述 3 条中的 2 条,通常为弥漫性淋巴浆细胞浸润及席纹状纤维化。但是在淋巴结、肺脏等器官组织常常并无特征性的席纹状纤维化及闭塞性静脉炎表现^[3-4,10]。典型的 IgG4-RD 通常表现为淋巴结特有的病理改变,可分为 I~V 型。I 型:多中心 Castleman 样改变;II 型:滤泡增生;III 型:滤泡间区增生;IV 型:进行性生发中心转化(progressively transformed germinal center, PTGC);V 型:结节样炎性假瘤改变。对于淋巴结病变而言,淋巴结 IgG4+ 浆细胞数目 >10 /HPF、IgG4+/IgG+ 浆细胞 $>40\%$ 、血清 IgG4 浓度 >1.35 g/L 等典型的 IgG4-RD 临床病理表现,可能部分或全部出现在反应性淋巴结病变或多中心 Castleman 病中,并不足以诊断为 IgG4-RD^[11-12]。甚至有学者提出仅依靠淋巴结形态、免疫组织化学及血清学指标诊断 IgG4-RD 可能存在过度诊断,相当一部分组织中 IgG4+ 浆细胞数目和比例增多的病例描述为“IgG4+ 浆细胞增

多淋巴结病”更为准确^[11-12]。因此,单独以 IgG4 相关性淋巴结病为首表现而不伴结外受累的患者确诊难度大,报道的案例也相对较少^[13-14]。

尽管依赖于淋巴结病检诊断 IgG4-RD 较困难^[13-14],但仍普遍认为淋巴结 IgG4+ 的 IV 型—PTGC 的病理改变较特异,是诊断 IgG4-RD 较可靠的依据^[15]。文献报道出现 IV 型病理改变的 IgG4+ 淋巴结患者,90% 以上存在血清 IgG4 浓度 >1.35 g/L。淋巴结 PTGC+ 的 IgG4-RD 表现为相对独特的临床病理特征^[15]:多表现为单侧颌下淋巴结或颈淋巴结肿大;不同于其他类型 IgG4+ 浆细胞出现在滤泡间,IV 型 IgG4+ 浆细胞多见于生发中心;半数以上首发颈淋巴结肿大的 PTGC+ 的 IgG4-RD 会继发颌下腺或泪腺等结外器官受累。本例病理表现为局灶进行性生发中心转化,符合 IV 型的病理改变。

本例患者颈部多个淋巴结肿大,血清 IgG4 浓度 3.33 g/L,淋巴结 IgG4+/IgG 比例 $>40\%$,IgG4+ 浆细胞约 100/HPF,伴 IgG4-RD 特征性的淋巴结 IV 型(进行性生发中心转化)的病理改变,满足淋巴结 IgG4-RD 的确诊标准。文献报道,在腺体器官,细胞浸润主要集中在腺管周围^[2]。本例患者 MRI 显示双侧颌下腺导管稍扩张,PET-CT 提示双侧颌下腺代谢轻度增高,目前虽没有颌下腺增大的表现,不满足器官肿大(诊断标准①)的必要条件,因此无法诊断为颌下腺 IgG4-RD,但仍提示患者双颌下腺有可能存在早期的病理改变。本病例也是国内首例基于 IV 型淋巴结改变而确诊的 IgG4-RD。

淋巴结 IgG4-RD 需要与多中心性 Castleman 病相鉴别:多中心性 Castleman 病是一种严重的自身免疫病,诊断后平均中位生存期为 29 个月。该病也会出现血中 IgG4 的增高,但常伴有血清 IgG1、IgG2、IgG3 同时升高。镜下,多中心 Castleman 病淋巴结结构保留,生发中心常常萎缩,嗜酸粒细胞的浸润现象较少,滤泡间区浆细胞明显增生,但 IgG4+浆细胞一般无明显增加^[7],容易和 I 型(多中心 Castleman 样改变)IgG4-RD 相混淆。但 Castleman 病除淋巴结肿大外,患者全身多系统表现如低热、疲劳、食欲不振和体重减轻等更常见,实验室检查结果常伴贫血、低白蛋白血症、低胆固醇症、高丙种球蛋白血症、CRP 和 IL-6 升高^[16]。对 IL-6 清除治疗敏感。

IgG4-RD 以糖皮质激素治疗为主,推荐剂量为泼尼松 30~40 mg/d,持续 2~4 周;3~6 个月后减量至 5 mg/d;继以 2.5~5.0 mg/d 维持 3 年。对糖皮质激素治疗效果不佳的患者可采用 B 细胞清除剂(利妥昔单抗)进行治疗^[3]。本例患者使用泼尼松 35 mg 口服,1 次/d,使用半个月后复查血清 IgG4 为 2.34 g/L,较前明显降低,复查颈部淋巴结未见明显肿大,说明糖皮质激素治疗有效。

总之,淋巴结 IgG4-RD 诊断标准尚未完全统一,由于缺乏其他器官的席纹状纤维化和闭塞性静脉炎等典型的病理特点,单纯依赖病理和血清中 IgG4+的表达和浓度增高诊断淋巴结 IgG4-RD 较困难,常需结合淋巴结外器官的临床病理表现综合判断。肿大淋巴结的 IV 型 PTGC 的病理改变较特异,强烈提示可能为淋巴结 IgG4-RD,如合并血清 IgG4+增高有助于 IgG4-RD 的确诊。

参考文献

- [1] 陶晓峰,宋波,白艳,等. IgG4 相关性疾病耳鼻咽喉病变的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015,29(22):2015-2018.
- [2] Bhatti RM, Stelow EB. IgG4-related disease of the head and neck[J]. Adv Anat Pathol, 2013,20(1):10-16.
- [3] Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease [J]. N Engl J Med, 2012,366(6):539-551.
- [4] Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease[J]. Lancet, 2015,385(9976):1460-1471.
- [5] 徐舒舒,赵洪春,陈军,等. IgG4 相关性疾病鼻腔-鼻窦病变的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017,31(19):1536-1539,1544.
- [6] 郭君平,高瑛,王剑威,等. IgG4 相关性淋巴结病一例[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019,54(1):54-56.
- [7] 王冰洁,王文生,王茫桔,等. 伴 Castleman 病样病变的 IgG4 相关性疾病一例[J]. 中华内科杂志, 2018,57(11):844-845.
- [8] 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.
- [9] Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, et al. IgG4-related disease[J]. Annu Rev Pathol, 2014,9:315-347.
- [10] Sato Y, Inoue D, Asano N, et al. Association between IgG4-related disease and progressively transformed germinal centers of lymph nodes [J]. Mod Pathol, 2012,25(7):956-967.
- [11] Martinez LL, Friedländer E, van der Laak JA, et al. Abundance of IgG4+ plasma cells in isolated reactive lymphadenopathy is no indication of IgG4-related disease[J]. Am J Clin Pathol, 2014,142(4):459-466.
- [12] Cheuk W, Chan JK. Lymphadenopathy of IgG4-related disease: an underdiagnosed and overdiagnosed entity [J]. Semin Diagn Pathol, 2012,29(4):226-234.
- [13] Hughes AL, Comer BT. IgG4-Related Disease Presenting as a Neck Mass [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2015,153(3):476-477.
- [14] McKinnon T, Randazzo WT, Kim BD, et al. IgG4-Related Disease Presenting as a Solitary Neck Mass[J]. J Radiol Case Rep, 2015,9(2):1-8.
- [15] Sato Y, Yoshino T. IgG4-Related Lymphadenopathy [J]. Int J Rheumatol, 2012,2012:572539.
- [16] 秦全红,章明放,印志琪,等. 伴 Castleman 病样病变的 IgG4 相关性疾病一例[J]. 中华病理学杂志, 2014,43(3):194-195.

(收稿日期:2019-12-18)