

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.11.001

◇ 综述 ◇

IgG4 相关性淋巴结病的诊治与鉴别诊断要点

姚启凤, 徐子涵, 常文静, 张群燕, 蔡辉

作者单位: 南京总医院中西医结合科, 江苏 南京 210002

通信作者: 蔡辉, 男, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中西医结合风湿病, E-mail: njzy_caihui@163.com

摘要: IgG4 相关性疾病, 包括各种以 IgG4 开头命名的多种器官相关疾病, 可出现单发或多发的淋巴结肿大, 称为 IgG4 相关性淋巴结病。IgG4 相关性淋巴结病分为 5 个显微镜下亚型, 它们都具有 IgG4 免疫反应性浆细胞增多的特点。IgG4 相关性淋巴结病需要与多种疾病相鉴别, 例如多中心 Castleman 病(MCD)、反应性淋巴结病、Rosai-Dorfman 病、特发性结节内假瘤(IIPs)和炎性肌纤维母细胞瘤(IMT)、结节病、恶性肿瘤尤其是淋巴瘤等。因 IgG4 相关疾病多数对糖皮质激素敏感, 因此早期诊断 IgG4 相关性淋巴结病至关重要。

关键词: 自身免疫疾病; 免疫球蛋白 G; 浆细胞; IgG4 相关性疾病; IgG4 相关性淋巴结病; 诊断; 鉴别诊断; 治疗

Diagnosis, treatment and differential diagnosis of immunoglobulin G4-related lymphadenopathy

YAO Qifeng, XU Zihan, CHANG Wenjing, ZHANG Qunyan, CAI Hui

Author Affiliation: Department of Integrated Traditional and Western Medicine, Nanjing General Hospital, Nanjing, Jiangsu 210002, China

Abstract: Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) encompasses diverse organ-related disorders named after IgG4, which may present with solitary or multifocal lymph node enlargement, and also known as IgG4-related lymphadenopathy (IgG4-RLAD). IgG4-RLAD has been subdivided into 5 microscopic subtypes, all of which demonstrate an excess of IgG4-immunoreactive plasma cells in the inflammatory cell population. IgG4-RLAD needs to be distinguished from many diseases such as multicentric Castleman disease (MCD), reactive lymphadenopathy, Rosai-Dorfman syndrome, idiopathic intranodal pseudotumors (IIPs) and inflammatory myofibroblastic tumor (IMT), sarcoidosis, and malignancy, especially lymphoma. As IgG4-related diseases are mostly sensitive to glucocorticoids, early diagnosis and treatment of IgG4-associated lymphadenopathy are essential.

Key words: Autoimmune Diseases; Immunoglobulin G; Plasma Cells; IgG4-related disease; IgG4-related lymphadenopathy; Diagnosis; Differential diagnosis; Treatment

IgG4 相关性疾病 (Immunoglobulin G4-related disease, IgG4-RD) 是一种慢性、系统性、自身炎症性疾病, 可以累及几乎所有的器官, 包括淋巴结, 称为 IgG4 相关性淋巴结病 (IgG4-related lymphadenopathy, IgG4-RLAD)。Li 等^[1]最近总结了香港的 IgG4-RD 病例系列, 发现最常见的受累部位是肝胆系统和胰腺, 其次是唾液腺、淋巴结、眼睛、软组织、肺、肾脏和其他器官。约 30%~65% 的亚洲病人患有 IgG4-RLAD, 而美国和意大利的比例则较低。血清中 IgG4 的水平与疾病的淋巴结受累没有关系。

目前尚未明确 IgG4-RD 的发病机制。IgG4 阳性浆细胞的存在可能只是该病的一个标志物, 而不是其主要的病因效应因子^[2]。IgG4 抗体是免疫球蛋白最稀有的子集。生理情况下, 产生 IgG4 的浆细胞并不多, 占有含免疫球蛋白浆细胞的 5% 甚至更少。

尽管该细胞亚群的所有功能尚未清楚阐明, 但 IgG4 似乎在过敏反应中发挥作用, 其在 IgG4-RD 中的作用似乎涉及 Th2 型应答^[3]。IgG4 不能固定补体形成大的免疫复合物, 尽管在自身免疫性疾病病人中已经发现针对各种组织的 IgG4 抗体^[4]。一些研究表明, 当浆细胞转换为 IgG4 类, 由于缺乏补体结合, 免疫应答被减弱, 可导致持续的慢性炎症^[5]。目前还不清楚表达 IgG4 的浆细胞数目是否与组织损伤有关。

1 IgG4-RLAD 的临床表现

IgG4-RLAD 可能在切除结外病变时偶然发现, 或与结外病变同时或相继发现, 甚至, 淋巴结病也可能是 IgG4-RD 的首发或唯一表现。可以累及颈部、锁骨上、纵隔、肺门、腹部、腋窝或腹股沟部位的淋巴结。淋巴结直径通常 1~3 cm, 增大明显者直径

可达5 cm,但通常无痛,少数病人可能会出现低热、消瘦、盗汗、口干、眼干、贫血等全身症状,如果伴有结外病变,可能还会出现一些受累器官的相应临床表现^[6]。IgG4-RLAD切除的淋巴结一般具有完整的囊膜,呈橡胶状或质地坚韧,有时伴有纤维化,切面可能呈棕褐色且相对均匀,出血或坏死通常不存在^[7]。

2 IgG4-RLAD的病理表现

通常,IgG4-RD结外病变具有相似的组织病理学特征,即弥漫性淋巴浆细胞浸润,伴大量的IgG4阳性浆细胞以及组织嗜酸性粒细胞增多;广泛的席纹状纤维化和硬化及闭塞性静脉炎和动脉炎^[7]。与之相比,IgG4-RLAD中血管炎较为罕见。

Cheuk和Chan^[8]将IgG4-RLAD分成5个显微镜下亚型,即多中心Castleman病样、反应性滤泡增生型、滤泡间扩张型、生发中心进行性转化样和炎性假瘤样。但是,它们具有共同的显微特征,即良性浆细胞增多,IgG4阳性细胞和组织嗜酸性粒细胞增多。组织学结果不是高度特异性的。大的组织活检(例如手术标本而不是穿刺活检)可能更好地鉴定IgG4-RLAD。

IgG4-RLAD的第一个亚型类似于多中心,浆细胞特异性Castleman病,其保留了整个淋巴结结构,包括淋巴滤泡,一些增生或退化的伴有小静脉穿透的生发中心^[7-9]。浆细胞主要见于受累淋巴结的滤泡间质或基质部分,有时可见嗜酸性粒细胞。淋巴细胞通常不显著。一些罕见情况下浆细胞可能不典型,偶尔有核大,核仁突出,Russell体,Dutcher体和Mott细胞。免疫表型分析证实了浆细胞浸润的多样性。

第二种亚型,反应性滤泡增生型,可能最常见,其存在显著的滤泡增生^[7-9]。淋巴滤泡具有典型的良性特征,包括形成良好的套区和生发中心大量的易染体巨噬细胞。成熟浆细胞可见于生发中心,但通常在滤泡间区增加,有时可见嗜酸性粒细胞。浆细胞分布可能是片状的,其数量和IgG4阳性浆细胞百分比应在IgG4阳性浆细胞分布较多的区域计算。

第三种亚型,滤泡间扩张型,可能导致受累结节的滤泡间区域扩大,淋巴滤泡正常或退化,有时伴有小静脉渗透^[7-8]。滤泡间细胞群包括淋巴细胞、浆细胞、免疫母细胞和嗜酸性粒细胞,并且高内皮小静脉很多。

第四种亚型,生发中心进行性转化样(progressive transformation of germinal centers,PTGC)^[7-8]。该种类型没有特异性,因为PTGC还可发生在10%~

15%伴有反应性滤泡增生的淋巴结。年轻人多见,50岁以上的PTGC病人很少见,并且多数病例与IgG4阳性浆细胞水平升高有关^[10]。PTGC通常表现为反应性滤泡三至五倍大小的淋巴结,伴有小的深色套区B细胞取代了反应性生发中心内细胞。浆细胞、上皮样组织细胞、免疫母细胞和嗜酸性粒细胞也可存在。PTGC可能在受累结节中是孤立或多发的。IgG4-RLAD高度特异性的罕见发现是上皮样肉芽肿在PTGC区域周围形成部分或完整的环^[11]。

第五种亚型,炎性假瘤样,类似特发性结节内炎性假瘤,该型最不常见^[7-8]。受累淋巴结大部分被增生的纤维组织替代,其内充满混合的炎性细胞,包括浆细胞、淋巴细胞、组织细胞和嗜酸性粒细胞。胶原纤维可能呈类似于其他器官IgG4-RD的席纹状样式。

虽然有关于IgG4-RLAD的病例表现出明显的肉芽肿性反应的罕见报道,但通常归因于EB病毒再激活,而不是IgG4-RD本身^[12]。凝固性坏死、上皮样肉芽肿和突出的嗜中性粒细胞浸润通常在IgG4-RLAD中不存在。一般来说,其他部位IgG4-RD的纤维化和闭塞性静脉炎特征在淋巴结中并不突出^[7]。

Bookhout和Rollins-Raval^[7]认为对诊断IgG4-RLAD的病人应监测血清IgG4水平,并进行临床随访,因为一些病人可能逐渐出现IgG4-RD淋巴结外受累。最近一项韩国研究发现与一般人群相比,IgG4-RD病人的恶性肿瘤发病率增加^[13],随访时应予注意。此外,还应该进行自身免疫性疾病的筛查。

3 IgG4-RLAD的诊断

目前IgG4-RD的诊断主要依靠专家共识^[14]。基于临床表现、影像学、病理学及实验室检查制定标准如下:①临床或影像学检查发现单个或多个器官弥漫性肿大;②组织病理学:纤维化、闭塞性血管炎伴淋巴浆细胞浸润,IgG4⁺浆细胞>10/HPF,IgG4:IgG>40%;③血清学:IgG4>135 mg/dL。满足①②为可能诊断;满足①③为可疑诊断;上述3条均满足为确定诊断。对于IgG4-RLAD,Cheuk和Chan^[8]建议当诊断考虑IgG4-RD时,在反应性出现的淋巴结中通过免疫组化检测IgG4。IgG4阳性细胞升高与IgG4占总IgG的比例大于40%已经成为诊断IgG4-RLAD重要的标准之一。因IgG4阳性浆细胞的绝对值因器官而各有差异,最近的一项共识指南提出,每个高倍视野(HPF)超过100个细胞高度提示IgG4-RLAD^[7,15]。然而,单独IgG4阳性细胞的增加和血清IgG4浓度的升高都没有诊断特异性,还需结合特定的组织病理学和临床表现^[16-18]。此外,诊断之前需

排除其他疾病,如 Castleman 病、Rosai-Dorfman 病、恶性肿瘤等。

4 IgG4-RLAD 鉴别诊断

IgG4-RLAD 因其多变的组织学表现需要与下列多种疾病相鉴别。

4.1 多中心 Castleman 病 (multicentric castleman-disease, MCD)

IgG4-RLAD 和多中心 Castleman 病组织学特征存在部分重叠,所以有时很难区分二者,但前者一般呈现轻至中度淋巴结肿大,很少有除贫血外的其他全身症状,而后者常伴有发热、体重减轻、皮疹、肝脾大,甚至更严重的全身症状^[19]。类似其他 IgG4-RD, IgG4-RLAD 通常出现血清 IgG、IgE 升高和偶尔升高的血沉,而 MCD 可能出现 IgA、IgM、白细胞介素-6 和 C-反应蛋白水平升高,并且其中一个重要亚型可能与人类疱疹病毒-8 感染有关,而 IgG4-RLAD 出现的 IgG4 阳性浆细胞显著增加和嗜酸性粒细胞增多在 MCD 中通常不存在^[7]。此外,与 IgG4-RLAD 相比, MCD 眼部、唾液腺或胰腺等受累并不常见,对激素治疗不敏感,死亡率更高^[7,19]。

4.2 反应性淋巴结病

如与各种感染相关的反应性淋巴结病,可表现出与 IgG4-RLAD 亚型重叠的特征,特别是其中的滤泡扩张型、滤泡增生型和生发中心进行性转化 (PTGC)^[7]。反应性淋巴增生症一般其受累淋巴结中不会出现 IgG4 阳性浆细胞数量增加及血清 IgG4 水平升高。从形态学上, IgG4-RLAD 需与梅毒性 (二期梅毒) 淋巴结病相鉴别^[20]。后者通常表现为滤泡增生,结节内浆细胞增多和淋巴结纤维化,也可见闭塞性血管病变。梅毒性淋巴结病的梅毒螺旋体组织化学或免疫组化染色通常为阳性^[20-21],血清学检测也可发现感染的证据^[22]。

4.3 Rosai-Dorfman 病 (Rosai-Dorfman disease, RDD)

RDD 常可表现类似 IgG4-RLAD 的颈部无痛性淋巴结肿大,也可出现结外受累,并且与 IgG4-RLAD 一样, RDD 可呈现淋巴细胞、浆细胞和组织细胞混合浸润,具有不同的纤维化,偶尔可见嗜酸性粒细胞^[9]。此外, Menon 等^[23]发现 RDD 的一个亚型 IgG4 阳性浆细胞数量增加,故提出部分 RDD 可能属于 IgG4-RD 的假设。但许多学者不赞同,因为 Rosai-Dorfman 病的 IgG4 阳性浆细胞较少, IgG4/IgG 数值较低^[24],并且 RDD 的损伤组织细胞中存在 S100 蛋白的免疫反应性,而在 IgG4-RLAD 中不存在^[7]。

4.4 特发性结节内假瘤 (idiopathic intranodal-pseudotumors, IIPs) 和炎性肌纤维母细胞瘤 (inflammatory myofibroblastic tumor, IMT)

IgG4-RLAD 炎性假瘤样类型与 IIPs 和 IMT 的显微外观非常相

似。大约 40% 的 IMT 含有 IgG4 阳性浆细胞,然而,后两种疾病都没有血管闭塞性改变,大约 65% 的 IMT 病例中含有对 ALK-1 具有免疫反应性的梭形细胞,这种标志物在 IgG4-RLAD 中是没有的^[25]。目前为止,关于 IIP 还没有系统地研究过 IgG4 阳性浆细胞的含量。

4.5 结节病

虽然通过影像学和临床评估发现具有全身或肺门淋巴结病的 IgG4-RD 可能类似结节病,但后者病理改变为非干酪样坏死性上皮细胞肉芽肿可与前者鉴别。并且结节病通常出现血清血管紧张素转换酶水平升高,而 IgG4-RLAD 中经常出现血清 IgG4 升高。

4.6 恶性肿瘤

IgG4-RLAD 与肿瘤尤其是淋巴瘤的鉴别至关重要。通常 IgG4-RD 中的大多数淋巴细胞是 T 细胞而不是 B 细胞。这为 IgG4-RLAD 滤泡间扩张型和血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤之间的鉴别增加了挑战。两者都可以显示结构畸变,血管增加和混合细胞群,但在血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤中,存在具有不规则细胞核的克隆性 CD10 阳性非典型 T 细胞,分散的 Epstein-Barr 病毒阳性淋巴细胞以及扩大的 CD21 阳性滤泡树突细胞网状结构,而无 IgG4/IgG 比例升高^[7]。近年关于 IgG4 阳性淋巴瘤的报道很多,其中大多数是含有 IgG4 阳性浆细胞克隆群体的边缘区淋巴瘤^[26-28]。许多眼眶及硬脑膜边缘区淋巴瘤显示产生 IgG4,而与 IgG4-RD 没有已知的相关性^[29]。关于 IgG4-RD 与 IgG4 阳性淋巴瘤之间的关系以及淋巴瘤产生 IgG4 的意义目前尚不清楚,仍有待进一步的研究和探讨。建议如果存在 IgG4 阳性细胞升高的情况,要排除淋巴瘤或其他恶性肿瘤的可能性。

5 治疗

IgG4-RLAD 多发淋巴结受累者首推糖皮质激素治疗。根据 2015 年 IgG4-RD 国际共识指南^[30]和最近的一些研究^[31-32]推荐,激素可从大剂量开始,根据病情逐渐减量直至最小维持剂量。对于糖皮质激素反应不佳者还可联合免疫抑制剂治疗或使用生物制剂 (如利妥昔单抗) 替代治疗。高度纤维化性疾病,因其几乎对所有药物反应均不佳,可以选择手术切除^[30];局限性 IgG4-RLAD 也可选择手术的方式,但部分病人术后仍可复发^[33]。然而并非所有的 IgG4-RLAD 均需立即治疗,对于无症状淋巴结肿大者可以定期随访。

因 IgG4-RD 在大多数情况下对糖皮质激素治疗反应良好,所以早期诊断和治疗对病情的控制及预后具有重要影响。

参考文献

- [1] LI PH, KO KL, HO CT, et al. Immunoglobulin G4-related disease in Hong Kong: clinical features, treatment practices, and its association with multisystem disease [J]. *Hong Kong Med J*, 2017, 23(5):446-453.
- [2] DESHPANDE V. The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenges [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2012, 29(4):191-196.
- [3] TRAMPERT DC, HUBERS LM, VAN DE GRAAF SFJ, et al. On the role of IgG4 in inflammatory conditions: lessons for IgG4-related disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2018, 1864:1401-1409.
- [4] OHYAMA K, BABA M, TAMAI M, et al. Immune complexome analysis of antigens in circulating immune complexes isolated from patients with IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis [J]. *Mod Rheumatol*, 2016, 26(2):248-250.
- [5] ZUO Y, EVANGELISTA F, CULTON D, et al. IgG4 autoantibodies are inhibitory in the autoimmune disease bullous pemphigoid [J]. *J Autoimmun*, 2016, 73:111-119.
- [6] 陈燕, 李晓明, 邢宏运, 等. IgG4相关淋巴结病两例报道并文献复习 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(8):997-1001.
- [7] BOOKHOUT CE, ROLLINS-RAVAL MA. Immunoglobulin G4-related Lymphadenopathy [J]. *Surg Pathol Clin*, 2016, 9(1):117-129.
- [8] CHEUK W, CHAN JK. Lymphadenopathy of IgG4-related disease: an underdiagnosed and overdiagnosed entity [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2012, 29(4):226-234.
- [9] WICK MR, O' MALLEY DP. Lymphadenopathy associated with IgG4-related disease: Diagnosis & differential diagnosis [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2018, 35(1):61-66.
- [10] GRIMM KE, BARRY TS, CHIZHEVSKY V, et al. Histopathological findings in 29 lymph node biopsies with increased IgG4 plasma cells [J]. *Mod Pathol*, 2012, 25(3):480-491.
- [11] LIANG L, ZHOU J, CHEN L. Perifollicular granulomas with IgG4 plasmacytosis: A case report and review of literature [J]. *World J Clin Cases*, 2015, 3(7):650-654.
- [12] TAKAHASHI E, KOJIMA M, KOBAYASHI M, et al. Primary IgG4-related lymphadenopathy with prominent granulomatous inflammation and reactivation of Epstein-Barr virus [J]. *Virchows Arch*, 2012, 460(2):225-229.
- [13] AHN SS, SONG JJ, PARK YB, et al. Malignancies in Korean patients with immunoglobulin G4-related disease [J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(8):1028-1035.
- [14] HALDAR D, COCKWELL P, RICHTER AG, et al. An overview of the diagnosis and management of immunoglobulin G4-related disease [J]. *CMAJ*, 2016, 188(13):953-961.
- [15] 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.
- [16] ROLLINS-RAVAL MA, FELGAR RE, KRASINSKAS AM, et al. Increased numbers of IgG4-positive plasma cells may rarely be seen in lymph nodes of patients without IgG4-related sclerosing disease [J]. *Int J Surg Pathol*, 2012, 20(1):47-53.
- [17] COTTA CV, HSI ED. IgG4+ plasma cells in isolated reactive lymphadenopathy [J]. *Am J Clin Pathol*, 2014, 142(4):432-434.
- [18] 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.
- [19] SASAKI T, AKIYAMA M, KANEKO Y, et al. Distinct features distinguishing IgG4-related disease from multicentric Castlemans disease [J]. *RMD Open*, 2017, 3(1):e000432. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000432.
- [20] LIU Z, ZHANG C, KAKUDO K, et al. Diagnostic pitfalls in pathological diagnosis of infectious disease: patients with syphilitic lymphadenitis often present with inconspicuous history of infection [J]. *Pathol Int*, 2016, 66(3):142-147.
- [21] JANG DW, KHAN A, GENDEN EM, et al. Syphilitic lymphadenitis diagnosed via fine needle aspiration biopsy [J]. *Diagn Cytopathol*, 2011, 39(8):603-605.
- [22] TIPPLE C, TAYLOR GP. Syphilis testing, typing, and treatment follow-up: a new era for an old disease [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2015, 28(1):53-60.
- [23] MENON MP, EVBUOMWAN MO, ROSAI J, et al. A subset of Rosai-Dorfman disease cases show increased IgG4-positive plasma cells: another red herring or a true association with IgG4-related disease? [J]. *Histopathology*, 2014, 64(3):455-459.
- [24] LIU L, PERRY AM, CAO W, et al. Relationship between Rosai-Dorfman disease and IgG4-related disease: study of 32 cases [J]. *Am J Clin Pathol*, 2013, 140(3):395-402.
- [25] SAAB ST, HORNICK JL, FLETCHER CD, et al. IgG4 plasma cells in inflammatory myofibroblastic tumor: inflammatory marker or pathogenic link? [J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(4):606-612.
- [26] MULAY K, AGGARWAL E. IgG4-related dacryoadenitis evolving into an extra-nodal, marginal zone B-cell lymphoma (EMZL): a tale of two lacrimal glands [J]. *Pathology*, 2014, 46(5):464-466.
- [27] NISHIDA K, SOGABE Y, MAKIHARA A, et al. Ocular adnexal marginal zone lymphoma arising in a patient with IgG4-related ophthalmic disease [J]. *Mod Rheumatol*, 2016:1-5.
- [28] SATO Y, OHSHIMA K, TAKATA K, et al. Ocular adnexal IgG4-producing mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma mimicking IgG4-related disease [J]. *J Clin Exp Hematop*, 2012, 52(1):51-55.
- [29] 王文生. IgG4相关性淋巴结病与淋巴瘤 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2015, 9(21):3982-3987. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.21.031.
- [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.
- [31] OPRITĂ R, OPRITĂ B, BERCEANU D, et al. Overview of IgG4-related disease [J]. *J Med Life*, 2017, 10(4):203-207.
- [32] AL-MUJAINI A, AL-KHABORI M, SHENOY K, et al. Immunoglobulin G4-Related Disease: An Update [J]. *Oman Med J*, 2018, 33(2):97-103.
- [33] 张卉, 冯瑞娥. IgG4相关性淋巴结病的临床病理特点 [J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2012, 32(4):347-351.

(收稿日期:2018-04-03, 修回日期:2018-06-09)