

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.05.028

❖ 短篇与个案 ❖

IgG4 相关性肾病合并胰腺癌 1 例:未伴自身免疫性胰腺炎的罕见病例

寇颖慧^{1,2}, 张颖娟²

(1. 川北医学院临床医学院, 四川 南充 637000; 2. 攀枝花市中心医院肾内科, 四川 攀枝花 617000)

【关键词】 IgG4 相关性疾病; IgG4 相关性肾病; 胰腺癌

【中图分类号】 R576 【文献标志码】 B

1 病例资料

患者,男,51岁。因“发现眼部包块4年余,肌酐升高2年余,腹痛1周”于2023年11月入院。患者2019年9月因左眼眶外上方包块于眼科住院,查血IgG4 0.684 g/L, BUT > 10 s, 角膜染色、血尿常规、肝肾功、肾脏及胰腺彩超均未见明显异常。眼眶MRI:左侧泪腺区软组织肿块、最大径3.4 cm。彩超示双侧颌下腺肿大。行眼眶内肿物切除术,病理显示:淋巴结样结构,伴生发中心扩大,间质显著纤维化伴多量淋巴细胞、浆细胞浸润,淋巴组织结节状增生伴淋巴滤泡形成, IgG4⁺细胞 > 100 个/HPF(图1)。诊断为IgG4相关性疾病(Immunoglobulin G4-Related Disease, IgG4-RD)。予甲泼尼龙80 mg/d治疗4 d后好转出院,患者未继续就诊及治疗。2020年5月,患者因“双侧颞部间断性疼痛”于风湿免疫科住院,查血清IgG4 0.956 g/L,血肌酐74 μmol/L, 肝肾功、尿常规、上腹部增强CT均未见明显异常。诊断IgG4-RD,予醋酸泼尼松45 mg/d,患者疼痛逐渐缓解,激素逐渐减量,6月后自行停药,未再就诊。2021年6月,患者因厌油、纳差于当地县医院查血肌酐升高,具体不详,未规范诊治。2022年8月患者于本院肾内科就诊,查血常规示HGB 93 g/L;血肌酐493 μmol/L, IgG 29.33 g/L, IgG4 8.58 g/L, IgE 817 IU/mL, C3 0.43 g/L, C4 0.03 g/L。血白细胞总数、嗜酸性粒细胞数、肝肾功、脂肪酶、淀粉酶、血管炎五项、ANA、ENA抗体谱、蛋白电泳均未见明显异常。尿常规示pro⁺,尿蛋白定量0.56 g/24 h。腹部彩超示双肾体积稍偏大,实质回声偏强、欠均匀,肝

胆胰未见明显异常。肺+下腹部+盆腔CT示纵隔及双侧腋窝、左侧腹股沟区多发淋巴结。行肾活检,肾脏病理示:1. 重度慢性肾小管间质肾炎, IgG4⁺浆细胞 > 10 个/HPF; 2. 小球基底膜内少量沉积物,考虑合并存在节段性MN(图2)。诊断为IgG4相关性疾病、IgG4相关性肾损伤,予醋酸泼尼松40 mg/d。患者规律门诊随访,血肌酐、激素用量变化(图3)。2023年8月复查血肌酐212 μmol/L, HGB 111 g/L, 2023年9月停用激素,病程中监测肝肾功未见异常。2023年11月,患者无明显诱因出现中上腹间断性胀痛,向腰背部放射,伴恶心、呕吐胃内容物,遂收住入院。查体:BP 106/65 mmHg, 急性病容,巩膜无黄染,心肺查体未见异常,中上腹轻压痛,无反跳痛及肌紧张,双下肢无水肿。实验室检查:HGB 104 g/L、血谷丙转氨酶73 U/L、血肌酐213 μmol/L、糖化血红蛋白6.51%。血WBC、嗜酸性粒细胞数、血小板、血尿酸、淀粉酶、脂肪酶、CA199、IgG、IgG4、尿蛋白均未见异常。肺CT示右肺上叶多枚低危小结节,纵隔内多发淋巴结。腹部CTA示胰腺钩突部强化欠均匀,似见结节状稍低强化影。上腹部增强MRI+MRCP示胰腺钩突部饱满、稍呈结节状改变, DWI可疑信号增高,增强扫描强化尚均匀,主胰管及胆总管扩张,胆囊明显增大,肝内胆管轻度扩张;双肾周炎性改变可能(图4)。于2023年12月行达芬奇机器人辅助下胰十二指肠切除术,术后病理示胰腺导管腺癌,胰腺周围淋巴结见癌转移(5/10)(图5)。2024年1月予以吉西他滨+卡培他滨方案化疗1个疗程,随后失访。

基金项目:四川省医学会科研项目(Q20045)

作者简介:寇颖慧(1998-),女,硕士,住院医师。E-mail:1935477102@qq.com

通讯作者:张颖娟,博士。E-mail:31369551@qq.com

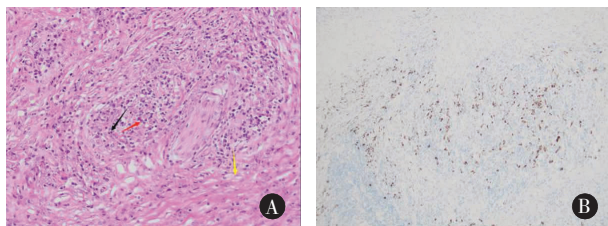


图 1 眼眶内肿物病理

A. 黄色箭头示间质席纹状纤维化,多量淋巴细胞(黑色箭头所示)、浆细胞浸润(红色箭头所示)(HE×400);B. 免疫组化示 IgG4⁺浆细胞(褐色核)(IHC×100)

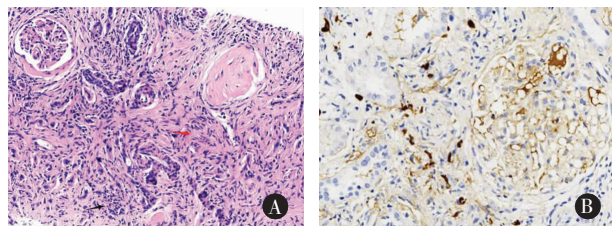


图 2 肾脏病理

A. 间质席纹状纤维化(红色箭头)伴多量淋巴细胞浸润(黑色箭头)(HE×200);B. 免疫组化示 IgG4⁺浆细胞(褐色核)>10个/HPF (IHC×400)

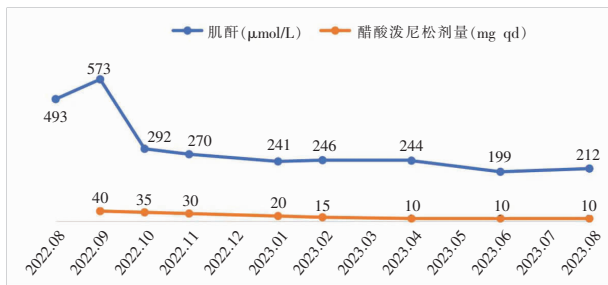


图 3 病程中患者血肌酐及激素随时间变化情况

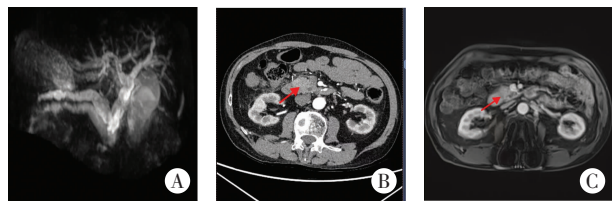


图 4 胰腺影像资料

A. MRCP 示胆总管、主胰管扩张;B. 增强 CT,动脉期示胰腺钩突密度不均匀;C. 增强 MRI 示胰腺钩突强化不均。

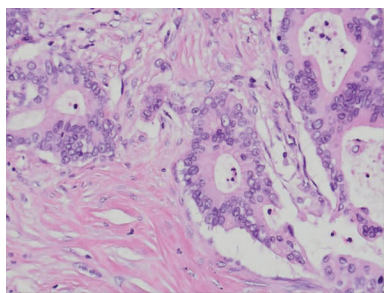


图 5 胰腺病理切片(HE×400)

胰腺病理示肿瘤由分化较好的导管样结构构成,细胞极性紊乱、假复层改变,细胞核中-重度异型增生。

2 讨论

IgG4-RD 是一种免疫介导的纤维炎性疾病,对多个器官产生影响,并可能导致肿块样、组织破坏性的病变以及器官衰竭,其特征是血清中 IgG4 水平升高及 IgG4 阳性浆细胞在组织和器官中的浸润,受累器官包括胰腺(自身免疫性胰腺炎)、唾液腺和泪腺(米库利次病)、肺(间质性肺炎)、腹膜后间隙(腹膜后纤维化)、肾(间质性肾炎)、蛛网膜(硬脑膜炎)、垂体(垂体机能减退综合症)等,其诊断需综合血清 IgG4 浓度、组织病理、免疫染色和临床表现进行整体评估。IgG4-RD 肾脏损伤表现为肾小管间质性肾炎伴 IgG4⁺浆细胞浸润和席纹状纤维化,可导致急性或慢性肾功能不全,其肾小球受累可表现为 IgG4 相关的膜性肾病(IgG4-related membranous nephropathy, IgG4-MN),并常与 IgG4 相关性肾小管间质性肾炎伴发。

本例患者序贯出现眼眶假瘤性占位、淋巴结肿大、肾功能损伤,组织病理均显示间质显著纤维化伴多量 IgG4⁺浆细胞浸润的特征,血 IgG4 明显升高,予激素治疗后血肌酐、IgG4 水平均明显下降,故考虑诊断 IgG4 相关性疾病、IgG4 相关性肾病明确。该疾病需与原发干燥综合征鉴别,后者有明显口眼干燥表现,抗核抗体、抗 Ro/SSA 和抗 La/SSB 等自身抗体阳性,组织病理无明显 IgG4⁺浆细胞浸润及席纹状纤维化表现,可鉴别。

因 IgG4-RD 累及多器官,确诊后应行全面的疾病活动度和严重性评估,有症状且病情活动,或重要脏器受累并进展的需及时接受治疗。治疗强调个体化,分为诱导缓解和维持治疗两个阶段^[1]。糖皮质激素是活动性 IgG4-RD 患者治疗的一线药物,常见初始治疗泼尼松剂量为 $0.49 \sim 0.69 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[2]。IgG4-RD 病情复发较常见,研究表明^[2-3],经诱导缓解后,小剂量激素($\leq 10 \text{ mg/d}$)维持治疗可降低复发率,推荐维持治疗时间为 2~3 年。但激素最佳维持治疗时间和维持剂量尚待进一步探索^[1]。免疫抑制剂与激素联用较单用激素可能更能有效控制病情,减少复发,故部分国家/地区专家支持联用方案,尤其针对多器官受累或高水平血清 IgG4 的患者。传统免疫抑制剂中,吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤在临床应用最为广泛。生物制剂利妥昔单抗对诱导和维持治疗均有效,且可不联合激素单独使用。若患者易遭受糖皮质激素毒性,如同时存在肥胖、糖尿病、骨质疏松、高血压、抑郁症等问题,可单用利妥昔单

抗或尽早采取联用方案加快糖皮质激素减量^[1]。本例患者首次发病后激素治疗不规范,出现病情反复及肾脏损伤,如早期规律随访,使用小剂量激素维持,可能避免后续复发及肾脏受累。出现肾脏受累后启动规范激素治疗,血肌酐及 IgG4 水平明显下降,无明显激素治疗相关不良反应,小剂量激素维持期间病情平稳,故未考虑联用方案。

文献^[4]报道,IgG4-RD 总体恶性肿瘤风险高于普通人群,其中胰腺癌和淋巴瘤更为显著。日本一项回顾性研究^[5]显示,IgG4-RD 患者中恶性肿瘤的标准化发病率(the standardized incidence ratio, SIR)为 383.0,显著高于正常人群。IgG4-RD 可能通过慢性炎症、IgG4 分子干扰正常的免疫监视功能等多种机制增加癌症的风险^[6-7]。近年来国内外已有多例 IgG4-RD 患者自身免疫性胰腺炎合并胰腺癌的病例报道^[8-9]。有研究^[10]显示,以下因素可能与胰腺癌的发生密切相关:慢性胰腺炎或 AIP 临床表现;血清 IgG4 水平持续在较高水平^[7];特定影像学表现——胰腺局灶性肿块或不均匀强化结节;病程超过 1 年^[11];胰腺组织中 IgG4 阳性浆细胞浸润和纤维化程度较重^[6];吸烟史^[12]。本例患者病程中未出现 AIP 临床表现,经治疗病情缓解后出现胰腺包块,影像学表现为局部肿大的胰腺基础上形成呈不均匀、低强化的结节,故考虑胰腺癌可能性大,术后病理也明确支持诊断。

综上,IgG4-RD 临床表现多样,需强化医务人员对疾病表现的认识,完善脏器损伤筛查,以便早期发现新的脏器损伤和疾病复发,及时启动治疗。同时,无论是否出现 AIP 表现,IgG4-RD 合并胰腺肿瘤风险均可能增加,需重点关注总体病程、血清 IgG4 水平、特定影像学表现等高危因素,加强监测及筛查。

参考文献

[1] 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):192-206.

[2] 高荣芬,蔡邵哲,董凌莉. IgG4 相关性疾病的诊治进展[J]. 临床内科杂志,2023,40(8):520-524.

[3] Peng Y, Li JQ, Zhang PP, et al. Clinical outcomes and predictive relapse factors of IgG4-related disease following treatment: a long-term cohort study [J]. *Journal of Internal Medicine*, 2019, 286(5):542-552.

[4] Yu T, Wu Y, Liu J, et al. The risk of malignancy in patients with IgG4-related disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2022, 24(1):14.

[5] Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease [J]. *Modern Rheumatology*, 2012, 22(3):414-418.

[6] Liu Q, Niu Z, Li Y, et al. Immunoglobulin G4 (IgG4)-positive plasma cell infiltration is associated with the clinicopathologic traits and prognosis of pancreatic cancer after curative resection [J]. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2016, 65(8):931-940.

[7] 赵志杰. IgG4 相关的胆胰恶性肿瘤免疫检查点分子表达情况及预后分析[D]. 青岛:青岛大学,2023.

[8] Glinka J, Calderón F, de Santibañes M, et al. Early pancreatic cancer in IgG4-related pancreatic mass: a case report [J]. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2019, 11(12):443-448.

[9] Macinga P, Pulkertova A, Bajer L, et al. Simultaneous occurrence of autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer in patients resected for focal pancreatic mass [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2017, 23(12):2185-2193.

[10] Poddighe D. Autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: epidemiological aspects and immunological considerations [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2021, 27(25):3825-3836.

[11] Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis [J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2013, 108(4):610-617.

[12] Feng YL, Wu D, Zhang SY, et al. A retrospective case-control study of immunoglobulin G4-related disease combined with malignancy [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2016, 55(11):869-871.

(收稿日期:2024-12-26 修回日期:2025-03-12)