

## • 病例报告 •

## IgG4 相关性垂体炎临诊应对 1 例

福建省立医院干部特诊二科 (福州 350001) 郑圆圆  
陈刚<sup>1</sup>

IgG4 相关性疾病是近几年才被业界认识的免疫性疾病,可累及一个或多个器官和组织,主要特征为血清 IgG4 明显升高,大量浆细胞浸润,间质可见明显纤维化硬化<sup>[1]</sup>。临床常见的受累器官有唾液腺、泪腺、下颌腺、胰腺、甲状腺等,而中枢神经系统受累较为少见。IgG4 相关性垂体炎是一种少见疾病,以垂体功能减退症和尿崩症为常见表现;诊断主要依据临床表现、影像学检查、血清 IgG4 及组织病理检查;本病对激素治疗敏感。现就本院收治的 1 例 IgG4 相关性垂体炎进行回顾性分析,复习文献中 IgG4 相关性疾病的临床表现、影像学和组织学特点,对此类少见的垂体病变进行分析,以期提高对该病的诊断与鉴别诊断能力。

## 1 病历摘要

患者男,26 岁。以“口干、多饮、多尿、性欲减退 5 个月”为主诉入院。患者日饮水量 3 000~3 500 mL 左右,夜尿 2~3 次,伴性功能减退,无法勃起、射精,伴疲乏、无力。外院查:泌乳素 (PRL) 269.6 mIU/L,促卵泡生成激素 (FSH) 0.749 IU/L,促黄体生成素 (LH) 1.170 IU/L,雌二醇 ( $E_2$ ) <18.5 pmol/L,睾酮 (T) 1.1 nmol/L;垂体平扫示:垂体右侧膨隆,垂体柄增粗。既往 2 年前因双侧无痛性下颌腺肿物于外院行“双侧下颌腺肿物切除术”,术后病理考虑“米库里奇病”。于 2016 年 7 月 21 日就診我院,入院查体:体温 36.7 °C,脉搏 97 次/min,血压 120/83 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),身高 181 cm,指间距 180.5 cm,体质量 90.8 kg,体质量指数 (BMI) 27.72 kg/m<sup>2</sup>,双侧颌下各见长约 3 cm 陈旧性斜形手术疤痕,心肺腹查体无异常。阴毛呈倒三角形分布,阴茎长 9 cm,睾丸容积左 12 mL,右 12 mL,附睾未触及肿大。入院后查血常规、血沉、血凝、肿瘤指标均在正常范围。甲状腺功能测定:抗甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 233.4 IU/mL,余正常;乙肝两对半阴性;生化:三酰甘油 2.83 mmol/L,总胆固醇 6.04 mmol/L,尿酸 233.4 IU/mL;性激素:FSH 1.02 IU/L, LH 1.16 IU/L,  $E_2$  54 pg/mL,余正常;C 反应蛋白 (CRP) 3.18 mg/L。骨质疏松五项:骨钙素 13.7  $\mu$ g/L,余正常。骨密度提示骨质疏松 (Z 值 -2.5);促肾上腺皮质激素 (ACTH)、皮质醇:正常;自身抗体、抗 SS-A、抗 SS-B 均阴性。阴囊 B 超:左侧精索静脉曲张并轻度返流,右侧精索静脉未见明显曲张。双侧睾丸及附睾未见明显占位性病变。垂体 MRI 平扫+增强:垂体前后叶信号异常并垂体柄增粗,结合病史,可能为炎性或增生性病变。禁水加压试验提示中枢性尿崩症。腰椎穿刺术:脑脊液结果显示,脑脊液 IgG 49.2 mg/L,白细胞  $6 \times 10^6$ /L,红细胞 2

$\times 10^6$ /L,淋巴细胞 92%,单核细胞 8%,人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 正常。行唇腺活检术,病理显示:送检涎腺组织,间质见少量淋巴细胞浸润,全片 4 mm 见 3 个灶淋巴细胞浸润 (>50 个淋巴细胞/1 个灶);免疫组化示 IgG4 约 15 个/HPF, IgG4/IgG 约 25%。复检 2 年前下颌腺肿物术后病理示:镜下涎腺间质纤维组织增生伴玻璃样变性,并见较多淋巴浆细胞浸润,伴滤泡形成;涎腺腺泡萎缩,导管轻度增生,未见明显导管周围炎及血管周围炎改变,未见明显闭塞性静脉炎改变;免疫组化示: IgG4 阳性浆细胞约 12 个/HPF, IgG4/IgG 约 20%, CD79 $\alpha$  (++) , CD138 (++) , IgG (++) , IgG4 (+) , Kappa/Lambda 呈多克隆表达,考虑米库里奇病。眼科查双侧泪腺肿胀,干眼三项检查提示干眼症。腮腺 B 超及动态显像提示腮腺形态、分泌及排泄功能正常。综上,拟诊为“IgG4 相关性垂体炎”。治疗上给予甲强龙 160 mg, qd, 静滴治疗 3 d 后,续 80 mg qd, 静滴治疗 1 周,弥凝治疗尿崩,安特尔补充睾酮。治疗 2 周时随访,自诉口干症状较前明显改善,无多饮、多尿,每日尿量 1 600~2 000 mL,可勃起,偶可射精。

## 2 讨论

IgG4 相关性疾病 (IgG4-related disease, IgG4-RD) 是一种罕见的自身免疫性疾病,临床常见受累器官肿大,同时伴血清 IgG4 升高;组织中有大量淋巴细胞,特别是 IgG4 阳性浆细胞浸润,间质还可见纤维化硬化。IgG4-RD 可累及一个或多个器官或组织,不同受累器官的病理表现相似,常见的受累器官有泪腺、唾液腺、腮腺、胰腺、脑垂体、肾脏等。本病无特异临床表现,并可出现多器官同时受累的表现,临床诊断存在一定难度。

早期学者以人体解剖学将 IgG4-RD 分为头颈部型、胸部型、腹部型。头颈部型包括 IgG4 相关性泪腺炎、涎腺炎、眶周疾病、垂体炎和甲状腺炎;胸部型包括 IgG4 相关性肺和纵隔病变;腹部型包括自身免疫性胰腺炎、硬化性胆管炎、间质性肾炎以及主动脉炎等<sup>[2]</sup>。2019 年有学者在美国风湿病学会/欧洲风湿病学联盟 (ACR/EULAR) 上提出新的分型,并通过收集全球多中心共 765 例 IgG4-RD 相关病例,进行潜在类别分析后,按病例数量划分为 4 个组:胰腺-肝脏-胆道组 (31%),腹膜后-主动脉炎组 (24%),头-颈单纯受累组 (24%),经典米库里奇病合并系统性器官受累组 (22%),结合临床表现、病理,还可将 IgG4-RD 分成增殖型和纤维化型两个类型<sup>[3]</sup>。增殖型为临床常见的经典 IgG4-RD,通常累及腺体和上皮组织;组织病理学可见大量浸润的淋巴细胞并形成生发中心;血清 IgG4、IgG1、IgE 常升高、补体降低,还可见抗 Laminin-511,抗 Galectin-3,抗 Annexin A11 等自身抗体,该类型常累及泪腺、涎腺、胰腺、肺、垂体等,可单器官受累,也可多器官同时受累<sup>[4]</sup>。起源于腺体外组织的 IgG4-RD 纤维化更为明显,故为纤维化型,本型通常仅累及单器官,较少见多器官受累;血清 IgG1、IgG4 及 IgE 升高程度不明显,补体多正常,但 C 反应蛋白等炎症指标常明显升高<sup>[5]</sup>,常见腹膜后纤维化、硬化

1 通信作者,内分泌科

性肠系膜炎、Riedel 甲状腺炎等。

IgG4-RD 多好发于中老年男性<sup>[6]</sup>，但因尚无大规模相关流行病学调查，本病发病率、患病率仍未完全明确。IgG4-RD 的患者最主要特征为血清 IgG4 常明显升高，但近年有学者发现，部分患者血清 IgG4 正常，而表现为 IgG2 升高<sup>[7-8]</sup>。关于 IgG4-RD 的发病机制现仍未明确，有学者指出 CD4<sup>+</sup> 细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTL)<sup>[9-10]</sup>，滤泡辅助 T 淋巴细胞 (follicular T, Tfh)<sup>[11]</sup> 和浆母细胞在疾病的发展中起至关重要的作用<sup>[12]</sup>。感染病原体的机体识别受体被激活后，可激活 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 Th1, Th2, Treg 和 Tfh 细胞，并产生 T 细胞因子，促使 B 细胞活化并转化成产生 IgG4 的浆细胞。IgG4 阳性浆细胞呈中等大小的椭圆形，可见车轮状染色质及嗜碱性胞浆，细胞间质还可见呈席纹状纤维化样的纤维组织增生，免疫组化见 IgG4、IgG、CD38 和 CD138 阳性，偶见 CD68 阳性<sup>[13]</sup>。

累及脑垂体和垂体柄的 IgG4-RD 统称为 IgG4 相关性垂体炎，亦好发于中老年男性。患者除血清 IgG4 水平升高外，还常见垂体功能改变、尿崩症、局部占位效应。当垂体前叶受累时，患者常出现性腺、甲状腺、肾上腺功能减退，表现为性欲减退、阳痿、阴毛、腋毛脱落、畏冷、乏力、便秘、食欲减退、体质量减轻等；当垂体后叶或漏斗柄受累时，则表现为多尿。部分患者因局部占位效应而表现为头痛、呕吐、视野缺损、眼球运动障碍等。本病还常累及垂体外器官，如合并间质性肺炎、自身免疫性胰腺炎、腹膜后纤维化等。本例患者腰穿回报脑脊液 IgG4 升高，眼科会诊后见双侧泪腺肿大，干眼三项试验提示干眼症；且曾因下颌腺肿物行下颌腺肿物切除术，术后病理示涎腺腺泡萎缩，导管及腺泡周围见大量淋巴浆细胞浸润及淋巴滤泡形成，间质纤维组织增生，考虑米库里奇病可能，故目前拟诊 IgG4 相关性垂体炎。

IgG4 相关性垂体炎组织病理中亦可见大量淋巴细胞和浆细胞，特别是 IgG4 阳性浆细胞浸润，还可见席纹状纤维化。临床上本病常被误诊为垂体瘤，若没有及时鉴别诊断，而错误的给予手术切除治疗，可造成永久性垂体功能低下。Leporati 等<sup>[14]</sup> 制定 IgG4 相关性垂体炎的 5 项诊断标准，IgG4 相关性垂体的诊断并非必需组织病理学。

本病主要与淋巴细胞性垂体炎相鉴别。淋巴细胞性垂体炎多见于成年女性，尤其是妊娠晚期及产后早期，患者的血清中常可检出抗生长激素抗体、抗泌乳素抗体等。此外，还需与继发性垂体炎，如神经类肉瘤、韦格那肉芽肿、朗格汉斯细胞组织细胞增生症等鉴别。

IgG4-RD 的治疗首选激素，大部分患者对激素治疗敏感。IgG4 相关性垂体炎的激素使用参照 IgG4-RD 的治疗，推荐泼尼松 30~60 mg/d，可使 IgG4 水平迅速降至正常，垂体占位或增粗的垂体柄缩小，从而改善相应的垂体功能减退症状。故目前激素是 IgG4-RD 的较优的治疗策略<sup>[15]</sup>，但激素治疗的长期疗效尚不明确。该患者在应用甲强龙冲击治疗、雄激素替代治疗、弥凝治疗尿崩后，临床症状得到明显改善。若激素治疗效果不佳时，还可考虑使用免疫抑制剂。

综上所述，临床中发现单个或多个器官肿大时，需警惕 IgG4-RD 的可能，进一步完善血清 IgG4 水平、相关影像学

及病理学以明确诊断。IgG4 相关性垂体炎是较为罕见的疾病，只有充分了解此类疾病的临床、影像学特征和组织病理学表现，进一步拓宽对相关领域的认识，方可避免可能出现的诊断错误。

## 参考文献

- [1] 崔晓丙, 冯洁, 吴保平. IgG4 相关性胰腺炎及胰腺、胆道、肝脏和淋巴结 1 例病例报告 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23 (1): 135-139.
- [2] Miki M, Fujimori N, Oono T, et al. Relapse patterns and predictors of IgG4-related diseases involved with autoimmune pancreatitis: a single-center retrospective study of 115 patients [J]. J Dig Dis, 2019, 20 (3): 152-158.
- [3] Wallace Z S, Zhang Y, Perugino C A, 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.
- [4] Cortazar F B, Stone J H. IgG4-related disease and the kidney [J]. Nat Rev Nephrol, 2015, 11 (10): 599-609.
- [5] Kasashima S, Kawashima A, Kasashima F, et al. Inflammatory features, including symptoms, increased serum interleukin-6, and C-reactive protein, in IgG4-related vascular disease [J]. Heart Vessels, 2018, 33 (12): 1471-1481.
- [6] 张德华, 赵婕, 孙阳, 等. IgG4 相关性疾病的临床特征分析 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2020, 14 (1): 25-29.
- [7] Hao M, Liu M, Fan G, et al. Diagnostic value of serum IgG4 for IgG4-related disease: a prisma-compliant systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (21): 3785.
- [8] Chan M, Mudhar H, Shen S Y, et al. Serum IgG2 and tissue IgG2 plasma cell elevation in orbital IgG4-related disease (IgG4-RD): potential use in IgG4-RD assessment [J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101 (11): 1576-1582.
- [9] Mattoo H, Mahajan V S, Maehara T, et al. Clonal expansion of CD4 (+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138 (3): 825-838.
- [10] Della-Torre E, Bozzalla-Cassione E, Sciorati C, et al. A CD8 $\alpha$ -subset subset of CD4<sup>+</sup> SLAMF7<sup>+</sup> cytotoxic T cells is expanded in patients with IgG4-related disease and decreases following glucocorticoid treatment [J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70 (7): 1133-1143.
- [11] Chen Y, Lin W, Yang H, et al. Aberrant expansion and function of follicular helper T cell subsets in IgG4-related disease [J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70 (11): 1853-1865.
- [12] Wallace Z S, Mattoo H, Carruthers M, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (1): 190-195.
- [13] 赖雅敏, 吴东, 杨红, 等. 1 型自身免疫性胰腺炎的流行病学及临床特点 [J]. 基础医学与临床, 2017, 37 (11): 1607-1610.
- [14] Leporati P, Landek-Salgado M A, Lupi I, et al. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96 (7): 1971-1980.
- [15] 武加标, 任敏, 赵东宝. IgG4 相关性胰腺炎 3 例特征及文献复习 [J]. 风湿病与关节炎, 2017, 6 (3): 55-59.