

免疫球蛋白 G4 相关性眼眶病的临床研究进展

王洋¹, 周慧芳², 范先群²

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863计划)(No. 2015AA020311)

作者单位:¹(200011)中国上海市,上海交通大学医学院;
²(200011)中国上海市,上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科

作者简介:王洋,在读博士研究生,研究方向:眼整形、眼眶病、眼肿瘤。

通讯作者:范先群,毕业于上海交通大学医学院,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:眼整形、眼眶病、眼肿瘤。
fanxq@sh163.net

收稿日期:2016-01-08 修回日期:2016-04-07

Current clinical research of immunoglobulin G4 - related orbital disease

Yang Wang¹, Hui-Fang Zhou², Xian-Qun Fan²

Foundation item: National High Technology Research and Development Program(863 Program)(No. 2015AA020311)

¹Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China;
²Department of Ophthalmology, Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

Correspondence to: Xian - Qun Fan. Department of Ophthalmology, Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China. fanxq@sh163.net

Received:2016-01-08 Accepted:2016-04-07

Abstract

• Immunoglobulin G4 - related disease (IgG4 - related disease) has received lots of attention in medical community as a recently recognized fibro-inflammatory condition. It is characterized by infiltration of IgG4 - immunopositive plasmacytes and concentration of elevated serum IgG4. IgG4-related disease shows organ enlargement or nodular/hyperplastic lesions in various organs including the pancreas, hepatobiliary tract and orbit, which is called IgG4-related orbital disease. The diagnostic criteria for IgG4-related disease and IgG4-related orbital disease has recently been established, which is based on clinical, imaging and histopathologic features of the orbital lesions. Besides, attention should be drawn to the differentiation from other diseases. The

treatment is empirical including corticosteroids, immunosuppressive drugs, radiotherapy, and rituximab. This article reviews clinical progression of IgG4-related orbital disease.

• KEYWORDS: immunoglobulin G4 - related orbital disease; orbital disease; immunoglobulin G4 - related disease; autoimmune disease

Citation: Wang Y, Zhou HF, Fan XQ. Current clinical research of immunoglobulin G4-related orbital disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(5):852-855

摘要

近年来,免疫球蛋白 G4(IgG4)相关性疾病作为一种新的自身免疫性疾病,受到国内外医学界的广泛关注。IgG4相关性疾病以 IgG4⁺浆细胞浸润和血清 IgG4 浓度升高为特征,同时伴有因全身多器官的纤维化而发生肿大、结节性或增生性病变的自身免疫性疾病。当累及眼眶时称为 IgG4 相关性眼眶病。目前提出了 IgG4 相关性眼眶病的相对完善的诊断标准,然而治疗方面还没有公认有效的手段,目前首选激素治疗。本文就 IgG4 相关性眼眶病的临床特征、诊断和治疗的研究进展进行综述。

关键词:免疫球蛋白 G4 相关性眼眶病;眼眶病;免疫球蛋白 G4 相关性疾病;自身免疫性疾病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.5.15

引用:王洋,周慧芳,范先群.免疫球蛋白 G4 相关性眼眶病的临床研究进展.国际眼科杂志 2016;16(5):852-855

0 引言

免疫球蛋白 G4 相关性疾病(immunoglobulin G4-related disease, IgG4-RD)是近年来新发现的一类病因不明的自身免疫性疾病^[1-2]。可累及全身各个器官,最常累及胰腺,眼眶组织是除胰腺外的第五大常见浸润部位,约 4%~13%的 IgG4-RD 患者会有眼眶受累^[3-4],称为免疫球蛋白 G4 相关性眼眶病(immunoglobulin G4-related orbital disease, IgG4-ROD),也有学者称其为免疫球蛋白 G4 相关性眼病(immunoglobulin G4-related eye/ophthalmic disease, IgG4-RED/IgG4-ROD)^[5]。IgG4-ROD 作为一种新的临床疾病受到了国内外越来越多的关注。

1 IgG4-ROD 的发现

1.1 非特异性炎性眼眶病与 IgG4-ROD 非特异性炎性眼眶病(idiopathic orbital inflammation, IOI)是一类病因不

明的、非感染性、炎性浸润性眼眶病,炎症可累及眶内的任何组织,又被称为炎性假瘤^[6-7]。IOI 的诊断需排除肿瘤、感染以及全身系统性炎症疾病。正因为它是一种排除性诊断,随着医学技术的发展,科学家对眼眶疾病认识的深入,很多眼眶病不再被认为是非特异性疾病,IgG4-ROD 就是一类新近从 IOI 单独分离出来的炎性眼眶病^[8]。

1.2 IgG4-RD 与 IgG4-ROD IgG4-RD 是一种炎性纤维化状态,以 IgG4⁺浆细胞浸润为特征,同时伴有全身多器官的组织纤维化而发生肿大或似瘤样、结节性或增生性病变的自身免疫性疾病。2001 年日本学者 Hamano 等^[3]最早发现自身免疫性胰腺炎患者出现血清 IgG4 水平升高、大量 IgG4⁺浆细胞浸润于输尿管、胰腺,同时伴有腹膜后纤维化的症状。2003 年 Kamisawa 发现自身免疫性胰腺炎患者在肝、胃、大肠、唾液腺和骨髓等处存在大量 IgG4⁺的浆细胞和 CD4⁺、CD8⁺的淋巴细胞的浸润,进而提出了 IgG4-RD 的概念^[8]。眼眶是最早被发现的胰腺外累及部位,约 4%~13% IgG4-RD 患者会有眼眶受累,称为 IgG4-ROD^[3],常表现为泪腺增大、眼球突出、眼眶肿物等,甚至会导致失明。

2 IgG4-ROD 的临床表现多样

2.1 主要累及泪腺及全身症状 IgG4-ROD 可以累及泪腺、眼外肌、巩膜、视神经、泪囊、泪道、感觉神经、眼睑等任何眼眶组织,很少累及结膜^[8-17]。一项 65 例 IgG4-ROD 的研究显示高达 52% 患者累及眼眶组织的多个部位^[8],其中 88% 患者表现为泪腺增大,是 IgG4-ROD 最常见的症状;此外,可表现为三叉神经增粗(39%)、眼外肌增粗(25%)、眶脂肪弥漫性增大(23%)、眼眶肿物(17%)、眼睑肿物(12%)以及鼻泪管占位(2%)^[18]。另一篇综述认为双眼受累的患者约占 62%^[19],通常会表现为突眼、眶内肿物、无痛性眼睑肿胀、伴或不伴复视^[11-12]。视力通常不受影响,但也有报道视神经受压导致失明的病例^[12]。眼眶炎性反应也通常非常轻微,甚至没有表现出炎性症状。有些没有症状的患者偶然通过临床体格检查或者影像学检查才被发现^[8,11-12]。IgG4-ROD 是一种系统性自身免疫反应,眼眶病变患者通常合并有眶外 IgG4-RD 的表现。比如唾液腺和淋巴结的增大是最常见的眶外表现^[8,12,14-16]。若有胰腺受累,则主要表现为程度较轻的慢性腹痛和糖尿病的相关症状,若出现腹膜后纤维化则表现为肾功能不全和腰背痛,还有间质性肺炎、间质性肾炎、乳腺炎和胆管炎等^[20]。

2.2 好发于中年亚洲男性 IgG4-ROD 的人群发病率尚不清楚,2001 年日本一项研究对发病率的估计为(0.28~1.08)/10 万人^[2]。在好发年龄、性别、种族方面,IgG4-ROD 与 IgG4-RD 不尽相同。IgG4 相关性胰腺炎平均发病年龄在 58~69 岁,IgG4-ROD 的平均发病年龄为 56 岁^[8,20-22];IgG4-RD 男性发病率高于女性[男性:女性约(2.8~7.5):1],且男性发病更为严重,但 IgG4-ROD 男性和女性发病无显著差异(男性:女性约 1.3:1)^[4,10,20,23];一项研究提到 76% 的 IgG4 相关性胰腺炎患者是黄色人

种,而只有 16% 是白色人种。另一项研究提到眼眶组织活检显示淋巴增生的黄色人种中,有 23% 病例可以诊断为 IgG4-ROD,而在白色人种中只有 5.3%^[21]。IgG4-ROD 多发于黄色人种,因此更值得我国学者深入研究。

2.3 影像学检查有助于诊断 在核磁共振成像中,IgG4-ROD 病变部位在 T1 加权像呈高信号,T2 加权像呈低信号,在以钆为造影剂的增强磁共振中表现为均匀的增强,通常没有骨质的破坏^[13]。但有报道 1 例 IgG4-ROD 影像学表现有骨质破坏,累及眶尖、海绵窦、腭裂、中鼻甲及鼻窦^[11]。最近另一研究表明眶下神经受累合并眶下神经管扩大强烈提示 IgG4-ROD^[24]。有学者回顾性分析了 27 例 IgG4-ROD 患者的核磁共振资料,发现患者多表现为泪腺弥漫性肿大,双侧受累常见^[25]。PET-CT 能够显示眶外的病变,可以用于 IgG4-ROD 的全身系统评价^[26]。

3 IgG4-ROD 的诊断标准不明确

3.1 IgG4-RD 的诊断标准 目前,IgG4-RD 的诊断标准还不明确,可能是因为这种疾病累及全身多个器官组织,而且缺乏大样本的临床研究。2012 年日本的学者基于对 IgG4-RD 的深入研究,提出了一套标准,是目前国内外 IgG4-RD 研究领域相对完善的、认可度相对较高的标准。2012 年报道的 IgG4-RD 的临床诊断标准^[2,23,27]包括:(1)临床检查:全身多器官的组织纤维化而发生肿大或似瘤样、结节性或增生性病变;(2)血液检查:血浆中 IgG4 浓度显著提高($\geq 135\text{mg/dL}$);(3)组织病理学检查:1)大量淋巴细胞和浆细胞浸润,同时伴有纤维化;2)IgG4⁺浆细胞浸润时 IgG4⁺细胞/IgG⁺细胞 $>40\%$,且可见 >10 个 IgG4⁺浆细胞/高倍镜视野。明确诊断:(1)+(2)+(3);很可能诊断:(1)+(3);可疑诊断:(1)+(2)。值得注意的是,只在活检时发现 IgG4⁺浆细胞浸润并不是 IgG4-ROD 诊断的特异条件。并非所有 IgG4 升高的疾病都是 IgG4-RD,如类风湿性关节炎、穿孔性胶原病、皮肤浆细胞增多症、恶性贫血以及一些恶性肿瘤等需要鉴别。IgG4⁺浆细胞的绝对数量和相对比例同时增加才可以作为诊断的一个标准。IgG4⁺浆细胞计数时,要在多个高倍镜视野下,多次计数取平均值^[23,26]。

3.2 IgG4-ROD 的诊断标准 在上述 IgG4-RD 的诊断标准之上,基于眼眶疾病所具有的特殊特征,2014 年日本学者提出了 IgG4-ROD 的诊断标准^[27],包括:(1)影像学检查:泪腺增大、三叉神经增粗或眼外肌增粗,或其他眶内组织增生性病变;(2)血液检查:血浆中 IgG4 浓度显著提高($\geq 135\text{mg/dL}$);(3)组织病理学检查:1)大量淋巴细胞和浆细胞浸润,可伴有纤维化,常可见到生发中心;2)IgG4⁺浆细胞浸润时 IgG4⁺细胞/IgG⁺细胞 $>40\%$,或者可见 >50 个 IgG4⁺浆细胞/高倍镜视野。明确诊断:(1)+(2)+(3);很可能诊断:(1)+(3);可疑诊断:(1)+(2)。2014 年 IgG4-ROD 的诊断标准与 2011 年 IgG4-RD 的诊断标准在以下几方面有所区别:(1)更多的描述了眼眶症状,包括泪腺增大、三叉神经增粗或眼外肌增粗,或其他眶内组织增生性病变;(2)在 IgG4-ROD 中纤维化不是一项必须的诊断标准;(3)常可见到生发中心;(4)IgG4⁺

浆细胞的绝对数量或者相对比例增加即可诊断,但绝对数量在每高倍镜视野下要大于50个;(5)需要注意与其他疾病的鉴别诊断,包括:Sjögren综合征、淋巴瘤、结节病、Wegener肉芽肿、甲状腺相关性眼病、IOI、眼眶感染性疾病。其中黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤也可见IgG4⁺细胞,需要仔细鉴别^[27]。

4 IgG4-ROD的鉴别诊断难度大

IgG4-ROD的鉴别诊断涉及了大部分其他眼眶炎症性疾病包括Wegener肉芽肿、结节病以及Sjögren综合征。约有31% Wegener肉芽肿患者符合IgG4-ROD的组织病理学诊断标准^[28]。8%结节病患者有血清IgG4水平升高,并可累及眼眶、肺和淋巴结^[29]。8% Sjögren综合征患者有血清IgG4水平升高,并可累及双侧唾液腺及泪腺^[30]。

MALT淋巴瘤是眼眶最常见的淋巴增生性疾病,属于非霍奇金淋巴瘤,恶性程度低,进展较慢,常局限于眶内,对放疗较敏感^[31]。两项研究分别报道14%和11%的IgG4-ROD患者出现了眼眶淋巴瘤^[10,16],比例远高于其他部位的IgG4-RD^[32]。有报道说21例眼眶淋巴瘤患者表现为大量IgG4⁺浆细胞浸润,IgG4⁺/IgG⁺ > 40%^[8,10,16,33-35]。IgG4-ROD导致淋巴瘤的机制可能是炎症的慢性刺激导致了淋巴增生^[9,10,34,36],淋巴瘤可能起源于纤维化组织中的仍保留的淋巴滤泡细胞。

5 IgG4-ROD的治疗争议较大

由于IgG4-ROD的发病机制尚不清楚,目前对IgG4-ROD的治疗只能局限于一些经验性治疗,延缓疾病进程。需要注意的是,在治疗开始之前一定要排除恶性疾病的可能。和大多数自身免疫性疾病相同,IgG4-ROD的治疗也包括激素治疗、免疫抑制剂、放射治疗和利妥昔单抗等^[8,11]。一些回顾性研究、观察研究、随机临床试验等研究报道了不同治疗方法疗效的优劣。Sato等^[10]观察了3例IgG4-ROD患者,发现在疾病早期激素有显著的疗效,但在结节纤维化期,对激素疗效不甚明显,激素的剂量和使用时间要随着病情的变化而变化。IgG4相关性胰腺炎的激素方案已经得到了专家的共识:初始口服剂量为0.6mg·kg/d,持续2~4wk;接下来随着病情变化,每1~2wk剂量减少5mg/d^[36]。然而约50%使用激素方案的IgG4-ROD患者症状将会复发^[8]。最近一项研究表明类风湿因子阳性的IgG4-ROD患者使用激素治疗后有很高的风险并发狼疮^[37]。目前对糖皮质激素使用的具体适应证、剂量、使用时间等治疗方案仍存在较大的争议,停药后的频繁复发以及副作用等诸多问题尚未得到解决。只有进行大样本、前瞻性临床随机对照试验才有可能解决上述问题。

如果对激素治疗不敏感,可以使用其他方法来治疗IgG4-ROD。研究显示13例IgG4-ROD患者使用免疫抑制剂治疗后,只有2例患者完全恢复,说明免疫抑制剂的疗效有限^[9]。Khosroshahi等^[38]研究发现对激素和其他免疫抑制剂都无效的患者使用利妥昔单抗治疗(两次静

脉滴注,每次1000mg,间隔15d),90%患者临床症状有所改善。另一项研究显示8例IgG4-ROD患者使用放射治疗,疗效不一,5例完全恢复,2例部分恢复,1例放疗后发生恶化^[10]。目前IgG4-ROD的治疗方法尚不统一,各种方式疗效也不确定,国内外医学界还没有得出公认的有效治疗方案。

6 总结与展望

IgG4-ROD是一类新的自身免疫性疾病,以IgG4⁺浆细胞浸润和血清IgG4浓度升高为特征,同时伴有因全身多器官的纤维化而发生肿大、结节性或增生性病变。临床表现多样,主要累及泪腺,全身症状多,好发于中年亚洲男性。诊断依靠IgG4-ROD的临床表现、血液检查和组织病理学检查,鉴别诊断难度大。目前IgG4-ROD的治疗方法争议较大,缺乏对因治疗,但随着对IgG4-ROD发病机制研究的不断深入,相信未来一定可以从病因入手,得到针对具体发病机制的对因治疗方案。

参考文献

- 1 Stone JH, Zen V, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-551
- 2 Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2011;22(1):21-30
- 3 Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344(10):732-738
- 4 Takuma K, Kamisawa T, Anjiki H, et al. Metachronous extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 2010;49(6):529-533
- 5 杨慧敏,李劲,张琳,等. IgG4相关性眼病的研究进展. *中国实用眼科杂志* 2015;33(9):953-956
- 6 Demirci H. Orbital inflammatory diseases and their differential diagnosis. Berlin Heidelberg: Springer 2015:17-25
- 7 Birch-Hirschfeld A. Zur diagnostic and pathologic der orbital tumoren. *Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges* 1905;32:127-135
- 8 Andrew N, Kearney D, Selva D. IgG4-related orbital disease: a meta-analysis and review. *Acta Ophthalmol* 2013;91(8):694-700
- 9 Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38(10):982-984
- 10 Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, et al. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int* 2008;58(8):465-470
- 11 Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43(6):806-817
- 12 Cheuk W, Yuen HK, Chan JK. Chronic sclerosing dacryoadenitis: part of the spectrum of IgG4-related sclerosing disease? *Am J Surg Pathol* 2007;31(4):643-645
- 13 Toyoda K, Oba H, Kutomi K, et al. MR imaging of IgG4-related disease in the head and neck and brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33(11):2136-2139
- 14 Matsuo T, Ichimura K, Sato Y, et al. Immunoglobulin G4 (IgG4)-positive or -negative ocular adnexal benign lymphoid lesions in relation to systemic involvement. *J Clin Exp Hematop* 2010;50(2):129-142
- 15 Plaza JA, Garrity JA, Dogan A, et al. Orbital inflammation with

- IgG4-positive plasma cells;manifestation of IgG4 systemic disease. *Arch Ophthalmol* 2011;129(4):421-428
- 16 Go H, Kim JE, Kim YA, *et al.* Ocular adnexal IgG4 - related disease;comparative analysis with mucosa - associated lymphoid tissue lymphoma and other chronic inflammatory conditions. *Histopathology* 2012;60(2):296-312
- 17 Paulus YM, Cockerham KP, Cockerham GC, *et al.* IgG4-positive sclerosing orbital inflammation involving the conjunctiva;a case report. *Ocul Immunol Inflamm* 2012;20(5):375-377
- 18 Sogabe Y, Ohshima K, Azumi A, *et al.* Location and frequencyof lesions in patients with IgG4-related ophthalmic disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(3):531-538
- 19 Mulay K, Aggarwal E, Jariwala M, *et al.* Orbital immunoglobulin - G4-related disease;case series and literature review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014;42(7):682-687
- 20 Shimosegawa T, Kanno A. Autoimmune pancreatitis in Japan: overview and perspective. *J Gastroenterol* 2009;44(6):503-517
- 21 Masaki Y, Dong L, Kurose N, *et al.* Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome;analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009;68(8):1310-1315
- 22 Khosrashedi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4 - related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(1):57-66
- 23 Divatia M, Kim SA, Ro Y. IgG4-related sclerosing disease, an emerging entity;a review of a multisystem disease. *Yonsei Med J* 2012;53(1):15-34
- 24 Hardy TG, McNabb AA, Rose GE. Enlargement of the infraorbital nerve; an important sign associated with orbital reactive lymphoid hyperplasia or immunoglobulin G4 - related disease. *Ophthalmology* 2014;121(6):1297-1303
- 25 付琳,杨本涛,曲晓峰,等. IgG4 相关性疾病眼眶结构受累的 MRI 表现. *中华放射学杂志* 2013;47(6):495-499
- 26 Masaki Y, Kurose N, Umehara H. IgG4-related disease; a novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematop* 2011;51(1):13-20
- 27 Atsushi A, Hiroshi G, Masahiro T. Diagnostic criteria for IgG4 - related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 2015;59(1):1-7
- 28 Chang SY, Keogh K, Lewis J, *et al.* Increased IgG4-positive plasma cells in granulomatosis with polyangiitis; a diagnostic pitfall of IgG4 - related disease. *Int J Rheumatol* 2012;2012:121702
- 29 Tsuchida K, Yokoyama T, Kawa S, *et al.* Elevated IgG4 levels in patients demonstrating sarcoidosis - like radiologic findings. *Medicine (Baltimore)* 2011;90(3):194-200
- 30 Mavragani CP, Fragoulis GE, Rontogianni D, *et al.* Elevated IgG4 serum levels among primary sjogren's syndrome patients;do they unmask underlying IgG4-related disease? *Arthritis Care Res* 2014;66(5):773-777
- 31 McKelvie PA. Ocular adnexal lymphomas;a review. *Adv Anat Pathol* 2010;17(4):251-261
- 32 Takahashi N, Ghazale AH, Smyrk TC, *et al.* Possible association between IgG4-associated systemic disease with or without autoimmune pancreatitis and non-Hodgkin lymphoma. *Pancreas* 2009;38(5):523-526
- 33 Karamchandani JR, Younes SF, Warnke RA, *et al.* IgG4-related systemic sclerosing disease of the ocular adnexa;a potential mimic of ocular lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2012;137(5):699-711
- 34 Cheuk W, Yuen HK, Chan AC, *et al.* Ocular adnexallymphoma associated with IgG4⁺ chronic sclerosing dacryoadenitis; a previously undescribed complication of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008;32(8):1159-1167
- 35 Kanda G, Ryu T, Shirai T, *et al.* Peripheral T-cell lymphoma that developed during the follow-up of IgG4-related disease. *Intern Med* 2011;50(2):155-160
- 36 Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, *et al.* Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2014;49(6):961-970
- 37 Kubota T, Katayama M, Moritani S, *et al.* Serologic factors in early relapse of IgG4-related orbital inflammation after steroid treatment. *Am J Ophthalmol* 2013;155(2):373-376
- 38 Khosrashedi A, Carruthers MN, Deshpande V, *et al.* Rituximab for the treatment of IgG4 - related disease; lessons from 10 consecutive patients. *Medicine* 2012;91(1):57-66