

• 个案分析 •

IgG4 亚类在疑似恶性肿瘤的自身免疫性胰腺炎中的诊断价值*

李德红¹, 鲁彦³, 张常青², 司玉春^{1△}

甘肃省人民医院:1. 检验科;2. 放射科, 甘肃兰州, 730000;3. 甘肃省中医院检验科, 甘肃兰州 730050

关键词:免疫球蛋白 G4; 自身免疫性疾病; 自身免疫性胰腺炎; 实验室指标; 个案分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.01.027

中图法分类号:R576

文章编号:1673-4130(2022)01-0126-03

文献标志码:C

I 型自身免疫性胰腺炎(AIP)是免疫球蛋白(Ig)G4 相关性疾病累及胰腺的表现,临床上极易与胰腺癌相混淆,易漏诊、误诊^[1]。现将甘肃省人民医院确诊的 1 例罕见疑似恶性肿瘤的 I 型 AIP 患者及实验室指标特征报道如下,以提高对该病的认识。

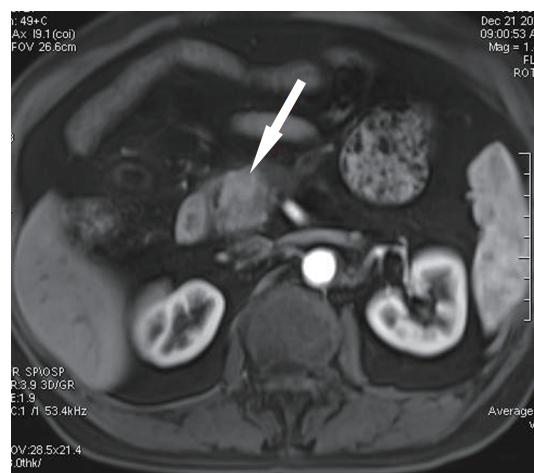
1 临床资料

患者,男,76 岁。1 年前体检时行腹部彩超,示胰腺尾部占位性病变,但患者无恶心、呕吐,无腹痛、腹胀,无反酸、烧心,无厌食油腻及其他不适症状。为进一步查明原因,患者就诊于北京某医院,行腹部 CT 检查,示胰腺占位性病变,建议随访观察,未进一步治疗。患者于 2020 年 12 月 17 日到甘肃省人民医院复查腹部 CT,示胆汁淤积,肝内胆管及胆总管十二指肠上端扩张,脾内、胰尾部钙化灶;贲门部及胃小弯侧多发小淋巴结显影,间位结肠。为进一步诊治,2020 年 12 月 18 日以“胰腺占位性病变”收入院。患者既往体健,无传染病史,无手术史,吸烟,否认饮酒史。

体格检查:皮肤巩膜黄染,全身浅表淋巴结未触及肿大。脐部正常,腹式呼吸存在,腹部平坦、柔软,无液波震颤,无振水音,未触及腹部肿块,肝脏、胆囊肋下未触及,Murphy 征阴性。患者自发病以来意识清楚,精神、饮食、睡眠可,大便呈白陶土色,小便颜色变深,体质量无明显减轻。

辅助检查:2020 年 12 月 18 日血常规,白细胞计数 $7.2 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 67.20%,红细胞计数 $4.33 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 114.0 g/L,血小板计数 $231 \times 10^9/L$ 。肝功能结果(表 1)显示,丙氨酸氨基转移酶(ALT)196 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)160 U/L,碱性磷酸酶(ALP)197 U/L, γ -谷氨酰转移酶(GGT)547.4 U/L,总蛋白 86 g/L,清蛋白 45.1 g/L,总胆红素(TBIL)175.9 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素

(DBIL)125.00 $\mu\text{mol/L}$,总胆汁酸(TBA)79.7 $\mu\text{mol/L}$;空腹血糖 8.93 mmol/L;肿瘤标志物[癌胚抗原、鳞癌相关抗原、糖类抗原 125、糖类抗原 19-9(CA19-9)]、血淀粉酶、乙肝五项、丙型肝炎抗体、人类免疫缺陷病毒抗体、出凝血时间未见明显异常。2020 年 12 月 21 日行腹部 MR 检查,示胰头恶性肿瘤性病变,同平面肠系膜上静脉及门静脉受侵可能,胆汁淤积(图 1)。2020 年 12 月 22 日行腹部增强 CT,示胰头部改变,多考虑胰腺癌(图 2)。超声内镜检查,示胰头占位(多考虑癌)、肝内外胆管扩张、胆囊内胆泥淤积。临床结合病史及以上相关检查,经院内会诊讨论后,考虑梗阻性黄疸,胰腺恶性肿瘤,不排除 AIP,建议追加 IgG4、自身免疫抗体系列等检查以进一步明确病因。



注:箭头所示,胰头增大,胰头疑似恶性肿瘤性病变。

图 1 增强 MR

2020 年 12 月 26 日 IgG4 结果为 15.0 g/L,比正常参考区间高出 11 倍。2020 年 12 月 27 日自身抗体中 β_2 糖蛋白抗体-IgM 阳性,抗核抗体阳性。临床结

* 基金项目:甘肃省自然科学基金项目(20JR5RA146)。

△ 通信作者,E-mail:siyuchun5481027@126.com。

本文引用格式:李德红,鲁彦,张常青,等. IgG4 亚类在疑似恶性肿瘤的自身免疫性胰腺炎中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(1):126-128.

合病史及检查,考虑为 IgG4 相关性疾病。为减轻梗阻性黄疸症状,2020 年 12 月 30 日在全身麻醉下行内镜逆行胰胆管造影(ERCP)+胆管支架引流术(ERBD),胆汁引流通畅。2020 年 12 月 31 日复查肝功能(表 1),显示各项指标明显好转。

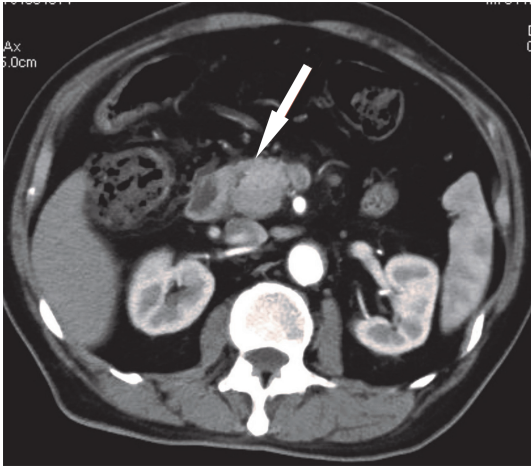
为进一步治疗 IgG4 相关性疾病,2021 年 1 月 5 日转入免疫风湿科。入科后完善了 T 淋巴细胞计数、Ig、补体、C 反应蛋白、红细胞沉降率等检测项目。结果显示:CD3⁺T 细胞计数 585 个/微升、CD4⁺T 细胞计数 265 个/微升、CD8⁺T 细胞计数 295 个/微升,CD3⁺T 细胞和 CD4⁺T 细胞下降;C 反应蛋白 7.79 mg/L,高于参考范围;IgG 13.6 g/L,IgA 1.68 g/L,IgM 0.77 g/L;补体 3 1.07 g/L、补体 4 0.32 g/L,无明显异常;红细胞沉降率 12 mm/h,未增高。

免疫风湿科按照 IgG4 相关性疾病的治疗方案,给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(40 mg,静脉滴注,每日 1 次)、双环醇片(50 mg,口服,每日 2 次)和熊去氧胆酸胶囊(250 mg,口服,每日 2 次)治疗。

2021 年 1 月 12 日,患者黄疸进一步减轻,肝功能

指标明显好转,出院。出院后,继续给予甲泼尼龙(24 mg,口服,每日 1 次)、熊去氧胆酸胶囊(250 mg,口服,每日 2 次)和双环醇片(50 mg,口服,每日 2 次)治疗。

2021 年 2 月 2 日复诊,患者肝功能指标正常(表 1),IgG4 水平下降(图 3)。



注:箭头所示,胰头增大,胰头部类圆形占位性病变,边界清晰。

图 2 增强 CT

表 1 患者肝功能指标变化情况

时间	TBIL(μ mol/L)	DBIL(μ mol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)	TBA(μ mol/L)
2020 年 12 月 18 日	175.9	125.00	196	160	547.4	197	79.7
2020 年 12 月 31 日	93.0	70.30	120	61	320.3	179	22.5
2021 年 1 月 9 日	51.7	41.80	42	28	117.1	125	8.7
2021 年 2 月 2 日	25.9	13.60	19	21	54.8	93	7.3

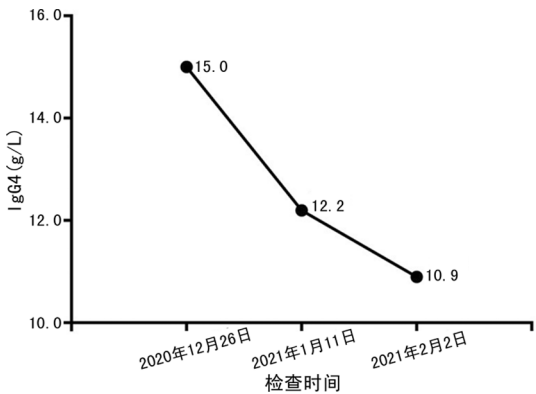


图 3 患者 IgG4 水平变化趋势图

2 讨论

AIP 是一种由自身免疫介导的特殊类型的慢性胰腺炎^[2]。根据病理特点的不同,分为 I 型 AIP 和 II 型 AIP。I 型 AIP 又称淋巴浆细胞硬化性胰腺炎,也称 IgG4 相关性胰腺炎,其特点为产 IgG4 浆细胞浸润,血清 IgG4 水平升高,自身抗体阳性;II 型 AIP 又称特发性导管中心性胰腺炎,血清 IgG4 水平正常,缺乏自身免疫血清学标志物^[3-4]。AIP 起病隐匿,临床

表现多样,包括胰腺表现及胰腺外表现。胰腺表现与胰腺癌相似,体格检查可有皮肤、巩膜黄染,部分有上腹部轻压痛,也可无阳性体征,常被误诊为胰腺癌^[1,5]。本例患者只表现为皮肤巩膜黄染,无上腹部压痛,只是在例行体检时发现的。

目前,I 型 AIP 的实验室检查主要是血清 IgG4 水平和组织病理检查。血清 IgG4 测定是临床筛查 I 型 AIP 的主要方法。IgG4 在 I 型 AIP 发病机制中的作用尚不清楚,可能的原因为 AIP 患者对未知触发因素发生继发性反应,引起大量的 IgG4 阳性浆细胞持续浸润,而这些 IgG4 阳性浆细胞可以向血液中持续、大量分泌 IgG4,造成血清 IgG4 水平升高^[6]。血清 IgG4 升高作为 I 型 AIP 的特征性表现,对诊断 I 型 AIP 有很高的灵敏度和特异性^[7]。本例患者未治疗前 IgG4 高达 15.0 g/L,比正常参考区间高出 11 倍。但也有研究报道,IgG4 可在部分胰腺癌患者中轻度升高,联合 IgG4 和 CA19-9 可鉴别诊断,血清 IgG4 水平高于正常值 2 倍以上,且血清 CA19-9 水平低于 85 U/mL 是 AIP 区别于胰腺癌的重要诊断指标^[8],本例

患者的 CA19-9 为 28.7 U/mL。对于 II 型 AIP, 由于缺少较为特异的血清学标志物, 诊断较为困难^[3]。血清 IgG4 不仅可用于疾病诊断, 还可评估疾病活动性并预测类固醇和利妥昔单抗治疗 IgG4 相关性疾病的反应性和临床改善情况^[6,9]。血清 IgG4 的水平在激素治疗有效的 I 型 AIP 患者中呈下降趋势^[2], 这与本例患者的情况一致, 本例患者随着黄疸消退、肝功能正常, IgG4 也从 15.0 g/L 下降至 10.9 g/L。

IgG4 除在 I 型 AIP 中升高外, 在硬化性胆管炎、腹膜后纤维化等 IgG4 相关性疾病和部分过敏性疾病、自身免疫病中也升高。因此, 更多的指标如 IgG4/IgG 比例、IgG4 联合嗜酸性粒细胞、IgG2 等有必要纳入辅助诊断中^[10-12]。

AIP 作为自身免疫性疾病的一种, 体液免疫和细胞免疫在疾病的发病机制中都起了一定作用。部分 AIP 患者可发现抗核抗体等自身抗体阳性, 提示体液免疫可能参与 AIP^[13]。UCHIDA 等^[14]通过对建立的 AIP 小鼠模型研究后发现辅助性 T 细胞(Th)1 细胞主要在 AIP 早期阶段发挥作用, Th2 细胞则对 AIP 维持和加速发挥作用。在本例患者中, 也出现 β_2 糖蛋白抗体-IgM 阳性和抗核抗体阳性, 并且存在 CD3⁺ 和 CD4⁺ T 细胞失衡的现象。

由于 AIP 的主要临床表现为梗阻性黄疸, 腹部不适, 与胰腺癌表现相似^[13]。因此, 实验室肝功能指标如 TBIL、DBIL、ALT、AST、TBA 等无法区分二者。对于 AIP 并发的梗阻性黄疸, 给予 ERCP 支架植入术+胆汁引流, 可明显缩短糖皮质激素治疗时间, 且疗效更佳, 并可减少糖皮质激素不良反应发生^[15]。本例患者给予 ERCP 支架植入术进行胆汁引流术后的第 2 天, ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL 和 TBA 等指标明显下降, 在后期应用激素治疗时, 以上指标恢复正常, 监测以上指标可判断肝功能恢复情况。

AIP 的诊断极具挑战, 如何与恶性肿瘤区分仍然是一个难题。为提高诊断的准确度, 加强疾病的监测, 联合应用各种检查、检测指标, 发现、筛选高灵敏度和高特异度的生物学标志物, 是今后重点研究的方向之一。

参考文献

[1] 左石, 朱海涛. IgG4 相关性胰腺炎的诊断与治疗[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(12): 1118-1121.

- [2] 黄茂娟, 王亚萍, 庄伟煌. 自身免疫性胰腺炎患者血清 IgG4 变化及其临床意义研究[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(7): 864-868.
- [3] 李锐, 曹冠柏, 张军. 自身免疫性胰腺炎诊断的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(19): 2901-2904.
- [4] ZEN Y, BOGDANOS D P, KAWA S. Type 1 autoimmune pancreatitis[J]. Orphanet J Rare Dis, 2011, 6: 82.
- [5] 荆雷, 李丹, 李异玲. 自身免疫性胰腺炎合并 IgG4 相关性胆管炎 1 例报告[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(12): 987-989.
- [6] TABATA T, KAMISAWA T, TAKUMA K, et al. Serial changes of elevated serum IgG4 levels in IgG4-related systemic disease[J]. Intern Med, 2011, 50(2): 69-75.
- [7] XU W L, LING Y C, WANG Z K, et al. Diagnostic performance of serum IgG4 level for IgG4-related disease: a meta-analysis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 32035.
- [8] CHANG M C, LIANG P C, JAN S, et al. Increase diagnostic accuracy in differentiating focal type autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer with combined serum IgG4 and CA19-9 levels[J]. Pancreatolgy, 2014, 14(5): 366-372.
- [9] KHOSROSHAHI A, BLOCH D B, DESHPANDE V, et al. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(6): 1755-1762.
- [10] MOHAPATRA S, CHARILAOU P, SHARMA A, et al. Significance of peripheral eosinophilia for diagnosis of IgG4-related disease in subjects with elevated serum IgG4 levels[J]. Pancreatolgy, 2020, 20(1): 74-78.
- [11] 王超, 关秀茹. IgG4 相关性疾病实验室检查简介[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(4): 232-234.
- [12] 夏长胜, 樊春红, 王辉. 血清 IgG4 和 IgG4/IgG 比值诊断 I 型自身免疫性胰腺炎的最佳临界值及性能评价[J]. 检验医学, 2019, 34(4): 322-326.
- [13] 张端. IgG4 相关性疾病及 IgG4 相关性自身免疫性胰腺炎临床分析[D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [14] UCHIDA K, OKAZAKI K, ASADA M, et al. Case of chronic pancreatitis involving an autoimmune mechanism that extended to retroperitoneal fibrosis[J]. Pancreas, 2003, 26(1): 92-94.
- [15] 丁辉, 钱家鸣, 吕红, 等. 自身免疫性胰腺炎激素治疗的疗效及预后研究[J]. 中华消化杂志, 2010, 30(10): 721-724.

(收稿日期: 2021-02-19 修回日期: 2021-10-10)