

IgG4 相关疾病：一例累颞骨的 IgG4 相关炎性假瘤病例报道

王珂欣^{1,2}, 龚桃根^{1,2*}

1. 暨南大学第二临床医学院, 广东 深圳 518020

2. 深圳市人民医院, 广东 深圳 518020

DOI:10.61369/MRP.2026050007

摘要： IgG4 相关性疾病 (IgG4-Related Disease) 是一种慢性免疫介导的多器官纤维性炎症性疾病, 常见于胰腺、唾液腺、泪腺等部位。本文目的通过一例以耳鼻表现为主的 IgG-RD, 并归纳阅读文献中获得的 16 例相关病例, 进行文献综述, 总结 IgG4-RD 的流行病学表现、临床表现、诊断标准及治疗方案。使在临床上能快速诊断出 IgG4-RD, 避免延误治疗。

关键词： IgG4 相关性疾病; 颞骨炎性假瘤; 诊断; 治疗

IgG4-related Disease: A Case Report of IgG4-related Inflammatory Pseudotumor Involving the Temporal Bone

Wang Kexin^{1,2}, Gong Taogen^{1,2*}

1. Second Clinical Medical College, Jinan University, Shenzhen, Guangdong 518020

2. Shenzhen People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518020

Abstract: IgG4-Related Disease (IgG4-RD) is a chronic, immune-mediated, multi-organ fibrosing inflammatory disease that commonly affects the pancreas, salivary glands, lacrimal glands, and other sites. The purpose of this article is to present a case of IgG4-RD primarily presenting with otorhinolaryngological manifestations, and to summarize 16 related cases obtained from literature review. Through this literature review, we aim to summarize the epidemiological characteristics, clinical manifestations, diagnostic criteria, and treatment options of IgG4-RD. This will facilitate rapid diagnosis of IgG4-RD in clinical practice and avoid delayed treatment.

Keywords: IgG4-related disease; inflammatory pseudotumor of temporal bone; diagnosis; treatment

概述

IgG4-RD 是一种免疫介导的纤维炎性反应性疾病, 常累及唾液腺、泪腺、甲状腺、胰腺等器官, 最常见特征为自身免疫性胰腺炎、涎腺炎、泪腺炎和腹膜后纤维化^[1]。其病理特征包括淋巴浆细胞浸润、纤维化、静脉炎和 IgG4+ 浆细胞浸润^[2,3]。诊断依赖于临床表现、组织病理、血清学和影像学检查。本文报告一例表现为鼻部及耳部症状的 IgG4-RD 患者, 旨在帮助耳鼻喉科医生更好地识别和鉴别 IgG4-RD 的头颈部症状, 并制定相应治疗方案。

一、病例报道

患者 31 岁, 男, 因“右耳间断耳鸣 1 年, 听力下降 6 月, 耳闷 2 月”就诊我院, 发病前 1 年无明显诱因下出现右耳间断耳鸣, 呈吱吱声, 伴右侧鼻塞、偶有清涕、咳嗽, 往后出现听力下降, 耳闷。患者曾于发病的 2 年前行鼻窦手术, 术后症状无较大改善。

患者于 2023 年来我院就诊, 体格检查无明显异常, 入院后, 纯音听力测试提示: 右耳轻度传导性聋。血液检查显示, 血常规、凝血功能、肝肾功能以及抗 ANA+ 抗 ENA 抗体谱均未见明显异常。行 MR 颈部平扫+增强, MR 颅脑平扫+增强显示具体见图 1。入院后初步诊断为右侧颞骨肿瘤、双侧中耳乳突炎。术前检查排除手术禁忌症后, 于我院行显微镜下右侧颅底肿瘤切除术。

作者简介: 王珂欣 (2000.07-), 女, 汉族, 广东汕头人; 学历: 本科, 职称: 在读研究生, 研究方向: 耳鼻喉科学。

通讯作者: 龚桃根。

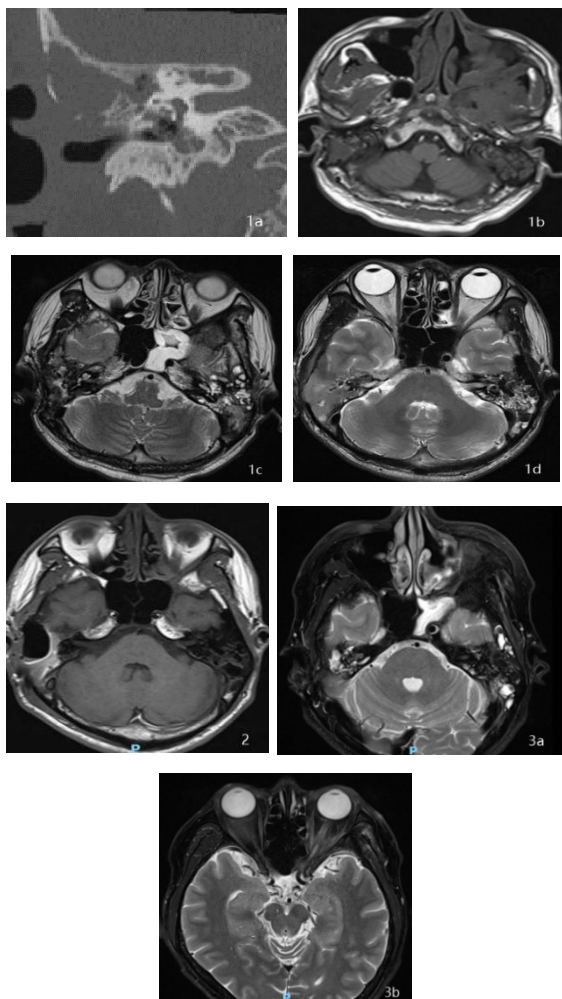


图 1a-d: 头常规 MRI 右侧颞骨乳突区团块、左侧乳突区小斑片及左侧上颌窦环壁状影, 呈等 T1、稍长 T2 信号, 增强后明显均匀强化。双侧筛窦、左侧额窦及蝶窦黏膜增厚。邻近脑膜增厚强化, 右颞骨外板欠连续, 双侧咀嚼肌轻度肿胀强化。图 2: 术后右侧颞骨乳突区改变, 增强扫描无异常; 图 3a-b: 术后右侧颞骨乳突区未见异常强化, 左侧视神经增粗肿胀, 神经鞘膜增厚强化, 眶尖视神经周围有不规则强化, 右侧眼睑及周围软组织增厚强化。

术后右侧颞骨肿物送检病理显示广泛纤维组织增生, 腺体分布散在, 纤毛柱状上皮被覆, 腺体周围有大量淋巴细胞和浆细胞浸润, 呈炎性纤维性假瘤样改变。免疫组化显示 IgG4+ 浆细胞 >50 个 /HPF, IgG4+ 浆细胞占比 >40%, IgG4: 1830.5mg/L。术后病理确诊为 IgG4 相关疾病及右侧颞骨炎性假瘤。患者转入风湿免疫科接受甲泼尼龙片和吗替麦考酚酯胶囊治疗, 术后两周病情稳定出院。出院后继续服药。术后 5 个月复诊时患者耳鸣加重并有张口受限, 考虑术后瘢痕组织粘连, 建议口腔科进一步检查。术后 2 年患者因左眼失明复诊, 行 CT 检查提示视神经增粗, 右侧乳突区术后改变, 无软组织异常。

二、讨论

IgG4-RD 的一个主要特征是全身各器官组织都可能累及, 且常常是多部位累及, 本文纳入了 16 例累及颞骨乳突的病例, 总结这些

病例的发病部位、临床表现、组织学影像学表现及治疗方式, 并系统分析耳鼻喉科医生临床上遇到该病症时, 该如何诊治。

(一) 病因

IgG4-RD 病因尚不明确, 目前认为 IgG4-RD 可能与细菌感染、过敏、自身免疫及遗传因素有关^[4,5], 有研究提到 HLA 基因、PRSS (阳离子胰蛋白酶原基因) 以及 SPINK 1 (胰腺分泌胰蛋白酶抑制剂基因) 的突变都可能与 IgG4-RD 的发病有关。不仅如此还有学者进一步研究发现药物诱导也可导致 IgG4 相关的肝炎。

(二) 临床表现

IgG-RD 流行病学资料显示发病人多为中老年男性, 然而本文中 16 例患者中女性占 12 例, 与流行病学特征存在显著差异。可能是样本量小或 IgG4 头颈部疾病与其他部位病例的差异所致。IgG-RD 的临床表现因累及的组织器官不同而异。本例患者, 初期表现为右耳鸣、右侧鼻塞、咳嗽, 后出现右侧听力下降和耳闷。表 (1) 中的 16 例颞骨 IgG4-RD 患者主要表现为听力下降、耳鸣、耳痛, 2 例伴耳畸形^[6,7], 1 例有眩晕^[8], 2 例伴面神经异常^[9,10], 4 例有头痛^[10,11,12,18], 1 例有左侧鼻塞和鼻漏^[11]。由于临床表现不具特异性, 易误诊, 需结合多方面检查。

(三) 影像学表现

根据 2020 的诊断标准, 影像学表现是诊断 IgG4-RD 的一个重要诊断依据。而耳颞部的 CT 及 MRI 是诊断 IgG4-RD 的重要检查方式。10 例患者做了 CT 检查的患者 CT 影像都提示有中耳及乳突软组织影^[7,8,9,11,13,14, 15,16,17,18,19], 偶有患者的 CT 提示岩尖溶骨性病变^[11]、鼓膜中耳黏膜增厚^[15]、左侧半规管断裂^[9]、听小骨侵蚀^[16,19]、乳突骨质侵蚀^[16]、右迷路侵蚀伴前庭和耳蜗基底回侵犯^[17]、鼓室软组织影^[7]。MRI 提示有颞骨岩尖^[11,18]、眼眶^[11,6]、垂体^[12]、后颅窝^[8]、乙状窦^[8]、颅中窝受累^[6]。还有 4 例累及到脑膜^[10,18, 15]。有 4 例提示有鼻咽、鼻窦受累^[11,8,10]。本例患者 MRI 显示右侧颞骨乳突区、左侧乳突区及左侧上颌窦多发团块。IgG4-RD 在耳部的表现主要为黏膜增厚和炎性假瘤。影像学研究中, IgG4-RD 常见的表现包括弥漫性肿胀或局部软组织团块, 以及局部骨质破坏。尽管一些器官如胰腺、胆道、肾脏和肺有典型影像学表现, 关于 IgG4 相关的头颈部疾病, 尤其是耳部病变, 缺乏特征性影像学研究^[20]。IgG4-RD 的影像学表现常非特异, 诊断需结合临床和实验室检查。值得注意的是, 有 1 例患者 PET-CT 检查发现双肺多发肺气肿及肋椎关节区代谢增高^[13]。还有 2 例患者也发现有肾脏、支气管、胆囊、肺部、盆腔病变^[8,14]。IgG4-RD 的影像学表现常非特异, 诊断需结合临床和实验室检查。值得注意的是, 有 1 例患者 PET-CT 检查发现双肺多发肺气肿及肋椎关节区代谢增高。

(四) 组织病理学表现

IgG4-RD 的组织病理学特征包括淋巴浆细胞浸润、条状纤维化、闭塞性静脉炎及明显的 IgG4+ 浆细胞浸润。Deshpande 2012 年发布的病理共识将 IgG4-RD 的组织病理学特征分为三类: 高度提示疾病、可能提示疾病及诊断证据不足。其中, 高度提示疾病需满足两个条件: 具备淋巴浆细胞浸润、条状纤维化、闭塞性静脉炎三者中任意两个, 同时 IgG4+/IgG+ 浆细胞比值 >40%^[21]。在

上述病例中,符合高度提示疾病的病例有2例^[12,19],这2例可见到三种病理特征及IgG 4/IgG细胞比值升高超过40%。病例中大部分可见淋巴浆细胞浸润^[6, 8,9,10, 11, 12,13, 14, 15,16,18,19]、IgG4浆细胞/IgG浆细胞比值大于40%^[7,11, 12, 13, 14,17, 18,19]。条状纤维化和闭塞性静脉炎在收集到的病例中较淋巴浆细胞浸润少见,有4例可见条状纤维化^[12,15,16,19],只有2例可见闭塞性静脉炎^[12,19]。本例患者有淋巴浆细胞浸润且IgG4+浆细胞/IgG4+浆细胞>40%,未见条状纤维化及闭塞性静脉炎。

(五) 诊断及鉴别诊断

本例患者根据2020年修订的综合诊断标准可诊断为IgG4相关疾病^[22],诊断标准包括:1、临床或放射学特征:一个或多个器官表现为弥漫性或局限性肿胀或典型肿块/结节,单器官受累时淋巴肿大可忽略;2、血清学诊断:血清IgG4水平大于135 mg/dl;3、病理诊断:符合以下两项标准:(1)致密的淋巴细胞和浆细胞浸润伴纤维化;(2)IgG4+浆细胞/IgG+细胞比率>40%,且IgG4+浆细胞数量>10;(3)典型组织纤维化(如storiform纤维化)或闭塞性静脉炎。诊断分为确定(1)+2)+3)、概率(1)+3)、可能(3)。IgG4相关疾病为全身性疾病,症状差异大,诊断困难。本例患者临床表现为鼻塞、耳闷、体力下降,易误诊为鼻窦炎或中耳胆脂瘤、颞部恶性肿瘤。患者2年前误诊为鼻窦炎,本次就诊初步诊断为右侧颞骨良性肿瘤,最终通过病理检查确诊为IgG4相关炎性假瘤。关键在于如何与非IgG4相关的头颈部炎性假瘤鉴别。在一篇描述颞骨下窝炎性假瘤的病例报道^[23]中,该患者CT扫描显示显示颞底左侧有侵袭性肿瘤病变,并发乳突炎,这并不能使该疾病与IgG4相关炎性假瘤区分开来,需进行活检明确诊断,组织学检查显示炎性肿块,与免疫球蛋白G4(IgG4)无关,因此诊断为与IgG4无关的炎性假瘤。IgG4+浆细胞的绝对数量和/或比例增加不是IgG4相关疾病的特异性,也可以在反应性淋巴结病和淋巴结的患者自身免疫性疾病中发现^[24],IgG4血清学水平的升高敏感性较差,有30~50%的患者并不能表现出IgG4水平的升高,但血清中IgG4+浆细胞数量的升高与受累器官数量及病情严重程度呈正相关,在评估患者病情上具有临床意义^[25],在影像学方面,虽然有不少研究提出某些IgG4-RD有独特的影像学表现,但总体而言大部分IgG4-RD的影像学表现是不具备特殊性的,因此IgG 4-RD的诊断只能是多方面结合,通常要结合检测到高血清浓度的IgG 4和受累器官/组织中IgG 4阳性浆细胞浸润,以及多部位受累的影像学表现。结合以上特征注意鉴别可能表现出类似临床病理特征的疾病,包括恶性淋巴瘤,以及

具有类似特征的其他病症,包括舍格伦综合征、原发性硬化性胆管炎、Castleman病、继发性腹膜后纤维化、韦格纳肉芽肿病、结节病、Churg-Strauss综合征等等^[26]。

(六) 治疗

根据2015年的国际共识结果^[27],糖皮质激素作为一线治疗药物,在大多数IgG4相关疾病(IgG4-RD)患者中能有效缓解症状,通常无需手术治疗。糖皮质激素可单独使用或与免疫抑制剂联合使用,研究表明联合疗法相比单用糖皮质激素、免疫抑制剂或利妥昔单抗,具有更高的缓解率和更低的复发率^[28]。在本文提到的病例中,9例患者均采用了联合治疗,并取得了较好的预后。针对IgG4-RD的发病机制,B细胞耗竭疗法(BCDT)尤其是抗CD20介导的BCDT,显示出显著疗效,利妥昔单抗能够有效消耗产生IgG4的B细胞,进而改善病情^[29]。此外,抗CD19、抗CD38、抗CD40介导的BCDT以及其他新型治疗方法如基于BAFF/APRIL系统的疗法、蛋白酶体抑制剂、BTK抑制剂和CAR-T细胞疗法等也在临床研究中取得一定进展^[30]。尽管药物治疗为主要治疗手段,部分病例中尤其是肿物体积较大或高度纤维化的患者,单纯药物治疗效果不佳。在这些情况下,手术切除可能是一种有效的治疗选择,尤其是在活动期纤维化和终末期纤维化无法明确区分的情况下^[5,11,31]。在13例接受手术治疗的患者中,11例病情得到改善,其中一例仅通过手术治疗未使用激素或免疫抑制剂,仍取得了显著的临床和影像学改善。本病例亦采用肿物切除治疗,术后2年未见右侧乳突复发,但新病灶累及视神经,提示IgG4-RD的进展控制仍是临床面临的重要挑战。

三、结论

IgG4-RD是一种临床表现多样且诊断困难的疾病,尤其在累及颞骨和鼻窦的病例中更为罕见,易导致漏诊或误诊。由于其临床与影像学表现缺乏特异性,诊断需结合临床数据、影像学检查及实验室结果,因此在怀疑为IgG4-RD时,进行病理检查是必要的。治疗以糖皮质激素和免疫抑制剂为主,但对于已发生纤维化或肿物较大的患者,手术治疗亦为优选方案。此外,作为一种免疫相关疾病,长期药物管理至关重要。本例患者出院后未能按时服药,术后2年虽然未见颞部复发,但出现了新病灶影响视神经,令人遗憾。目前,针对累及颞骨和鼻窦的IgG4相关头颈部疾病仍处于研究阶段,其病因和发病机制尚不明确,需进一步探索疾病的诊断与治疗策略。

参考文献

- [1] Avincsal, M.O. and Y. Zen, The Histopathology of IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017. 401: p. 45-60.
- [2] 尚丽婧, 李芳瑜, 崔舜. IgG4相关性疾病的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2022. 21(04): p. 436-440.
- [3] 卜春艳, 等. 累及鼻腔鼻窦 IgG4相关性疾病的研究进展 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021. 35(11): p. 1042-1047.
- [4] Kawabata, H., et al., IgG4-related Autoimmune Hepatitis with a Suspected Drug-induced Etiology. *Intern Med*, 2020. 59(11): p. 1401-1405.
- [5] Taguchi, T., et al., Surgical Treatment for Giant Multiple Coronary Artery Aneurysms Caused by an IgG4-Related Disease. *Cureus*, 2024. 16(5): p. e60115.
- [6] Schiffenbauer, A.I., et al., IgG4-related disease presenting as recurrent mastoiditis. *The Laryngoscope*, 2012.

- [7]Li, L., et al., IgG4-Related Disease of Bilateral Temporal Bones. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 2016.
- [8]Bittencourt, A.G., et al., IgG4-related sclerosing disease of the temporal bone. *Otol Neurotol*, 2013. 34(3): p. e20-1.
- [9]Vuncannon, J.R., et al., Diagnostic Challenges in a Case of IgG4-RD Affecting the Temporal Bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2017. 126(3): p. 241-244.
- [10]Barnado, A.L. and M.A. Cunningham, IgG4-Related Disease Presenting as Recurrent Mastoiditis With Central Nervous System Involvement. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2014. 2(3).
- [11]Chowsilpa, S., et al., Temporal bone involvement of IgG4-related disease: a rare condition misleading to petrous apicitis causing lateral rectus palsy. *BMJ Case Rep*, 2019. 12(2).
- [12]Cho, H.K., et al., Otolgic Manifestation in IgG4-Related Systemic Disease. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2011. 4(1): p. 52-4.
- [13]Ren, Q., et al., Otological IgG4-Related Disease With Inner Ear Involvement: A Case Report and Review of Literature. *Ear Nose Throat J*, 2022. 101(10): p. Np441-np444.
- [14]Wuesthoff, C., A. Allende, and N. Patel, IgG4 disease of the ear: Report and review. *SAGE Open Med Case Rep*, 2018. 6: p. 2050313x18791428.
- [15]Masterson, L., et al., Immunoglobulin G4 related systemic sclerosing disease involving the temporal bone. *J Laryngol Otol*, 2010. 124(10): p. 1106-10.
- [16]Wick, C.C., et al., IgG4-related disease causing facial nerve and optic nerve palsies: Case report and literature review. *Am J Otolaryngol*, 2016. 37(6): p. 567-571.
- [17]Deshpande, V., et al., Recurrent Mastoiditis Mimics IgG4 Related Disease: A Potential Diagnostic Pitfall. *Head Neck Pathol*, 2016. 10(3): p. 314-20.
- [18]胡明, 王玮, 程岩, 以耳部病变为首发症状的 IgG4 相关硬化性疾病一例 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018. 53(02): p. 140-143.
- [19]Cheng, X., Y. Shu, and B. Chen, A solely ear-involved IgG4-related sclerosing disease with two-years following-up. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2019. 136(5): p. 401-403.
- [20]周海飞, et al., IgG4 相关疾病的影像学特征分析 [J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2023. 21(04): p. 168-170.
- [21]Deshpande, V., et al., Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*, 2012. 25(9): p. 1181-92.
- [22]Umehara, H., et al., The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol*, 2021. 31(3): p. 529-533.
- [23]Cabrera Villegas, A., et al., Inflammatory pseudotumour of the infratemporal fossa visualized with (18)F-FDG PET/CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2017. 36(6): p. 392-395.
- [24]Martinez, L.L., et al., Abundance of IgG4+ plasma cells in isolated reactive lymphadenopathy is no indication of IgG4-related disease. *Am J Clin Pathol*, 2014. 142(4): p. 459-66.
- [25]Vasaitis, L., IgG4-related disease: A relatively new concept for clinicians. *Eur J Intern Med*, 2016. 27: p. 1-9.
- [26]Hamano, H., et al., IgG4-related Disease – A Systemic Disease that Deserves Attention Regardless of One’s Subspecialty. *Intern Med*, 2018. 57(9): p. 1201-1207.
- [27]Khosroshahi, A., et al., International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*, 2015. 67(7): p. 1688-99.
- [28]Omar, D., et al., Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*, 2020. 59(4): p. 718-726.
- [29]江新华, 毛卫, 黄义华, 免疫球蛋白 G4 相关性疾病累及多脏器 1 例病例报道 [J]. *当代医学*, 2022. 28(16): p. 104-107.
- [30]Ünlü, S., et al., Exploring the depths of IgG4: insights into autoimmunity and novel treatments. *Front Immunol*, 2024. 15: p. 1346671.
- [31]Lanzillotta, M., et al., Fibrotic phenotype of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol*, 2024. 6(7): p. e469-e480.