

· 临床研究 ·

IgG4 相关泌尿系疾病 4 例报告并文献复习

魏凡超¹, 王照翔¹, 徐梦微², 戚若晨¹, 王国辉¹, 张小燕¹, 徐桐¹, 张景良¹, 马帅军¹, 秦卫军¹, 杨力军¹, 韩士超¹

(空军军医大学西京医院:1.泌尿外科,2.病理科,陕西西安 710032)

Report of 4 cases of IgG4-related urinary diseases and literature review

WEI Fanchao¹, WANG Zhaoxiang¹, XU Mengwei², QI Ruochen¹, WANG Guohui¹, ZHANG Xiaoyan¹, XU Tong¹, ZHANG Jingliang¹, MA Shuaijun¹, QIN Weijun¹, YANG Lijun¹, HAN Shichao¹

(1.Department of Urology,2.Department of Pathology,Xijing Hospital,Air Force Medical University,Xi'an 710032,China)

ABSTRACT: Objective To explore the clinical features of IgG4-related urinary diseases so as to provide reference for the diagnosis and treatment of such diseases. Methods The clinical data of 4 cases of IgG4-related urinary system diseases diagnosed and treated in Xijing Hospital of Air Force Medical University during Aug.2019 and Dec.2023 were retrospectively collected. Here, we report on the diagnosis and treatment of these patients, analysing their symptoms, serology, imaging and pathology as well as their treatment and outcomes. Results The patients included 2 male and 2 female. The lesions were involved with the retroperitoneum and urinary system. Three patients had symptoms of lumbar pain. The imaging manifestations were complex, including retroperitoneal mass involving urinary system organs in 2 cases, tabdense shadow of the right kidney in 1 case, and simple cystic mass of kidney in 1 case. Serum IgG4 value was not detected before surgery. All patients underwent radical surgical treatment. Postoperative pathology showed fibrous tissue hyperplasia with a large number of plasma cells, lymphocytes, a few neutrophil infiltrates, and lymphoid follicles and obliterated vasculitis in some specimens. The number of IgG4⁺ plasma cells was more than 10 in all tissues under high power microscope. After surgery, 3 patients had symptoms improved, and serum IgG4 value was within the normal range; 1 patient (patient 3) had elevated IgG4 value during follow-up, received subsequent hormone therapy, and the serum IgG 4 level remained stable. Conclusion The symptoms of IgG4-related diseases involving the urinary system are non-specific, and the imaging findings are various, easily confused with other diseases. Early detection of serum IgG4 and biopsy pathology can help clinicians make correct diagnosis in the early stage.

KEY WORDS: urinary system; IgG4-related disease; clinical features; imaging manifestations; kidney disease

摘要:目的 总结人免疫球蛋白 G4(IgG4)相关泌尿系疾病的临床特征,为该疾病的诊断和治疗提供参考。方法 回顾性分析 2019 年 8 月—2023 年 12 月于空军军医大学西京医院首诊并经活检病理确诊为 IgG4 相关泌尿系疾病的 4 例患者资料,报告患者的诊治过程,对其症状、血清学、影像学 and 病理学资料以及治疗和转归进行分析。结果 4 例患者中男性、女性各 2 例,病变均主要位于腹膜后,累及泌尿系器官,其中 3 例有腰痛症状。影像学检查示患者 1、3 表现为腹膜后占位累及泌尿系器官,患者 2 主要表现为右肾多发团片状致密影,患者 4 表现为单纯肾脏囊性占位。4 例患者术前未检测血清 IgG4 值,均行手术根治治疗,术后病理学可见纤维组织增生伴大量浆细胞、淋巴细胞及少许中性粒细胞浸润,部分标本可见淋巴滤泡以及闭塞性血管炎,高倍镜视野下可见组织 IgG4⁺浆细胞数量均>10 个。术后 3 例患者症状得到好转,血清 IgG4 值均处于正常参考值范围内;余 1 例(患者 3)随访过程中发现血清 IgG4 升高,于免疫科接受激素治疗,目前血清 IgG4 水平维持稳定。结论 IgG4 相关性疾病累及泌尿系统的症状无特异性,影像学表现多样,易与其他疾病混淆,尽早进行血清 IgG4 检测、穿刺活检病理可以帮助临床医师早期做出正确诊断。

关键词:泌尿系统;IgG4 相关性疾病;临床特征;影像学表现;肾脏疾病

中图分类号:R691.9

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2025.01.012

人免疫球蛋白 G4 相关性疾病(immunoglobulin-

G4 related disease,IgG4-RD)是一种由免疫介导的慢性炎症伴纤维化疾病,可累及全身多个部位,好发于大唾液腺、胰腺、泪腺、腹膜后、淋巴结、胆道、肾脏、胸部^[1]。其病理特点主要表现为受累组织内大量 IgG4⁺浆细胞浸润、席纹状纤维化或闭塞性静脉

收稿日期:2024-07-24

修回日期:2024-10-30

通信作者:韩士超,副主任医师。E-mail:hanshichaohome@163.com

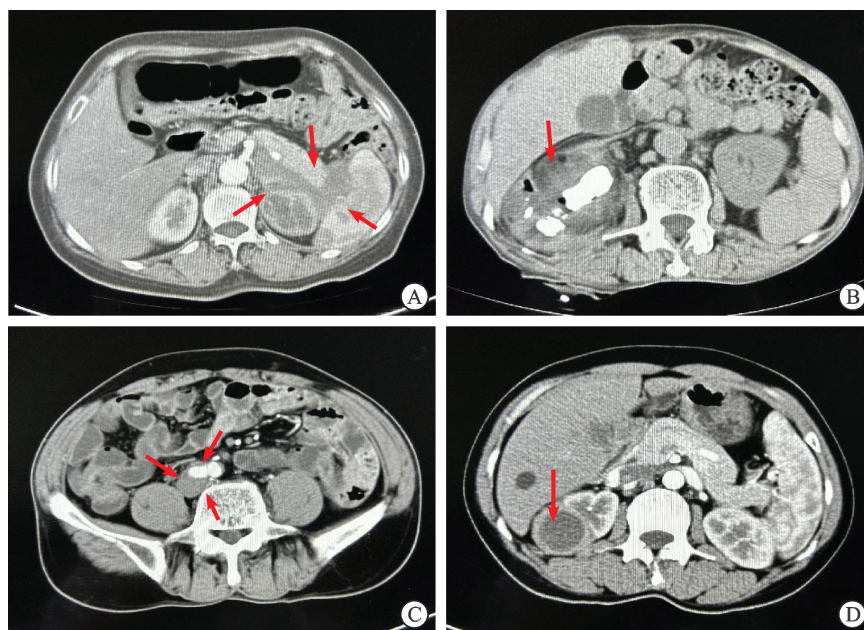
作者简介:魏凡超,硕士研究生在读。研究方向:泌尿系肿瘤防治与肾移植。E-mail:weifanchao1002@163.com

炎^[2]。当 IgG4-RD 累及泌尿系统时,称为 IgG4 相关泌尿系疾病 (IgG4-related urinary disease, IgG4-RUD), 主要因为腹膜后纤维化增生压迫泌尿系统或单纯累及肾脏发病, 常见的临床首发症状为腰痛、血尿或输尿管狭窄; 影像学检查多表现为占位, 纤维组织增生。因其罕见且形态酷似肿瘤, 临床对于该疾病认识相对不足, 往往会导致误诊、误切^[3]。本文总结并分析了 4 例 IgG4-RUD 患者的诊疗经过, 旨在进一步帮助临床医生熟悉和掌握 IgG4-RUD 的特点, 提高对该疾病的认识和诊疗水平。本文所有资料的收集均得到患者或家属的同意。

1 病例资料

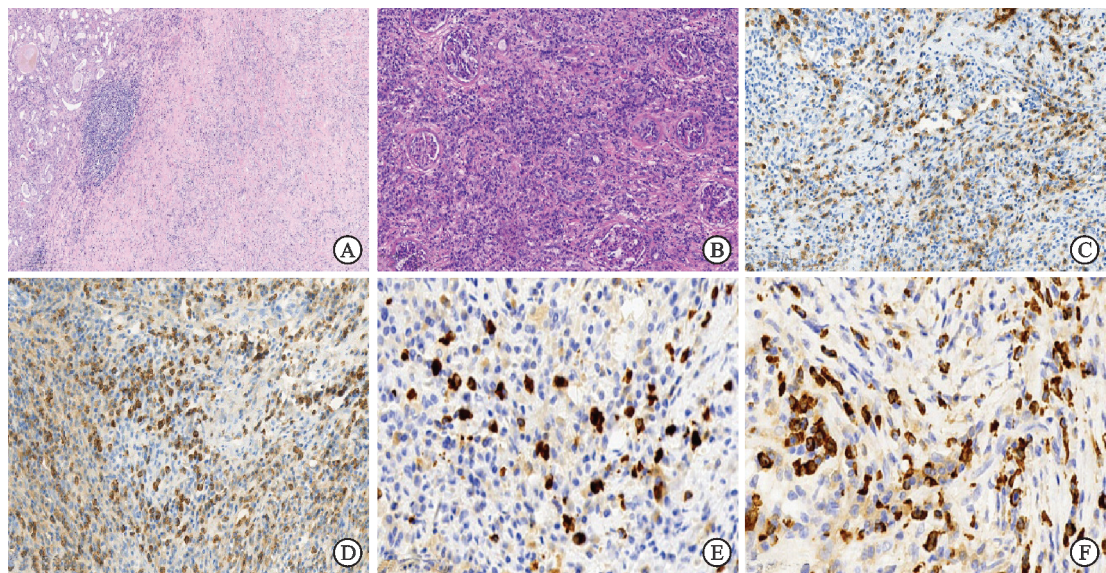
回顾性分析 2019 年 8 月—2023 年 12 月于空军军医大学西京医院(后文简称“本中心”)首诊并经活检病理确诊为 IgG4-RUD 的 4 例患者的临床资料。其中 3 例首发症状为腰痛, 1 例无明显症状, 于体检时发现右肾占位就诊。4 例患者术前常规实验室检查均无特异性表现。患者 1、3 增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)均提示腹膜后占位, 患者 1 脾肾间隙见约 4.1 cm×6.5 cm×6.0 cm 软组织低密影, 明显强化, 边界较清, 病变包绕胰尾及左肾动、静脉; 左肾见约 1.0 cm 无强化密度影; 左侧肾盂、肾盏扩张, 左肾实质显影较右侧浅淡。患者 3 右侧髂总动脉-髂内动脉管腔周围见软组织影包绕, 轻度强

化, 炎性改变可能, 右侧髂总动脉轻度狭窄。右侧髂内动脉中度-重度狭窄, 右侧输尿管第二狭窄处与软组织影分界不清, 局部管腔轻度狭窄, 狭窄以上肾盂输尿管轻度扩张。患者 1、3 术前均初步诊断为腹膜后肿瘤。患者 2 右肾形态不规整, 其内多发团片状致密影; 右侧输尿管管壁增厚毛糙, 右侧输尿管起始、下段小结节致密影; 右肾少量气体影, 右肾见引流管影通向体外, 术前初步诊断为右侧肾、输尿管结石伴脓肿, 右肾功能已丧失。患者 4 增强 CT 表现为右肾上极囊性占位, 囊壁较厚, 提示可能为囊性肾癌, 初步诊断为右侧肾肿瘤(图 1)。4 例患者术前未进行免疫学检查和组织活检, 采取手术根治。术后患者病理标本切面多呈现灰白、灰黄色, 肾实质大多萎缩, 肾脏周围纤维组织增生, 小管萎缩, 且伴有病变周围淋巴结增生; 镜下均可见纤维组织增生伴大量浆细胞、淋巴细胞及少许中性粒细胞浸润, 部分标本可见淋巴滤泡形成和闭塞性血管炎, 符合 IgG4-RD 病理特征性表现(图 2)。参考 2019 年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)/欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR) IgG4-RD 分类标准^[4], 4 例患者均符合纳入标准, 同时不符合任何一项排除标准, 评分均≥20 分, 最终均诊断为 IgG4-RUD。确诊后立即进行 IgG4 检测, 4 例患者的术后血清 IgG4 值均在正常参考值范围(0.03~2.01 g/L)内。



A: 患者 1 脾肾间隙组织低密度影边界较清, 病变包绕胰尾及左肾动、静脉; B: 患者 2 右肾形态不规整, 其内多发团片状致密影; C: 患者 3 腹主动脉远端及双侧髂血管分叉处周围软组织增多影, 包绕动脉管腔; D: 患者 4 右肾上极囊性占位, 囊壁较厚。

图 1 IgG4 相关泌尿系疾病患者影像学表现



A:低倍镜下可见纤维化的间质,伴有大量浆细胞浸润以及淋巴滤泡(HE,×40);B:高倍镜下见大量浆细胞浸润及闭塞性血管炎(HE,×100);C:CD38 免疫组化染色(×200);D:CD138 免疫组化染色(×200);E、F:免疫组织化学染色检查 IgG4⁺细胞(棕色)数量>50 个/高倍视野(×400)。

图 2 IgG4 相关泌尿系疾病患者病理图

患者 1、2、4 术后长期随访期间泌尿系统症状得到缓解,影像学检查无异常,同时血清 IgG4 水平均处于正常值范围。患者 3 术后 3 个月发现血清 IgG4 再次升高(2.710 g/L),遂至免疫科行激素治疗(醋酸泼尼松 40 mg/d),目前血清 IgG4 水平已维持稳定。患者的详细资料见表 1。

表 1 IgG4 相关泌尿系疾病患者的临床资料

指标	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4
性别	女	男	男	女
年龄/岁	65	66	58	47
症状	乏力、消瘦伴左侧腰痛 3 月	右腰腹疼痛 6 月余	右侧腰痛半月余	无(体检时发现右肾占位性病变 1 月余)
主要病变部位	左侧肾门周围	右侧肾脏	右侧肾脏,右侧输尿管旁	右侧肾上腺
影像学表现	腹膜后组织增生	多发团片状致密影,右肾、输尿管结石伴脓肿 [△]	腹膜后组织增生	肾脏囊性占位
治疗方式	手术根治	手术根治	手术根治	手术根治
病理表现	胰腺、肾脏及脾脏标本间质硬化,其间可见大量浆细胞浸润	右侧肾实质萎缩伴慢性炎症及纤维组织增生,符合肾结石的病理改变,局部大量浆细胞浸润右输尿管黏膜伴慢性炎症,右肾周淋巴结 11 枚呈反应性增生	右侧肾实质萎缩伴慢性炎症、多发性囊肿;右髂总动脉旁、右输尿管旁和输尿管下段周围组织示纤维脂肪组织增生伴淋巴细胞、浆细胞浸润,淋巴滤泡形成,间质出血,局部可见闭塞性血管炎	右侧肾组织呈囊壁样,部分囊壁表面被覆尿路上皮,可见较多浆细胞、淋巴细胞及中性粒细胞浸润及小血管增生;周围肾组织纤维组织增生、肾小管萎缩、炎性细胞浸润伴淋巴组织增生;右肾门淋巴结 3 枚呈反应性增生
免疫组化结果	IgG、IgG4、CD38、SMA、CD138、Insulin 胰岛为阳性;AE1/AE3、ALK(ALKp80)、CK8/18、H-cald、S-100 为阴性;Kappa 及 Lambda 染色未见轻链限制性;Ki-67 标记指数局部约 10%	IgG、IgG4、CD138、CD38 为阳性;Ki-67(低增殖活性),Kappa 及 Lambda 染色无轻链限制性表达	IgG、IgG4、CD20、CD21、CD3、SMA 为阳性;CK(AE1/AE3)、EBER 原位杂交、S100、S0X10 为阴性;显示 FDC 网架、β-catenin(膜+),Ki-67(生发中心+),CD30(散在弱+)	IgG4、CD38、CD138 为阳性;IgG、CK(AE1/AE3)、CK7、CK5/6、特染 PAS、特染 6 胺银、特染色钙盐为阴性

续表 1

指标	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4
组织 IgG4 ⁺ 浆细胞数量/(个/高倍视野)	>100	80	20	90
术后血清 IgG4 水平/(g/L)	0.666	0.927	0.123	0.644
转归	恢复良好*, 未再行其他治疗	恢复良好*, 未再行其他治疗	术后 3 个月复发并于免疫科行激素治疗(醋酸泼尼松 40 mg/d), 目前血清 IgG4 水平稳定	恢复良好*, 未再行其他治疗

△ 术后病理示肾脏部分肾盂扩张, 扩张肾盂内充满结石; * 良好指患者症状缓解, 影像学检查无复发, IgG4 在正常参考范围内。

2 讨论

IgG4-RD 是一种以纤维炎性浸润为特征的全身自身免疫性疾病^[5], 自 2003 年被认定为独立疾病以来, 其临床表现、影像学特征和病理特征不断被归纳总结, 因此临床对 IgG4-RD 的认识也逐渐深入^[6]。尽管如此, IgG4-RD 确切的发病机制和传播途径仍不清楚, 同时其临床表现多样且易与其他疾病混淆, 可能导致误诊和漏诊, 当 IgG4-RD 累及泌尿系统时常被误诊为泌尿系肿瘤。

我国 IgG4-RD 患者约占 IgG4-RD 的 20%~30%, 男性多于女性, 较西方国家的平均发病年龄更早, 腹膜后发病率更高, 但肾脏发病率更低^[7]。腹膜后纤维化是一种罕见的临床疾病, 影像学表现为在腹膜后结构周围形成纤维炎性肿块, 可见腹主动脉、髂动脉、输尿管内膜弥漫性增厚伴管腔狭窄, 可导致腹痛、肾功能不全和输尿管梗阻等一系列症状^[5,8]。患者 1、3 即为 IgG4-RD 导致的腹膜后软组织纤维化增生, 增生位于脾肾间隙, 对肾脏产生压迫并引发腰痛。其中患者 3 增生部位位于髂动脉旁, 包绕髂动脉和输尿管, 引发输尿管以上肾盂、肾盏扩张。当疾病单纯累及肾脏时, 多表现为 IgG4 相关间质性肾炎和 IgG4 相关膜性肾病^[5]。一项来自北京协和医院的 65 例 IgG4-RD 患者回顾性研究归纳了 IgG4-RD 累及肾脏的影像学特征, 包括实质型、肾盂和/或输尿管型, 3 种特征性图像特征为①双侧肾皮质斑片状、低密度病变;②孤立的肾实质肿块/结节;③双侧肾脏弥漫性扩大或肾周包膜增厚^[9]。该研究中肾实质病变合并腹膜后纤维化仅占 18.5%, 单纯表现为肾脏囊性占位者罕见。2021 年国内也曾报道 1 例 IgG4 相关性肾病, 表现为肾囊性占位, 因其影像学表现与复杂性囊肿和囊性肾癌难以区分, 故进行了手术治疗^[10]。本文患者 4 也因其影像学表现为囊性占位, 囊壁较厚,

与复杂性囊肿和囊性肾癌无法区分, 加之临床医生对于 IgG4 疾病警惕性不高, 因此未能准确诊断便进行了手术治疗。患者 2 右侧肾脏结石、输尿管结石和脓肿情况严重, 同时伴有肾周包膜增厚, 输尿管管壁增厚毛糙, 因此不可避免地进行了手术治疗。

日本制定的 IgG4-RD 综合诊断标准^[11]是最早的、应用最广泛的分类诊断标准, 于 2011 年首次公布, 但因活检样本难以获取, IgG4 免疫染色受损以及血清 IgG4 水平的敏感性和特异性等问题, 该标准于 2021 年发布了更新版^[12], 主要从临床及影像学特征、血清学诊断(血清 IgG4 水平升高>135 mg/dL)及病理学方面进行诊断。其中病理学诊断包括:①大量淋巴细胞和浆细胞浸润伴纤维化;②组织中浸润的 IgG4⁺ 浆细胞/IgG⁺ 浆细胞比值>40%, 且每个高倍镜视野下 IgG4 浆细胞数量>10 个;③典型的组织纤维化, 尤其是席纹状纤维化或闭塞性静脉炎。2020 年 ACR/EULAR IgG4-RD 分类标准制定^[4], 该标准在分析前确定了排除标准, 通过评分的方式, 使得即使缺乏病理诊断或血清 IgG4 时仍可确诊 IgG4-RD, 最大限度地提高了诊断的特异性。本文 4 例患者使用 2019 年 ACR/EULAR IgG4-RD 分类标准进行评分。4 例患者均符合纳入标准, 同时不符合任何一项排除标准, 评分均 ≥ 20 分, 最终明确诊断为 IgG4-RD。

病理检查是 IgG4-RD 重要的诊断依据, 因此当影像学表现为纤维组织增生或酷似肿瘤时应积极进行组织活检, 当病变组织中较多浆细胞浸润和纤维组织增生, 首先应积极排除感染(细菌、病毒、梅毒以及特殊部位感染)、炎症性疾病(炎性假瘤、多中心型 Castleman 病、Rosai-Dorfman 病等)、淋巴造血系统肿瘤和其他可以造成 IgG4⁺ 浆细胞浸润的恶性肿瘤, 其次, IgG、IgG4 免疫组化染色排除 IgG4-RD。最后病理医师须与临床医师充分沟通, 结合患者的病史、

临床影像、实验室检查做出最正确有效的诊断。本文4例患者术后立即进行了病理学检查,既排除了恶性肿瘤,又通过免疫组化证实了IgG4-RUD。

2021年《IgG4相关性疾病诊治中国专家共识》^[13]中提到,IgG4-RD的治疗目标为控制炎症、获得并维持缓解、保护脏器功能。使用糖皮质激素治疗通常起始采取口服中等量泼尼松30~40 mg/d或等效激素剂量,2~4周病情获得有效控制后,激素可规律减量(每1~2周减5 mg),至最小剂量维持,而激素治疗无反应已经成为诊断IgG4相关疾病的一条排除标准^[4];传统免疫抑制剂(如吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤)可与糖皮质激素搭配和补充,近年来也越来越多地应用于IgG4-RD的治疗中。随着对其发病机制的深入研究以及新靶点的发现,各种针对淋巴细胞、细胞因子及纤维化进程的相关药物也逐渐进入临床实践中^[14-16]。当IgG4-RD患者特殊部位受累造成压迫而导致器官功能障碍或长期纤维化增生对药物反应不佳时仍可考虑进行手术治疗。

综上所述,鉴于IgG4-RUD患者经药物治疗短期内即可获得良好的治疗效果,故早期准确诊断就显得尤为重要。对于影像学检查无法明确性质的肾脏或腹膜后肿瘤,应高度警惕IgG4-RUD的发生,同时IgG4-RUD患者可累及生殖系统,包括睾丸、前列腺、附睾、精索^[17],尤其当疾病累及多部位或器官时,血清IgG4检测、穿刺活检病理确诊对避免误诊、误治有重要意义。由于该疾病极易复发,治疗后还应密切监测血清IgG4、肾脏功能并定期复查影像学。本文4例患者术前影像学检查表现为占位性病变,均未进行血清IgG4检测和穿刺活检并进行了手术治疗,术后经病理检查才得以排除恶性肿瘤确诊为IgG4-RUD,因此在随访过程中应加强对原发部位和该类疾病常累及部位的影像学筛查,以及长期的血清IgG4监测。希望通过本中心的经验教训,提醒临床医生在今后遇到此类疾病时保持高度警惕,从影像学诊断、免疫学诊断、病理学诊断3方面同时考虑,减少IgG4-RD的误诊和漏诊。

声明 本文的发表不存在与任何机构或个人的利益冲突。

作者贡献 魏凡超负责文章构思与设、病例资料收集与整理、撰写及修订论文,对论文整体负责;马帅军、杨力军、秦卫军提供论文撰写指导;王国辉、张小燕、徐桐参与影像资料的收集与整理;王照翔、徐梦微参与病理资料的收集与整理;戚若晨、张景良进行论文的修订;韩士超负责文章的质量控制、审查及监督

管理。

参考文献:

- [1] KAMISAWA T, ZEN Y, PILLAI S, et al. IgG4-related disease [J]. *Lancet*, 2015, 385(9976): 1460-1471.
- [2] 费允云, 刘燕鹰, 董凌莉, 等. IgG4相关性疾病诊疗规范[J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(10): 1161-1171.
- [3] 徐俏宇, 孙宏亮. IgG4相关性肾脏疾病误诊为肾盂癌1例[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(2): 310.
- [4] WALLACE ZS, NADEN RP, CHARI S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1): 77-87.
- [5] KATZ G, STONE JH. Clinical perspectives on IgG4-related disease and its classification[J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 545-562.
- [6] KAMISAWA T, FUNATA N, HAYASHI Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease [J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(10): 982-984.
- [7] 张盼盼, 赵继志, 王木, 等. IgG4相关性疾病346例临床特征分析[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(9): 644-649.
- [8] RAZOK A, ROMERO NOBOA ME, SAMI F, et al. IgG4-related disease and isolated retroperitoneal fibrosis: a narrative review [J]. *ARP Rheumatol*, 2023, 2(2): 155-157.
- [9] TENG F, LU H, ZHENG K, et al. Urinary system manifestation of igg4-related disease: clinical, laboratory, radiological, and pathological spectra of a Chinese single-centre study [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 5851842.
- [10] 贾晓龙, 蒋照辉, 王素英, 等. IgG4相关性肾病表现为肾囊性占位一例报告并文献复习[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2021, 42(11): 806-809.
- [11] UMEHARA H, OKAZAKI K, MASAKI Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011[J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22(1): 21-30.
- [12] UMEHARA H, OKAZAKI K, KAWA S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD[J]. *Mod Rheumatol*, 2021, 31(3): 529-533.
- [13] 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.
- [14] SIMPSON RS, LAU SKC, LEE JK. Dupilumab as a novel steroid-sparing treatment for IgG4-related disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(4): 549-550.
- [15] HIGASHIOKA K, OTA Y, MAEHARA T, et al. Association of circulating SLAMF7(+) Tfh1 cells with IgG4 levels in patients with IgG4-related disease[J]. *BMC Immunol*, 2020, 21(1): 31.
- [16] YAMAMOTO M, AOCHI S, SUZUKI C, et al. A case with good response to belimumab for lupus nephritis complicated by IgG4-related disease[J]. *Lupus*, 2019, 28(6): 786-789.
- [17] 苏文敬, 常宁, 贺慧颖. 腹膜后及泌尿男性生殖系统IgG4相关性疾病11例临床病理分析[J]. *中华病理学杂志*, 2022, 51(10): 970-975.

(编辑 郭楚君)