

眼眶 IgG₄ 相关疾病的临床病理观察

郭继华¹, 田艳明², 马敏丽¹, 刘莹¹, 高晓唯²

作者单位: (830013) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 解放军第474医院¹病理科; ²全军眼科中心

作者简介: 郭继华, 男, 毕业于宁夏医科大学, 副主任医师, 研究方向: 眼科病理学。

通讯作者: 郭继华. gjh_1993@126.com

收稿日期: 2015-05-19 修回日期: 2015-08-11

Clinical pathology observation on orbit IgG₄ related disease

Ji-Hua Guo¹, Yan-Ming Tian², Min-Li Ma¹, Ying Liu¹, Xiao-Wei Gao²

¹Department of Pathology; ²Ophthalmic Center of Chinese PLA, No. 474 Hospital of Chinese PLA, Urumqi 830013, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Ji-Hua Guo. Department of Pathology, No. 474 Hospital of Chinese PLA, Urumqi 830013, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. gjh_1993@126.com

Received: 2015-05-19 Accepted: 2015-08-11

Abstract

• **AIM:** To discuss clinical pathological features of orbit IgG₄ related disease (IgG₄-RD).

• **METHODS:** The clinical pathological materials of 23 patients (35 eyes) with orbit IgG₄-RD were collected. They were observed in terms of histology and immunohistochemistry, and its clinical and pathologic characteristics were summarized.

• **RESULTS:** There were 23 patients (35 eyes) with orbit IgG₄-RD (8 male patients, 9 eyes; 15 female patients, 26 eyes), with an average age of 52.1 year-old (from age 28 to 72). 19 patients (30 eyes) occurred in lacrimal gland and 4 cases (5 eyes) in other places, and they went to hospital for lacrimal gland cyst or exophthalmos. There were 11 cases in one side and 12 cases in both sides. The disease lasted from 1mo to 10a, averaging 27mo. It recurred in one patient (1 eye) after 1mo. In general inspection: Gray nodular goiter, thin fibrous coat wrapping around the lacrimal gland could be observed. Histologic characteristics: lacrimal gland bubble and catheter group shrunk or even disappeared, substituted by lymphocyte, plasma cells and lymphoid follicle and accompanied with fibrosis. Immunohistochemical staining: IgG₄ positive plasma cells of 23 cases (35 eyes) was >50/HPF, and IgG₄/IgG ratio of positive plasma cells was >40%.

• **CONCLUSION:** Orbit IgG₄-RD mainly occurs in lacrimal gland tissue, and expression of IgG₄ can be

detected through histologic characteristics and immunohistochemical staining. IgG₄-RD should be screened, prevented and treated in the early phase.

• **KEYWORDS:** IgG₄; IgG₄ related disease; orbit; pathology; immunohistochemistry

Citation: Guo JH, Tian YM, Ma ML, et al. Clinical pathology observation on orbit IgG₄ related disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(9):1658-1660

摘要

目的: 探讨眼眶 IgG₄ 相关疾病 (IgG₄-RD) 的临床病理特点。

方法: 收集整理 23 例 35 眼眼眶 IgG₄-RD 患者的临床病理资料, 对其进行组织学和免疫组织化学观察, 总结其临床和病理特点。

结果: 眼眶 IgG₄-RD 患者 23 例 35 眼, 其中男 8 例 9 眼, 女 15 例 26 眼, 年龄 28 ~ 72 (平均 52.1) 岁。19 例 30 眼来源于泪腺, 4 例 5 眼来源于眶内其他部位。以泪腺区肿胀或眼球突出就诊。单侧 11 例, 双侧 12 例。病程 1mo ~ 10a, 平均 27mo。1 例 1 眼 6mo 后复发。大体: 灰白色结节状肿物, 泪腺表面有很薄的纤维膜包绕。组织学特点: 泪腺腺泡、导管组织严重萎缩甚至消失, 被大量密集的淋巴细胞、浆细胞及淋巴滤泡替代, 伴有不同程度的纤维化。免疫组织化学染色: 23 例 35 眼 IgG₄ 阳性浆细胞均 >50 个/HPF, IgG₄/IgG 阳性浆细胞比值 >40%。

结论: 眼眶 IgG₄-RD 主要发生于泪腺组织, 通过组织学特点和免疫组织化学 IgG₄ 的表达可明确诊断。IgG₄-RD 应早期筛查、预防和治疗。

关键词: IgG₄; IgG₄ 相关疾病; 眼眶; 病理学; 免疫组织化学
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.9.48

引用: 郭继华, 田艳明, 马敏丽, 等. 眼眶 IgG₄ 相关疾病的临床病理观察. 国际眼科杂志 2015;15(9):1658-1660

0 引言

IgG₄ 相关疾病 (IgG₄-RD) 是一种不同于一般慢性炎症和其他自身免疫性疾病, 并可累及全身多器官损伤的一种独立临床病理实体^[1]。眼眶 IgG₄-RD 诊治方面的研究还较少, 我们总结其临床病理特征, 以增强对该疾病的认识。

1 对象和方法

1.1 对象 收集整理本院 2013-01/2015-01 病理诊断为眼眶 IgG₄ 相关疾病并有完整临床病理资料的患者 23 例 35 眼, 分析临床特点, 认真观察病理组织学形态特征和免疫标记计数。严格按照病理诊断标准: 在组织形态上是密集的淋巴浆细胞浸润、席纹状纤维化和闭塞性静脉

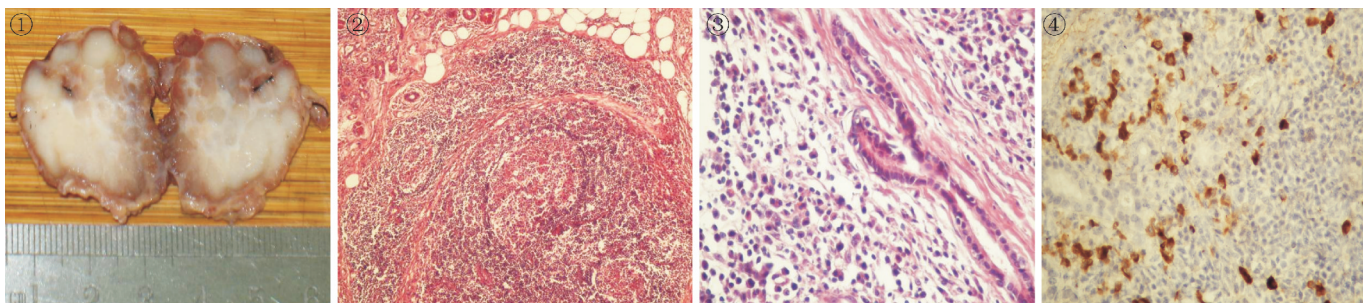


图1 大体形态,切面灰白色结节状、实性、质中,表面有很薄的纤维膜包绕。

图2 纤维组织细纹状增生,分割,泪腺腺泡、腺管组织消失,被大量密集的淋巴细胞、浆细胞及淋巴滤泡替代(HE,×100)。

图3 泪腺导管间大量浆细胞浸润(HE,×400)。

图4 IgG₄阳性浆细胞表达(EnVision法,×400)。

炎。免疫组织化学标记在每个高倍视野下 IgG₄ 阳性浆细胞数>50 个/HPF, IgG₄/IgG 阳性浆细胞比例>40%^[2-3]。

1.2 方法 对送检 23 例 35 眼眼眶组织标本经 4% 中性甲醛固定,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,连续切片 4 张,切片厚度为 4μm,分别行 HE 染色和免疫组织化学染色。免疫组织化学采用 EnVision 法。主要步骤:石蜡切片常规脱蜡,进行 EDTA 抗原修复,滴加 H₂O₂ 阻断内源性过氧化酶活性,滴加第一抗体 IgG 和 IgG₄ 4℃ 过夜,滴加反应增强液和酶标抗小鼠 IgG 聚合物,上述各步骤均以磷酸盐缓冲液(PBS)漂洗 3 次,每次 3min。DAB 溶液显色后,苏木精复染细胞核,脱水树脂封片。常规设阴性对照,以 PBS 代替一抗。结果判定: IgG 和 IgG₄ 为胞质着色,棕黄色。高倍镜视野下计数 IgG 和 IgG₄ 阳性细胞个数,并计算比值。

2 结果

2.1 患者一般情况 眼眶 IgG₄-RD 患者 23 例 35 眼,汉族 18 例 29 眼,维族 5 例 6 眼;男 8 例 9 眼,女 15 例 26 眼;年龄 28~72(平均 52)岁。19 例 30 眼来源于泪腺,4 例 5 眼来源于眶内其他部位。以泪腺区肿胀或眼球突出就诊。单侧 11 例,双侧 12 例,病程 1mo~10a,平均 27mo。其中有 6 例 9 眼病程小于 1a。2 例 2 眼伴视力下降。眶外其他器官未发现异常。CT 检查示:发生于泪腺的显示单侧或双侧的泪腺弥漫性肿大,密度均匀,边界清楚。有的伴有眼外肌变粗。发生于眶内其他部位者显示局限性或弥漫性肿物,密度均匀,边界不清。眶骨质无破坏。局部麻醉下行肿物摘除术,术后随访观察,其中 1 例 1 眼 6mo 后复发。

2.2 病理学观察结果 大体:主要表现为灰白色结节状肿物,发生于泪腺的表面有很薄的纤维膜包绕,平均大小 3cm×2.5cm×1cm(图 1)。组织学特点:泪腺腺泡、腺管组织严重萎缩甚至消失,被大量密集的淋巴细胞、浆细胞及淋巴滤泡替代,伴有不同程度的纤维化。浆细胞浸润的程度不一,多分布在泪腺残存腺泡及导管之间、淋巴滤泡间和部分纤维化区域(图 2,3),而在伴有明显玻璃样变的纤维化区域和淋巴滤泡内相对较少。泪腺早期就发生萎缩,6 例 9 眼患者病程在 1a 内,仅 1 例 2 眼泪腺腺体组织基本正常,其余 5 例 7 眼腺泡、导管萎缩在 1/3~2/3 之间。纤维化是一个漫长的过程,轻度纤维化是指病变区域<20% 以下;中度纤维化病变区域 20%~75%,增生的纤维组织将病变区分割成结节状;重度纤维化病变区域>75%。

其他组织病理学特征还有闭塞性静脉炎、少量嗜酸性粒细胞的浸润。免疫组织化学染色:23 例 35 眼 IgG₄ 阳性浆细胞绝对值均>50 个/HPF, IgG₄/IgG 阳性浆细胞比值>40% (图 4)。

3 讨论

IgG₄ 是免疫球蛋白 IgG 中最少见的一个亚型,占总 IgG 的 3%~6%。IgG₄ 自 2001 年 Hamano 等^[4] 首次报道自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP) 至今,曾被冠以 IgG₄ 相关自身免疫性疾病、高 IgG 疾病、IgG₄ 相关系统性疾病、IgG₄ 阳性的多器官淋巴增殖综合征等不同名称^[1]。IgG₄-RD 的提出源于对 AIP 患者各器官的组织学和免疫组织化学观察,该疾病主要累及胰腺,也可与胰腺外多个器官的病变更并存,有时胰腺可无病变,不同时间内累及多个器官是这一系统性疾病特征。常见发病部位及相应疾病有胰腺/AIP、胆管/慢性硬化性胆管炎、腮腺和泪腺/mikulicz 病、颌下腺/Kuttner 瘤、肝脏/炎性假瘤和间质性肺炎、淋巴结/淋巴结病^[5]。

眼眶炎性假瘤病因目前还不十分清楚,多数认为属自身免疫性疾病。Kamisawa 等^[6] 和 Wallace 等^[7] 报道炎性假瘤的病因与 IgG₄ 相关系统性疾病有关。2007 年报道在眼眶组织切片中发现 IgG₄ 升高^[8]。虽然眼眶炎性假瘤包含广泛的组织病理学特征,但是证据表明眼眶炎性假瘤与 IgG₄ 相关系统性疾病有明显关联。患者体内 IgG₄ 血清水平增高并表现出 IgG₄ 相关系统性疾病的症状。在眼眶炎性假瘤患者眼外肌、泪腺、视神经等眼眶部位都有表现,但主要影响的是单侧或双侧的泪腺。

临床表现: 本组 23 例 35 眼眼眶 IgG₄-RD 患者,多见于中年人(平均年龄 52 岁),女性发病率略高(5:3)。病程进展缓慢,病程平均 27mo(1~10a),以眼睑泪腺区肿胀或眼球突出为主。单侧和双侧疾病发生率均等。19 例 30 眼泪腺 IgG₄-RD 病变仅局限于泪腺。另外 4 例 5 眼表现为眶内局限性或弥漫性肿物,边界不清,眼外肌变粗等。2 例 2 眼患者伴发视力下降。文献报道其他位置临床症状因受影响的器官不同而临床表现各异,部分患者也许还会伴有严重的并发症,如由于器官肿大引起的梗阻或压迫症状,细胞浸润或纤维化引起的器官功能障碍等^[9]。

实验室检查: IgG₄-RD 实验室检查中,γ-球蛋白、IgG 和 IgE 升高;乳酸脱氢酶正常或仅轻度升高;可有低浓度的自身抗体;多部位受累患者血清 IgG₄ 滴度较高(>1350mg/L);抗乳铁蛋白抗体和抗碳酸酐酶 II 部分阳性^[10]。

按照 IgG₄-RD 病理诊断标准,我们观察眼眶 IgG₄-RD 病理组织学和免疫组织化学两方面特点^[2-3]。病理组织学特点:泪腺腺泡、腺管组织严重萎缩甚至消失,被大量密集的淋巴细胞、浆细胞及淋巴滤泡替代,伴有不同程度的纤维化。浆细胞浸润的程度不一,多分布在泪腺残存腺泡及导管之间、淋巴滤泡间和部分纤维化区域,而在伴有明显玻璃样变的纤维化区域和淋巴滤泡内相对较少。还有闭塞性静脉炎,少量嗜酸性粒细胞的浸润。泪腺早期就发生萎缩,纤维化是一个漫长的过程。泪腺早期就发生萎缩,6例9眼患者病程在1a内,仅1例2眼泪腺腺体组织基本正常,其余5例7眼腺泡、导管萎缩在1/3~2/3之间。纤维化是一个长期的过程,从轻度纤维化(<20%以下),中度纤维化(20%~75%),至重度纤维化(>75%)。23例35眼免疫组织化学 IgG₄阳性浆细胞均>50个/HPF, IgG₄/IgG阳性浆细胞比值>40%。

鉴别诊断:(1) Wegener 肉芽肿:可累及多个器官,出现慢性血管炎,而且病变部位 IgG₄阳性浆细胞都增多,故鉴别中需特别注意。Wegener 肉芽肿本质是血管炎,小血管周围大量嗜中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞浸润。血管壁还会出现急性纤维素样坏死。伴有实质的坏死和肉芽肿形成。(2) Sjögren 综合征:Sjögren 综合征是一种独特的自身免疫性疾病,以干燥性角结膜炎、口干症、涎腺或者泪腺的间歇性肿胀为特点,中老年女性多见,临床表现为泪腺反复增大和缩小。形态学表现有较大差异,仅轻度或局灶性淋巴细胞、浆细胞浸润,无纤维化、淋巴滤泡形成。(3) 非特殊类型炎性假瘤:组织学形态也可表现为腺泡的萎缩、导管上皮增生、间质纤维组织增生,淋巴细胞及浆细胞的浸润,免疫组织化学标记有助于把 IgG₄相关性泪腺炎从中区别出来。(4) 慢性非特异性泪腺炎:慢性泪腺炎可单侧或双侧同时受累,也可表现为泪腺局部肿大。组织学特点:泪腺小叶内可见淋巴细胞浆细胞浸润,但仅为轻度,且很少见嗜酸性粒细胞。一般无淋巴滤泡形成,纤维化病变少见。IgG₄阳性浆细胞数量很少。(5) 结外边缘区淋巴瘤:IgG₄-RD 累及泪腺和涎腺时常表现为假性淋巴瘤样模式,以小淋巴细胞和浆细胞浸润为特征,反应性的淋巴滤泡散在分布其中,有时可见嗜酸性粒细胞,易被误诊为淋巴瘤,尤其是结外边缘区淋巴瘤。不支持后者的依据包括缺乏如下特征:淋巴上皮病变、似单核样 B 细胞的淋巴样细胞、弥漫成片的 CD₂₀阳性的 B 细胞、轻链的限制性、异常的免疫表型和克隆性免疫球蛋白基因重排^[11]。(6) 硬

化性恶性肿瘤:主要鉴别诊断有闭塞性硬化的结节硬化型霍奇金淋巴瘤、硬化性大 B 细胞淋巴瘤和硬化性滤泡性淋巴瘤,其组织结构均破坏。在霍奇金淋巴瘤中,反应性背景中有散在单核型或多核型肿瘤巨细胞。在硬化性大 B 细胞淋巴瘤和硬化性滤泡性淋巴瘤中,肿瘤细胞成分单一,具有异型性;免疫组织化学肿瘤细胞只表达 B 型淋巴细胞。

治疗及预后:眼眶 IgG₄-RD 进展缓慢,主要是引起眼眶泪腺区肿胀、泪腺功能衰竭,多数患者因外观受影响就诊,无其他不适。手术完整切除后很少复发,需及早评估累及范围,适量使用激素保护脏器功能,提升患者生活质量。我们相信,随着对眼眶 IgG₄-RD 的认识和研究深入,它的预防及治疗会进一步规范。

参考文献

- 1 Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012;64(10):3061-3067
- 2 Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD). 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22(1):21-30
- 3 Chang S, Keogh K, Lewis JE, et al. Increased IgG4-positive plasma cells in granulomatosis with polyangiitis; a diagnostic pitfall of IgG4-related disease. *Int J Rheumatol* 2012;2012:121702
- 4 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
- 5 方芳,李燕明,孙铭君,等. IgG4 相关疾病的临床病理学特征. *中华病理学杂志* 2014;43(9):618-622
- 6 Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, et al. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7(7):401-409
- 7 Wallace ZS, Khosroshahi A, Jakobiec FA, et al. IgG4-related systemic disease as a cause of "idiopathic" orbital inflammation including orbital myositis and trigeminal nerve involvement. *Surv Ophthalmol* 2012;7(1):26-33
- 8 Takahira M, Kawano M, Zen Y, et al. IgG4-related chronic sclerosing dacryoadenitis. *Arch Ophthalmol* 2007;125(11):1575-1578
- 9 Guma M, Firestein GS. IgG4-related diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26(4):425-438
- 10 吕晶,刘红刚. IgG4 在鼻腔鼻窦炎性病变组织中的表达及其意义. *中华病理学杂志* 2013;42(6):386-391
- 11 郭继华,田艳明,杜凡. 眼附属器黏膜相关性淋巴瘤临床病理分析. *西北国防医学杂志* 2015;36(4):255-256