

• 论著——研究报告 •

## 类鼻咽恶性肿瘤表现的 IgG4 相关性疾病

林惜君<sup>1</sup> 林沛亮<sup>1</sup> 刘翔<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨 IgG4 相关疾病(IgG4-RD)的临床特征和影像学特征,提高鼻咽 IgG4-RD 早期的诊断能力,减少误诊与漏诊。方法:通过电子病例系统采集患者基本信息,包括年龄、性别、症状、病程和诊疗过程。记录患者住院期间及门诊随诊的实验室检查资料,包括鼻内镜检查、EB 病毒水平、IgG4 水平及 C 反应蛋白水平等。对患者的 CT、MRI 以及 PET-CT 特征进行总结分析,并收集所有患者的病理和免疫组织化学结果。结果:4 例患者均行病灶部分切除活检术,病理结果显示炎性肉芽组织和纤维组织增生,淋巴细胞、浆细胞和中性粒细胞浸润较多,免疫组织化学 IgG4+ 浆细胞每高倍视野均>10 个。结合病史、影像学检查、血清学结果及相关治疗,最终诊断为 IgG4-RD,经激素和免疫抑制治疗后症状均有明显改善。结论:IgG4-RD 与鼻咽癌的临床表现高度相似,对伴有似鼻咽癌症状且多次活检无法明确病理的患者,需要与 IgG4-RD 进行鉴别,及时诊断 IgG4-RD 对预防活动性疾病患者继发性脏器损害具有重要意义。

**[关键词]** IgG4 相关疾病;鼻咽肿瘤;诊断

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2022.04.011

**[中图分类号]** R739.63 **[文献标志码]** A

## IgG4-related disease with nasopharyngeal malignancy-like manifestations

LIN Xijun LIN Peiliang LIU Xiang

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510000, China)

Corresponding author: LIU Xiang, E-mail: liux3@mail.sysu.edu.cn

**Abstract Objective:** The purpose of this article was to discuss the clinical features and imaging characteristics of IgG4-related disease(IgG4-RD) in order to identify nasopharyngeal IgG4-RD at an early stage. **Methods:** The basic information of the patients, including age, sex, symptoms, disease duration and treatment process, was collected through the electronic case system. Laboratory tests including nasal endoscopy, EBV levels, IgG4 levels and C-reactive protein levels were recorded during hospitalization and outpatient follow-up. All radiological imaging and postoperative pathology data are collected, analyzed and summarized. **Results:** All patients underwent partial excisional biopsy of the lesion. The pathological findings showed inflammatory granulomatous and fibrous tissue hyperplasia with a high infiltration of lymphocytes, plasma cells and neutrophils, and immunohistochemistry examination showed IgG4+ plasma cells were more than 10 per high magnification field. Combining medical history, imaging, serological findings and relevant treatment, all four patients were diagnosed with IgG4-associated disease. And their symptoms improved significantly after hormonal and immunosuppressive treatment. **Conclusion:** IgG4-RD has a highly similar clinical presentation with nasopharyngeal carcinoma. Differentiation from IgG4-RD should be considered for those pathology cannot be clarified by multiple biopsies. Timely diagnosis of IgG4-RD is important to prevent secondary organ damage in patients with active disease.

**Key words** IgG4-related disease; nasopharyngeal neoplasms; rare diseases; diagnose

IgG4 相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)的主要临床特征是受累器官的肿胀病变,伴有典型的血清学和组织学特征包括淋巴浆细胞增生、纤维化、闭塞性静脉炎和血清 IgG4 升高,如果不及治疗,可导致永久性器官损伤和死亡<sup>[1-3]</sup>。IgG4-RD 耳鼻咽喉部受累的诊断检查目前具有挑战性,因为有很多的鉴别诊断需要考虑,包括类似耳鼻咽喉恶性肿瘤表现。根据累及部位不同,IgG4-RD 发

生在鼻腔表现为流涕、鼻塞及钝性头痛<sup>[4]</sup>;发生在咽喉部位可表现出持续咳嗽、吞咽疼痛及发声困难等症状<sup>[5]</sup>;而耳科症状最初可表现为耳鸣、进行性感音神经性听力丧失、浆液性中耳炎,甚至眩晕<sup>[6]</sup>。但发生在鼻咽部的 IgG4-RD 尚未见报道,这类患者在诊治过程中容易被误诊而延误治疗。为了提高对鼻咽部 IgG4-RD 的认识并且早期能识别该病,本文总结分析 2018 年 12 月—2020 年 7 月我院 4 例具有类鼻咽恶性肿瘤表现、最终诊断为鼻咽部 IgG4-RD 的患者的临床资料,以探讨该疾病的临床特征和影像学特征,旨在增加临床医生对该病的认

<sup>1</sup>中山大学孙逸仙纪念医院耳鼻咽喉头颈外科(广州, 510000)

通信作者:刘翔, E-mail: liux3@mail.sysu.edu.cn

知,减少误诊与漏诊。

### 1 材料与方 法

回顾性分析 2018 年 12 月—2020 年 7 月就诊于我科诊断为 IgG4-RD 的 4 例患者临床资料。根据 IgG4-RD 诊断标准<sup>[7]</sup>:①一个或多个器官出现弥漫性或局限性肿胀或肿块;②血清 IgG4 > 135 mg/dL;③每高倍镜视野下 IgG4<sup>+</sup>浆细胞 > 10 个。满足上述 3 项者可以确诊;满足①和③两项者为很可能诊断;满足①和②两项者为可能诊断。结合以上标准,制定入组标准为:诊断为鼻咽部 IgG4-RD,其诊断依据主要为:①病变以鼻咽部实性占位性为主;②血清 IgG4 > 135 mg/dL;③鼻咽部病变病理活检为炎性肉芽组织及纤维组织,大量浆细胞浸润,且高倍镜下 IgG4<sup>+</sup>浆细胞 > 10 个;④糖皮质激素治疗效果应答良好;⑤排除其他免疫性疾病。

通过电子病例系统采集患者基本信息,包括年龄、性别、症状、病程和诊疗过程。记录患者住院期间及门诊随诊的实验室检查资料,包括鼻内镜检查、EB 病毒水平、IgG4 水平及 C 反应蛋白水平等。对患者的 CT、MRI 以及 PET-CT 特征进行总结分析,并且收集所有患者的病理和免疫组织化学结果。

4 例 IgG4-RD 患者中,男 3 例,女 1 例;年龄 53~64 岁;病程 4~6 个月。患者主诉包括头痛、涕中带血或复视。血清 EB 病毒 IgA 抗体阳性 2 例,阴性 2 例;C 反应蛋白水平 20.0~32.1 mg/L,

IgG4 水平在 218~765 mg/dL 之间。4 例患者的基本情况及临床资料见表 1。

### 2 结 果

所有患者均接受纤维内镜和 MRI 增强检查,提示鼻咽占位性病变。例 1 患者鼻咽后壁、鼻尖壁有软组织肿块,侵及斜坡,需与鼻咽癌相鉴别(图 1);例 2 患者鼻咽右侧壁黏膜增厚,右侧咽隐窝变浅、平直,右侧腭帆提肌脂肪间隙显示不清(图 2),全身 PET-CT 检查发现病灶中心均提示<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-FDG)代谢活跃,其余全身扫描未见明显异常,提示为单一部位;例 3 患者鼻咽壁后壁增厚,双侧隐窝消失(图 3);例 4 患者鼻咽壁及左后壁黏膜增厚不均匀,鼻咽部顶壁及左后壁黏膜不均匀增厚,病灶累及左侧腭帆张、提肌,翼内、外肌、头长肌,部分包绕左侧海绵窦(图 4)。4 例均发生在鼻咽部,且表现为咽窝变浅,鼻咽壁、后壁及病变侧壁明显增厚。在较严重的患者中,病变还累及腭帆提肌或翼内、外肌,甚至伴有颅底骨破坏。

所有患者均行病灶部分切除活检术,病理结果显示炎性肉芽组织和纤维组织增生,淋巴细胞、浆细胞和中性粒细胞浸润较多,免疫组织化学 IgG4<sup>+</sup>浆细胞每高倍视野均 > 10 个。

结合病史、影像学检查、血清学结果及相关治疗,4 例患者最终诊断为 IgG4-RD,经激素和免疫抑制治疗后症状均有明显改善。

表 1 鼻咽部 IgG4-RD 患者基本情况

例序	性别	年龄/岁	病程	症状	EB 病毒	血清 IgG4/ (mg · dL <sup>-1</sup> )	IgG4 <sup>+</sup> 细胞/ 每高倍镜视野	治疗	转归
1	男	63	5 个月	反复头痛	-	218	22	激素+环磷酰胺	缓解
2	男	53	5 个月	鼻出血、复视	+	324	>10	激素+环磷酰胺	缓解
3	女	64	4 个月	头痛	+	268	75	激素+环磷酰胺	缓解
4	男	66	6 个月	头痛	-	765	>10	激素+环磷酰胺	缓解

### 3 讨 论

鼻咽部受累 IgG4-RD 的临床症状及影像学表现与鼻咽恶性肿瘤相似,但两者的治疗选择上却截然不同。鼻咽恶性肿瘤首选放射治疗,而糖皮质激素是所有 IgG4-RD 活跃患者诱导缓解的一线药物,糖皮质激素治疗后得以缓解是 IgG4-RD 与恶性肿瘤治疗上的鉴别点,但是在诊断明确之前应当谨慎使用糖皮质激素。因此早期识别 IgG4-RD 非常重要。

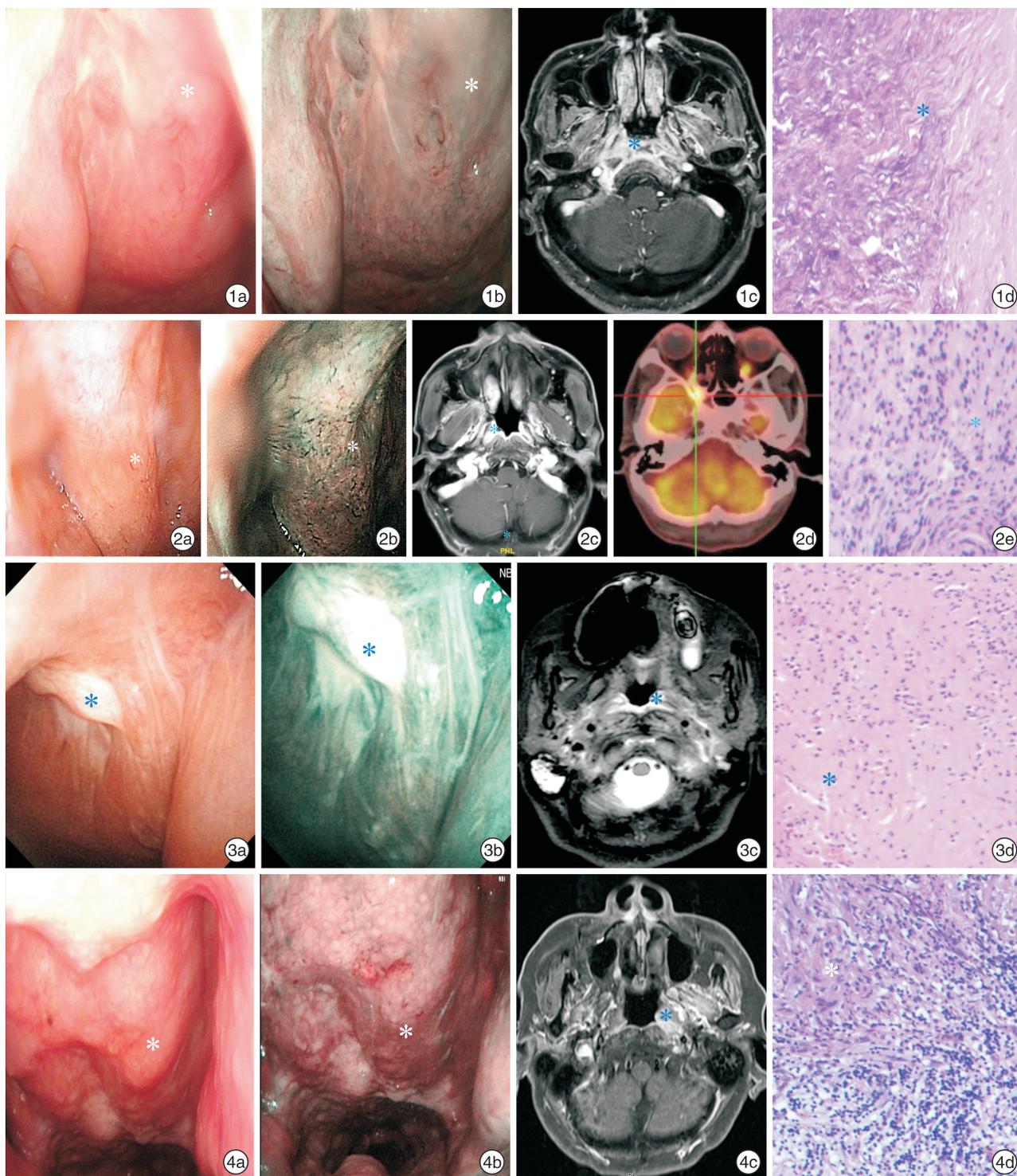
IgG4-RD 患者的血清学结果大多是非特异性的,血清 IgG4 水平升高可以由多种疾病引起,包括干燥综合征、结节病、多中心 Castleman 病、肉芽肿合并多血管炎、嗜酸性肉芽肿合并多血管炎、嗜酸性肉芽肿及恶性淋巴瘤等,所以血清 IgG4 的升高目前仅对 IgG4-RD 最初的筛查有帮助<sup>[8-10]</sup>。

对于鼻咽部肿物,我们常常选择做 MRI 检查,但大多是非特异性的。本研究中,4 例鼻咽部 IgG4-RD 患者在早期的 MRI 检查中均报告怀疑鼻咽癌,表现为 T2WI 上呈高信号,T1WI 呈低信号,增强扫描明显强化。而且病变范围也如鼻咽癌,逐渐向周围组织扩展,可累及咽旁间隙、枕骨斜坡、蝶骨及颞骨等,周围骨质遭到破坏,随着疾病的发展还可侵犯颈内动脉管、颈静脉孔及内听道等。

Takahashi 等<sup>[11]</sup>报道只有在无相关炎症发作时,PET-CT 可以诊断出 IgG4-RD,并且在治疗后<sup>18</sup>F-FDG 吸收减少可以评估治疗效果,目前 PET-CT 更多被用于评估病灶范围以及对疾病的程度进行分期,且能辅助定位活检部位,以提高活检的检出率。本研究中,仅有 1 例患者行全身 PET-CT 检查,除了鼻咽部病灶外,其余脏器并未

见到明显的<sup>18</sup>F-FDG 浓聚的情况,可以排除由其他器官导致血清 IgG4 水平升高的情况;其余 3 例行腹部彩超、胸部 CT 也未显示有占位性病变存在。

所有患者均以鼻咽部症状为主要症状,无其他脏器并发症,考虑为均以鼻咽部首发的 IgG4-RD。



**图 1 例 1 患者纤维镜检查、放射学和组织学特征** 1a~1c:纤维镜及 MRI 提示鼻咽后壁及鼻尖壁有软组织肿块,侵及斜坡,需与鼻咽癌鉴别;1d:苏木精-伊红染色示炎性肉芽组织水肿; **图 2 例 2 患者纤维镜检查、放射学和组织学特征** 2a~2c:纤维镜和 MRI 提示鼻咽右侧壁黏膜增厚,右侧咽隐窝变浅、平直,右侧腭帆提肌脂肪间隙显示不清;2d:右侧鼻咽部<sup>18</sup>F-FDG 浓聚;2e:苏木精-伊红染色显示淋巴细胞、浆细胞及少量中性粒细胞,嗜酸粒细胞浸润,伴纤维组织增生; **图 3 例 3 患者纤维镜检查、放射学和组织学特征** 3a~3c:纤维镜及 MRI 提示鼻咽后壁增厚,双侧隐窝消失;3d:苏木精-伊红染色显示肉芽组织增生,浆细胞浸润增多; **图 4 例 4 患者纤维镜检查、放射学和组织学特征** 4a~4c:纤维镜及 MRI 提示鼻咽壁及左后壁黏膜增厚不均匀,鼻咽部顶壁及左后壁黏膜不均匀增厚,病灶累及左侧腭帆张、提肌,翼内、外肌、头长肌,部分包绕左侧海绵窦;4d:苏木精-伊红染色显示淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸粒细胞浸润。

明确诊断 IgG4-RD 需要严格的临床病理相关性,因为临床评估、实验室评估和影像学研究往往不易将其与肿瘤及感染性炎症等疾病区分开来,但鼻咽病灶位于深部腔隙,常常限制了病理标本的获取,准确的鼻咽部组织活检对诊断非常重要。本研究中的患者均有反反复复活检的情况,多次活检的结果为“慢性炎症”,但临床表现与病理结果不符。例 1 和例 2 患者最终在导航引导下精准活检才取得满意的组织病理。

临床上,伴有似鼻咽癌症状且多次活检无法明确病理的患者,需要与 IgG4-RD 进行鉴别,结合血清学及 PET-CT,排除其他部位引起 IgG4-RD 的可能,必要时结合导航系统引导以获取更加准确的组织标本。

IgG4-RD 可以首发及单一表现累及鼻咽部,组织活检是目前诊断 IgG4-RD 的有效手段。临床医生在临床工作中应对该类患者加以鉴别,对多次活检无法明确恶性改变的鼻咽部占位,行必要的血清 IgG4 检测和影像学检查,尤其是动态 MRI 以及 PET-CT,排除其他部位 IgG4-RD 的可能。同时,导航引导精准取材对提高鼻咽部 IgG4-RD 的诊出率非常有效。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Shimizu Y, Yamamoto M, Naishiro Y, et al. Necessity of early intervention for IgG4-related disease—delayed treatment induces fibrosis progression[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2013, 52(4): 679-683.
- [2] Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 181(2): 191-206.
- [3] Bledsoe JR, Della-Torre E, Rovati L, et al. IgG4-related disease: review of the histopathologic features, differential diagnosis, and therapeutic approach[J]. *APMIS*, 2018, 126(6): 459-476.
- [4] Sasaki T, Takahashi K, Mineta M, et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing disease mimicking invasive tumor in the nasal cavity and paranasal sinuses[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33(2): E19-20.
- [5] Völker HU, Scheich M, Zettl A, et al. Laryngeal inflammatory myofibroblastic tumors: Different clinical appearance and histomorphologic presentation of one entity[J]. *Head Neck*, 2010, 32(11): 1573-1578.
- [6] Cho HK, Lee YJ, Chung JH, et al. Otolgic Manifestation in IgG4-Related Systemic Disease[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2011, 4(1): 52-54.
- [7] 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.
- [8] Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease[J]. *Lancet*, 2015, 385(9976): 1460-1471.
- [9] Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease [J]. *Mod Pathol*, 2012, 25(9): 1181-1192.
- [10] Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(7): 1688-1699.
- [11] Takahashi H, Yamashita H, Morooka M, et al. The utility of FDG-PET/CT and other imaging techniques in the evaluation of IgG4-related disease [J]. *Joint Bone Spine*, 2014, 81(4): 331-336.

(收稿日期:2021-12-27)