

疑难病例析评

第 495 例 左侧孤立肾肾盂占位—IgG4 相关疾病

洪智良¹ 李建卫¹ 陈圣¹ 杨建川¹ 高飞² 吴松松¹

¹福建医科大学省立临床学院 福建省立医院超声科, 福州 350001; ²福建医科大学省立临床学院 福建省立医院风湿科, 福州 350001

通信作者: 吴松松, Email: wu_songsong@126.com

【摘要】 一例以 CT 发现左侧孤立肾肾盂实性占位为主诉的患者, 疑诊为肾盂癌可能, 但结合既往腮腺、颈部淋巴结及右肾手术切除病理结果(均提示淋巴组织良性增生), 及血液 IgG4 明显升高, 最后经超声引导下经皮穿刺左肾盂占位活检病理确诊 IgG4 相关性疾病。该病例提示临床工作中, 我们要对恶性肿瘤及 IgG4 相关疾病的诊断多加考虑, 既要防止不必要的手术, 又要防止漏诊恶性肿瘤。

【关键词】 IgG4 相关性疾病; 全身多处肿物切除术后; 左肾孟肿物

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.09.014

病历摘要

患者男, 85 岁, 因左侧腰部不适感就诊后发现左肾孟肿物 15 个月于 2017 年 12 月 1 日入院。15 个月前于外院体检查磁共振(MRI)提示左肾孟区占位, 范围 3.7 cm×3.1 cm, 考虑肿瘤性改变可能。当时患者无肉眼血尿等不适, 未予进一步诊治。1 个月前于外院复查 CT 平扫+增强: 左肾孟肿瘤性病变, 较前增大, 范围 3.9 cm×3.5 cm, 外院考虑为肾盂癌, 建议切除后行血透治疗。既往史: 11 年前因右侧腋窝肿物于外院行右腋窝肿物切除术, 术后病理:(右腋窝淋巴结)不典型淋巴滤泡增生。7 年前因“双侧下颌下肿物”于外院行双侧下颌肿物切除术, 术后病理: 双侧慢性涎腺炎; 6 年前因右肾盂占位于外院行后腹腔镜下根治性右半泌尿系统切除+右肾上腺切除术, 术后病理: 右肾门良性淋巴组织瘤样增生(淋巴组织血管滤泡性淋巴结增生症可能性大)(图 1)。另有 3 次胆石症胆道手术史。高血压病 5 年, 现规律口服降压药, 血压控制可。家族史: 家族无恶性肿瘤病史。入院体格检查: 一般情况良好。双侧颌下均可见长约 3 cm 手术瘢痕。右侧腋下可见长约 4 cm 手术瘢痕。右腹部可见一长约 15 cm 的反 L 型手术瘢痕, 右腰部可见一长约 6 cm 手术瘢痕。诊治经过: 入院后常规血检查: 血沉: 108 mm/h, 生化: 白蛋白: 38 g/L, 球蛋白: 56 g/L。直接胆红素: 6.2 μmol/L, 尿素氮: 7.5 mmol/L。余常规血检查如血常规等均未见明显异常。多发性骨髓瘤检测(血)κ 轻链 8.44 mg/L, λ 轻链 4.58 g/L, κ/λ

1.84; 多发性骨髓瘤检测(尿)κ 轻链 47.80 mg/L, λ 轻链 9.24 g/L, κ/λ 5.17。M 蛋白: 阴性。尿液找瘤细胞, 三次均为阴性。肾同位素检查: 左肾功能正常。超声检查: 左肾孟实性病灶, 首先考虑 Castleman 病, 肾盂癌待排除(图 2)。本院泌尿外科术前拟请超声科会诊。超声科接诊后发现患者随访多次浅表及肿物切除史, 病理均提示良性淋巴增生改变, 右肾孟术前影像学考虑为肾盂癌, 但术后病理为肾门及周边软组织的病变, 且为良性淋巴结增生, 结合外院术前 CT 及超声图片, 发现右肾盂占位的回声及形态与此次左肾孟占位有类似之处, 推测左肾孟占位可能跟右肾盂占位是同一类疾病, 为异时对侧发病的表现, 建议患者设法取得病理而不是直接进行手术切除。患者同意试行超声引导下经皮穿刺活检术, 术前经膀胱镜下予左输尿管置入 D-J 管(防止穿刺后出血血块堵塞输尿管导致急性尿路梗阻及肾后性肾衰)。行超声引导下经皮经肾实质左肾孟肿物活检术, 采用 18 G 巴德活检枪取得 3 条长 15 mm 肉色组织, 术顺, 术后 2 次排肉眼血尿, 给予对症治疗, 未出现肾积水表现。1 周后穿刺病理结果: 镜下未见上皮样肿瘤细胞, 可见淋巴组织增生, 伴淋巴滤泡形成, 周围见大量增生的浆细胞, 间质纤维组织增生伴玻璃样变性, 进一步行免疫组化检查: CD20(淋巴滤泡+), CD21(显示完整的 FDC 网), CD3(-), Ki67(25%), CD79a(+++), kappa/Lambda 呈多克隆表达, IgG(+++), IgG4(++). 考虑 IgG 相关性疾病累及肾盂, 为罕见病。院内会诊后患者转入风湿免疫科, 查体液免疫五项提示患

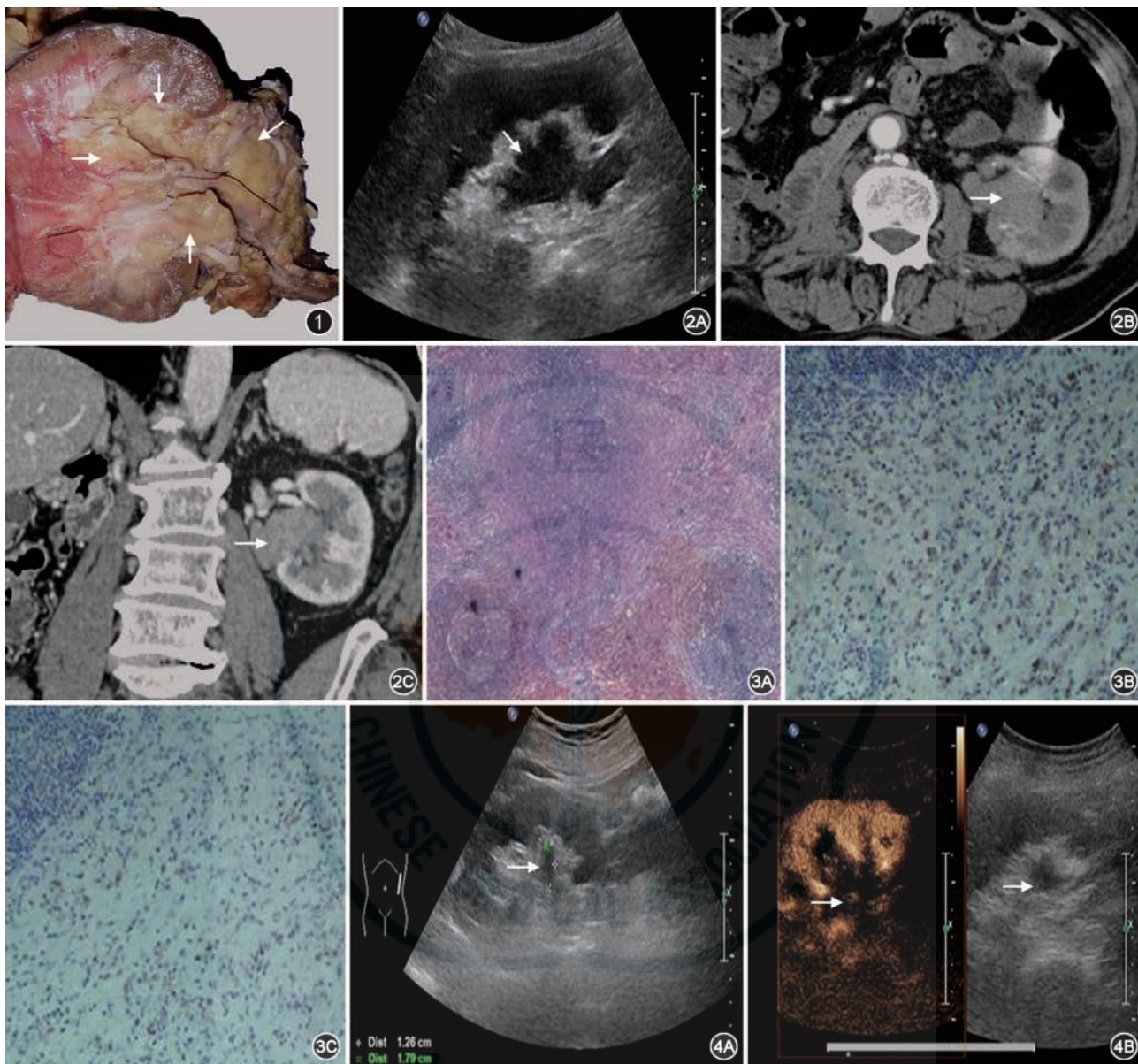


图1 患者2011年右肾病灶切除图片 箭头所示淡黄色病灶为淋巴增生组织 **图2** 患者腹部影像 2A.腹部超声左肾图像,腹部超声示治疗前左肾盂内不规则低回声占位,跨肾盂内外;2B.腹部CT横断面;2C.腹部CT冠状位,左肾盂内外见一形态不规则软组织密度肿块影,最大范围4.8 cm×4.2 cm×3.0 cm,增强扫描呈轻度强化 **图3** 患者左肾肿物病理 3A.左肾盂肿块穿刺活检病理HE切片,可见增生淋巴结细胞及周边纤维化改变 ×100;3B.左肾盂肿块穿刺活检病理免疫组化,提示IgG4阳性 ×200;3C.6年前右肾肿物蜡块免疫组化复检,历史旧片复检提示相同的免疫组化染色 ×200 **图4** 患者腹部超声 4A.腹部超声左肾图像(治疗后):治疗后左肾盂内不规则低回声大小12.6 mm×17.9 mm,较前明显缩小(箭头);4B.超声造影左肾图像(动脉期):病灶无增强(箭头)

者血IgG升高明显,以IgG4升高为主(免疫球蛋白G 40.10 g/L,补体C3 0.799 g/L,免疫球蛋白G1 25.60 g/L,免疫球蛋白G2 5.03 g/L,免疫球蛋白G3 10.80 g/L,免疫球蛋白G4 19.10 g/L),综合患者漫长的病史(多次手术切除史)、临床症状、血液免疫检查及病理检查结果,考虑IgG4相关疾病可能性大,为进一步确诊,调取患者11年前右腋窝淋巴结原始病理蜡块及6年前右肾肿物蜡块进行免疫组化复检,病理结果如下:镜下淋巴滤泡增生,部分

淋巴间区纤维组织增生,血管壁硬化,较多浆细胞浸润,免疫组化:IgG4阳性细胞>50个/HPF,IgG4/IgG达到40%(++),Ki67(滤泡80%,间区20%),κ/λ呈多克隆表达,镜下所见及免疫组化结果同此次左肾盂肿块穿刺活检病理一致(图3)。至此,IgG4相关疾病诊断明确,这可以解释患者长达十余年的多脏器肿物切除病史及相应的病理所见。遂予用甲波尼龙40 mg每天1次静脉滴注。治疗1周后,复查生化:白蛋白39 g/L,球蛋白45 g/L。血沉65 mm/1 h。

球蛋白、血沉较入院明显降低。继续予糖皮质激素治疗 3 个月后复查肾脏彩超(图 4),左肾盂肿物较前明显缩小,大小 18 mm×13 mm,增强影像提示残余病灶未见强化。出院诊断:(1)IgG4 相关性疾病(累及双侧下颌下腺,腋窝淋巴结,双肾盂)。(2)高血压病 2 级(中危)。

诊断难点:

- IgG4 相关性疾病为少见病,目前关于该疾病的报道较少,故在临床诊断时很少考虑此病,易造成误诊。
- IgG4 相关疾病在受累脏器的形态上与肿瘤相似,CT、MRI、超声检查时发现脏器占位,容易误诊为肿瘤。

启示:

- 发现原因不明的脏器占位时,应详细询问病史,必要时针对病变进行多部位的组织病理学检查,如能确诊可避免不必要的手术探查或手术切除。
- 该患者用糖皮质激素治疗后,复查左肾盂肿物较前明显缩小,进一步证实是 IgG4 相关性疾病。

分析与讨论

IgG4 相关性疾病^[1-2],又称为 IgG4 阳性多器官淋巴细胞增生综合征,是一种与 IgG4 相关,累及多器官或组织的慢性、进行性、自身免疫性疾病,以 1 个或者多个器官弥漫性肿大;血清血 IgG 水平升高;组织中淋巴细胞和 IgG4+浆细胞浸润、伴随纤维化、硬化改变。IgG4 相关性疾病是一种少见病,日本新近的流行病学调查显示^[3],IgG4 相关性疾病患病率为(0.28~1.08)/10 万,每年有新发患者 336~1 300 例,主要见于男性,中位发病年龄为 58 岁。该病变可累及颌下腺、胰腺肾、胆管等多个器官和组织,临床上包括自身免疫性胰腺炎、腹膜后纤维化、米库利奇病、IgG 相关性肾病等多种疾病。2001 年 Hamano 等^[4]首先报道了自身免疫性胰腺炎(AIP)与 IgG4 阳性浆细胞的关系。2003 年 Kamisawa 等^[5]发现在自身免疫性胰腺炎患者中,IgG4 阳性浆细胞不仅存在于胰腺,也可出现在胰周组织、胆管、胆囊、门脉区、胃肠黏膜、涎腺和淋巴结。IgG4 相关性疾病发病机制尚不清楚,目前认为可能与遗传因素、感染因素、自身免疫相关^[6-7]。

IgG4 相关性疾病并无特异的临床表现^[8],主要表现为局部压迫症状和相应受累器官或组织功能障碍,患者还可有乏力、发热、消瘦等非特异性临床表现。本病可只累及一种脏器,可多种脏器同时累及或相继受累,患者的临床表现因病变部位的不同而不同,严重程度也因受累器官的不同而不同。IgG4 相关性疾病在受累脏器的形态上与肿瘤相似,因此,该疾病必须与肿瘤相鉴别。近年来,随着人们对 IgG4 相关性疾病的深入认识,关于该疾病的报道也越来越多。有研究发现,一方面该病具有肿瘤样表现,另一方面恶性肿瘤的患者也可能被误诊 IgG4 相关性疾病。还有研究发现,IgG4-RD 患者有发生恶性肿瘤的风险^[9]。故临床上诊断 IgG4 相关性疾病时一定要谨慎。

本病例的诊断是难点,患者就诊我院时有如下特点:(1)老年男性,左肾盂实性占位,一般情况良好,病程长,无肉眼血尿等明显临床症状。(2)既往有十余次手术切除病史(病理均提示为淋巴组织良性增生,具体病因未做进一步分析),该患者病程漫长且先后就诊数家不同的医院,影响了接诊医师对病史完整采集以及对病情的综合判断,对最终诊断造成严重干扰,我们首诊时也是考虑左肾盂占位为肾盂癌,但之后的诊断思路改变来自于以下两个发现:(1)患者右肾切除的病理提示为良性淋巴组织增生,未见恶性肿瘤。(2)右肾盂病灶术前的影像学特征与此次左肾盂占位有类似之处,因此推测左肾盂占位并非一定是恶性上皮性肿瘤,有可能是少见的良性病变,但该患者的肾盂占位仍需要与如下疾病鉴别:(1)淋巴瘤。部分低度恶性的淋巴瘤病例可表现为浅表淋巴结及多处内脏器官受累,可累及肾脏,患处出现缓慢生长的实性肿块,与本病例有类似之处,但淋巴瘤累及肾脏多位于实质处,极少突入肾盂处,且患者多次肿物切除病检未提示淋巴组织恶性增生,所以低度淋巴瘤的可能性很小。(2)巨淋巴结增生症。多中心型巨淋巴结增生症可表现为浅表及胸腔多发缓慢增大的肿块,伴有低热、消瘦的临床症状,但其深部受累病灶多位于胸腔,极少累及颌下腺以及肾盂,且既往淋巴结切除病理不支持,故其可能性偏低。(3)左肾盂恶性上皮性肿瘤。该例左肾盂病灶呈实性不规则富血供状,形态学特征符合肾盂癌表现,但患者从未出现肉眼血尿,反复尿液检查未见肿瘤细胞,这两点不支持诊断。从临床表现及影像学检查难以明确患者左肾盂占位的性质,之后经皮左肾盂肿物穿刺活检的

病理提供了重要诊断线索,因此此病确诊的关键在于精准的穿刺活检以及病理科医师的阅片水平。

IgG4相关性疾病的诊断标准近年来不断更新。2011年10月,制定了IgG4相关性疾病最新的诊断标准。其内容为:(1)临床上有单一或多脏器的弥漫性或特征性肿大、肿瘤、结节、肥厚的表现。(2)血清IgG4水平升高 $\geq 1\ 350\ \text{mg/L}$ 。(3)组织病理:有明显的淋巴细胞、浆细胞浸润及纤维化;IgG4阳性浆细胞浸润:IgG4/IgG阳性比在40%以上,且IgG4阳性细胞超过10个/高倍视野。满足(1)+(2)+(3)为确诊;满足(1)+(3)为拟诊;满足(1)+(2)为疑诊^[3]。本病例患者临床表现,血清IgG4水平以及左肾盂病理结果均符合上述标准,因此可以确诊,更进一步的是本院病理科对既往手术切除的淋巴结及右肾进行了免疫组化重新检测,发现了与此次左肾盂占位相似的病理结果,从而解释了患者的多处肿物的病因,解释了其漫长的病史。

IgG4相关性疾病尚无完全统一的治疗方案。目前该病的治疗以糖皮质激素为主^[10]。激素的用量可依病情、血清学、影像学表现等进行调整。在应用糖皮质激素治疗且患者症状缓解的基础上,可加用免疫抑制剂如甲氨蝶呤来减少激素用量或维持缓解。该患者在糖皮质激素相应治疗后,左肾盂病灶明显缩小,增强影像提示无活性,提示诊断以及治疗的正确性,通过药物治疗,达到治疗的目的,避免了盲目的左肾切除术,体现了临床综合思维以及术前明确诊断的重要性。

小结:IgG4相关疾病属罕见病例,累及肾盂的IgG4更是少之又少^[11-12]。本例患者起初以体检发现左肾盂占位为主要表现就诊,曾被考虑为恶性肿瘤的可能性大。对于临床上以体检发现的脏器占位为主要表现的,而患者又无明显自身感觉症状的,需进行全面系统地询问病史及体格检查,并进行相关的辅助检查,必要时针对病变进行多部位的组织病理学检查,以免漏诊和误诊。基于恶性肿瘤及IgG4相关疾病的治疗及预后是完全不同的,临床工作中,我们要对两种疾病的诊断多加考虑,并密切随访观察。既要防止不必要的手术,又要防止漏诊恶性肿瘤,错过最佳治疗时机。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 539-551. DOI: 10.1056 / NEJMra1104650.
- [2] Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(3): 406-412. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214603.
- [3] 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. DOI: 10.1007 / s10165-011-0571-z.
- [4] Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(10): 732-738. DOI: 10.1056 / NEJM200103083441005.
- [5] 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. DOI: 10.1007 / s00535-003-1175-y.
- [6] Watanabe T, Minaga K, Kamata K, et al. Mechanistic insights into autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(11): 874-889. DOI: 10.1016 / j. it.2018.09.005.
- [7] 张盼盼, 张文. 免疫球蛋白G4相关性疾病发病机制研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2018, 22(3): 198-201. DOI: 10.3760 / cma.j.issn.1007-7480.2018.03.012.
- [8] 李燕明, 王和, 方芳. IgG4相关性疾病临床特征分析[J]. *中华医学杂志* 2015, 95(40): 3281-3284. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.0376-2491.2015.40.010.
- [9] Takahashi N, Ghazale AH, Smyrk TC, et al. Possible association between IgG4-associated systemic disease with or without autoimmune pancreatitis and non-Hodgkin lymphoma[J]. *Pancreas*, 2009, 38(5): 523-526. DOI: 10.1097 / MPA. 0b013e31819d73ca.
- [10] Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(7): 1688-1699. DOI: 10.1002/art.39132.
- [11] Montironi R, Scarpelli M, Cheng L, et al. Immunoglobulin G4-related disease in genitourinary organs: an emerging fibroinflammatory entity often misdiagnosed preoperatively as cancer[J]. *Eur Urol*, 2013, 64(6): 865-872. DOI: 10.1016 / j. eururo.2012.11.056.
- [12] 陈华, 林玮, 闫琳毅. IgG4相关性腹膜后纤维化临床特点分析[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(39): 3079-3081. DOI: 10.3760 / cma.j.issn.0376-2491.2014.39.011.

(收稿日期:2019-12-30)

(本文编辑:刘雪松)