

· 病例报道 ·

IgG4 相关性疾病合并甲状腺乳头状癌一例

刘乔飞 李小毅 王文泽 刘卫 何佳凝 何小东

IgG4 related disease complicated with thyroid papillary carcinoma: a report of one case Liu Qiaofei, Li Xiaoyi, Wang Wenzhe, Liu Wei, He Jianing, He Xiaodong. * Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding Author: He Xiaodong, Email: hexdpumch@sina.com

【Key words】 IgG4 related disease; Autoimmune pancreatitis; IgG4 related sclerosing cholangitis; Thyroid papillary carcinoma

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81372578, 81272573)

【关键词】 IgG4 相关疾病; 自身免疫性胰腺炎; IgG4 相关硬化性胆管炎; 甲状腺乳头状癌

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81372578, 81272573)

1 临床资料

患者男, 55 岁。因进食油腻食物后反复腹上区疼痛 6 个月于 2014 年 12 月 15 日收入北京协和医院消化内科。2014 年 6 月, 患者开始出现进食油腻食物后反复腹上区疼痛。当地医院考虑急性胰腺炎, 但未发现明确诱因。予对症治疗, 症状可缓解, 但反复发作。6 个月后转诊于我院。既往病史: 2012 年外院诊断双侧泪腺炎, 激素治疗后好转。体格检查: 双侧上眼睑肿胀; 腹上区轻压痛、无反跳痛及肌紧张, 墨菲征阴性。

患者入院后完善相关生化检查。血尿便常规、肝肾功能、凝血功能、消化道常见肿瘤标志物及自身抗体均未见明显异常。血清淀粉酶为 282 U/L, 脂肪酶为 233 U/L; IgG4 为 3 080 mg/L。考虑 IgG4 相关疾病(IgG4 related diseases, IRD), 遂决定完善系统评估。腹盆腔增强 CT 检查示胆囊充盈, 胆囊壁广泛增厚。胰腺饱满, 边缘模糊, 密度均匀, 胰管未见明显扩张, 增强后胰腺实质强化程度略减低, 胰尾周围似见线状低密度影, 符合自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)。EUS 检查示胰腺弥漫性肿胀, 回声减低, 边缘可见条样更低回声带, 以胰头部明显。EUS 下行细针穿刺涂片病理学检查结果为胰腺组织小叶结构不清, 纤维组织增生, 可见淋巴细胞及散在浆细胞浸润(图 1)。免疫组织化学染色

检测: IgG 及 IgG4 阴性。眼部 B 超检查示双侧泪腺炎性病变。颈胸部增强 CT 检查示甲状腺右叶片状混杂稍低密度影, 大小约 21 mm × 15 mm, 边界尚清晰, 增强扫描占位性病变内部见点线样明显强化。超声引导下甲状腺右叶结节穿刺活检组织病理学检查: 甲状腺乳头状癌。

2014 年 12 月 29 日出现转氨酶及胆红素明显升高。复查肝胆胰脾 B 超: 肝内胆管普遍扩张, 胆总管上段及中段扩张。遂于 2014 年 12 月 31 日行 ERCP, 术中见胆管下段狭窄, 置入 10 Fr 6 cm 塑料支架 1 根。术后患者肝功能逐渐恢复。于 2015 年 1 月 3 日起每日口服泼尼松 40 mg 治疗原发病。1 周后将泼尼松序贯为每日口服泼尼松 50 mg 治疗。患者双侧泪腺较前变软、变小。饮食逐渐过渡至低脂饮食后无腹痛再发。复查腹盆腔增强 CT: 胰腺饱满, 胰尾边缘略模糊, 较前程度减轻(图 2)。安排出院。出院后, 继续口服泼尼松治疗。

2015 年 4 月 23 日, 收入基本外科。术前检查: 肝肾功能正常, 血清淀粉酶已经恢复正常。IgG4 降至 2 870 mg/L。于 2015 年 4 月 28 日, 在全身麻醉下行甲状腺全切除及双侧 II B、III、IV 及 VI 淋巴结清扫术。患者及家属术前签署手术知情同意书。术后病理学检查: 甲状腺乳头状癌, 淋巴结慢性炎症, 未见转移癌(0/75)。甲状腺癌组织中可见大量淋巴细胞及浆细胞浸润伴广泛纤维化。IgG4 阳性浆细胞 42 个/高倍视野。见图 3。

出院诊断: 甲状腺乳头状癌; IRD; AIP; IgG4 相关硬化性胆管炎。

2 讨论

IRD 是一组罕见的以血清 IgG4 水平增高, 受累组织中大量 IgG4 阳性浆细胞浸润以及广泛纤维化为特征的多器官系统受累的自身免疫疾病^[1-3]。1995 年, 日本学者发现一种伴随外周血 IgG4 水平明显升高, 胰腺组织中大量 IgG4 阳性浆细胞浸润且对激素治疗非常敏感的胰腺炎, 称之为 AIP^[4-5]。后来在泪腺、唾液腺、肺、肝脏、胆道及腹膜后组织等组织中也发现存在以外周血 IgG4 升高, 病变组织广泛纤维化伴随大量 IgG4 阳性浆细胞浸润的硬化性疾病, 故统称为 IRD^[1]。IRD 合并恶性肿瘤极其罕见。通过查阅国内外文献, 仅有极少数几例 IRD 合并唾液腺癌、胃癌、肺癌及直肠癌的报道^[6-9]。本文报道了 1 例极其罕见的 IRD 合并甲状腺乳头状癌患者的临床资料。本例患者因急性胰腺炎起病, CT 检查胰腺呈现出弥漫性肿大, IgG4 显著升高, 穿刺病理学检查示大量淋巴细胞及浆细胞浸润, 激素治疗后患者症状及

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.09.015

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院基本外科(刘乔飞、李小毅、刘卫、何佳凝、何小东), 病理科(王文泽)

通信作者: 何小东, Email: hexdpumch@sina.com

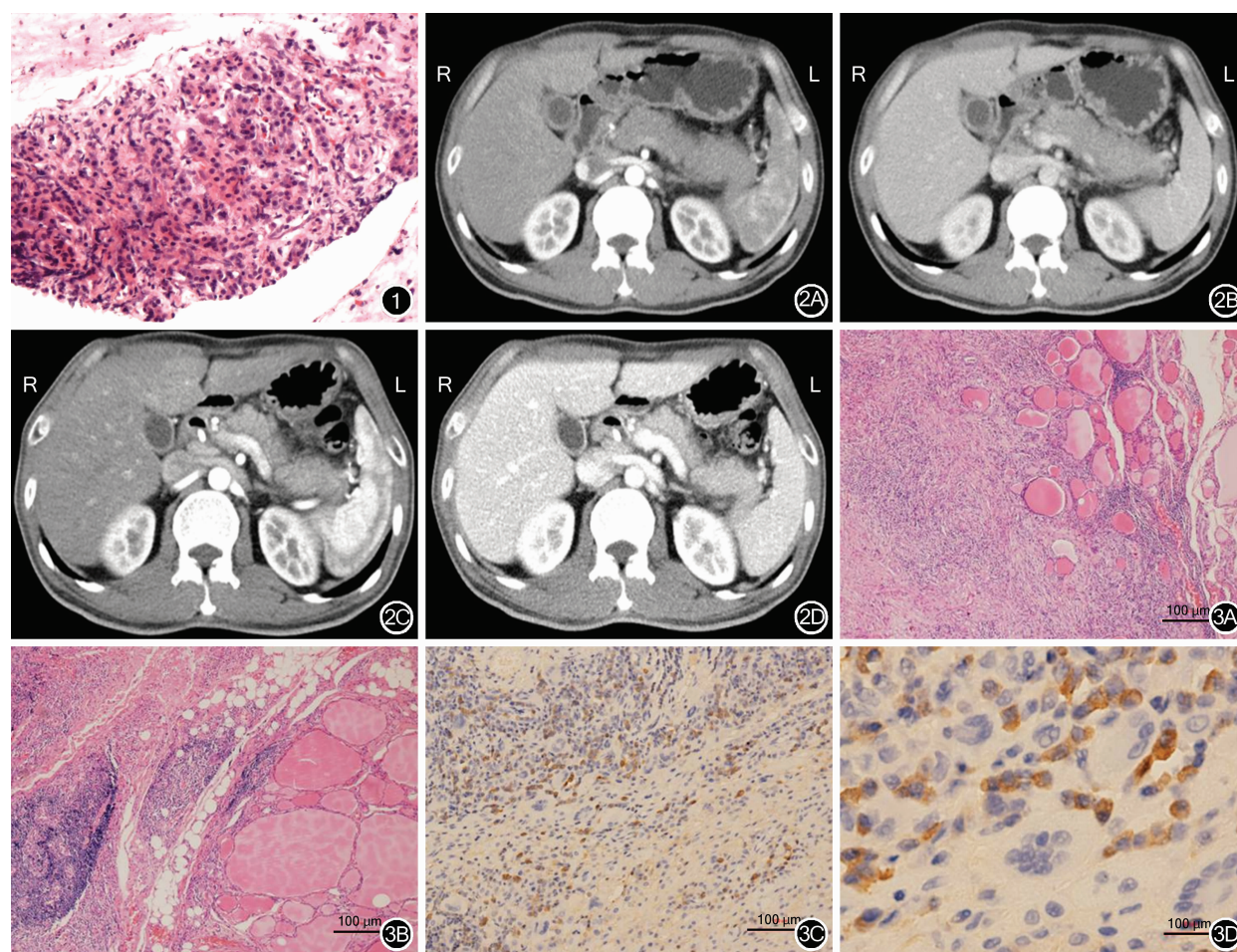


图1 超声内镜引导下胰腺穿刺活组织病理学检查结果 胰腺小叶结构破坏,未见肿瘤细胞,见淋巴细胞及浆细胞浸润 HE 染色 中倍放大 图2 激素治疗前后腹上区增强 CT 检查表现:激素治疗后胰腺肿胀及胆囊肿大明显好转 2A:治疗前动脉期;2B:治疗前门静脉期;2C:治疗后动脉期;2D:治疗后门静脉期 图3 甲状腺癌组织病理学特征 3A:肿瘤细胞被广泛纤维化组织包裹 HE 染色 低倍放大;3B:肿瘤组织中大量淋巴细胞及浆细胞浸润 HE 染色 低倍放大;3C:肿瘤组织中大量 IgG4 阳性浆细胞浸润 免疫组织化学染色 低倍放大;3D:IgG4 浆细胞 42 个/高倍视野 免疫组织化学染色 高倍放大

胰腺形态明显改善,AIP 诊断明确^[10]。入院后肝功能持续恶化、胆红素持续升高,ERCP 检查示胆总管下段狭窄,故 IgG4 相关胆管炎诊断明确。患者双侧泪腺肿大,口服激素治疗后也明显好转,考虑 IRD 所致可能性大。本例患者术前穿刺病理学检查明确甲状腺乳头状癌,甲状腺全切除术指征明确。术后病理学检查示甲状腺癌细胞被广泛纤维结缔组织包裹,伴随大量的 IgG4 阳性浆细胞浸润,但甲状腺正常组织中未见明显纤维化及 IgG4 阳性浆细胞浸润。手术共清扫淋巴结 75 枚,未见转移,淋巴结中也未见纤维化及浆细胞浸润。2011 年,Ito 等^[11]报道了首例 IRD 合并甲状腺乳头状癌的病例,他们在甲状腺癌组织中也发现类似的病理学特征,在甲状腺癌淋巴结转移组织中,肿瘤细胞周围也伴随大量的 IgG4 阳性浆细胞浸润;在肺癌、胃癌及直肠癌的肿瘤组织中也发现了类似的病理特征。Ito 等^[11]发现甲状腺癌细胞表达 TGF- β ,而 TGF- β 可促进浆细胞表达 IgG4 且促进组织纤维化。Harada 等^[12]发现不合并 IRD 的肝外胆管癌组织中也存在 IgG4 阳性浆细胞浸润的现象,且发现癌细胞分泌的 IL-10

可能是诱导产生 IgG4 阳性浆细胞浸润的关键因素,进一步提出 IgG4 阳性浆细胞可能会促进肿瘤转移^[13]。由此可见,肿瘤细胞与 IgG4 阳性浆细胞之间可能存在联系,进而影响肿瘤的生物学行为。在治疗方面,激素是治疗 IRD 的首选,但具体治疗方案尚无统一标准^[14-15]。恶性肿瘤是长期使用激素的禁忌证,故如何治疗合并恶性肿瘤的 IRD 值得探讨,特别是治疗中激素的使用。

总之,IRD 合并甲状腺乳头状癌临床罕见。合并 IRD 的肿瘤组织中均伴随大量的 IgG4 阳性浆细胞浸润而背景正常组织中则无此现象,提示肿瘤细胞与 IgG4 阳性浆细胞之间可能存在直接的相互关系,从而影响肿瘤的生物学行为。对于合并恶性肿瘤的 IRD,如何使用激素治疗,目前尚缺乏经验,值得进一步探讨。

参考文献

- [1] Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease[J]. Lancet, 2015, 385 (9976): 1460-1471. DOI: 10. 1016/S0140-6736(14)60720-0.

- [2] 姚旬, 杨正汉, 王征. 酷似肝门部胆管癌的 IgG4 相关性胆管炎[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(6): 421-422. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1432. 2013. 06. 017.
- [3] 朱晓斐, 邹多武. IgG4 相关性消化疾病的研究进展[J]. 中华胰腺病杂志, 2014, 14(1): 57-61. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-1935. 2014. 01. 019.
- [4] Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis[J]. Dig Dis Sci, 1995, 40(7): 1561-1568.
- [5] 麦刚, 谢恩明, 陈拥华. 自身免疫性胰腺炎诊治进展[J]. 中华内分泌外科杂志, 2012, 6(6): 388-390. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-6090. 2012. 06. 007.
- [6] Gill J, Angelo N, Yeong ML, et al. Salivary duct carcinoma arising in IgG4-related autoimmune disease of the parotid gland[J]. Hum Pathol, 2009, 40(6): 881-886. DOI: 10. 1016/j. humpath. 2008. 10. 020.
- [7] Li M, Zhou Q, Yang K, et al. Rare case of Helicobacter pylori-positive multiorgan IgG4-related disease and gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(11): 3429-3434. DOI: 10. 3748/wjg. v21. i11. 3429.
- [8] Inoue T, Hayama M, Kobayashi S, et al. Lung cancer complicated with IgG4-related disease of the lung[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 20 Suppl: 474-477. DOI: 10. 5761/atcs. cr. 12. 02208.
- [9] Liu Y, Chen L, Li F. Predominant IgG4 disease and concurrent early-stage rectal cancer[J]. Clin Nucl Med, 2011, 36(12): 1135-1136. DOI: 10. 1097/RLU. 0b013e3182336247.
- [10] 郑宏, 梁宗辉. 自身免疫性胰腺炎的诊断及影像学进展[J]. 临床误诊误治, 2014, 27(4): 103-106. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-3429. 2014. 04. 040.
- [11] Ito M, Naruke Y, Mihara Y, et al. Thyroid papillary carcinoma with solid sclerosing change in IgG4-related sclerosing disease[J]. Pathol Int, 2011, 61(10): 589-592. DOI: 10. 1111/j. 1440-1827. 2011. 02701. x.
- [12] Harada K, Shimoda S, Kimura Y, et al. Significance of immunoglobulin G4 (IgG4)-positive cells in extrahepatic cholangiocarcinoma: molecular mechanism of IgG4 reaction in cancer tissue[J]. Hepatology, 2012, 56(1): 157-164. DOI: 10. 1002/hep. 25627.
- [13] Kimura Y, Harada K, Nakanuma Y. Pathologic significance of immunoglobulin G4-positive plasma cells in extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Hum Pathol, 2012, 43(12): 2149-2156. DOI: 10. 1016/j. humpath. 2012. 03. 001.
- [14] 彭翔, 谢汝石. IgG4 相关疾病[J]. 临床误诊误治, 2014, 27(4): 100-102. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-3429. 2014. 04. 039.
- [15] 徐蓓莉, 涂传涛. IgG4 相关硬化性胆管炎 1 例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1910-1911. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-5256. 2015. 11. 038.

(收稿日期: 2016-06-15)

(本文编辑: 张玉琳)

《中华消化外科杂志》微信公众平台正式上线

《中华消化外科杂志》微信公众平台将本着高效、便捷、低耗服务消化外科同道为宗旨, 及时发布《中华消化外科杂志》每期刊发文稿, 第一时间更新消化外科领域学术动态。

《中华消化外科杂志》微信公众平台主要包括以下栏目和内容:

微 官 网: 本刊概览: 每期快报 过往期刊 指南共识

学术动态: 编委风采 最新资讯 精华转载

投稿指南: 关于本刊 稿约通则

每期快报: 介绍本刊最新内容提要, 引领读者快速了解当期重点

过往期刊: 提供本刊 2007-2015 年每期目次及 PDF 全文免费阅读

指南共识: 提供本刊近年来刊登的指南与共识(含解读) PDF 全文免费阅读

编委风采: 介绍本刊编委基本情况及研究方向, 搭建与专家沟通交流的桥梁

最新资讯: 及时提供本刊最新消息, 反映本刊发展动态

精华转载: 转载各大医学网站的精华信息

关于本刊: 介绍本刊概况

稿约通则: 介绍本刊稿件要求



微信公众平台



官方网站