



DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.03.016

<http://www.gjbl.net/gjblx/fileup/PDF/201303261.pdf>

## IgG4 相关性涎腺炎的临床病理特点

葛莉 综述 冯瑞娥 审校

(中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院病理科, 北京 100730)

**[摘要]** IgG4 相关性疾病作为一种全身系统性疾病, 可累及多个器官及组织。发生于涎腺的 IgG4 相关性涎腺炎容易与干燥综合征、慢性非特异性涎腺炎、淋巴瘤等多种疾病混淆, 延误治疗并给患者带来诸多不必要的手术负担。因此有必要提高对 IgG4 相关性涎腺炎的认识。本文就 IgG4 相关性涎腺炎的临床及病理组织学等特点进行综述。

**[关键词]** IgG4 相关性疾病; IgG4 相关性涎腺炎; 临床病理特点

## Clinicopathological features of IgG4-related sialadenitis

GE Li, FENG Rui'e

(Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

**Abstract** Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is an emerging disease with unknown etiology and multiorgan involvement. IgG4-related sialadenitis is easily to be misdiagnosed as Sjögren's syndrome, chronic nonspecific sialadenitis, or lymphoma. Thus many patients cannot be treated timely and even undergo many unnecessary surgery. It is important to improve our knowledge on IgG4-related sialadenitis. In this review, we summarized the clinicopathological characteristics of IgG4-related sialadenitis.

**Key words** IgG4-related disease; IgG4-related sialadenitis; clinicopathological features

近年来IgG4相关性疾病作为一种新的临床疾病实体越来越被广泛接受, 大量研究<sup>[1-2]</sup>结果表明它是一组系统性疾病, 除胰腺外, 还可累及多个器官和组织, 关于涎腺的IgG4相关性疾病也随之出现相关报道。IgG4相关性疾病以多个器官出现肿胀性病变、血清IgG4浓度升高、大量IgG4阳性浆细胞浸润、组织纤维化和硬化性改变及脉管炎

为特征<sup>[1]</sup>。关于胰腺的IgG4相关性疾病研究较早, 报道较多, 对其临床表现、实验室检查、病理组织学改变以及治疗等已有较全面的认识; 而对于涎腺的IgG4相关性疾病的研究相对少。IgG4相关性疾病对类固醇激素治疗很敏感, 预后较好, 正确的诊断及区分这一类疾病对患者的治疗和预后非常重要, 因此有必要提高对涎腺IgG4相关性疾

收稿日期 (Date of reception): 2012-12-14

作者简介 (Biography): 葛莉, 硕士研究生, 主要从事 IgG4 相关性疾病的临床病理研究。

通信作者 (Corresponding author): 冯瑞娥, Email: FengRE@pumch.cn

病的认识。国内目前仅有个别关于涎腺IgG4相关性疾病的报道<sup>[3]</sup>, 对其认识尚不够全面。现结合胰腺IgG4相关性疾病, 对涎腺IgG4相关性疾病的临床表现、病理组织学改变、诊断与鉴别诊断及治疗等进行综述。

## 1 IgG4 相关性疾病

1995年Yoshida等<sup>[4]</sup>在分析一例慢性胰腺炎病例时指出, 其符合自身免疫性疾病的特点, 首先提出自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)的概念。2001年, Hamano等<sup>[5-6]</sup>研究发现AIP患者血清IgG4浓度明显升高, 随后发现AIP患者病变胰腺组织中可见大量IgG4阳性的浆细胞浸润。2003年, Kamisawa等<sup>[7-8]</sup>证明, AIP患者胰腺、涎腺、胆道、肝门脉区、胃肠道黏膜、淋巴结等组织器官中均有IgG4阳性浆细胞浸润, 且不同器官的病理组织学改变均与AIP类似, 指出AIP不仅仅是胰腺炎, 而是一种系统性疾病的胰腺损害, 称之为IgG4相关性硬化性疾病或IgG4相关性自身免疫性疾病。目前, 国际上统一接受“IgG4相关性疾病”的命名, 且发现以下器官中均可发生该病: 胰腺、胆管系统、涎腺、眶周组织、肾、肺、淋巴结、脑膜、主动脉、乳腺、前列腺、甲状腺、心包和皮肤等<sup>[1]</sup>。

IgG4相关性疾病中AIP的研究报道较多, 对其认识也较深入。AIP主要发生于老年男性, 常以无痛性、反复性、阻塞性黄疸为首发症状。实验室检查血清IgG4浓度明显升高, 可有血清IgG和IgE浓度升高及自身抗体抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)阳性。典型影像学表现为胰腺弥漫性肿大, 呈“腊肠样”, 动态CT显示延迟强化; 有些表现为胰腺局部肿大, 影像学上难与胰腺癌鉴别, 主胰管或胆管不规则狭窄, 可伴有淋巴结肿大。病理组织学改变表现为胰腺小叶内、胰管周大量淋巴细胞、浆细胞浸润及纤维化, 可有淋巴滤泡形成, 血管壁纤维组织增生及淋巴细胞浆细胞浸润产生闭塞性静脉炎。免疫组织化学染色显示病变组织中可见大量IgG4阳性浆细胞浸润<sup>[8]</sup>。

IgG4相关性疾病的具体发病机制尚未明确, 目前尚不能肯定是否为自身免疫病。IgG4相关性疾病的发生有遗传易感因素, Kawa等<sup>[9]</sup>研究发现HLA血清型DRB1\*0405 和DQB1\*0401的日本患者AIP患病率高于健康人群; 而Park等<sup>[10]</sup>研究发现,

DQB1-57非天门冬氨酸与韩国AIP患者的复发有关。最近有研究<sup>[11-13]</sup>发现单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)包括细胞毒性T细胞相关抗原4(CTLA-4)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和Fc样受体3等非HLA基因也是AIP等自身免疫学疾病的遗传易感基因。Okazaki等<sup>[14]</sup>研究发现AIP患者血清中可检测到抗乳铁蛋白和抗碳酸酐酶抗体; 而乳铁蛋白和碳酸酐酶在胰腺、涎腺、胆管和肾小管等许多外分泌腺中均有表达, 提示二者可能为IgG4相关性疾病的特异性抗原。也有研究<sup>[15-16]</sup>发现胰蛋白酶抑制剂和13.1-KD蛋白可能为IgG4相关性疾病的自身抗原。这些证据支持IgG4相关性疾病是一种自身免疫病。

然而, IgG4相关性疾病的好发年龄与自身免疫病不符, 且对激素治疗的快速反应与过敏性疾病相像。Zen等<sup>[17]</sup>报道IgG4相关性胰腺炎和胆管炎患者受累组织器官中Th2细胞因子(IL-4, IL-5, IL-13)和调节细胞因子(IL-10, TGF- $\beta$ )表达上调。IL-10可指导B细胞产生的抗体从IgE向IgG4转换, 导致组织内大量IgG4阳性的浆细胞浸润, 而TGF- $\beta$ 可促进纤维化的形成。以Th2和调节性T细胞为主的免疫反应与过敏性疾病密切相关, 部分IgG4相关性疾病患者同时伴有过敏性疾病如支气管哮喘和药物过敏反应等, 提示该疾病的发病机制可能是过敏反应。

## 2 IgG4 相关性涎腺炎

涎腺IgG4相关性疾病的发现与提出是源于对IgG4相关性硬化性胰腺炎患者涎腺组织的研究, 2003年Kamisawa等<sup>[7]</sup>提出IgG4相关性硬化性疾病, 同时证实此类患者涎腺组织中出现类似于胰腺的病理改变。随后陆续出现IgG4相关性疾病累及涎腺的报道。2005年, Ihrler等<sup>[18]</sup>利用现代病理知识分析1888年Mikulicz最初描述的病例, 发现该病本质为黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphatic tissue, MALT)淋巴瘤, 因此建议不再使用米古力兹病(Mikulicz disease, MD)的命名, 以避免命名不当带来混乱。1977年, Seifert等<sup>[19]</sup>将Küttner's瘤(Küttner's tumor, KT)重新命名为慢性硬化性涎腺炎(chronic sclerosing sialadenitis, CSS)。Kitagawa等<sup>[20-21]</sup>于2005年分别研究发现CSS和MD是一种IgG4相关性疾病。2010年, Geyer等<sup>[22]</sup>提出用“IgG4相关性涎腺炎”的命名代替CSS。而Harrison等<sup>[23]</sup>发现部分符合CSS临床表现和病理诊断的病例(IgG4免疫组

组织化学染色显示只有极少数IgG4染色阳性的浆细胞)不能诊断为IgG4相关性疾病,其原因可能为涎石或感染引起的涎腺慢性炎症。综上,当患者出现传统CSS和MD的临床症状时,均要排除是否存在IgG4相关性涎腺炎。

最终,2011年,Geyer等<sup>[24]</sup>提出用IgG4相关性涎腺炎描述CSS和MD中涎腺的病变;而IgG4相关性泪腺炎描述MD中的泪腺病变。

## 2.1 临床表现

CSS为最常累及颌下腺的慢性炎性疾病,好发于中老年男性,临床表现为单侧或双侧颌下腺无痛性渐进性硬肿大,与肿瘤难以区分,又称为KT。目前国外总共有34例<sup>[20, 22, 25-27]</sup>关于CSS是IgG4相关性疾病的报道。其中2例患有自身免疫性疾病,分别为Graves病<sup>[20]</sup>和乔本氏甲状腺炎;9例有IgG4相关性疾病涎腺外其他部位的受累,以AIP最常见,其次为硬化性胆管炎、泪腺炎、腹膜后纤维化和淋巴结病等;3例表现为多器官受累;仅有1例累及腮腺<sup>[20]</sup>。

MD临床表现为双侧泪腺和涎腺(主要为颌下腺或腮腺)对称性持续性肿大,至少持续3个月,且排除淋巴瘤、结节病等引起腺体继发性肿大的疾病,60%患者有轻度黏膜干燥症状;但关节痛、发热、皮疹等风湿性疾病表现少见。MD患者最常见的涎腺外受累病变依次为腹膜后纤维化、AIP、肾小管间质性肾炎(tubulointerstitial nephritis, TIN)等。

## 2.2 辅助检查

IgG4相关性涎腺炎患者的实验室检查可出现特征性的血清IgG或IgG4浓度升高。但部分患者IgG水平可正常,IgG4水平升高也并非IgG4相关性疾病完全特异性表现。有40%的IgG4相关性疾病患者血清IgG4浓度是正常的<sup>[28]</sup>,血清IgG4水平似乎与疾病严重程度和累及器官的数量有关,疾病累及的器官不多的时候血清IgG4浓度可以不高。另外血清IgG4浓度升高也可见于变态反应性疾病、慢性哮喘、寻常型天疱疮和落叶状天疱疮,甚至是胰腺癌<sup>[29]</sup>。IgG4相关性涎腺炎患者血清自身免疫性抗体如ANA、RF等一般正常或轻度升高,但抗SSA(Sjögren's Syndrome A, SSA)和抗SSB(Sjögren's syndrome B, SSB)抗体均为阴性。部分患者可有低补体血症。IgG4相关性涎腺炎患者的腺体分泌功能一般正常或仅轻度下降;影像学表现缺乏特异性,CT显示病变涎腺不同程度肿大,

超声波显示肿大腺体的多个小叶内可见不规则低回声病灶,造影检查表现正常。

## 2.3 病理形态学表现

目前国外IgG4相关性涎腺炎的报道<sup>[20-22, 25-28, 30-33]</sup>较多,国内仅有个别关于IgG4相关性涎腺炎的报道<sup>[3]</sup>。病理形态学方面,关于CSS的研究较多而明确,其基本病理形态学改变包括几下4个方面:1)涎腺腺泡或小叶出现不同程度的萎缩或破坏,但小叶结构尚存。2)在小叶间隔内、萎缩的腺泡间及导管周围可见重度炎细胞浸润。浸润的炎细胞主要为淋巴细胞和浆细胞,可有不同数量的嗜酸性粒细胞。间质内可见大量大小不一的淋巴滤泡形成,部分滤泡的生发中心大而形态不规则,呈花边形<sup>[25]</sup>。3)小叶间隔纤维组织重度增生。与其他部位IgG4相关性疾病的纤维化不同,IgG4相关性涎腺炎患者为特征性的富含炎细胞的纤维组织,其内包括丰富的纤维母细胞、淋巴细胞和浆细胞,有时可见嗜酸性粒细胞<sup>[22]</sup>。4)大多数IgG4相关性涎腺炎患者可见静脉炎,表现为血管壁增厚,管腔狭窄伴淋巴细胞、浆细胞浸润,管腔可部分或完全阻塞(闭塞性静脉炎),后者需要弹力纤维染色才能确定,其周围常有动脉相伴行。以上病理形态学表现中,小叶间隔内富含炎细胞的纤维化和间质内显著的淋巴滤泡形成伴不规则形状生发中心为CSS特异性的病理组织学改变。

此外,Geyer等<sup>[22]</sup>对13例北美CSS患者进行研究,发现2例患者存在淋巴上皮病变。Laco等<sup>[25]</sup>报道部分CSS患者的一些小导管上皮细胞内可见淋巴细胞浸润但未形成明显的淋巴上皮病变,同时,一些小导管管腔内可见红染浓缩的分泌物及灶状中性粒细胞聚集。在1例颌下腺切除标本的大体检查中可见直径4 mm的小涎石,推断涎石可能在腺泡受损影响唾液分泌的基础上继发形成<sup>[20]</sup>。另外,涎腺导管周围可见明显的胶原鞘形成,神经周围可见大量淋巴细胞及浆细胞浸润包绕<sup>[25]</sup>。以上病理组织学改变可弥漫性累及肿胀的涎腺组织,或表现为局灶性病变。

MD中涎腺的病理改变与CSS相类似<sup>[34]</sup>,包括腺泡萎缩,腺体内大量淋巴细胞、浆细胞浸润,小叶腺泡间及导管周伴生发中心的淋巴滤泡形成,可见硬化性纤维化;仅MD患者腮腺组织中纤维化和闭塞性静脉炎不如CSS明显和多见<sup>[24]</sup>。

CSS和MD免疫组织化学检测结果一致,小叶间隔内、萎缩的腺泡间均可见大量IgG和IgG4阳性

的浆细胞浸润, 滤泡内亦可见IgG4阳性的浆细胞浸润。淋巴细胞包括CD3<sup>+</sup>的T细胞和CD20<sup>+</sup>的B细胞, B细胞主要位于滤泡内, T细胞则散在分布于滤泡间及腺体内; kappa、lambda免疫组织化学染色显示B淋巴细胞为多克隆性, 滤泡表达Bcl6而Bcl2阴性。

### 3 IgG4 相关性涎腺炎的诊断

根据患者的临床症状、病理形态学特征及辅助检查, 可做出IgG4相关性涎腺炎的初步诊断。血清IgG4浓度升高(>1350 mg/L)有助于诊断, 但不是必须的指标。Hamano等<sup>[5]</sup>的研究结果显示当血清IgG4浓度的临界值定为1350 mg/L时, 其诊断IgG4相关性疾病的准确度、敏感度及特异性分别为97%, 95%及97%。IgG4相关性涎腺炎的病理组织学改变具有特征性的纤维化及淋巴滤泡形成; 在组织学改变基础上进行IgG和IgG4免疫组织化学染色显示小叶间隔内、萎缩的腺泡间、导管周围及淋巴滤泡内可见大量IgG4阳性的浆细胞浸润, 这对于IgG4相关性涎腺炎诊断的确立具有重要意义。IgG4阳性浆细胞的绝对值和IgG4<sup>+</sup>与IgG细胞的比值共同升高是诊断IgG4相关性疾病的必要条件。一方面, 在风湿性关节炎、炎性肠病、自身免疫性胰腺炎等慢性炎症、Castleman等淋巴增生性疾病甚至肺脓肿、胆道肉芽肿等非特异性炎症<sup>[28]</sup>均可出现IgG4阳性浆细胞数目升高, 因此不能单独采用IgG4阳性浆细胞数目; 另一方面, 在浆细胞很少的病变中, 单纯高的IgG4<sup>+</sup>/IgG没有实际意义。由于诊断IgG4相关性疾病IgG4阳性浆细胞数目因不同器官而异, Laco等<sup>[25]</sup>综合文献中IgG4相关性涎腺炎的研究, 发现IgG4阳性浆细胞数目>50个/高倍视野时, 诊断IgG4相关性涎腺炎的敏感性和特异性均可达到100%。在波士顿召开的关于IgG4相关性疾病的国际会议上各国已达成共识<sup>[35]</sup>; 即IgG4/IgG>40%可作为适于不同器官诊断IgG4相关性疾病的临界标准。

## 4 IgG4 相关性涎腺炎的鉴别诊断

### 4.1 干燥综合征 (Sjögren's syndrome, SS)

1953年, Morgan等<sup>[36]</sup>对18例MD患者进行研究, 发现其病理组织学改变与SS形似, 提出MD是SS的一个亚型。但之后, 特别是日本许多学者重

新研究二者的关系, 发现SS与MD是完全不同的两种疾病<sup>[21, 30-31]</sup>。SS为免疫介导泪腺和涎腺等外分泌腺破坏, 临床特征是干燥性角结膜炎、口干, 并伴有全身其他结缔组织病, 常为类风湿性关节炎, 还可合并其他胶原性疾病如红斑狼疮、硬皮病、多发性肌炎、结节性动脉炎等, 女性多见。部分患者可有一过性或反复性涎腺肿大, 最常累及腮腺, 单独累及颌下腺者不常见。相反, IgG4相关性涎腺炎主要累及颌下腺, 单独累及腮腺者少见。SS自身免疫性抗体如抗SSA和抗SSB抗体常阳性, 血清IgG4浓度正常。病理组织学改变与IgG4相关性涎腺炎不同之处在于: 1) 常见淋巴上皮病变和导管的囊性扩张; 2) 仅见轻度或局灶性淋巴细胞、浆细胞浸润; 3) 无纤维化、淋巴滤泡形成及静脉炎。临床症状基础上如果唇腺活检有病理示淋巴细胞灶≥1(即4 mm组织内至少有50个淋巴细胞聚集于唇腺间质者为一灶), 可明确诊断。免疫组织化学检测结果显示病变涎腺组织中几乎没有或仅见散在个别IgG4阳性浆细胞<sup>[21, 24]</sup>。激素治疗并不能明显改善泪腺和涎腺的外分泌功能。

### 4.2 慢性非特异性涎腺炎 (chronic sialadenitis of nonspecific, CSNOS)

CSNOS为最常发生于颌下腺的慢性炎症, 可单侧或双侧同时受累, 病侧腺体局部肿大、微痛, 多发于中老年人。镜下病变可为弥漫性或局灶性。其病理形态学改变特点为: 1) 萎缩的腺泡间和小叶内可见淋巴细胞、浆细胞浸润, 但仅为轻度, 且没有嗜酸性粒细胞; 2) 一般无淋巴滤泡形成, 即使部分病例见淋巴滤泡形成, 但与IgG4相关性涎腺炎相比, 不仅数量少而且体积小, 生发中心不会呈现花边状等不规则形态; 3) 小叶间隔存在不同程度的纤维化, 为透明样变胶原样纤维化, 仅见少许炎细胞浸润。此外, 在有涎石生成的导管可见显著扩张伴导管上皮鳞状上皮化生, 没有淋巴上皮病变和静脉炎的病理组织学改变。免疫组织化学检测结果显示病变涎腺组织中IgG4阳性浆细胞数目平均为16个/高倍视野, IgG4与IgG细胞比值为0.14, 达不到IgG4相关性涎腺炎的诊断标准。约50%的患者大体检查中可见涎石<sup>[21]</sup>, 因此病变组织中涎石的存在高度提示CSNOS。

### 4.3 淋巴瘤

IgG4相关性涎腺炎需要与涎腺的非霍奇金淋

淋巴瘤相鉴别。最常发生非霍奇金淋巴瘤的涎腺是腮腺, 其次为颌下腺, 部分患者有多个腺体同时受累(特别是双侧)。肿瘤表现为无痛性肿块, 少数可有疼痛。结外边缘区B细胞淋巴瘤是最常发生于涎腺且最易被误诊为涎腺炎的淋巴瘤<sup>[24]</sup>, 好发于老年女性, 多有SS或丙肝的病史, 也可能有其他自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮或桥本甲状腺炎的体征; 病理组织学特点包括结节状至弥漫的肿瘤性B细胞浸润, 完全或部分的破坏正常腺体结构; 肿瘤性B细胞弥漫增生由非典型性小淋巴细胞、单核样B细胞、免疫母细胞、淋巴浆细胞样细胞和浆细胞构成; 肿瘤细胞可发生明显浆细胞分化, 可见核内包涵体(Dutcher小体); 常出现反应性生发中心及肿瘤性B细胞浸润导管和上皮结构的淋巴上皮病变; kappa、lambda免疫组织化学染色显示B细胞为单克隆性且克隆性B细胞Bcl-2阳性; 淋巴滤泡外可见肿瘤性B细胞浸润。上述临床和病理特征可与IgG4相关性涎腺炎相鉴别。

#### 4.4 涎石病

为多发于青年男性的涎腺管结石, 最常累及颌下腺, 其次为腮腺, 舌下腺及小涎腺少见。临床表现为进食时颌下腺出现胀痛感, 食后逐渐消失。镜下改变包括: 1)涎腺所在部位的导管扩张, 导管上皮发生鳞状上皮化生, 表面发生糜烂或溃疡形成, 管腔内可见中性粒细胞聚集即微小脓肿形成。2)间质内仅有轻度淋巴细胞浆细胞浸润, 同时导管周和小叶内可见不同程度的中性粒细胞浸润, 嗜酸性粒细胞不多见。3)仅在涎石的导管管腔周围可见纤维化。4)没有闭塞性静脉炎。免疫组织化学检测结果显示病变组织内IgG4阳性的浆细胞数目及IgG4与IgG阳性浆细胞比例均达不到IgG4相关性涎腺炎的诊断标准<sup>[20]</sup>。

## 5 治疗及预后

激素是IgG4相关性疾病的首选治疗药物, 但对于剂量和治疗持续时间及如何维持治疗尚没有一个统一的标准。目前日本的17个转诊中心达成共识, 建议泼尼松龙起始剂量为0.6 mg/(kg·d), 2~4周后逐渐开始减量, 根据患者的临床表现、血清学和影像学检查每1~2周减量5 mg, 经过3~6个月减为维持剂量2.5~5.0 mg/d, 维持治疗至少3年后停药可明显降低疾病复发率<sup>[32]</sup>。影像学检查及

血清IgG4浓度可以作为治疗效果的评价指标, 大多数患者治疗数周至数月后影像学检查可见病变消退, 血清IgG4浓度降低, 并恢复至正常水平。激素维持治疗时可同时使用硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯和甲氨蝶呤等免疫抑制剂作为糖皮质激素助减剂。有关药物治疗后病情复发的报道也很常见, Yamamoto等<sup>[31, 33]</sup>报道IgG4相关性涎腺炎患者在停用激素或过早减量后可出现复发, 但是继续激素维持治疗或者与硫唑嘌呤等免疫抑制剂联合应用可抑制复发。另外, 对于复发性或难治性疾病的患者, 使用B细胞削减剂如利妥昔单抗有效<sup>[37-38]</sup>。

短期内大多数IgG4相关性疾病患者经药物治疗后病情好转, 但是激素治疗的长期疗效尚不明确, 有部分患者在随访过程中发生某些恶性肿瘤。2009年, Gill等<sup>[27]</sup>报道1例75岁男性患者, 先是双侧颌下腺肿胀10年及双侧泪腺肿胀2年, 该报道前1年左右出现右耳前肿块。患者血清IgG和IgG4浓度均明显升高。病理检查腮腺内发生涎腺导管腺癌, 癌组织周围可见纤维化和大量浆细胞浸润。免疫组织化学染色显示涎腺导管腺癌周围的腮腺及颌下腺组织可见大量IgG和IgG4阳性的浆细胞浸润, 由此证明, 这是1例在IgG4相关性涎腺炎背景基础上发生涎腺恶性肿瘤病例。Zen等<sup>[39]</sup>也报道3例患者在确诊IgG4相关性疾病之后分别发生了肺小细胞癌、肺腺癌和骨的弥漫大B细胞淋巴瘤; 但是有关IgG4相关性疾病与恶性肿瘤发生之间的关系有待进一步研究。

总之, IgG4相关性涎腺炎提出较晚, 对其认识尚不够。由于IgG4相关性涎腺炎可伴有涎腺外其他器官受累, 而且对激素治疗敏感, 故正确的诊断该病不但可以避免不必要的手术还可以通过随访早期发现涎腺外其他部位是否继发IgG相关性疾病。过去, 特别是在我国, 这类疾病多数被误诊为其他疾病。我们相信, 随着对IgG相关性涎腺炎的认识和研究, 关于IgG4相关性涎腺炎的病例报道及其发病情况会越来越多, 其发病机制、诊断标准及标准治疗方案也有待进一步探讨。

## 参考文献

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 539-551.
2. Carruthers MN, Stone JH, Khosroshahi A. The latest on IgG4-RD: a rapidly emerging disease[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2012, 24(1): 60-69.

3. 孙柯, 王丽君, 姚洪田, 等. 慢性硬化性颌下腺炎IgG4的表达观察[J]. 中华口腔医学杂志, 2010, 47(3): 153-156.  
SUN Ke, WANG Lijun, YAO Hongtian, et al. IgG4 expression in chronic sclerosing submaxillaritis[J]. Chinese Journal of Stomatology, 2010, 47(3): 153-156.
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. 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.
6. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis[J]. Lancet, 2002, 359(9315): 1403-1404.
7. 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.
8. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease[J]. J Gastroenterol, 2006, 41(7): 613-625.
9. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population[J]. Gastroenterology, 2002, 122(5): 1264-1269.
10. Park DH, Kim MH, Oh HB, et al. Substitution of aspartic acid at position 57 of the DQbeta1 affects relapse of autoimmune pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2008, 134(2): 440-446.
11. Chang MC, Chang YT, Tien YW, et al. T-cell regulatory gene CTLA-4 polymorphism/haplotype association with autoimmune pancreatitis[J]. Clin Chem 2007, 53(9): 1700-1705.
12. Umemura T, Ota M, Hamano H, et al. Association of autoimmune pancreatitis with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms in Japanese patients[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(3): 588-594.
13. Umemura T, Ota M, Hamano H, et al. Genetic association of Fc receptor-like 3 polymorphisms with autoimmune pancreatitis in Japanese patients[J]. Gut, 2006, 55(9): 1367-1368.
14. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with antibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response[J]. Gastroenterology, 2000, 118:573-581.
15. Asada M, Nishio A, Uchida K, et al. Identification of a novel autoantibody against pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with autoimmune pancreatitis[J]. Pancreas, 2006, 33(1): 20-26.
16. Yamamoto M, Naishiro Y, Suzuki C, et al. Proteomics analysis in 28 patients with systemic IgG4-related plasmacytic syndrome[J]. Rheumatol Int, 2010, 30(4): 565-568.
17. Zen Y, Fujii Y, Harada K, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis[J]. Hepatology, 2007, 45(6): 1538-1546.
18. Ihrler S, Harrison JD. Mikulicz's disease and Mikulicz's syndrome: Analysis of the original case report of 1892 in the light of current knowledge identifies a MALT lymphoma[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2005, 100(3): 334-339.
19. Seifert G, Donath K. On the pathogenesis of the Küttner tumor of the submandibular gland — Analysis of 349 cases with chronic sialadenitis of the submandibular (author's transl)[J]. HNO, 1977, 25(3): 81-92.
20. Kitagawa S, Zen Y, Harada K, et al. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor) [J]. Am J Surg Pathol, 2005, 29(6): 783-791.
21. Yamamoto M, Takahashi H, Sugai S, et al. Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy) [J]. Autoimmun Rev, 2005, 4(4): 195-200.
22. Geyer JT, Ferry JA, Harris NL, et al. Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor) is an IgG4-associated disease[J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34(2): 202-210.
23. Harrison JD, Rodriguez-Justo M. Commentary on IgG4-related sialadenitis: Mikulicz's disease, Küttner's tumour, and eponymy[J]. Histopathology, 2011, 58(7): 1164-1166.
24. Geyer JT, Deshpande V. IgG4-associated sialadenitis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2011, 23(1): 95-101.
25. Laco J, Ryska A, Celakovsky P, et al. Chronic sclerosing sialadenitis as one of the immunoglobulin G4-related diseases: a clinicopathological study of six cases from Central Europe[J]. Histopathology, 2011, 58(7): 1157-1163.
26. Abe T, Sato T, Tomaru Y, et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing sialadenitis: report of two cases and review of the literature[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2009, 108(4): 544-550.
27. 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.
28. Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2011, 23(1): 108-113.
29. Raina A, Krasinskas AM, Greer JB, et al. Serum immunoglobulin G fraction 4 levels in pancreatic cancer: elevations not associated with autoimmune pancreatitis[J]. Arch Pathol Lab Med, 2008, 132(1): 48-53.
30. Yamamoto M, Harada S, Suzuki C, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome[J]. Rheumatology, 2005, 44(2): 227-234.
31. Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease[J]. Mod Rheumatol, 2006, 16(6): 335-340.
32. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Japanese consensus guidelines

- for management of autoimmune pancreatitis. III. Treatment and prognosis of AIP[J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(5): 471-477.
33. Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(8): 1310-1315.
34. Takano K, Yamamoto M, Takahashi H, et al. Clinicopathologic similarities between Mikulicz disease and Küttner tumor[J]. *Am J Otolaryngol-Head Neck Med Surg*, 2010, 31(6): 429-434.
35. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease[J]. *Modern Pathol*, 2012, 25(9): 1181-1192.
36. Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of Mikulicz's disease[J]. *Am J Pathol*, 1953, 29(3): 471-503.
37. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2012, 91(1): 57-66.
38. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, et al. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(6): 1755-1762.
39. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: A cross-sectional study of 114 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(12): 1812-1819.

( 本文编辑 陈丽文 )

本文引用: 葛莉, 冯瑞娥. IgG4 相关性涎腺炎的临床病理特点 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2013, 33(3): 261-267. DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.03.016

Cite this article as: GE Li, FENG Rui'e. Clinicopathological features of IgG4-related sialadenitis[J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*, 2013, 33(3): 261-267. DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.03.016

## 欢迎订阅 2013 年《中南大学学报 ( 医学版 ) 》

《中南大学学报 ( 医学版 ) 》原名《湖南医科大学学报》，创刊于 1958 年，为教育部主管、中南大学主办的医药卫生类综合性学术期刊。该刊已被美国医学文献分析和联机检索系统 (Medline, Pubmed) 及其《医学索引》(IM)、荷兰《医学文摘》(EM)、美国《化学文摘》(CA)、WHO 西太平洋地区医学索引 (WPRIM)、中国科学引文数据库 (核心库) (CSCD) 等国内外多家重要数据库和权威文摘期刊收录；是中国科技论文统计源期刊、中文核心期刊及中国期刊方阵“双效”期刊；为“第 2 届、第 3 届、第 4 届中国高校精品科技期刊”，“2008 中国精品科技期刊”，“RCCSE 中国权威学术期刊 (A+)”和湖南省“十佳科技期刊”。

本刊为月刊，国际标准开本 (A4 幅面)，每月月末出版。内芯采用进口亚光铜版纸印刷，图片彩色印刷。定价 20 元 / 册，全年 240 元。国内外公开发售。国内统一刊号：CN43-1427/R，国际标准刊号：ISSN 1672-7347；国内邮发代号：42-10，国外邮发代号：BM422；欢迎新老用户向当地邮局 ( 所 ) 订阅，漏订或需增订者也可直接与本刊编辑部联系订阅。

### 欢迎投稿

地址：湖南省长沙市湘雅路 110 号湘雅医学院 75 号信箱

电话：0731-84805495, 0731-84805496

Email: xyxb2005@vip.163.com, xyxb2005@126.com

Http://www.csumed.org; www.csumed.com; www.csumed.net

Http://xybx.xyism.net

### 欢迎订阅

邮编：410078

传真：0731-84804351