



栏目主编 梁占国

善于伪装的淋巴瘤

▲ 北京大学人民医院风湿免疫科 刘田

病例分享

主诉 男性，54岁，主因“间断恶心10个月，发现肾积水、腹膜后肿物9个月，腹痛20d”收入院。

现病史 患者10个月前无明显诱因出现恶心、乏力、纳差。9个月前恶心加重，外院腹部CT示双肾积水。生化示Cr 595 μmol/L。8个月前我院复查腹部CT示双侧输尿管起始段周围及后腹膜纤维增生(9.7 cm×5.0 cm×12.2 cm)。血清IgG4:105 mg/dl。腹腔镜下取腹主动脉旁组织标本病理检查，病理回报：纤维组织中可见弥漫及灶片状淋巴样细胞浸润，IgG(+)，IgG4(部分+)，IgG4/IgG>10%，考虑IgG4相关病可能性大。予醋酸泼尼松40 mg，qd口服。5个月前超声示腹膜后占位较前减小7.5 cm×4.7 cm。泼尼松减至35 mg，并予环磷酰胺0.4 g，q2w静点治疗(共6次)。2个月前复查超声示腹膜后纤维化较前扩大(11.1 cm×8.9 cm)。病理科复习前次手术标本：免疫组化染色IgG4/IgG比例>10%，但<50%。组织学表现比较符合IgG4相关病。给予甲强龙200 mg×3 d冲击治疗，序贯强的松60 mg，qd，同时给予环磷酰胺600 mg，q2w共4次，同时加用他昔莫芬20 mg，tid治疗。20 d前出现左侧腹痛，活动时明显，当地复查彩超见腹膜后肿物明显增大(13.1 cm×10.3 cm)，入院治疗。

既往史 高血压8年，目前使用硝苯地平降压治疗。高脂血症7年。吸烟30年，每日30支，已戒1年。

体格检查 生命体征平稳；Cushing面容，心肺查体(-)；腹部膨隆，上腹见浅表静脉曲张，左下腹触及肿块，范围不清，质

硬，有压痛，无反跳痛；神经、肌肉查体(-)。

辅助检查 血常规：WBC 9.99×10⁹/L，HGB 116 g/L，PLT 215×10⁹/L；尿、便常规、电解质、血尿酸酶正常。生化：乳酸脱氢酶1458 U/L↑，α-羟丁酸脱氢酶1209 U/L↑，肌酐175 μmol/L↑。DIC：PT-INR 2.93↑。24 h尿蛋白定量：0.32 g/d↑。血沉正常；C反应蛋白19.20 mg/L↑；免疫球蛋白：IgA 0.34 g/L↓，IgG 5.3 g/L↓，IgM 0.27 g/L↓；血清IgG亚类：IgG4 25.3 mg/dl；(参考范围3~201 mg/dl)；自身抗体谱、抗ds-DNA、心磷脂抗体、β₂糖蛋白I均为阴性。血尿M蛋白均正常。肿瘤标志物：CA19-9 92.98 U/ml↑；癌胚抗原8.29 ng/ml↑；骨胶素CYFRA21-1 4.91 ng/ml↑；神经元特异性烯醇化酶54.09 ng/ml↑；前列腺特异性抗原5.780 ng/ml↑。降钙素原正常。EBV、CMV、细小病毒(-)。G/GM试验正常。盆腔CT腹膜后肿块，13.1 cm×10.3 cm×19.6 cm，考虑腹膜后纤维化，肿块包绕周围血管及左侧输尿管，伴左侧肾实质萎缩及左肾积水。

诊治经过 多学科联合会诊后考虑该患者腹膜后肿物进行性增大，激素及免疫抑制剂疗效欠佳，血清乳酸脱氢酶进行性增加，需高度警惕淋巴瘤可能性。患者行PET-CT提示全身多发FDG代谢增高占位病变，考虑恶性病变，主要位于腹膜后，累及腹膜、肠系膜、肝包膜及骨骼(图1)。行CT引导下腹膜后组织穿刺活检(图2)，病理提示非霍奇金淋巴瘤，WHO：弥漫性大B细胞淋巴瘤，转入血液科进一步治疗。

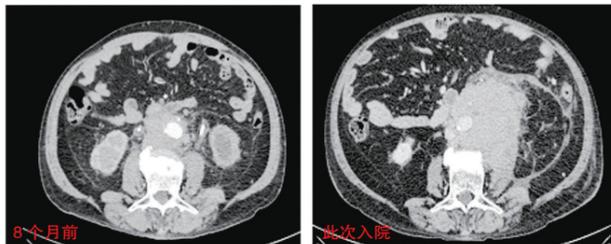


图1 患者腹部CT腹膜后肿物对比

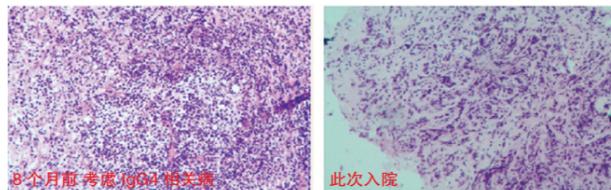


图2 患者两次病理活检对比

诊治思考

淋巴瘤与IgG4相关病易互相混淆 需提高警惕

IgG4相关病(IgG4-RD)是近年来认识的一种新的自身免疫病，以血清IgG4细胞水平显著增高(>1350 mg/L)，IgG4阳性淋巴细胞在组织中浸润(IgG4阳性淋巴细胞占淋巴细胞50%以上)为主要特点，可累及泪腺、胰腺、腹膜后组织、胆管等几乎所有器官或组织，临床表现为米库利奇病、自身免疫性胰腺炎、腹膜后纤维化、自身免疫性胆管炎、间质性肺炎、眶周炎性假瘤等。该病在我国认识刚刚起步，国内能够进行血清IgG4检测的医院尚少；因此，易误诊或漏诊，导致患者受累脏器不可逆损伤，如肾功能衰竭等。

而淋巴瘤临床表现多样，可以累及体内各个脏器，若累及眼附属器、腹膜后组织等器官，可以出现类似IgG4相关病的腺体肿大表现，在临床症状上难以区分。在组织病理学方面，某些早期淋巴瘤可以仅表现为淋巴细胞浸润，甚至出现IgG4阳性淋巴细胞浸润，从而误导诊断。

IgG4相关病易合并肿瘤

IgG4相关病患者的肿瘤发生率明显高于正常人群。Yamamoto等在2012年发表在《现代风湿病学》杂志(Mod Rheumatol)上的一篇文章，对IgG4相关病合并肿瘤的情况作

表1 误诊为IgG4相关病的淋巴瘤总结

性别	年龄	误诊疾病	确诊疾病
男	75岁	米库利奇病	边缘区B细胞淋巴瘤
男	61岁	IgG4相关胰腺炎及胆管炎	弥漫大B细胞淋巴瘤
女	72岁	IgG4相关眶炎性假瘤	边缘区B细胞淋巴瘤
女	54岁	IgG4相关甲状腺炎	MALT淋巴瘤
男	55岁	眼附属器IgG4相关病	MALT淋巴瘤
男	58岁	米库利奇病	弥漫大B细胞淋巴瘤
男	62岁	IgG4相关硬化性胆管炎	T细胞淋巴瘤
男	72岁	眼附属器IgG4相关病	边缘区B细胞淋巴瘤
男	55岁	米库利奇病	边缘区B细胞淋巴瘤
女	62岁	米库利奇病	滤泡性淋巴瘤
男	49岁	米库利奇病	边缘区B细胞淋巴瘤

随着对疾病认识的不断深入，笔者发现，淋巴瘤误诊为IgG4相关病的报道并不少见，但这些报道都是以个案形式发表的，目前缺乏大样本的文献报道。笔者对近5年发表的相关文章进行总结(表1)。共有11例报道，可以发现，该组患者以中老年男性最为常见，最常见受累部位是眼附属器及泪腺等器官，易被误诊为米库利奇病等IgG4相关病。而最终确诊的淋巴瘤均是非霍奇金淋巴瘤(NHL)，且多为B细胞淋巴瘤，仅1例T细胞淋巴瘤

的报道。值得注意的是，这些病例都至少经历了两次病理活检才最终确诊。

事实上，除了淋巴瘤易被误诊为IgG4相关病外，二者的角色也可相互颠倒，某些拟诊为淋巴瘤的患者也可能最终确诊为IgG4相关病。Jason等在2013年的《美国临床病理学杂志》(AJCP)发表的一项研究，总结了164例怀疑眼附属器淋巴瘤的患者，对其活检病理进行IgG4相关染色和检查，最终确诊6例IgG4相关病，比例约为3.7%。

表2 IgG4相关病合并肿瘤情况

IgG4相关疾病(例数)	合并肿瘤患者(例数)	肿瘤发病率及恶性肿瘤类型
米库利奇病(69)	3	4.5%，乳腺癌、卵巢癌、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤
Kuttner肿瘤(17)	5	29.4%，结肠癌、肺癌、舌癌、非霍奇金淋巴瘤
IgG4相关泪腺炎(12)	1	8.3%，肺癌
自身免疫性胰腺炎(10)	2	20.0%，肾癌、前列腺癌
总计(106)	11	10.4%

依靠病理 明确诊断

IgG4相关病及淋巴瘤有时在临床上难以鉴别，此时就凸显了组织病理学检查的重要性了。要确诊IgG4相关病或淋巴瘤还是要依靠病理诊断作为金标准。2012年5月，国际病理学界发表了IgG4-RD病理表现的诊断共识。主要包括以下内容：

☆ 诊断IgG4-RD主要依

据组织病理学特征，次要标准

是组织内的IgG4阳性细胞计数及IgG4阳性/IgG阳性细胞比例。

☆ IgG4组织病理特征包括以下3个方面：(1)大量淋巴浆细胞浸润；(2)纤维化，特征性的形态为席纹状；(3)闭塞性静脉炎。

☆ IgG4阳性细胞计数

的阳性界点：由于诊断时器官的纤维化程度不同(如腹膜后纤维化)，故难以选择统一的阳性界点作为标准。IgG4⁺/IgG⁺细胞比例>40%是IgG4-RD诊断的必要条件，但不能作为充分条件。若在诊断时能严格把握此病理标准，或将大幅减少误诊的发生。