

. 综 述 .

IgG4 相关性肥厚性硬脑膜炎的诊治研究进展

凌国源 综述 陈文斗 审校

【关键词】肥厚性硬脑膜炎; IgG4; 诊断; 治疗

【文章编号】1009-153X(2017)09-0668-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 742

IgG4 相关性疾病 (IgG4-related disease IgG4-RD)^[1]以血清 IgG4 水平升高、受累组织 IgG4 阳性浆细胞浸润为特征,合并有组织纤维化(肿大)或结节性(增生性)改变,全身多个组织和器官均可受累,中枢神经系统主要累及垂体、硬脑膜及颅骨^[2,3]。2003 年,Kamisaw 等^[4]首次提出 IgG4-RD 概念,得到了国际医学界广泛认可。2010 年,Takahashi 等^[5]将其正式命名。IgG4 相关性肥厚性硬脑膜炎 (IgG4-related hypertrophic pachymeningitis, IgG4-RHP)是 IgG4-RD 表现在颅内的一种罕见的自身免疫性疾病,以局限性或弥漫性硬脑膜增厚为表现,于 2009 年由 Chan 等^[6]首先报道,病因及发病机制尚不清楚,文献多为个案报道^[7,8],以往部分病例常被诊断为“特发性肥厚性硬脑膜炎”,临床表现多样,血清学检查 IgG4 含量增高,头颅 MRI 增强检查见硬脑膜强化,明确诊断需要病理学检查^[8]。本文对 IgG4-RHP 诊治方法的研究进展进行综述,深化对其认识,提高临床诊治水平。

1 流行病学及发病机制

目前,尚无关于 IgG4-RHP 发病率的研究报道,文献多为个案报道,国内外有学者对既往诊断为“特发性肥厚性硬脑膜炎”的病例进行回顾性分析,其中 8%~29%的病例确诊为 IgG4-RHP^[2,9,10],发病年龄为 32~82 岁,男女比例为 21:13^[11]。对于该病的发病机制,目前文献报道主要有以下观点:①辅助性 T 细胞 2 型介导或其联合调节性 T 细胞驱动的免疫应答可能是 IgG4-RD 的病理生理基础^[12],幼稚 B 细胞参与 CD4⁺ T 细胞相关的 T 细胞依赖反应与 IgG4-RHP 的

发病有密切关系,调节性 T 细胞产生白细胞介素 (interleukin, IL)-10 和转化生长因子- β ,其中 IL-10 可刺激 B 细胞产生 IgG4,而转化生长因子- β 能诱导纤维组织增生的形成^[13]。②通过对 IgG4-RHP 脑脊液中 IgG4 寡克隆带的研究发现,其自身的抗原特异性 B 细胞克隆群激活后,可转变为分泌免疫球蛋白的浆细胞,其中部分 IgG4 阳性的浆细胞引起了某种未知的抗原驱动的特异反应,从而触发的纤维炎性免疫反应^[14]。③由 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞介导、嗜酸性粒细胞及巨噬细胞参与的慢性炎症激活成纤维细胞,诱导胶原沉积,最终引起了组织增生及硬脑膜增厚^[8]。

2 临床表现

IgG4-RHP 多为慢性起病,其症状与其他原因引起的肥厚性硬脑膜炎相比无特异性,主要与受累的硬脑膜部位与范围大小有关^[8]。①头痛是该病最常见的症状^[7]。有学者总结 2009 年以来文献报道的 33 例 IgG4-RHP,有头痛症状的病例占 67%,其中国内报道 12 例 IgG4-RHP 病例均以头痛为首发症状^[11,15]。目前认为增生肥厚的硬脑膜产生的占位效应、静脉窦梗阻、静脉及脑脊液回流不畅等引起颅内压增高是引起头痛的主要原因,炎症性硬脑膜刺激亦可能引起头痛。②全部颅神经均可受损,可单根神经受损,也可多根神经受损,增生肥厚的硬脑膜导致颅神经通过的颅底间隙变狭窄,继而使颅神经受压,造成其局部缺血或脱髓鞘病变,引起相应功能障碍^[16],其中视神经、动眼神经与颅前窝硬脑膜病变有关,而后组颅神经与小脑幕、大脑镰硬脑膜病变有关。③小脑幕增生肥厚压迫小脑及桥小脑角可导致小脑性共济失调。④肥厚的硬脑膜压迫脑实质可造成癫痫及躯体感觉、运动功能障碍等^[17]。⑤亦有报道病变累及垂体、颅骨甚至眼眶、鼻咽部,引起内分泌及颌面部局部改变^[3,11]。

doi:10.1379/2017.09/j.issn.1009-153X.2017.09.022

作者单位: 530021 南宁,中国人民解放军第 303 医院神经外科(凌国源、陈文斗)

通讯作者:陈文斗, E-mail: cwd396@163.com

3 影像学检查

头颅 CT 平扫显示受侵犯的脑实质可呈等密度或低密度表现,增强检查脑实质病变强化不明显,对增生肥厚的硬脑膜强化明显^[7],有时被误诊为脑膜瘤。

头颅 MRI 检查病灶 T₁WI 呈现低信号或等信号, T₂WI 呈现稍低信号,增强扫描可见肥厚的硬脑膜大部分呈条带样或结节样均匀强化,以大脑镰、小脑幕的强化表现最具特征性,表现为病变的硬脑膜两侧呈“轨道样”强化、中心为线样无强化的“双轨征”^[18],若为结节样强化,提示硬脑膜肥厚不均^[14]。典型 IgG4-RD 手术前后 MRI 表现见图 1。

PET-CT 利用 ¹⁸F 标记脱氧葡萄糖为示踪剂可发现病变呈典型高代谢表现,可同时评估颅内病灶的炎症程度及颅外病灶的位置^[19]。选用 ¹¹C 标记的甲硫氨酸,可准确的显示出颅内病灶位置^[8]。

4 实验室检查

4.1 血清 IgG4 检测 血清 IgG4 水平升高是 IgG4-RD 的重要特点,但 20%~40% 的 IgG4-RD 病人血清 IgG4 水平正常,故血清 IgG4 水平升高不是诊断 IgG4-RD 的唯一标准^[20]。部分 IgG4-RHP 即使脑脊液的 IgG4

水平升高,但血清 IgG4 仍在正常范围内,尤其是病灶局限于硬脑膜处。有学者认为由于颅内存在血脑屏障,故其纤维化炎症过程被局限于颅内所致,如果 IgG4-RHP 病人出现血清 IgG4 水平升高,通常需考虑颅外存在病灶可能^[8]。

4.2 脑脊液检查 IgG4-RHP 病人脑脊液常规、生化检查结果并无特异性^[2,11]。Della-Torre 等^[21]研究发现 IgG4-RHP 病人脑脊液 IgG4 中位浓度及脑脊液 IgG4 指数均显著高于其他原因所致肥厚性脑膜炎的脑脊液检查结果。有学者从 IgG4-RHP 病人脑脊液中发现寡克隆带^[8],并发现 2 例 IgG4-RHP 病人接受免疫抑制治疗后脑脊液 IgG 寡克隆区带消失,脑脊液 IgG4 浓度明显下降^[21]。

5 病理特点

IgG4-RHP 大体病理为硬脑膜不同程度增厚甚至形成大小不等的结节,呈灰黄或灰褐色,质地较韧,血运较丰富,甚至侵犯颅骨内板。硬脑膜与皮质粘连,病变部位蛛网膜亦增厚,受侵犯的脑组织多呈灰白色,边界不清,质软,血供一般,受侵犯的静脉窦多闭塞。镜下见:①淋巴细胞和浆细胞浸润,亦可见嗜酸性粒细胞浸润,如果发现上皮样细胞肉芽肿或以嗜中性粒细胞浸润为主,不支持该诊断。②常

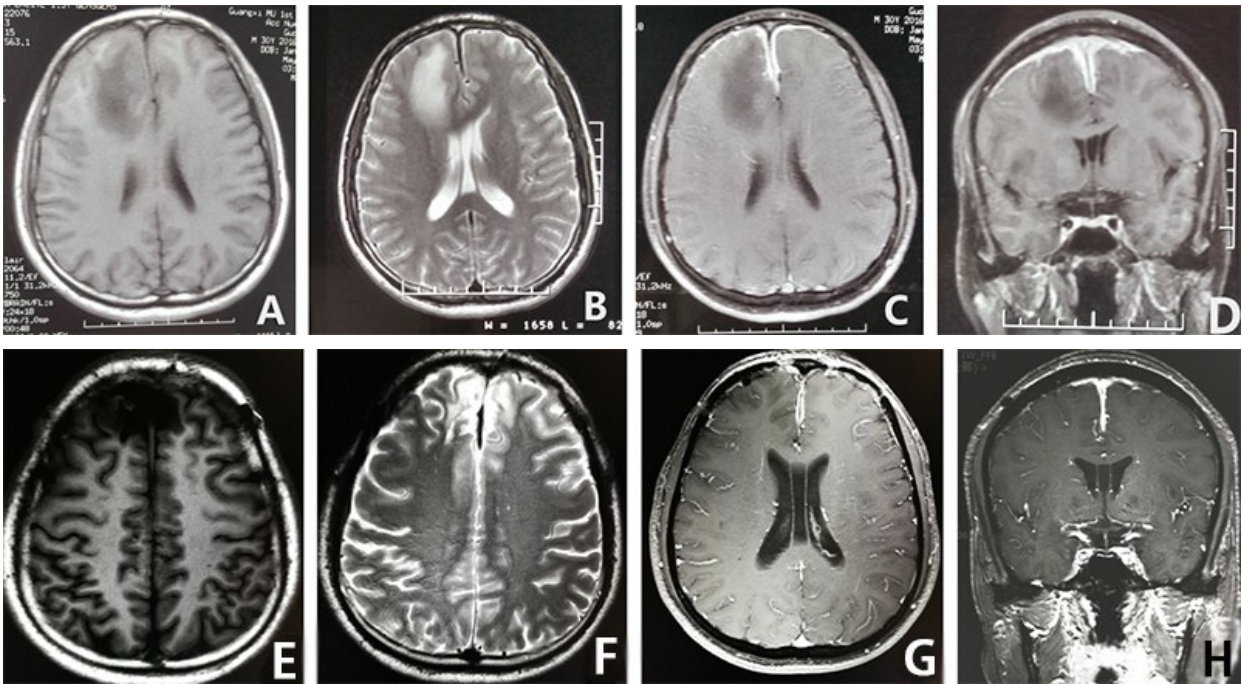


图 1 IgG4 相关性肥厚性硬脑膜炎手术前后 MRI 表现

A. 术前 MRI T₁WI 呈现低信号;B. 术前 MRI T₂WI 呈现稍低信号;C、D. 术前 MRI 增强扫描可见肥厚的硬脑膜呈“轨道样”强化,中心为线样无强化的“双轨征”;E~H. 开颅手术切除部分增厚的硬脑膜,术后病理确诊为 IgG4 相关性肥厚性硬脑膜炎,术后口服激素治疗 1 年,复查头颅 MRI 示病灶无复发

合并闭塞性静脉炎。③纤维结缔组织显著增生,胶原成分居多,成纤维细胞由中心向四周呈不规则放射状排列,形成典型的席纹状纤维化^[8]。免疫组织化学染色 IgG4 阳性浆细胞浸润明显, IgG4 阳性细胞/ IgG 阳性细胞>40%,且 IgG4 阳性浆细胞>10 个/高倍视野^[2]。

6 诊断及鉴别诊断

IgG4-RHP 确诊需要依靠组织病理学、免疫组化、相关免疫学检查,其诊断标准目前尚未统一,目前在诊断上主要参考 2011 年日本发表的 IgG4-RD 诊断指南^[22]: ①一或多个器官出现弥漫性或局限性肿胀,或肿块的表现。②血清 IgG4 浓度 $\geq 1\ 350\text{ mg/L}$ 。③组织病理学检查,显著淋巴细胞、浆细胞浸润、席纹状纤维化及闭塞性静脉炎; IgG4 阳性浆细胞浸润, IgG4 阳性细胞/ IgG 阳性细胞>40%,且 IgG4 阳性浆细胞>10 个/高倍视野。确诊条件:上述 3 项具备;很可能诊断:上述第①项+第③项;可能诊断:上述第①项+第②项。脑膜活检符合上述 IgG4-RD 3 项特征性病理表现中的①项或②项,同时 IgG4 阳性细胞/ IgG 阳性细胞>40%,且 IgG4 阳性浆细胞>10 个/高倍视野,就可以诊断为 IgG4-RHP。但 Deshpande 等^[23]研究发现 IgG4 阳性浆细胞计数存在器官特异性,其不同组织有不同的诊断临界值,故认为只要脑膜活检标本中 IgG4 阳性浆细胞>10 个/高倍视野即可明确诊断 IgG4-RHP。

IgG4-RHP 常需与以下疾病相鉴别:①富于淋巴细胞浆细胞型脑膜瘤,好发于青年,常发于大脑凸面,其次为桥小脑角及大脑镰旁,头颅 MRI 多表现为 T₁WI 呈等、略低信号, T₂WI 呈等、略高信号,增强扫描可见明显强化,病灶周边较为毛糙,瘤周水肿明显。病灶多包膜完整,呈灰白或灰红色,实质多见。病理可见大量淋巴细胞(B 细胞和 T 细胞)和浆细胞浸润,可由淋巴滤泡形成,上皮细胞膜抗原、波形蛋白强阳性,淋巴细胞及浆细胞表面抗原 CD3、CD20、CD38 多为阳性^[24]。②脊索瘤型脑膜瘤,多发于幕上,亦可见于脑室系统,头颅 MRI 多表现为 T₁WI 等信号, T₂WI 呈高信号,增强扫描呈明显均匀强化。病理见肿瘤细胞呈簇状或条索状分布,间质呈黏液样变,可伴淋巴细胞和浆细胞浸润,免疫组化标记波形蛋白、上皮细胞膜抗原、病程相关蛋白及 D2-40 可呈阳性,胶质纤维酸性蛋白多呈阴性, Ki-67 增殖指数 3%~10%^[25]。③Rosai-Dorfman 病,好发于儿童及青少年,以双侧颈部淋巴结无痛性肿大最为常见,发

生于中枢系统少见,而中枢系统以累及硬脑膜多见。病理表现为淋巴细胞和浆细胞聚集,形成“明暗”相间的组织学特征,胞浆内可见具有显著吞噬特性淋巴细胞,其周围可见环形空晕,伴局灶胶原化,纤维化明显。组织细胞表达 CD68 和 S-100,但不表达 α -平滑肌肌动蛋白、CD34^[26]。

7 治疗及预后

IgG4-RHP 对糖皮质激素治疗敏感,对于糖皮质激素的使用目前没用统一的标准,大都参考 IgG4-RD 及肥厚性硬脑膜炎的用药方案。美国治疗方案为甲基强的松龙 40~80mg/d,共 4 周,此后逐渐减停^[27]。日本治疗方案为甲基强的松龙 0.6 mg/kg/d,共 2~4 周,此后改为口服剂量每 2 周减 5 mg,以 2.5~5 mg/d 维持 3 年^[28]。免疫抑制剂对 IgG4-RHP 也有较好的疗效。有报道称 IgG4-RHP 病人单独使用甲氨蝶呤治疗 2 年无复发^[26]。对于联合使用糖皮质激素及甲氨蝶呤无效或复发的病例,改单用嵌合抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗后效果确切^[9]。由于 IgG4-RHP 需要病理学检查以明确诊断,故对于保守治疗不理想、出现脑实质或颅神经受压明显者应尽快手术,切除部分肥厚的硬脑膜及受侵犯的脑实质,对颅神经障碍及癫痫等症状的缓解有积极作用。

【参考文献】

[1] Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease [J]. N Engl J Med, 2012, 366: 539-551.

[2] 袁松英, 朱德茂, 文秋元, 等. IgG4 相关性硬化性脑膜炎临床及病理特点(附 8 例报告)[J]. 医学临床研究, 2011, 28(12): 2269-2271.

[3] Lin CK, Lai DM. IgG4-related intracranial hypertrophic pachymeningitis with skull hyperostosis: a case report [J]. BMC Surg, 2013, 13: 37.

[4] Kamisaw T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease [J]. J Gastroenterol, 2003, 38(10): 982-984.

[5] Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, et al. The birthday of a new syndrome: IgG4-related disease constitute a clinical entity [J]. Autoimmun Rev, 2010, 9: 591-594.

[6] Chan SK, Cheuk W, Chan KT, et al. IgG4-related sclerosing pachymeningitis: a previously unrecognized form of central nervous system involvement in IgG4-related sclerosing disease [J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(8): 1249-1252.

[7] Takeuchi S, Osada H, Seno S, *et al.* IgG4-related intracranial hypertrophic pachymeningitis: a case report and review of the literature [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2014, 55(5): 300-302.

[8] Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, *et al.* IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment [J]. JAMA Neurol, 2014, 71(6): 785-793.

[9] Wallace ZS, Carrathers MN, Khosroshahi A, *et al.* IgG4-related disease and hypertrophic pachymeningitis [J]. Medicine (Baltimore), 2013, 92(4): 206-216.

[10] Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, *et al.* A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan [J]. J Neural Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(7): 732-739.

[11] Catruthers R, Carruthers M, Della-Torre E. IgG4-related disease and other causes of inflammatory meningeal disease [J]. Semin Neurol, 2014, 34(4): 395-404.

[12] Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, *et al.* IgG4-related disease [J]. Annu Rev Pathol, 2014, 9: 315-347.

[13] Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, *et al.* De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 134 (3): 679-687.

[14] Della-Torre E, Passerini G, Furlan R, *et al.* Cerebrospinal fluid analysis in immunoglobulin IgG4-related hypertrophic pachymeningitis [J]. J Rheumatol, 2013, 40: 1927-1929.

[15] 倪海春, 朴月善, 卢德宏, 等. IgG4 相关特发性肥厚性硬脑膜炎: 一例报告并文献复习[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11(5): 529-533.

[16] Zhu R, He Z, Ren Y, *et al.* Idiopathic hypertrophic craniocervical pachymeningitis [J]. Eur Spine J, 2015, 24(Suppl 4): s633-s635.

[17] Roche JC, Sánchez-Carteyron A, Mincholé E, *et al.* Reply: Idiopathic hypertrophic pachymeningitis mimicking neurosarcoidosis [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2012, 114(6): 825-826.

[18] Kim EH, Kim SH, Cho JM, *et al.* Immunoglobulin IgG4-related hypertrophic pachymeningitis involving cerebral parenchyma [J]. J Neurosurg, 2011, 115(6): 1242-1247.

[19] Lu Z, Tongxi L, Jie L, *et al.* IgG4-related spinal pachymeningitis [J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(6): 1549-1553.

[20] 孙 玮, 董凌莉, 高荣芬, 等. IgG4 相关性疾病[J]. 中华风湿病学杂志, 2012, 16(12): 835-838.

[21] Della-Torre E, Galli L, Franciotta D, *et al.* Diagnostic value of IgG4 Indices in IgG4-related hypertrophic pachymeningitis [J]. J Neuroimmun, 2014, 266(1-2): 82-86.

[22] 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.

[23] 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.

[24] 王育波, 彭 涛, 别 黎, 等. 富于淋巴细胞浆细胞型脑膜瘤临床研究进展[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(17): 1354-1355.

[25] 张安莉, 孙思柏, 丁 敏, 等. 脊索样脑膜瘤 7 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(3): 341-343, 346.

[26] 丁 鑫, 焦彦超, 吕 彦, 等. 原发颅内孤立性 Rosai-Dorfman 病 1 例及文献复习[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(2): 70.

[27] Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, *et al.* Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience [J]. Gut, 2012, 62 (11): 1607-1615.

[28] Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, *et al.* Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP [J]. L Gastroenterol, 2010, 45(5): 471-477.

(2017-03-27 收稿, 2017-06-26 修回)



更正声明

本刊 2017 年第 8 期发表《CRMP2 在大鼠海马神经元中的表达分布及对神经元突起生长的影响》一文(中国临床神经外科杂志, 2017, 22(8): 566-570.)基金项目为: 国家自然科学基金(81372047)。

《中国临床神经外科杂志》编辑部
2017 年 9 月 15 日