

免疫球蛋白 G4 相关性疾病的 PET/CT 应用

张慧玮 赵军

【摘要】 免疫球蛋白 G4(IgG4)相关性疾病是一种以器官肿胀、IgG4 水平升高和 IgG4 阳性淋巴浆细胞的组织浸润为特征的纤维炎症性疾病,该疾病可累及多器官。PET/CT 作为一种全身检查现已广泛应用于临床,特别是在以淋巴瘤为代表的累及多部位、多器官疾病的应用中已经取得了成功的经验。又因 IgG4 相关性疾病具有系统性疾病的特点, PET/CT 在该疾病中可能具有广阔的应用前景。

【关键词】 免疫球蛋白 G; 免疫球蛋白 G4 相关性疾病; 自身免疫性胰腺炎; 正电子发射断层显像术

The application of PET/CT in immunoglobulin G4-related disease ZHANG Hui-wei, ZHAO Jun.

PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China

Corresponding author: ZHAO Jun, Email: petcenter@126.com

【Abstract】 Immunoglobulin G4 (IgG4)-related disease is a kind of new systemic entity characterized by mass-forming lesions in various organs that consist of lymphoplasmacytic infiltrates and fibrosclerosis with numerous IgG4-positive plasma cells. PET/CT has been widely used in clinical as a whole body examination that earned plenty of successful experience, especially in multiple locations and organs cancer such as lymphoma. PET/CT also has a potential application in IgG4-related diseases as its feature of systemic.

【Key words】 Immunoglobulin G; Immunoglobulin G4-related disease; Autoimmune pancreatitis; Positron-emission tomography

血清免疫球蛋白 G4 相关性疾病(immunoglobulin G4-related disease, IgG4-RD) 是最近才被认知的一种以器官肿胀、IgG4 水平升高及 IgG4 阳性淋巴浆细胞的组织浸润为特征的纤维炎症性疾病。由于越来越多的研究证实这类疾病是全身系统性疾病,因此在 2003 年首次引入了“IgG4 系统性疾病”的概念^[1],并将这类疾病总称为 IgG4-RD^[2]。该疾病可累及全身所有器官,并且各个受累器官的组织病理学和免疫组化特征基本一致。其中最早被认识,也是最常见的“自身免疫性胰腺炎”于 2001 年以“IgG4 水平升高的硬化性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)”被最先报道^[3]。

PET/CT 作为一种全身检查现已广泛应用于临床,尤其在以淋巴瘤为代表的累及多部位、多器官疾病的应用中已经取得了成功的经验。又因 IgG4-RD 具有系统性疾病的特点, PET/CT 在该疾病的分

期、引导活检及疗效监控等方面可能具有广阔的应用前景。本文就近年来 PET/CT 在 IgG4-RD 中的应用进行综述。

1 IgG4-RD 概述及病理特征

IgG4-RD 是一种纤维炎症性疾病,其具有以下特点:器官呈肿瘤样肿大;淋巴浆细胞性浸润,并且 IgG4 阳性浆细胞增多;呈席纹状硬化;大部分患者血清 IgG4 水平显著升高(>1350 mg/L);在未出现组织纤维化时,使用糖皮质激素治疗反应良好。IgG4-RD 的诊断必须依赖特征性的组织病理学发现,而且还要由组织免疫染色确诊。每例患者都应该详细结合临床病理相关情况才能作出最后诊断。继在胰腺中首先发现 IgG4-RD 后,如今已发现该疾病可累及各个系统的器官,如胆道系统、腮腺、眼眶组织(泪腺、眼外肌及眼球后间隙)、肾脏、肺脏、淋巴结、脑膜、主动脉、乳腺、前列腺、甲状腺、心包及皮肤。

虽然以“IgG4”命名该疾病,强调了 IgG4 阳

性浆细胞在病变器官组织中浸润的独特性。然而, 研究显示, 血清 IgG4 水平升高无论作为反映疾病活动状态的指标来诊断 IgG4-RD, 还是作为测量治疗反应的指标都是不可靠的^[4]。活检证实, 约 20%~40% 的 IgG4-RD 患者治疗前的血清 IgG4 水平为正常, 而且在健康对照组及疾病对照组中, 均有不同比例(3%~7%) 的受试者出现血清 IgG4 水平升高, 但是在这些情况下通常血清 IgG4 水平不会超过正常上限的 2 倍^[4]。

目前, IgG4-RD 的诊断需要结合临床、实验室检查、影像学和组织学特征。近年来诊断该病的标准已经过多次修订, 而不同国家采用的标准亦有所不同, 如 AIP 的诊断, 主要有亚洲诊断标准(日本-韩国共同标准)^[5]以及 Mayo 临床中心临床诊断标准(HISOR 标准)^[6]。其中, 影像学检查结果也是一个重要的指标。比如在 HISOR 标准中, 胰腺的影像学表现为: ①典型表现: CT 或 MRI 显示胰腺弥漫性增大伴有延时的“边缘”强化, 主胰管呈弥漫性不规则狭窄; ②不典型表现: 局灶性胰腺肿块或增大, 节段性胰管狭窄、胰腺萎缩、胰腺钙化或胰腺炎。除了 CT、MRI 等表现外, 常规超声、超声内镜、高机械指数超声造影等技术也为诊断 IgG4-RD 提供了多样的影像学诊断信息。

2 PET/CT 在 IgG4-RD 中的临床应用价值

2.1 诊断

IgG4-RD 在不同器官或组织中有不同的表现形式, 患者的某些病灶有独特的表现, 比如在 AIP 中有胰腺弥漫性或局灶性肿大。患者的每个病灶并非全都拥有 IgG4-RD 的特异病征性表现, 但是把这些表现结合起来就可以提示该疾病。PET/CT 可以为该疾病的分布提供重要而全面的信息, 是发现 IgG4-RD 患者系统性病变的有力工具。Nakajo 等^[7]曾报道, 6 例 AIP 患者通过 PET/CT 检查都发现了胰腺病灶 ¹⁸F-FDG 代谢显著增高, 其中 5 例患者还同时发现了胰腺外的 ¹⁸F-FDG 代谢异常增高灶。即使采用双时相显像, 胰腺病灶的最大 SUV 在早期显像和延迟显像中都很难鉴别胰腺癌及炎症^[8], 通过 PET/CT 获得的疾病分布情况也许能提供鉴别 AIP 和胰腺癌的重要信息。而且在 AIP 中常常比在胰腺癌中更易出现多发胰腺病灶, 甚至肺门淋巴结也更常见。只有在 AIP 患者中才能发现伴随的泪

腺、腮腺、胆道系统、腹膜后及前列腺 ¹⁸F-FDG 代谢异常增高^[8]。因此, 这些间接征象也许可以帮助诊断。

¹⁸F-FDG PET/CT 还可以为临床提供适当的活检部位, 病灶部位对 ¹⁸F-FDG 的摄取情况可以反映疾病的活动程度, 并且可以及时发现浅表部位的病变, 避免深部组织活检造成的创伤, 进而将侵袭性活检的伤害降至最低。

PET 的优势还体现在以下两点: 首先, 由于 IgG4-RD 具有对糖皮质激素治疗敏感的特性, 因此在某些累及多器官且病情危重的患者中, 采用诊断性激素治疗, 利用 ¹⁸F-FDG PET 观察疗效, 如果患者出现好转则可以帮助快速诊断; 其次, 对因各种原因不能进行增强 CT 的 IgG4-RD 患者, PET 可作为优先选择的影像学检查方法。Saeki 等^[9]研究报告, 由于 IgG4 相关的小管间质性肾炎导致急性肾衰的患者不能进行增强 CT 检查, 此时 ¹⁸F-FDG PET/CT 可在激素治疗前后显示肾功能的快速恢复情况。在因哮喘而不能进行增强 CT 检查的患者中同样适用^[10]。

2.2 鉴别诊断

IgG4-RD 与其他自身免疫性疾病或淋巴增生性疾病(比如特发性浆细胞淋巴结肿大)的鉴别非常重要。IgG4 相关性的淋巴结病有不典型的淋巴浆细胞和免疫球蛋白增生, 这些组织学特征常常与恶性淋巴瘤混淆, 特别是血管免疫母细胞型 T 细胞淋巴瘤。最关键的是与淋巴瘤在影像学及组织学上的鉴别诊断。目前, PET/CT 在 IgG4-RD 中的鉴别诊断的价值有限, 在与淋巴瘤的鉴别诊断中, PET/CT 的作用在于从病灶的分布上帮助鉴别, 但其作用也很有限, 最主要的作用还是为活检提供依据。

在 IgG4-RD 的随访期间, 由 PET/CT 发现淋巴瘤已经被报道。在一项包括 111 例 IgG4-RD 患者的研究中, 随访发现, 有 3 例患者在诊断为 IgG4-RD 后 3~5 年患了非霍奇金淋巴瘤。但是, IgG4-RD 会增加患淋巴瘤的风险这一假设还要经进一步的研究来证明^[11]。如果这个假设被证实, 那么对于 IgG4-RD 患者进行长期 PET/CT 随访, 通过图像鉴别疾病性质的改变也将成为新的研究课题。

2.3 疗效监控

IgG4-RD 患者经糖皮质激素初始治疗 2~4 周后, 根据临床表现、生化指标及影像学表现等情况

可以进行逐渐减量,但维持量至少持续3年^[12]。采用影像学方法来进行疗效监控仍然处在探索阶段,¹⁸F-FDG PET/CT可能是潜在的有效的影像学技术。SUV作为半定量指标可评估炎症性疾病的活动程度。Matsubayashi等^[13]对11例AIP患者在激素治疗前后分别进行PET研究发现,几乎所有病变系统的¹⁸F-FDG摄取均下降,胰腺病灶最大SUV的平均值从5.12降至2.69,同时血清IgG4水平及IgG水平均下降。然而,AIP患者常伴发糖尿病,导致高血糖,从而影响SUV,而这一点常被低估。使用激素治疗期间进行¹⁸F-FDG PET/CT可能会高估了患者对激素的治疗反应。目前还没有前瞻性研究比较¹⁸F-FDG PET/CT与其他影像学技术对症状评估的优劣。因此,虽然有报道称¹⁸F-FDG PET/CT在激素治疗随访过程中具有潜在的价值,但是对于它的应用仍然没有达成共识。激素治疗后的¹⁸F-FDG PET/CT最佳显像时间也仍然不清楚。

¹⁸F-FDG PET/CT的另一个优势是它可能比其他影像学技术能更早地发现IgG4-RD的复发。Kamisawa等^[12]报道,AIP的复发率为10%~53%,常伴有血清IgG4水平或IgG水平、免疫复合物等指标的反复。目前,CT、MRI和超声均以形态学的增大来判断该疾病的复发。然而IgG4-RD的一个特点是在原发病灶以外的全身任何部位复发,有些病灶通过传统影像学很难发现。¹⁸F-FDG PET/CT作为全身显像工具,有助于探测这些意外的复发病灶。另一方面,应当指出,目前还没有关于IgG4-RD的PET/CT检查监控的最理想时间或最佳频率的共识。

3 展望

我们讨论了怎样将¹⁸F-FDG PET/CT应用于IgG4-RD的临床评估。然而,对于IgG4-RD本身我们还知之甚少,其定义及概念不完全一致。IgG4-RD的发病机制和病理生理仍然不明。还需要强调的是目前还没有诊断IgG4-RD的特异性方法。而且,大多数的研究为针对症状的回顾性研究,可能没有观察到疾病全部。比如,Mikulicz病^[14](主要特征为泪腺、腮腺、颌下腺自发性、双侧对称性、无痛性肿大,近年研究发现其伴有血清IgG4升高及IgG4阳性浆液性细胞浸润)患者几乎不进行腹部影像学的检查,AIP患者通常也不进行头颈部影像学检查。虽然¹⁸F-FDG PET/CT只是IgG4-RD诊断过

程中的一部分,但是PET/CT的优势在于其提供了全身显像和半定量值。有少量研究报道了¹⁸F-FDG PET/CT在Mikulicz病患者中的应用,其可能有协助放射影像学提供IgG4-RD更多详细信息的潜力^[15]。另外,¹⁸F-FDG PET/CT在患者管理和成本效益方面的作用仍然不清。患者的放射暴露需要进行改进。在非肿瘤性疾病中进行反复评估检查,造成的相对较高的放射剂量可能会阻碍¹⁸F-FDG PET/CT的应用。因此,迫切需要设计好的前瞻性研究来准确提供最理想的¹⁸F-FDG PET/CT检查流程。

除了¹⁸F-FDG,更多在免疫活动中特异性摄取的新PET显像剂有望应用于IgG4-RD。¹⁸F-fluororabinofuranosyl cytosine(FAC)是脱氧核糖核苷酸补救合成途径中的一种新型PET探针,是¹⁸F标记的2'-脱氧胞苷的类似物。据报道,在抗肿瘤免疫的小鼠模型中,FAC可以使淋巴器官显像以及对局部免疫反应敏感^[16]。

参 考 文 献

- [1] Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(12): 2811-2812.
- [2] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease(IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*, 2012, 22(1): 1-14.
- [3] Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*, 2001, 344(10): 732-738.
- [4] Ebbo M, Grados A, Bernit E, et al. Pathologies Associated with Serum IgG4 Elevation[J/OL]. *Int J Rheumatol*, 2012[2012-08-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22966232>.
- [5] Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*, 2010, 45(3): 249-265.
- [6] Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(8): 1010-1016; quiz 1934.
- [7] Nakajo M, Jinnouchi S, Fukukura Y, et al. The efficacy of whole-body FDG-PET or PET/CT for autoimmune pancreatitis and associated extrapancreatic autoimmune lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(12): 2088-2095.
- [8] Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H, et al. Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Gastroenterol*, 2008, 43(2): 144-151.

(下转第313页)